Colección Memorias de los Congresos de la Sociedad Química de México

2023

Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2023:

"La Química: de México para el Mundo"

2 al 6 de octubre de 2023

Modalidad Híbrida

San Luis Potosí, San Luis Potosí, México

SOCIEDAD QUÍMICA
DE MÉXICO, A.C.
"La química nos une"

Sociedad Química de México, A.C
Ciudad de México
Publicación anual

ISSN 2448-914X
Versión digital
www.sqm.org.mx

SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO, A.C.
"La química nos une"

UASLP
Universidad Autónoma de San Luis Potosí

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

CONAHCYT
CONSEJO NACIONAL DE HUMANIDADES CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS

Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2023

Del 2 al 6 de octubre del 2023

"La Química: de México para el Mundo"

CENTENARIO DE LA AUTONOMÍA 2023

www.sqm.org.mx | congresos@sqm.org.mx

"La química nos une"

145 ANIVERSARIO FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO, A.C.
"La química nos une"

UASLP
Universidad Autónoma de San Luis Potosí

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

CONAHCYT
CONSEJO NACIONAL DE HUMANIDADES CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS

Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2023

Del 2 al 6 de octubre del 2023

"La Química: de México para el Mundo"

PROGRAMA DE ACTIVIDADES

CENTENARIO DE LA AUTONOMÍA 2023

Congreso Internacional de la
Sociedad Química de México 2023
Del 2 al 6 de octubre del 2023
"La Química de México para el Mundo"

Créditos

Presidente de la Sociedad Química de México, A.C.
Dr. Gabriel Eduardo Cuevas González Bravo

Presidente Nacional electo y Presidente de Congresos
Dr. David Quintanar Guerrero

Rector de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Dr. Alejandro Javier Zermeño Guerra

Directora de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí
Dra. Alma Gabriela Palestino Escobedo

Presidenta del Comité Organizador Local del CISQM2023
Dra. Denisse Atenea de Loera Carrera

Coordinador del CISQM2023
Dr. Alfonso Ramón García Márquez

Comité Organizador Local
Alma Gabriela Palestino Escobedo
Denisse Atenea de Loera Carrera
Gabriela Navarro Tovar
Lluvia Itzel López López
Perla del Carmen Niño Moreno
Laura Angélica Hernández Alvarado
Edgar Alejandro Turrubiartes Martínez
Aide del Carmen Cruces Ríos
Enrique Trejo Santana
Juana Alvarado Rodríguez

Congreso Internacional de la
Sociedad Química de México 2023
Del 2 al 6 de octubre del 2023
"La Química: de México para el Mundo"

Juan Ismael Padrón Paez
Héctor Reynoso Ponce
Laura Alejandra García Galindo
Aida Jimena Velarde Salcedo
Lilia Esther Landín Rodríguez
Francisca Johana Aguilar Costilla
Silvia Elena Loredo Carrillo
Yolanda Terán Figueroa
Rodolfo González Chávez

Comité Organizador, Sociedad Química de México, A.C.

Alfonso Ramón García Márquez
Annia Galano Jiménez
Delia Quintana Zavala
Eduardo González Zamora
Gabriel Eduardo Cuevas González Bravo
José Antonio Valencia Bravo
Marcela Castillo Figa
María Olivia Noguez Córdova
Rosa Luisa Santillán Baca
Wendy Fanny Brito Loeza

Comisión de Investigación

Dr. Alfonso Ramón García Márquez
Dr. David Quintanar Guerrero
Dr. Eduardo González Zamora
Dr. Gabriel Eduardo Cuevas González Bravo
Dra. Annia Galano Jiménez
Dra. Delia Quintana Zavala
Dra. María del Rocío Redón de la Fuente
Dra. María Olivia Noguez Córdova
Dra. Mariana Ortiz Reynoso
Dra. Rosa Luisa Santillán Baca
M. en C. Wendy Fanny Brito Loeza

Comisión de Tecnología Desarrollo Tecnológico

Dr. David Quintanar Guerrero
Dr. Gabriel Eduardo Cuevas González Bravo
Dra. Delia Quintana Zavala
I.Q. José Antonio Valencia Bravo
M. en C. Marcela Castillo Figa
M. en C. Wendy Fanny Brito Loeza

Comité Científico Evaluador

Dr. Alberto Vela
Dr. Alejandro Islas Jacome
Dr. Alejandro Cordero Vargas
Dr. Alfonso Ramón García Márquez
Dra. Alicia Grajales Lagunes
M. en I. Ana Luisa Alarcón Jiménez
Dr. Antonio Martínez Richa
Dra. Araceli Peña
Dr. Benjamín Velasco Bejarano
Dr. Carlos Jesús Cortés García
Dra. Clarisa Villegas Gómez
Dra. Clelia De la Peña Seaman
Dra. Delia Quintana Zavala
PhD. Eduardo González-Zamora
Dr. Eduardo Bárzana García
Dr. Erik Beristain Montiel
Dr. Fernando León Cedeño
Dr. Fernando Cortés Guzmán
Dr. Francisco Guillermo Mendoza Hoffmann
Dr. Francisco Javier Garfias Vásquez
Dr. Gabriel Eduardo Cuevas González Bravo
Dr Gonzalo Joaquín Mena Rejón
Dr. Gumersindo Mirón López
Dr. Gustavo Adolfo Zelada Guillén
M.C. Héctor Reynoso Ponce
Dr. Israel Razo Soto
Dra. Itzel Guerrero Ríos
Dr. J. Francisco Gómez García
Dr. en C. J. Jesús Hernández Trujillo
Dr. Jannú Ricardo Casanova Moreno
Dr. Jesús Armando Luján Montelongo
Ph.D. Jonathan Román Valdez Camacho
Dr. Jorge Martín del Campo Ramírez
Dr. José Norberto Farfán García
Dr. Juan Arturo Mendoza Nieto
Dra. Larissa Alexandrova
Dra. Lluvia Itzel López López
Dr. Luis Gerardo Zepeda Vallejo
Dr. Luis Manuel Peña Rodríguez
Dra. Ma. Catalina Alfaro de la Torre
Dr Manuel Gutiérrez Aguilar
Dr. Marcos Hernández Rodríguez
Maestra en Ciencias de Alimentos
María de los Ángeles Valdivia López
Dr. María del Jesús Rosales Hoz
Dra. María del Pilar Cañizares Macías
Dra.en C.Q.B. María Dolores Hernández Navarro

Dr. Mariano Sánchez Castellanos
Dra. Martha Magdalena Flores Leonar
Dra. Martha Verónica Escárcega Bobadilla
PhD, Dr. Sci. Mikhail Zolotukhin
Dr. Miquel Gimen Seco
Dra. Paola Gómez-Tagle
Dr. Pedro Roquero Tejeda
Dr. Ricardo Corona Sánchez
Dr. Ricardo A. Peralta Avila
Dr. Rolando David Cáceres Castillo
Dra. Rosa Luisa Santillan Baca
Dr. Rubén Marrero Carballo
Dr. Sergio Rubén Peraza Sánchez
Dr. Sergio Santiago Rozenel Domenella
Dr. Silvia Elena Castillo Blum
Dra. Sofia Moran Ramos
Dr. Víctor Manuel Loyola Vargas
Dra. Violeta Mugica Álvarez
M. en C. Wendy Fanny Brito Loeza
M.M.I.M. Xóchitl González Galván

Expertos/Conferencistas

Dra. Rachel Mata Essayag
Dr. Cecilio Álvarez Toledano
Dr. Joaquín Tamariz Mascarúa
Dr. Alberto Vela Amieva
Dr. Alberto Rojas Hernández
Dra. Elisa Leyva Ramos
Dr. Ignacio González Martínez
Dr. José Alberto Rivera Chávez
Dr. Francisco Elihú Bautista Redonda
Dr. José Antonio Guerrero Analco
Dr. Mario Alberto Figueroa Saldívar
Dra. Veronica Salazar Pereda
Dr. Miguel Ángel Vázquez Guevara
Dr. José Guadalupe López Cortés
Dr. María del Carmen Ortega Alfaro
Dr. Fernando Sartillo Piscil
Dr. Alejandro Cordero Vargas
Dr. Luis Demetrio Miranda
Dr. Jesús Armando Luján Montelongo
Prof. Sam B. Trickey
Prof. José Luis Gázquez Mateos
Prof. Alejandro Toro Labbé
Dra. María del Pilar Cañizares Macías
Dr. Manuel Eduardo Palomar Pardavé
Dr. Ricardo Navarro Mendoza
Dr. Julio Arturo Soto Guerrero
Dr. Luis Chacón García
Dr. Juan Carlos Fierro González
Dr. Juan Faustino Aguilera Granja
Dr. Francisco Méndez Ruiz
Dr. Carlos Eduardo Frontana Vázquez
Dr. Roel Cruz Gaona
Dr. Víctor Sánchez Vázquez
Dra. María José Dávila Rodríguez
Ing. Alfonso Hernández Ordoñez
MSC. Lucero Mendez Mancilla
Dra. Susana Edith Medellín Garibay
Dra. Ruth Elena Soria Guerra
Dr. Cresencio Rod´riguez Flores
Dra Karla Ramírez-Gualito
Ing. Fernando Hilerio
M. en C. Edgar Vázquez

Moderadores

Dr. Alberto Rojas Hernández
Dr. Alberto Vela Amieva
Dr. Alfonso Ramón García Márquez
Dr. Cecilio Álvarez y Toledano
Dr. Edgar Alejandro Turrubiartes Martínez
Dr. Eduardo González Zamora
Dr. Gabriel Eduardo Cuevas González Bravo
Dr. Juan Ismael Padrón Páez
Dr. Rodolfo González Chávez
Dra. Aida Jimena Velarde Salcedo
Dra. Annia Galano Jiménez
Dra. Denisse Atenea de Loera Carrera
Dra. Laura Angélica Hernández Alvarado
Dra. Ma. Catalina Alfaro de la Torre
Dra. Silvia Elena Loredo Carrillo
M. C. Aide del Carmen Cruces Ríos
M. C. Francisca Johana Aguilar Costilla
MMIM. Xóchitl González Galván
Quím. Enrique Trejo Santana

Administración, Logística, Planeación, Soporte Técnico, Difusión, Publicación

Adriana Vázquez Aguirre
Alejandro Nava Sierra
Mauricio Vargas Hernández

Ejecución

Adriana Vázquez Aguirre
Alejandro Nava Sierra
Estefanie Luz Ramírez Cruz
Lizbeth Méndez Martínez
Mauricio Vargas Hernández

Diseño

Alejandro Nava Sierra
Adriana Vázquez Aguirre

Maquetación Programa CISQM2023

Adriana Vázquez Aguirre

Maquetación y elaboración de la Colección de Memorias del CISQM2023

Alejandro Nava Sierra

Sedes

- **2 de octubre (Conferencias de Sponsors)**

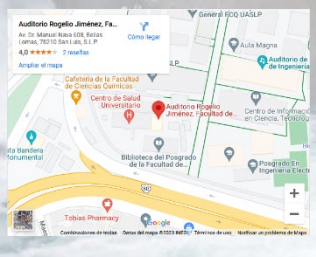
En línea

GoTo

- **2 de octubre (Inauguración y Brindis)**

Auditorio Q.I. Rogelio Jiménez, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí

Dirección



Av. Dr. Manuel Nava 608, Bellas Lomas, 78210 San Luis, S.L.P.

- **3-6 de octubre (Sesiones de Conferencias y Carteles Estudiantiles)**

Centro Cultural Universitario Bicentenario

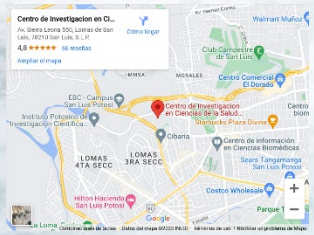
Dirección

Sierra Leona 550, esquina con Camino a la Presa. Colonia Lomas Segunda Sección C.P. 78210.

- **5 de octubre. SESION DE CARTELES PROFESIONALES**

Centro de investigación en Ciencias de la Salud y Biomedicina CICSaB

Dirección



Av. Sierra Leona 550, Lomas de San Luis, 78210 San Luis, S.L.P.

Congreso Internacional de la
Sociedad Química de México 2023
Del 2 al 6 de octubre del 2023
"La Química: de México para el Mundo"

Sedes Formato Virtual

- **2-6 de octubre**

En línea

GoTo

Categorías de participación

Los interesados podrán asistir al congreso en dos categorías:

1. **Ponente:** Personas que participan en las actividades del congreso de manera presencial o virtual y que presentan uno o más trabajos en modalidad presentación oral y/o cartel (solo presencial).
2. **Asistente:** Personas que participan en las actividades del congreso, que no presentan trabajo

Tipos de contribución

- **Presentación Oral:** Se proporciona un espacio para que, en 12 minutos, el(la) expositor(a) presenten los detalles del trabajo sometido al congreso (trabajo de investigación, protocolos, revisiones, experiencias, etc). Se darán 3 minutos para resolución de preguntas de la audiencia. Se pueden utilizar herramientas en línea, PPT, PDF, etc. Participación virtual o presencial.
- **Carteles (Estudiantil y/o Profesional):** Se proporciona un espacio destinado para la presentación de los carteles en modalidad presencial, el(la) expositor(a) presenten los detalles del trabajo sometido al congreso.

Áreas químicas

- **Bioquímica- BIOQ**
- **Biotecnología- BTEC**
- **Catálisis- CATL**
- **Electroquímica- ELEQ**
- **Fisicoquímica- FISQ**
- **Química Ambiental- QAMB**
- **Química Analítica – QANA**
- **Química Bioinorgánica- QBIN**
- **Química de Alimentos- QALI**
- **Química de Coloides y Superficies- QCYS**
- **Química de Materiales- QMAT**
- **Química de Polímeros- QPOL**
- **Química de Productos Naturales- QPNT**
- **Química Inorgánica- QINO**
- **Química Medicinal- QMED**
- **Química Metalúrgica- QMET**
- **Química Nuclear- QNUC**
- **Química Orgánica- QORG**
- **Química Organometálica- QOME**
- **Química Supramolecular- QSM**
- **Química Sustentable / Verde- QSUS**
- **Química Teórica y Computacional- QTyC**

Recomendaciones

Asistentes en general:

- Las constancias de asistencia al congreso constancias de conferencias de Sponsors y constancias de presentación de trabajos se entregarán vía correo electrónico después de verificada su participación efectiva en el congreso, 15 días después de finalizado el congreso.
- Manténgase pendiente de su correo electrónico en caso de nuevas comunicaciones por parte del Comité del Congreso.
- El programa de actividades es el mismo tanto para asistentes virtuales como presenciales, excepto las sesiones de carteles que no podrán ser transmitidas en línea.

Congresistas Virtuales:

- Recibirán sus accesos de manera automática 1 día y 1 hora antes de la realización de las actividades.
- Tanto la sala virtual como la presencial estarán enlazadas en tiempo real.
- Se recomienda utilizar internet alámbrico con buen ancho de banda para una mejor experiencia.
- Los enlaces son personales, en caso de que se detecte duplicidad de conexiones se expulsará del sistema una conexión.
- Puede realizar sus preguntas y comentarios a través de la ventana del chat.
- Si tiene alguna dificultad contacte de inmediato al correo congresos@sqm.org.mx

Congresistas presenciales:

- No olvide portar todo el tiempo su identificador (gafete o brazalete) para poder acceder a las salas.
- Conserve su sana distancia.
- Si tiene alguna dificultad contacte con el personal del staff o diríjase directamente al área de registro.

Disfrute el Congreso

Descargo de responsabilidades:

La Sociedad Química de México, A.C. (SQM), emplea los términos alumnos, jóvenes, académicos, etc., aludiendo a ambos géneros con la finalidad de facilitar la lectura; sin embargo, este criterio editorial no determina el compromiso que la SQM asume para consolidar la equidad de género.

Los autores son los únicos responsables del material que utilizan en sus respectivos trabajos, debiendo respetar siempre los derechos de autor de terceras personas. Ante cualquier queja sobre los mismos, la SQM procederá al retiro de los textos.

Los trabajos aquí presentados han sido publicados tal y como fueron autorizados por sus respectivos autores.

SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO, A.C.
"La química nos une"

UASLP
Universidad Autónoma de San Luis Potosí

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

CONAHCYT
CONSEJO NACIONAL DE HUMANIDADES CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS

Congreso Internacional de la
Sociedad Química de México 2023
Del 2 al 6 de octubre del 2023
"La Química: de México para el Mundo"

ÍNDICE

CENTENARIO DE LA AUTONOMÍA 2023

www.sqm.org.mx | congresos@sqm.org.mx

"La química nos une"

145 ANIVERSARIO FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Congreso Internacional de la
Sociedad Química de México 2023
Del 2 al 6 de octubre del 2023
"La Química: de México para el Mundo"

ÍNDICE

Sedes	6
En línea	6
Centro Cultural Universitario Bicentenario	7
Sedes Formato Virtual	8
En línea	8
Categorías de participación	9
Tipos de contribución	9
Áreas químicas	9
PLANO	32
ZONA DE SPONSORS Y	32
ÁREA DE CARTELES ESTUDIANTILES	32
ZONA DE SPONSORS.	33
CONFERENCIA DE SPONSOR 1	42
¿REINVENTANDO LA RUEDA? IDENTIFICA ESPACIOS DE INNOVACIÓN A PARTIR DE BÚSQUEDAS DE LITERATURA E INFORMACIÓN EFECTIVAS.	42
CONFERENCIA DE SPONSOR 2	43
ANÁLISIS MODERNOS PARA METALES Y NO METALES.	43
CONFERENCIA DE SPONSOR 4	48
POSGRADOS DE LA FCQ-UASLP	48
CONFERENCIA DE SPONSOR 6	51
APLICACIONES DE ESPECTROMETRÍA DE MASAS Y NMR A PROBLEMAS COMUNES.	51
CONFERENCIA DE SPONSOR 7	52
DIKEVI CHIMIE SOLUCIONES INTEGRALES ANALÍTICAS EN MÉXICO.	52
CONFERENCIA DE SPONSOR 8	53
DE LÍQUIDO A POLVO, FORMULACIÓN DE MICROCÁPSULAS CON MINI SPRAY DRYER.	53

CONFERENCIA DE SPONSOR 9 54

LA ESPECTROMETRÍA DE MASA EXACTA APLICADA A TÉCNICAS DE SEPARACIÓN PARA IDENTIFICAR Y CARACTERIZAR COMPUESTOS. 54

CONFERENCIA PLENARIA 55

PROSPECCIÓN BIOLÓGICA DEL GÉNERO FÚNGICO *Malbranchea* 55

SIMPOSIO 59

PRODUCTOS NATURALES 59

Estudio químico-biológico de productos naturales de origen fúngico con potencial aplicación en medicina: Un enfoque interdisciplinario 60

Descubrimiento de terpenoides de plantas con distribución en las zonas áridas mexicanas 62

Productos naturales de origen vegetal y microbiano, como alternativas potenciales para el control de complejos ambrosiales plaga 64

METABOLÓMICA DE PRODUCTOS NATURALES: RETOS Y OPORTUNIDADES 71

CONFERENCIA PLENARIA 72

HIDROXIMETILIDENINDANONAS: COORDINACIÓN Y APLICACIONES EN QUÍMICA MEDICINAL Y CIENCIA DE MATERIALES 72

SIMPOSIO 74

QUÍMICA INORGÁNICA 74

Tópicos de mecanismos de reacción de complejos de iridio frente a Sustratos Orgánicos mediante la agrupación $Tp^{Me2}Ir$ 76

Ligantes privilegiados para aprovechar Etileno, CO y CO_2 80

Estrategias de síntesis orientada a la diversidad para la obtención de heterociclos usando complejos de (η^4-vinilcetena)-$Fe(CO)_3$ 83

CONFERENCIA PLENARIA 85

DISEÑO SINTÉTICO DE AZA-HETEROCICLOS COMO BLOQUES DE CONSTRUCCIÓN 85

SIMPOSIO 87

SINTESÍS ORGÁNICA 87

20 Años en la Síntesis Total Estereoselectivas de la Cefalosporolidas E y F 88

Síntesis de compuestos dicarbonílicos, dihidrofuranos y yodoactonas mediante procesos fotocatalíticos mediados por Ru^{2+} 90

Radicales libres en la construcción y/o funcionalización de indoles y pirroles 92

Avances en síntesis con un enfoque sustentable: Metodologías sin metales para el acceso a nitrilos, isonitrilos, y procesos reductivos 94

CONFERENCIA PLENARIA 95

DFT AND ML APPROACHES TO THE DESCRIPTION OF THE CONFORMATIONAL ORDERING OF AMINO ACIDS 95

SIMPOSIO 97

QUÍMICA TEÓRICA 97

Predictive, High-throughput Computation of Spin-Crossover 98

Frontier orbitals and chemical reactivity in density functional theory. 102

On the Representability of Chemical Reactions 104

CONFERENCIA PLENARIA 105

PROPUESTAS Y LOGROS DEL ÁREA DE QUÍMICA ANALÍTICA DE LA UAM-IZTAPALAPA PARA EL MUNDO. 105

SIMPOSIO 108

QUÍMICA ANALÍTICA 108

¿Son confiables los resultados de los dispositivos microfluídicos? 109

Desarrollo de sistemas supramoleculares y nanoestructurados para la 113

cuantificación electroquímica de dopamina en medio acuso. 113

Influencia de la Especiación en la Extracción de Iones Metálicos con Quitosano 117

La ciencia analítica para la creación de soluciones en un contexto industrial 119

CONFERENCIA PLENARIA 120

FOTOQUÍMICA, FOTOFÍSICA Y FOTOCATÁLISIS DE COMPUESTOS ORGÁNICOS. ASPECTOS BÁSICOS Y APLICACIONES EN QUÍMICA, BIOLOGÍA, INDUSTRIA Y MEDICINA. 120

SIMPOSIO 126

FISICOQUÍMICA 126

Interruptores moleculares: (heteroaril)quinonas 127

Coexistencia de rutas de reacción en la metanación de CO_2 catalizada por metales soportados 130

Adsorption of Selected Molecules on $(TiO_2)20$ Nano-Clusters: 132

A Density-Functional-Theory Study 132

CONFERENCIA PLENARIA 134

LA ELECTROQUÍMICA: UNA CIENCIA IDÓNEA PARA ESTUDIAR LA REACTIVIDAD DE ESPECIES QUÍMICAS, PARA EL DESARROLLO DE NUEVOS MATERIALES Y PROCESOS. 134

SIMPOSIO 136

ELECTROQUÍMICA 136

¿Qué podemos aprender de la química a través de la electroquímica? Una carta de amor a la Electroquímica Molecular 138

Mecanismo y cinética de nucleación y crecimiento potenciostático de nanopartículas de paladio sobre carbono vítreo, a partir de iones Pd(II) disueltos en disolventes eutécticos profundos, y su actividad másicas en las reacciones de oxidación de ácido fórmico, metanol y etanol. 141

Antecedentes y perspectivas del estudio electroquímico de minerales en México. 144

La fusión entre la bioingeniería y la electroquímica, una 146

"nueva" disciplina enfocada al mejoramiento de bioprocesos. 146

PROGRAMACIÓN DE TRABAJOS 148

PRESENTACIONES ORALES 148

SESIÓN 1A 148

PROGRAMACIÓN DE TRABAJOS 149

PRESENTACIONES ORALES 149

SESIÓN 1B 149

PROGRAMACIÓN DE TRABAJOS 150

Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2023
Del 2 al 6 de octubre del 2023
"La Química: de México para el Mundo"

PRESENTACIONES ORALES	150
SESIÓN 2A	150
PROGRAMACIÓN DE TRABAJOS	151
PRESENTACIONES ORALES	151
SESIÓN 2B	151
PROGRAMACIÓN DE TRABAJOS	152
PRESENTACIONES ORALES	152
SESIÓN 3A	152
PROGRAMACIÓN DE TRABAJOS	153
PRESENTACIONES ORALES	153
SESIÓN 3B	153
PROGRAMACIÓN DE TRABAJOS	154
PRESENTACIONES ORALES	154
SESIÓN 4A	154
PROGRAMACIÓN DE TRABAJOS	155
PRESENTACIONES ORALES	155
SESIÓN 4B	155
PROGRAMACIÓN DE TRABAJOS	156
PRESENTACIONES ORALES	156
SESIÓN 5A	156
PROGRAMACIÓN DE TRABAJOS	157
PRESENTACIONES ORALES	157
SESIÓN 5B	157
PROGRAMACIÓN DE TRABAJOS	158
PRESENTACIONES ORALES	158
SESIÓN 6A	158

Congreso Internacional de la
Sociedad Química de México 2023
Del 2 al 6 de octubre del 2023
"La Química: de México para el Mundo"

PROGRAMACIÓN DE TRABAJOS 160

PRESENTACIONES ORALES 160

SESIÓN 6B 160

PROGRAMACIÓN DE TRABAJOS 161

PRESENTACIONES ORALES 161

SESIÓN 7A 161

PROGRAMACIÓN DE TRABAJOS 163

PRESENTACIONES ORALES 163

SESIÓN 7B 163

PROGRAMACIÓN DE TRABAJOS 164

SESIÓN DE CARTELES ESTUDIANTILES MODALIDAD PRESENCIAL 164

Cálculo del ΔC_p de las Proteínas Homólogas *Bst*HPr y *Bs*HPr por Dinámica Molecular 181

Estudio de la termoestabilidad del homodímero de la histona rHMfA de la arquea termófila Methanothermus fervidus por dinámica molecular 187

Un análisis transcriptómico y proteómico revelan nuevas toxinas en el coral de fuego *Millepora alcicornis* 199

Evaluación de la actividad enzimática extracelular de bacterias aisladas de un cenote de la península de Yucatán mediante ensayos en placa de agar 202

Relación regulatoria de los niveles intracelulares del segundo mensajero c-di-AMP con la susceptibilidad o resistencia a diversos tipos de antibióticos 212

Biosensor de célula completa generado en Bacillus subtilis para detección de As en suelo 216

Cribado virtual basado en ligando de Omeprazol y análogos contra la Triosa Fosfato Isomerasa de *Giardia lamblia* 221

Estudio *in vitro* de la combinación de cáscara de limón persa (*Citrus latifolia*) y aceites vegetales en emulsiones modelo a una temperatura de 52.5 °C, sobre *Listeria monocytogenes* 227

Determinación de fenoles totales y efecto de la combinación de cáscara de lima dulce (*Citrus limmeta*) y una temperatura de congelación de –5 °C, sobre *Listeria monocytogenes* 232

Expresión de una proteína recombinante His-FlgK de *Helicobacter pylori* con potencial inmunogénico 238

Hidrólisis química-enzimática de cáscara de semilla de vaina de mezquite 244

(*Prosopis laevigata*) 244

Remoción de Cromo (VI) en Solución Acuosa por la Biomasa de la Gobernadora (*Larrea tridentata*) 250

Remoción de Cromo (VI) en Solución Acuosa por la Biomasa de la Cáscara de Sandía (*Citrulus lanatus*) 255

Evaluación de la Degradación de Diclofenaco Sódico mediante Células Libres e Inmovilizadas de *Trametes Versicolor* 260

Producción de butanol y caproato a partir de celulosa empleando la evolución adaptativa sobre una comunidad fermentativa 264

Glicerol deshidrogenasa GldA de *E. coli* BW25113 muestra una afinidad inesperada hacia los derivados de *cis*-dihidrocatecol 265

Emergencia y desarrollo de la plántula de chile serrano (*Capsicum annuum* L.) aprovechando hidrogeles superabsorbentes de goma arábiga de acacia 270

Diversidad enzimática identificada en bacterias Gram-positivas aisladas de un cenote maya 275

Detección molecular de biocatalizadores tipo prenil transferasa en bacterias marinas de la península de Yucatán 276

Compuestos organometálicos de iridio (I) con ligantes carbeno *N*-heterocíclicos y fosfina fluorada y su actividad catalítica en transferencia de hidrógeno 282

Complejos de medio sándwich de Ru(II) con ligandos triazenuro funcionalizados con *N*-heterociclos y sus propiedades catalíticas en la reducción de nitroarenos 287

Degradación de pet posconsumo empleando catalizadores a base de zinc y níquel obtenidos de hidrotalcitas 293

Evaluación catalítica de solidos a base de CeO_2-ZnNiAl en la degradación de pet-posconsumo vía glicolisis 299

Reactividad de las ramas terminales de dendrímeros PAMAM-NH_2: aminólisis de 4-nitrofenilacetato 304

Genosensor electroquímico para identificar la mutación 876 del gen *APC* 309

Detección de la mutación del gen p53 utilizando un biosensor de ADN electroquímico 314

Electrodegradación del Colorante Amarillo 4GN en una Celda de Flujo con Electrodos de Ti/Pt 319

Cálculo del ΔC_p de las Proteínas Homólogas *Bst*HPr y *Bs*HPr por Dinámica Molecular 321

Transformaciones electroquímicas de la ftálida *Z*-ligustílida para la síntesis de derivados de ftálida y evaluación de actividad biológica 322

Biosensor electroquímico del antineoplásico 5-fluorouracilo a base de grafito de lápiz oxidado y exfoliado; y una aproximación con b-ciclodextrina intercalada para la inmovilización de su receptor 326

Modificación voltamperométrica de una membrana permeable a los cationes con polipirrol, potencialmente a utilizar en la concentración de soluciones de litio: síntesis y caracterización de su selectividad 332

Estudio termoelectroquímico y teórico de los efectos conformacionales del puente de hidrógeno durante la formación de radicales iónicos a partir de nitrocompuestos y quinonas 337

Evaluación electroquímica de la cisteína como inhibidor de corrosión para el acero API 5L X70 inmerso en NaCl 3 % p/v 339

Evaluación catalítica de cúmulos bimetálicos Cu-Ag soportadas en TiO_2 en la oxidación de disoluciones de azul de timol 345

Simulaciones de dinámica molecular para la retención de zinc en agua por el surfactante SB3 − 12 350

Determinación de las entalpías de disolución para sales inorgánicas en medio 351

Determinación experimental de los cambios de entropía en un proceso físico 357

Elaboración de un pan tipo cemita con harinas de trigo y mijo 364

Desarrollo de una formulación para la elaboración de una botana de papa nutritiva y funcional 369

Desarrollo y caracterización de nanopartículas de γ-orizanol como sistemas conservadores naturales 374

Efecto de la humedad relativa de acondicionamiento en las propiedades mecánicas y de barrera de nanopelículas funcionalizadas con β-caroteno 378

Efecto sinérgico en la actividad antioxidante de la mezcla timol-γ-orizanol 384

Moduladores de dianas epigenéticas para el tratamiento y/o prevención de múltiples enfermedades 389

Análisis metabolómico de chile pimiento morrón (*Capsicum annuum L.*): relación entre el color y el perfil químico 394

Análisis de la extracción y teñido de un tinte a partir de la cáscara del fruto del árbol *Juglans sp*. 399

Determinación de la exposición a amoniaco del Personal Ocupacionalmente Expuesto en un ambiente laboral (granja de producción avícola) 400

Resultados preliminares de un método para determinar glifosato y su metabolito AMPA en agua de la región de la presa Endhó 406

Variación de las Especies Carbonáceas de Partículas Finas y Ultrafinas en Ambientes Interiores y Exteriores de la Zona Metropolitana del Valle de México 411

Desarrollo de un método para determinar amoníaco en fase gas por monitores tipo pasivo 416

Desarrollo de recubrimientos fotocatalíticos de TiO_2 421

Obtención de materiales de carbón funcionales a partir de desechos por método hidrotermal 424

Diagnóstico de corrosividad de suelos 429

La asignatura de Sistemas Químicos en Ingeniería como antecedente para el laboratorio de Ingeniería Ambiental I en la Facultad de Ingeniería de la UNAM. Caso de estudio *desarrollo de la práctica Transferencia de Gases: Ley de Henry* 434

Tasa de Emisión de Metano de la Laguna de Oxidación Los Puerquitos de Victoria, Tamaulipas 438

Tratamiento para la remoción de iones metálicos de residuos de un Laboratorio de Química utilizando perlas de quitosana-magnetita 443

Determinación de compuestos orgánicos en $PM_{2.5}$ de la Zona Metropolitana del Valle de Toluca 448

Modificación Superficial de Polietileno (PE) Reciclado Mediante Erosión por Plasma y Aminólisis Química Utilizando como Monómero EtDA para la Inserción de los Grupos Amino 455

Niveles y variación de metales en partículas respirables $PM_{2.5}$ de dos sitios de la Ciudad de México 460

Diagnóstico de fuentes de emisión de compuestos orgánicos en $PM_{2.5}$ en varios sitios de la Zona Metropolitana del Valle de México 466

Desarrollo de una metodología electroquímica para la determinación indirecta de la materia orgánica electroactiva disuelta en agua de mar 472

Propuesta analítica para la determinación de la alcalinidad total (A_T) en cuerpos marinos 478

Cell damage caused by heavy metals deposited in oak trees (Quercus ssp.) 485

Tratamiento de agua sintética compuesta por aditivos tóxicos de la industria de los plásticos (ácido ftálico y dimetil ftalato) por ozono y CeO_2/δ-MnO_2 487

Estudio de los parámetros de operación de un proceso electro-Fenton empleando residuos de $FeSO_4$ de la industria acerera para la remoción de un colorante azul comercial 492

Variación temporal de la presencia de metales asociados a partículas en la Zona Metropolitana de Cuernavaca 494

Determinación de carbonilos en fase gas durante la época 2022 de contingencias ambientales en la Ciudad de México 499

Aprovechamiento de la biomasa de Sargazo para su empleo en la remoción de Cd(II) y Pb(II) del agua 504

Aplicación de aditivos para la mejora de la codigestión anaerobia de biomasa lignocelulosica 506

Remoción de diclofenaco en solución acuosa a través de hidróxidos dobles laminares soportados en carbón activado 511

Estudios de riesgo ecotoxicológico para 71 compuestos orgánicos en sedimentos del río Tula, Estado de México, México 516

Análisis del comportamiento de diversos extractos vegetales con propiedades antioxidantes en la recuperación de la plata metálica contenida en las placas radiográficas 521

Determinación de cobre total en disolución acuosa por dos métodos electroquímicos, como una alternativa a la determinación por espectroscopia de absorción atómica 528

Estudio metabolómico basado en Resonancia Magnética Nuclear de jugo de naranja 535

Determinación de bisfenoles en recibos comerciales expedidos en el estado de Coahuila, por microextracción con disolventes eutécticos naturales y cromatografía líquida 540

Desarrollo de método para la cuantificación específica de isómeros de terpineol en aceite de pino 542

Desarrollo y Validación de un Método Analítico para Cuantificar Compuestos Disruptores Endocrinos Contenidos en Partículas Atmosféricas mediante EAU/CG-dMR 547

Desarrollo de un método para la cuantificación de α-tocoferol en suero de aves de corral por Cromatografía de Líquidos de Ultra Resolución acoplada a un Detector de Arreglo de Diodos (UPLC-PDA) 554

Síntesis de compuestos de organoestaño (IV) derivados de aminoácidos: Contribución al diseño de péptidos conjugados con potencial actividad anticancerígena 561

Amidoxima de zinc como enzima artificial 567

Desarrollo, caracterización y estudio de propiedades ópticas de polímeros de coordinación con metales de transición e iones lantánidos implementados en la mejora de dispositivos de iluminación LED 573

Desarrollo programado de derivados de BTD como bloques de construcción de materiales moleculares 579

Síntesis sonoquímica y caracterización de biocerámicos nanoestructurados. 584

Modificación de quitosano (CS) con ácido fólico (FA) para la preparación de nanoacarreadores de fármacos antincacerígenos 585

Polímeros de impresión molecular para la liberación de antibióticos 590

Síntesis de pigmentos verdes para restauración arqueológica prehispánica 592

Estudio de las transformaciones térmicas en la obtención de vidrios verde, azul y negro y la determinación de la cantidad de sodio 598

Material nanoestructurado de circonio con cobre vía formación de xerogel 604

Aplicación de polímeros de impresión molecular en combinación con derivados de naftoquinonas de actividad antimicrobiana para liberación prolongada 609

Li_2MnO_3: modificación de sus propiedades microestructurales y el efecto en la sorción de CO 610

Síntesis del cristal líquido pyridiletinil-azobenceno y su ensamble con yodoperfluorofenil decanoato e hidroxifenil decanoato vía puente de halógeno e hidrógeno 611

Estudio de hidrotalcitas del tipo NiZnAl y NiMgAl y de los sólidos obtenidos por procesos de calcinación 617

Complejos de rutenio, rodio e iridio con ligantes α-diimina como catalizadores en la hidrogenación de dióxido de carbono y la descomposición de ácido fórmico 622

Síntesis de compuestos orgánicos con propiedades cristal líquido potenciales para su aplicación en la síntesis de perovskitas híbridas bidimensionales 624

Síntesis de óxidos para la obtención de un biovidrio por molienda mecánica y tratamiento térmico 625

Determinación de la capacidad bactericida de derivados de benzofuroxano por la técnica de micro dilución en placa 630

Actividad antidiabética de derivados del ácido glicirretínico: síntesis, estudios *in vitro* e *in vivo* 634

Síntesis y caracterización del complejo de Ru(II)-primaquina, potencial agente antimalárico 640

Pyrazinamide-derived hydrazone outperforms pyrazinamide activity in Mycobacterium tuberculosis DM97: an in vitro and in silico study 641

Diseño de una biblioteca química virtual para la identificación de compuestos multi-objetivo con actividad antidiabética 643

Efecto antiproliferativo y selectivo de timol y carvacrol sobre la línea celular Jurkat y linfocitos humanos 649

Evaluación antimicrobiana del compuesto FQB-9 derivado de quinolonas en *S. aureus* y *K. pneumoniae in vitro* e *in vivo* mediante modelo murino de neumonía 654

Potenciales inhibidores de la enzima Mpro del SARS-CoV-2 identificados por cribado virtual basado en farmacóforo 655

Síntesis de pirazinas, quinoxalinas y su evaluación en *Pseudomonas aeruginosa* 660

Estudio computacional de derivados de amino y tio perezona, como posibles agentes antineoplásicos 664

Cribado virtual de derivados de quinoxalina-1,4-di-*N*-óxido como inhibidores de blancos de *Trypanosoma cruzi* y *Trichomonas vaginalis* 670

Expresión Diferencial del Gen *SKA2* en Corteza Prefrontal de Sujetos Suicidas y Sujetos Control en el Municipio de Durango 672

Caracterización del efecto citotóxico de clorhidratos de naftalenacetamidas en células derivadas de cáncer pulmonar 676

Isoindolinas derivadas de L-α-aminoácidos: Síntesis, caracterización y evaluación de su actividad citotóxica en líneas celulares cancerosas y sanas 681

Estudio de los efectos inhibitorios y apoptóticos de 2,6-dicetopiperazinas derivadas de α-aminoácidos sobre la línea celular de cáncer de mama MDA-MB-231 686

Diseño de una biblioteca química virtual para la identificación de compuestos multi-objetivo con actividad antidiabética 692

Selenocianatos derivados de ácido oleanólico con potencial actividad antiproliferativa 698

Síntesis de compuestos con actividad dual sobre ERβ y GPER con posible efecto antiproliferativo en línea celular de cáncer de mama 700

Evaluación de la actividad antiproliferativa de compuestos medio sándwich de hierro(II) en líneas celulares de cáncer de mama 701

Las modificaciones en la piperazina afectan la actividad antiviral de nucleozina 705

Variabilidad estadística de las microflotaciones en la celda Hallimond 711

Precipitación Selectiva de iones Mn^{2+} de Soluciones Acuosas con Ozono como Oxidante 713

Síntesis y caracterización de nuevos heterociclos de boro derivados de (carboximetil)L-α-aminoácidos 718

Síntesis, estudio estructural y aplicación antibacteriana de carbenos NHC de Ag(I), Au(I) y Pd(II) 722

Complejos de rutenio-areno soportados en ligantes zwitteriónicos tipo MIC-CS_2: síntesis, caracterización y evaluación catalítica 727

Complejos de rutenio, rodio e iridio con ligantes α-diimina como catalizadores en la hidrogenación de dióxido de carbono y la descomposición de ácido fórmico 730

Síntesis de derivados de naftoquinonas con diferentes aminoácidos y ácidos aminobenzoicos, por microondas y ultrasonido 733

Evaluación de perezona y algunos de sus derivados como potenciales inhibidores de la enzima PARP-1 738

Nuevos derivados perezona: Análisis conformacional 744

New synthetic application of $TEMPO^+$ salt as Lewis acid to effect C-glycosylations *via* Ferrier rearrangement 749

Análisis de espectros de masas de alcoholes, compuestos aromáticos y halogenados 755

Exploración del proceso de activación *γ*-C(sp^3)-H mediado por Pd(II) y el grupo director picolinamida (PA) en aductos de Ugi 4-CR para la síntesis de péptidos macrocíclicos novedosos 760

Funcionalización *meta*-C(sp^2)-H en aductos de Passerini derivados de ácidos hidrocinámicos empleando un grupo director de tipo nitrilo y catálisis por Pd(II) 761

Congreso Internacional de la
Sociedad Química de México 2023
Del 2 al 6 de octubre del 2023
"La Química: de México para el Mundo"

Hacia la síntesis de la semiviriditoxina a través de una secuencia Diels-Alder/aromatización oxidativa 767

Aplicación de las reacciones de condensación para la síntesis de sistemas conjugados: Heterochalconas 772

Reducciones de *N*-óxidos heterocíclicos mediante una metodología sostenible asistida por microondas 777

Sintesis y evaluación citotóxica de novedosos tensoactivos dianiónicos bicéfalos utilizando como precursores ácidos grasos insaturados y saturados 783

Adiciones conjugadas tipo Michael 1,6 y 1,8 de acetales de *bis*-trimetilcetena a *para*-quinona metidos, activadas por anhidrido triflico 789

Reducción electroquímica y fotocatalítica de *N*-alcoxiftalimidas en la construcción de espirociclos 790

Propiedades ópticas y ácido-base de las pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas poliheterocíclicas: un enfoque teórico-experimental 792

Síntesis estereoespecífica de 22*S*-23-acetilsapogenina a partir de esmilagenina 798

Efecto de cooperatividad de Brønsted en redes de ácido fórmico en la reducción sostenible del grupo sulfinilo por el reactivo I^-/HCO_2H 803

Aproximación sintética para obtener un derivado bromado del CBD 809

Síntesis y evaluación del efecto antitumoral de los compuestos derivatizados de fluoroquinolonas en un modelo de carcinoma pulmonar de Lewis *in vitro* 814

Estudios orientados al desarrollo de una enzima sintética para promover cicloadiciones [5+2] 819

Síntesis y Estudio de Reactividad de Heterochalconas por Diversas Metodologías Verdes 823

Transition-Metal-Free-β-Alkenylation of Saturated *N*- Heterocycles Through a C(sp^3)−O Bond Wittig-Like Olefination 828

Análisis de las Diferentes Rutas de Síntesis para la Obtención de aza-BODIPYs Asimétricos 829

Congreso Internacional de la
Sociedad Química de México 2023
Del 2 al 6 de octubre del 2023
"La Química: de México para el Mundo"

Síntesis y Evaluación de la Actividad Antibacteriana y Antiproliferativa de Compuestos Conjugados Derivados de Aminopiridina y Ácidos Carboxílicos y su Relación Estructura-Actividad 834

Estudio del proceso de *orto*-diarilación C(sp^2)-H y doble arilación C(sp^2/sp^3)-H en aductos de Ugi 4-CR usando el grupo director picolinamida y catálisis por Pd(II) 836

Reacciones de activación C-H para preparar furanos 2,5-diaril sustituidos con posible actividad optoelectrónica 837

Degradación fotoquímica y fotocatalítica de Ketoprofeno 840

Evaluación de la interacción de derivados de Naftoquinona con Albumina de suero bovino por medio de espectrofluorimetría y acoplamiento molecular 842

Síntesis de pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas *vía* reacciones de multicomponentes tipo Ugi-Zhu y ensayos *In vitro* e *In silico* sobre líneas celulares de cáncer de mama MDA-MB-231 y MCF-7 847

Síntesis hidrotermal de 5-feniltetrazol catalizada por $Co(CH_3COO)_2x\ 4H_2O$ vía cicloadición [3+2] entre C_6H_5CN y NaN_3. Optimización de la eficiencia de reacción por MSR y estudio teórico-experimental del mecanismo de reacción 853

Síntesis estereoselectiva de vinil nitrilos a través de la reacción de Ramberg-Bäcklund 856

Nueva Aproximación a Naftopiranonas Quirales Fusionadas a Tetrahidrofuranos: Síntesis de la (+)-Lasionectrina 861

Síntesis y Actividad Antifúngica Frente a *Mucor Lusitanicus* De Un Nuevo Sistema Heterocíclico Indol-Tetrazol 1,5-Disustituido Vía Una Reacción De Multicomponentes De Alto Orden 863

Semisíntesis De Derivados de 6*b*-Acetoxyvouacapane Vía Una Reacción De Multicomponentes De Groebke−Blackburn−Bienaymé 867

Síntesis y actividad antimicrobiana de análogos monobromados de la Amatamida G 872

Actividad antibacteriana del extracto acuoso de brácteas de *Bougainvillea Glabra* 876

Actividad citotóxica de extractos de bacterias aisladas del cenote Pol-Ac 881

Actividad antibacteriana de bacterias aisladas de la península de Yucatán 886

Inhibitory Efficacy of Common Antibiotics Against *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm Formation: A Potential Strategy to Combat Antibiotic Resistance 890

Aislamiento de dos nuevos glucósidos de diterpeno mayoritarios de *Salvia circinnata* 894

Síntesis y actividad antimicrobiana de análogos monobromados de la Amatamida G 899

Alcoxi-xantonas como potenciales inhibidores de α-amilasa, α-glucosidasa y lipasa pancreática 901

Análisis Metabolómico y de la Actividad Biológica de Especies de *Magnolia* spp. Una revisión 906

Combinaciones de mieles de abejas del Soconusco y ciprofloxacino contra SARM 912

Valor hipoglucemiante de extractos comerciales de orégano en un modelo murino 915

La peroxisomicina A1, un potencial agente antineoplásico, causa micropexofagia además de macropexofagia 918

Evaluación de la ganancia de peso y concentración de citocinas pro inflamatorias durante la administración de kéfir acuoso en un modelo murino de dieta rica en grasa 923

Perfil metabolómico basado en RMN ^{1}H de muestras minoristas de cuachalalate (*Juliania adstringens*) 924

Citotoxicidad inducida por peróxido de hidrógeno y ácido nalidíxico en el modelo eucarionte de *Saccharomyces cerevisiae* 929

Antibacterial activity of isolated bacteria from a sinkhole located in Sisal, Yucatan against *Pseudomonas aeruginosa* 934

Estudio *in vitro* de la actividad anticoagulante de la orquídea *Prosthechea karwinskii* 939

Evaluación preclínica del efecto anticoagulante del extracto acuoso del ajo Snow mountain (*Allium Ampeloprasum L*) 941

Modelado Molecular de los componentes de una Nanoemulsión preparada para Coatlina B, flavonoide con potencial Antiinflamatorio 943

Establecimiento del modelo para la identificación del gen TDO (Toluene Dioxygenase) en *Pseudomonas putida* en muestras ambientales provenientes de la Península de Yucatán 948

Aislamiento e identificación de compuestos antimicrobianos producidos por *Bacillus* sp. NME-26 952

Potencial biotecnológico de pigmentos de bacterias aisladas de un cenote costero ubicado en Sisal, Yucatán 958

Síntesis de apósitos superabsorbentes de poli(N-maleil-quitosano-co-metacrilato de 2-(dietilamino) etilo) para el tratamiento de heridas crónicas 960

Síntesis y caracterización de homopolímeros de metacrilato de 2-(dietilamino)etilo (DEAEMA) a través de polimerizaciones RAFT en solución 966

Síntesis y modelo cinético de la polimerización por radicales libres del metacrilato de 2-(dietilamino)etilo y la transesterificación 972

Síntesis de poli(ε-caprolactona) usando derivados de ácidos carboxílicos como organocatalizadores 982

Síntesis de poli(ε-caprolactona) usando derivados de ácidos carboxílicos como organocatalizadores 985

Derivados de ácidos carboxílicos como organocatalizadores en la copolimerización aleatoria de ε-caprolactona y L-lactida 988

Quitosano supramolecular como binder para baterías de litio-azufre 992

Liberación de urea en condiciones Sink mediante microesferas de alginato-urea 997

Depropagation on PEGMA Homopolymerization and Copolymerization with DEAEMA 1003

(Co)polimerización controlada de monómeros metacrílicos empleando un tritiocarbonato simétrico conteniendo grupos difenilmetilo 1008

Síntesis de nanoacarradores intrínsecamente fluorescentes para estrategias teranósticas contra el cáncer 1014

Caracterización y evaluación de películas híbridas para la extracción de compuestos lipofílicos por contacto directo con muestras sólidas 1019

Estudio del Impacto de las Proporciones Molares en la Síntesis y Propiedades de Poli(éster-uretano)s 1020

Exploración Catalítica del Acetato de Indio III en la Polimerización de la L-lactida por Apertura de Anillo 1024

Design and Structural Diversity of Zinc-Based Zwitterionic Metal–Organic Frameworks 1029

Síntesis y actividad antimicrobiana de análogos monobromados de la Amatamida G 1031

Estudio de la extracción verde de la plumbagina 1033

Efecto de las condiciones de reacción en la licuefacción hidrotermal de lirio acuático en condiciones subcríticas de reacción 1039

Adsorción de moléculas aromáticas pequeñas sobre superficies de Grafeno y Nitruro de Boro con estructura tipo coroneno utilizando una metodología ONIOM 1044

Diseño y caracterización computacional de propiedades químicas y farmacológicas de derivados bioactivos de aril tiazol 1050

Estudio de Acoplamiento Molecular Para Actividad Anticancerígena Con Fluoroquinolona Tricíclica En Topoisomerasa IIa Humana 1056

Acoplamiento Molecular Para la Síntesis de Boro-Fluoroquinolona-(4-sustituido-1*H*-1,2,3-Triazol) 1059

Cálculos de predicción Docking para N-metil fluoroquinolona-boro fusionado a Benzimidazol 2 sustituidos en los receptores 5eix (*Kliepsiella pneumoniae*) y 4fm9 (*Homo sapiens*) 1062

Análisis teórico de la estructura electrónica de azidas aromáticas 1065

Efecto de la temperatura en la tensión interfacial de sistemas parcialmente miscibles utilizando Dinámica de Partículas Disipativas (DPD) 1068

Muestreo del espacio conformacional del péptido PP-50 por simulación computacional 1078

Elucidación del mecanismo de reacción de la síntesis de la β–nerolina 1084

Estudio teórico de la inclusión de compuestos antiacné en ciclodextrinas 1089

Estudios de bicapas de fosfolípidos, DPPC, con colesterol para el transporte de un monómero de insulina. Un análisis de estabilidad por dinámica molecula 1093

Aplicaciones de inteligencia artificial al estudio de compuestos utilizados como fragancias en la industria cosmética 1094

El uso de moléculas surfactantes como removedores de contaminantes en soluciones acuosas y en superficies sólidas: Un estudio por simulaciones por computadora 1098

Modelación molecular de la adsorción de iones Ca^{2+} y Mg^{2+} en la interfase magnetita (Fe_3O_4)/solución acuosa 1099

DÍA	LUNES 2 DE OCTUBRE	MARTES 3 DE OCTUBRE	MIÉRCOLES 4 DE OCTUBRE	JUEVES 5 DE OCTUBRE	VIERNES 6 DE OCTUBRE
HORA					
9:00				SESIÓN DE CARTELES PRESENCIALES NIVEL ESTUDIANTIL + VISITA POR LA ZONA DE SPONSORS + COFFEE BREAK	SIMPOSIO 6 FISICOQUÍMICA; SESIONES ORALES 6A QAMB, QPOL; SESIONES ORALES 6B QORG
9:15	CONFERENCIA SPONSOR 1 ELSEVIER; CONFERENCIA SPONSOR 3 FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS, UASLP; CONFERENCIA SPONSOR 5 CANCELADA	SIMPOSIO 1 PRODUCTOS NATURALES; SESIONES ORALES 1A QMET, QMED; SESIONES ORALES 1B QBIN, QPOL	SIMPOSIO 3 SÍNTESIS ORGÁNICA; SESIONES ORALES 3A CATL, BTEC; SESIONES ORALES 3B QANA, ELEQ		
10:15					
11:00	CONFERENCIA SPONSOR 2 JARU; CONFERENCIA SPONSOR 4 FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS, UASLP			SESIÓN DE CARTELES PRESENCIALES NIVEL PROFESIONAL	
11:15	RECESO				
11:45	CONFERENCIA SPONSOR 5 BRUKER; CONFERENCIA SPONSOR 6 DIKEVI CHIMIE S.A. DE C.V.; CONFERENCIA SPONSOR 7 BUCHI; CONFERENCIA SPONSOR 8 SCIEX				
12:00					
12:15		INAUGURACIÓN ZONA SPONSORS + COFFEE BREAK	VISITA ZONA SPONSOR + COFFEE BREAK		CONFERENCIA PLENARIA 6 DRA. ELISA LEYVA RAMOS FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS, UASLP
12:45		CONFERENCIA PLENARIA 1 DRA. RACHEL MATA ESSAYAG FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM	CONFERENCIA PLENARIA 3 DR. JOAQUÍN TAMARIZ MASCARÚA ESCUELA NACIONAL DE CIENCIAS BIÓLOGICAS, IPN		
13:00				COMIDA	COMIDA
13:45	COMIDA	COMIDA	COMIDA		
15:00					
16:00	INAUGURACIÓN	SIMPOSIO 2 QUÍMICA INORGÁNICA; SESIONES ORALES 2A QAMB; SESIONES ORALES 2B QPNT	SIMPOSIO 4 QUÍMICA TEÓRICA; SESIONES ORALES 4A QMAT; SESIONES ORALES 4B QORG	SIMPOSIO 5 QUÍMICA ANALÍTICA; SESIONES ORALES 5A QALI, FISQ, BIOQ; SESIONES ORALES 5B QPNT, QTYC	SIMPOSIO 7 ELECTROQUÍMICA; SESIONES ORALES 7A QAMB, BTEC; SESIONES ORALES 7B QMED, QOME
17:00	BRINDIS				
17:15					
18:00				CONFERENCIA PLENARIA 5 DR. ALBERTO ROJAS HERNÁNDEZ DEPARTAMENTO DE QUÍMICA, UAM-I	CONFERENCIA PLENARIA 7 DR. IGNACIO GONZÁLEZ MARTÍNEZ DEPARTAMENTO DE QUÍMICA, UAM-I
18:15					
19:00		CONFERENCIA PLENARIA 2 DR. CECILIO ÁLVAREZ Y TOLEDANO INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM	CONFERENCIA PLENARIA 4 DR. ALBERTO VELA AMIEVA CINVESTAV, IPN		ENTREGA DE PREMIOS CONCURSO NACIONAL DE CARTELES ESTUDIANTILES + CLAUSURA
19:45					
20:00					

DÍA / HORA	LUNES 2 DE OCTUBRE			
9:15	CONFERENCIA SPONSOR 1 "¿REINVENTANDO LA RUEDA? IDENTIFICA ESPACIOS DE INNOVACIÓN A PARTIR DE BÚSQUEDAS DE LITERATURA E INFORMACIÓN EFECTIVAS" DRA. MARÍA JOSÉ DÁVILA RODRÍGUEZ		CONFERENCIA SPONSOR 3 LA OFERTA EDUCATIVA DE LA FCQ DE LA UASLP MSC. LUCERO MENDEZ MANCILLA Y DRA. SUSANA EDITH MEDELLÍN GARIBAY	CONFERENCIA SPONSOR 5 CANCELADA
10:15		CONFERENCIA SPONSOR 2 "NOVEDADES EN ANÁLISIS ELEMENTAL EN AA, ICP-OES E ICP-MS" ING. ALFONSO HERNÁNDEZ ORDOÑEZ	CONFERENCIA SPONSOR 4 POSGRADOS DE LA FCQ-UASLP DRA. RUTH ELENA SORIA GUERRA	
11:15	RECESO			
11:45	CONFERENCIA SPONSOR 6 "APLICACIONES DE ESPECTROMETRÍA DE MASAS Y NMR A PROBLEMAS COMUNES" DR. CRESCENCIO RODRÍGUEZ FLORES	CONFERENCIA SPONSOR 7 "DIKEVI CHIMIE SOLUCIONES INTEGRALES ANALÍTICAS EN MÉXICO" DRA. KARLA RAMÍREZ-GUALITO	CONFERENCIA SPONSOR 8 "DE LÍQUIDO A POLVO, FORMULACIÓN DE MICROCÁPSULAS CON MINI SPRAY DRYER" ING. FERNANDO HILERIO	CONFERENCIA SPONSOR 9 "LA ESPECTROMETRÍA DE MASA EXACTA APLICADA A TÉCNICAS DE SEPARACIÓN PARA IDENTIFICAR Y CARACTERIZAR COMPUESTOS" M. EN C. EDGAR VÁZQUEZ
12:45				
13:45	COMIDA			
16:00	INAUGURACIÓN			
17:00	BRINDIS			
18:00				

DÍA / HORA	MARTES 3 DE OCTUBRE		
9:15 – 12:00	**SIMPOSIO 1 PRODUCTOS NATURALES** • **"ESTUDIO QUÍMICO-BIOLÓGICO DE PRODUCTOS NATURALES DE ORIGEN FÚNGICO CON POTENCIAL APLICACIÓN EN MEDICINA: UN ENFOQUE INTERDISCIPLINARIO"** **DR. JOSÉ ALBERTO RIVERA CHÁVEZ,** INSTITUTO DE QUÍMICA , UNAM. • **"DESCUBRIMIENTO DE TERPENOIDES DE PLANTAS CON DISTRIBUCIÓN EN LAS ZONAS ÁRIDAS MEXICANAS"** **DR. FRANCISCO ELIHÚ BAUTISTA REDONDA,** DIVISIÓN DE BIOLOGÍA MOLECULAR, IPICYT. • **"PRODUCTOS NATURALES DE ORIGEN VEGETAL Y MICROBIANO, COMO ALTERNATIVAS POTENCIALES PARA EL CONTROL DE COMPLEJOS AMBROSIALES PLAGA"** **DR. JOSÉ A. GUERRERO ANALCO,** INECOL. • **"METABOLÓMICA DE PRODUCTOS NATURALES: RETOS Y OPORTUNIDADES"** **DR. MARIO ALBERTO FIGUEROA SALDÍVAR,** FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM.	**SESIÓN DE PRESENTACIONES ORALES 1A** CISQM-QMET-PO01, CISQM-QMET-PO02, CISQM-QMED-PO01, CISQM-QMED-PO02, CISQM-QMED-PO03, CISQM-QMED-PO06, CISQM-QMED-PO11, CISQM-QMED-PO08 CISQM-QMED-PO10	**SESIÓN DE PRESENTACIONES ORALES 1B** CISQM-QBIN-PO01, CISQM-QPOL-PO02, CISQM-QPOL-PO03, CISQM-QPOL-PO04, CISQM-QPOL-PO05, CISQM-QPOL-PO08, CISQM-QPOL-PO09 CISQM-QPOL-PO06
12:15	**INAUGURACIÓN ZONA SPONSORS + COFFEE BREAK**		
12:45	**CONFERENCIA PLENARIA 1** **DRA. RACHEL MATA ESSAYAG** FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM		
13:45	**COMIDA**		
16:00 – 18:15	**SIMPOSIO 2 QUÍMICA INORGÁNICA** • **"TÓPICOS DE MECANISMOS DE REACCIÓN EN COMPLEJOS DE RUTENIO FRENTE A SUSTRATOS ORGÁNICOS MEDIANTE LA AGRUPACIÓN ."** **DRA. VERÓNICA SALAZAR PEREDA.** UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO. • **"COMPLEJOS CARBÉNICOS TIPO FISCHER: SU VERSATILIDAD EN LA CONSTRUCCIÓN DE ESTRUCTURAS CARBO- Y HETEROCÍCLICAS"** **DR. MIGUEL ÁNGEL VÁZQUEZ GUEVARA,** UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO. • **"LIGANTES PRIVILEGIADOS PARA APROVECHAR ETILENO, CO Y CO_2"** **DR. JOSÉ GUADALUPE LÓPEZ CORTÉS,** INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM. • **"ESTRATEGIAS DE SÍNTESIS ORIENTADA A LA DIVERSIDAD PARA LA OBTENCIÓN DE HETEROCICLOS USANDO COMPLEJOS DE** **DRA. MARÍA DEL CARMEN ORTEGA ALFARO,** INSTITUTO DE CIENCIAS NUCLEARES, UNAM.	**SESIÓN DE PRESENTACIONES ORALES 2A** CISQM-QAMB-PO18, CISQM-QAMB-PO19, CISQM-QAMB-PO20, CISQM-QAMB-PO21, CISQM-QAMB-PO01, CISQM-QAMB-PO06, CISQM-QAMB-PO08, CISQM-QAMB-PO04	**SESIÓN DE PRESENTACIONES ORALES 2B** CISQM-QPNT-PO01, CISQM-QPNT-PO03, CISQM-QPNT-PO06, CISQM-QPNT-PO02, CISQM-QPNT-PO07, CISQM-QPNT-PO08, CISQM-QPNT-PO12, CISQM-QPNT-PO13
19:00	**CONFERENCIA PLENARIA 2** **HIDROXIMETILIDENINDANONAS: COORDINACIÓN Y APLICACIONES EN QUÍMICA MEDICINAL Y CIENCIA DE MATERIALES** **DR. CECILIO ÁLVAREZ Y TOLEDANO** INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM		
20:00			

DÍA / HORA			
	MIÉRCOLES 4 DE OCTUBRE		
9:15	**SIMPOSIO 3 SÍNTESIS ORGÁNICA** • **"20 AÑOS EN LA SÍNTESIS TOTAL ESTEREOSELECTIVAS DE LA CEFALOSPOROLIDAS E Y F"** **DR. FERNANDO SARTILLO PISCIL,** CENTRO DE INVESTIGACIÓN DE LA FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS, BUAP. • **"SÍNTESIS DE COMPUESTOS DICARBONÍLICOS, DIHIDROFURANOS Y YODOACTONAS MEDIANTE PROCESOS FOTOCATALÍTICOS MEDIADOS POR RU^{2+}."** **DR. ALEJANDRO CORDERO-VARGAS,** INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM. • **"RADICALES LIBRES EN LA CONSTRUCCIÓN Y/O FUNCIONALIZACIÓN DE INDOLES Y PIRROLES"** **DR. LUIS DEMETRIO MIRANDA GUTIÉRREZ,** DIRECTOR, INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM. • **"AVANCES EN SÍNTESIS CON UN ENFOQUE SUSTENTABLE: METODOLOGÍAS SIN METALES PARA EL ACCESO A NITRILOS, ISONITRILOS, Y PROCESOS REDUCTIVOS."** **DR. JESÚS ARMANDO LUJÁN-MONTELONGO,** DEPARTAMENTO DE QUÍMICA, CINVESTAV-IPN.	**SESIÓN DE PRESENTACIONES ORALES 3A** CISQM-CATL-PO01 CISQM-BTEC-PO06 CISQM-CATL-PO03 CISQM-BTEC-PO08 CISQM-CATL-PO05 CISQM-BTEC-PO10 CISQM-CATL-PO06 CISQM-BTEC-PO11	**SESIÓN DE PRESENTACIONES ORALES 3B** CISQM-QANA-PO02 CISQM-ELEQ-PO01 CISQM-ELEQ-PO02 CISQM-ELEQ-PO04 CISQM-ELEQ-PO05 CISQM-ELEQ-PO06
12:00			
12:15	**VISITA ZONA SPONSOR + COFFEE BREAK**		
12:45	**CONFERENCIA PLENARIA 3** **DISEÑO SINTÉTICO DE AZA-HETEROCICLOS COMO BLOQUES DE CONSTRUCCIÓN** **DR. JOAQUÍN TAMARIZ MASCARÚA** DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA, ESCUELA NACIONAL DE CIENCIAS BIOLÓGICAS, INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL.		
13:45	**COMIDA**		
16:00	**SIMPOSIO 4 QUÍMICA TEÓRICA** • **"PREDICTIVE, HIGH-THROUGHPUT COMPUTATION OF SPIN-CROSSOVER"** **PROF. S.B. TRICKEY,** CENTER FOR MOLECULAR MAGNETIC QUANTUM MATERIALS, QUANTUM THEORY PROJECT, DEPT. OF PHYSICS, UNIVERSITY OF FLORIDA • **"FRONTIER ORBITALS AND CHEMICAL REACTIVITY IN DENSITY FUNCTIONAL THEORY"** **PROF. JOSÉ LUIS GÁZQUEZ MATEOS,** DEPARTAMENTO DE QUÍMICA, UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA-IZTAPALAPA. • **"ON THE REPRESENTABILITY OF CHEMICAL REACTIONS"** **PROF. ALEJANDRO TORO LABBÉ,** FACULTAD DE QUÍMICA Y DE FARMACIA, PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE.	**SESIÓN DE PRESENTACIONES ORALES 4A** CISQM-QMAT-PO01 CISQM-QMAT-PO02 CISQM-QMAT-PO03 CISQM-QMAT-PO04 CISQM-QMAT-PO06 CISQM-QMAT-PO07	**SESIÓN DE PRESENTACIONES ORALES 4B** CISQM-QORG-PO10 CISQM-QORG-PO13 CISQM-QORG-PO14 CISQM-QORG-PO01 CISQM-QORG-PO11 CISQM-QORG-PO12
18:15			
19:00	**CONFERENCIA PLENARIA 4** **DFT AND ML APPROACHES TO THE DESCRIPTION OF THE CONFORMATIONAL ORDERING OF AMINO ACIDS** **PROF. ALBERTO VELA** DEPARTMENT OF CHEMISTRY, CINVESTAV-ZACATENCO		
20:00			

DÍA / HORA			
	JUEVES 5 DE OCTUBRE		
9:00	**SESIÓN DE CARTELES** **PRESENCIALES NIVEL ESTUDIANTIL** **BTEC-** BIOTECNOLOGÍA, **CATL-** CATÁLISIS, **QAMB-** QUÍMICA AMBIENTAL, **QANA-** QUÍMICA ANALÍTICA, **QALI-** QUÍMICA DE ALIMENTOS, **QCYS-** QUÍMICA DE COLOIDES Y SUPERFICIES, **QMAT-** QUÍMICA DE MATERIALES, **QPOL-** QUÍMICA DE POLÍMEROS, **QPNT-** QUÍMICA DE PRODUCTOS NATURALES, **QMED-** QUÍMICA MEDICINAL, **QORG-** QUÍMICA ORGÁNICA, **QSML-** QUÍMICA SUPRAMOLECULAR, **QSUS-** QUÍMICA SUSTENTABLE / VERDE, **QTYC-** QUÍMICA TEÓRICA Y COMPUTACIONAL **+** **VISITA POR LA ZONA DE SPONSORS** **+** **COFFEE BREAK**		
11:00	**SESIÓN DE CARTELES** PRESENCIALES NIVEL PROFESIONAL **BIOQ-** BIOQUÍMICA, **BTEC-** BIOTECNOLOGÍA, **ELEQ-** ELECTROQUÍMICA, **FISQ-** FISICOQUÍMICA, **QAMB-** QUÍMICA AMBIENTAL, **QANA-** QUÍMICA ANALÍTICA, **QBIN-** QUÍMICA BIOINORGÁNICA, **QALI-** QUÍMICA DE ALIMENTOS, **QMAT-** QUÍMICA DE MATERIALES, **QPNT-** QUÍMICA DE PRODUCTOS NATURALES, **QINO-** QUÍMICA INORGÁNICA, **QMED-** QUÍMICA MEDICINAL, **QORG-** QUÍMICA ORGÁNICA, **QTYC-** QUÍMICA TEÓRICA Y COMPUTACIONAL		
13:00	**COMIDA**		
15:00	**SIMPOSIO 5** **QUÍMICA ANALÍTICA** • **"¿SON CONFIABLES LOS RESULTADOS DE LOS DISPOSITIVOS MICROFLUÍDICOS?"** **DRA. MARÍA DEL PILAR CAÑIZARES MACÍAS,** DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ANALÍTICA, FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM. • **"DESARROLLO DE SISTEMAS SUPRAMOLECULARES Y NANOESTRUCTURADOS PARA LA CUANTIFICACIÓN ELECTROQUÍMICA DE DOPAMINA EN MEDIO ACUOSO ."** **DR. MANUEL EDUARDO PALOMAR PARDAVÉ ,** DEPARTAMENTO DE MATERIALES, ÁREA INGENIERÍA DE MATERIALES, DIVISIÓN DE CIENCIAS E INGENIERÍA, UAM-AZCAPOTZALCO. • **"INFLUENCIA DE LA ESPECIACIÓN EN LA EXTRACCIÓN DE IONES METÁLICOS CON QUITOSANO"** **DR. RICARDO NAVARRO MENDOZA,** DIVISIÓN DE CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS, UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO.	**SESIÓN DE PRESENTACIONES ORALES 5A** CISQM-QALI-PO01 CISQM-QALI-PO02 CISQM-FISQ-PO01 CISQM-FISQ-PO02 CISQM-FISQ-PO03 CISQM-BIOQ-PO03 CISQM-BIOQ-PO01 CISQM-BIOQ-PO02	**SESIÓN DE PRESENTACIONES ORALES 5B** CISQM-QPNT-PO04 CISQM-QPNT-PO14 CISQM-QPNT-PO15 CISQM-QPNT-PO09 CISQM-QPNT-PO10 CISQM-QTYC-PO01 CISQM-QTYC-PO02 CISQM-QTYC-PO03
17:15	• **"LA CIENCIA ANALÍTICA PARA LA CREACIÓN DE SOLUCIONES EN UN CONTEXTO INDUSTRIAL."** **DR. JULIO ARTURO SOTO GUERRERO**, 3M MÉXICO.		
18:00	**CONFERENCIA PLENARIA 5** **PROPUESTAS Y LOGROS DEL ÁREA DE QUÍMICA ANALÍTICA DE LA UAM-IZTAPALAPA PARA EL MUNDO** **DR. ALBERTO ROJAS HERNÁNDEZ** DEPARTAMENTO DE QUÍMICA, UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA, UNIDAD IZTAPALAPA		
19:00			

DÍA / HORA	VIERNES 6 DE OCTUBRE		
9:00	**SIMPOSIO 6 FISICOQUÍMICA** • **"INTERRUPTORES MOLECULARES: (HETEROARIL)QUINONAS"** **DR. LUIS CHACÓN GARCÍA,** LABORATORIO DE DISEÑO MOLECULAR, INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICO BIOLÓGICAS, UMSNH. • **"COEXISTENCIA DE RUTAS DE REACCIÓN EN LA METANACIÓN DE CO_2 CATALIZADA POR METALES SOPORTADOS"** **DR. JUAN CARLOS FIERRO-GONZALEZ,** DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA QUÍMICA, TECNOLÓGICO NACIONAL DE MÉXICO EN CELAYA. • **"ADSORPTION OF SELECTED MOLECULES ON (TIO2)20 NANO-CLUSTERS: A DENSITY-FUNCTIONAL-THEORY STUDY"** **DR. JUAN FAUSTINO AGUILERA GRANJA,** INSTITUTO DE FÍSICA, UASLP.	**SESIÓN DE PRESENTACIONES ORALES 6A** CISQM-QAMB-PO02 CISQM-QAMB-PO09 CISQM-QAMB-PO05 CISQM-QAMB-PO07 CISQM-QAMB-PO10 CISQM-QAMB-PO11 CISQM-QAMB-PO13 CISQM-QAMB-PO14 CISQM-QPOL-PO01	**SESIÓN DE PRESENTACIONES ORALES 6B** CISQM-QORG-PO04 CISQM-QORG-PO02 CISQM-QORG-PO03 CISQM-QORG-PO05 CISQM-QORG-PO06 CISQM-QORG-PO07 CISQM-QORG-PO08 CISQM-QORG-PO09
11:15	• **"INTERACCIONES ÁCIDO-BASE DE BRONSTED-LOWRY-LEWIS"** **DR. FRANCISCO MÉNDEZ RUIZ,** DEPARTAMENTO DE QUÍMICA, UAM- IZTAPALAPA		
12:00	**CONFERENCIA PLENARIA 6** **FOTOQUÍMICA, FOTOFÍSICA Y FOTOCATÁLISIS DE COMPUESTOS ORGÁNICOS. ASPECTOS BÁSICOS Y APLICACIONES EN QUÍMICA, BIOLOGÍA, INDUSTRIA Y MEDICINA.** **DRA. ELISA LEYVA RAMOS** UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ, FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS, UASLP		
13:00	**COMIDA**		
15:00	**SIMPOSIO 7 ELECTROQUÍMICA** • **"¿QUÉ PODEMOS APRENDER DE LA QUÍMICA A TRAVÉS DE LA ELECTROQUÍMICA? UNA CARTA DE AMOR A LA ELECTROQUÍMICA MOLECULAR"** **DR. CARLOS EDUARDO FRONTANA VÁZQUEZ,** CIDETEQ, SC. • **"MECANISMO Y CINÉTICA DE NUCLEACIÓN Y CRECIMIENTO POTENCIOSTÁTICO DE NANOPARTÍCULAS DE PALADIO SOBRE CARBONO VÍTREO, A PARTIR DE IONES PD(II) DISUELTOS EN DISOLVENTES EUTÉCTICOS PROFUNDOS, Y SU ACTIVIDAD MÁSICAS EN LAS REACCIONES DE OXIDACIÓN DE ÁCIDO FÓRMICO, METANOL Y ETANOL."** **DR. MANUEL EDUARDO PALOMAR PARDAVÉ ,** DEPARTAMENTO DE MATERIALES, ÁREA INGENIERÍA DE MATERIALES, DIVISIÓN DE CIENCIAS E INGENIERÍA, UAM-AZCAPOTZALCO. • **"ANTECEDENTES Y PERSPECTIVAS DEL ESTUDIO ELECTROQUÍMICO DE MINERALES EN MÉXICO"** **DR. ROEL CRUZ GAONA,** INSTITUTO DE METALURGIA**,** UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ.	**SESIÓN DE PRESENTACIONES ORALES 7A** CISQM-QAMB-PO15 CISQM-QAMB-PO16 CISQM-QAMB-PO17 CISQM-QAMB-PO12 CISQM-BTEC-PO01 CISQM-BTEC-PO03 CISQM-BTEC-PO04 CISQM-BTEC-PO05 CISQM-BTEC-PO09	**SESIÓN DE PRESENTACIONES ORALES 7B** CISQM-QMED-PO07 CISQM-QMED-PO04 CISQM-QMED-PO09 CISQM-QMED-PO10 CISQM-QOME-PO02 CISQM-QOME-PO03 CISQM-QOME-PO04 CISQM-QOME-PO01
17:15	• **"LA FUSIÓN ENTRE LA BIOINGENIERÍA Y LA ELECTROQUÍMICA, UNA "NUEVA" DISCIPLINA ENFOCADA AL MEJORAMIENTO DE BIOPROCESOS."** **DR. VICTOR SÁNCHEZ-VÁZQUEZ ,** UAM- IZTAPALAPA, MÉXICO. DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA Y PROCESOS E HIDRÁULICA, ÁREA DE INGENIERÍA QUÍMICA.		
18:00	**CONFERENCIA PLENARIA 7** **LA ELECTROQUÍMICA: UNA CIENCIA IDÓNEA PARA ESTUDIAR LA REACTIVIDAD DE ESPECIES QUÍMICAS, PARA EL DESARROLLO DE NUEVOS MATERIALES Y PROCESOS** **PROF. IGNACIO GONZÁLEZ** UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA-IZTAPALAPA. DEPARTAMENTO DE QUÍMICA		
19:00	**ENTREGA DE PREMIOS CONCURSO NACIONAL DE CARTELES ESTUDIANTILES + CLAUSURA**		
20:00			

AGRADECEMOS A NUESTROS SPONSORS

ELSEVIER

BRUKER

JARU

BÜCHI SWITZERLAND

JEOL Solutions for Innovation

QUIABSA

DIKEVI CHIMIE TECHNOLOGIE

EbioQUILM

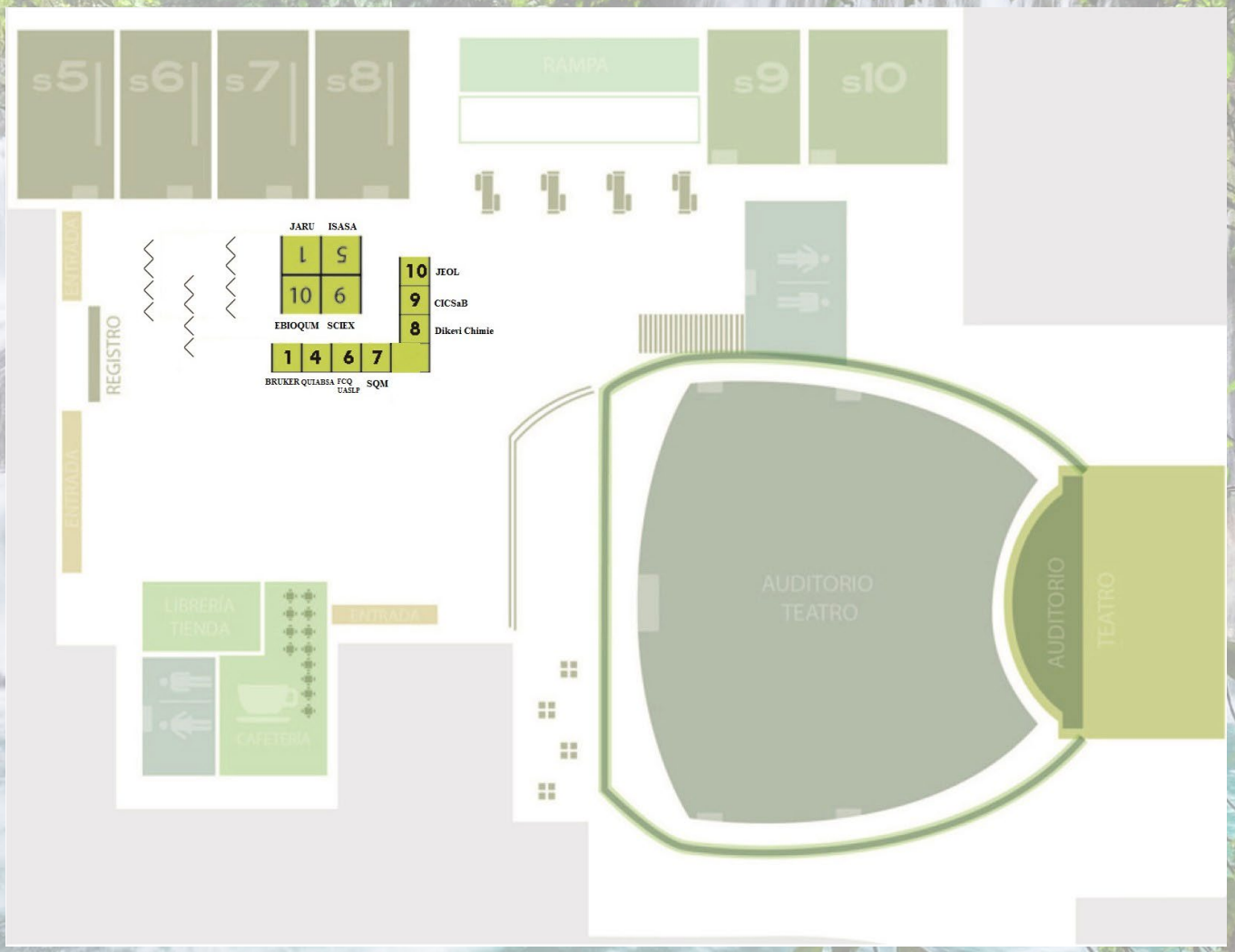
SCIEX The Power of Precision

ISASA® Instrumentación y Servicios Analíticos, S.A. de C.V.

UASLP Universidad Autónoma de San Luis Potosí | CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD Y BIOMEDICINA

Congreso Internacional de la
Sociedad Química de México 2023
Del 2 al 6 de octubre del 2023
"La Química: de México para el Mundo"

PLANO
ZONA DE SPONSORS Y
ÁREA DE CARTELES ESTUDIANTILES



ZONA DE SPONSORS.

VESTÍBULO CC200

MARTES 3 – JUEVES 5 DE OCTUBRE

CONAHCYT
CONSEJO NACIONAL DE HUMANIDADES CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS

El Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Conacyt) es la institución del gobierno de México responsable de establecer las políticas públicas en materia de humanidades, ciencia, tecnología e innovación en todo el país con el objetivo de fortalecer la soberanía científica e independencia tecnológica de México y bajo los principios de humanismo, equidad, bienestar social, cuidado ambiental y conservación del patrimonio biocultural.

COPOCYT
CONSEJO POTOSINO DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA

El Consejo Potosino de Ciencia y Tecnología (COPOCYT), es un organismo público descentralizado del Gobierno del Estado de San Luis Potosí, con personalidad jurídica y patrimonios propios.
Entre sus funciones principales destacan:

- Apoyar la investigación científica, tecnológica y de innovación.
- Fomentar la colaboración institucional entre el sector académico, gubernamental, empresarial y la sociedad.
- Propiciar la formación de recursos humanos del más alto nivel.
- Divulgar el desarrollo y la investigación científica, tecnológica y de innovación.
- Asesorar a los gobiernos estatal y municipal en materia científica, tecnológica y de innovación.
- Ser un órgano de enlace con las diferentes instancias equivalentes en el país.

BRUKER

Bruker proporciona soluciones analíticas de gran valor. Somos un desarrollador, fabricante y distribuidor de instrumentos científicos de alto rendimiento y soluciones analíticas y de diagnóstico que permiten a nuestros clientes explorar la vida y los materiales a nivel microscópico, molecular y celular. Muchos de nuestros productos se utilizan para detectar, medir y visualizar las características estructurales de muestras de materiales químicos, biológicos e industriales. http://www.bruker.com/

BÜCHI SWITZERLAND

Desde hace 80 años, BUCHI es un proveedor de soluciones líder en tecnología de laboratorio para I+D, control de calidad y producción en todo el mundo. La empresa tiene su sede en el este de Suiza y cuenta con instalaciones de I+D, producción, ventas y asistencia en todo el mundo. https://www.buchi.com/es

UASLP Universidad Autónoma de San Luis Potosí
CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD Y BIOMEDICINA

El Centro de Investigacion en Ciencias de la Salud y Biomedicina es un centro académico y científico de excelencia que lleva a cabo labores de investigación aplicada de alta calidad en biomedicina y en salud. Lo anterior a través de contar con una infraestructura moderna, equipos de trabajo multidisciplinarios y proyectos de investigación en conjunto con empresas y hospitales. https://www.uaslp.mx/CICSaB#gsc.tab=0

DIKEVI
CHIMIE TECHNOLOGIE

Somos una empresa que nos dedicamos a la venta de equipo científico para laboratorio, brindando soluciones, llevando de la mano al cliente para proporcionarle el equipo adecuado a sus necesidades.

Valores. Responsabilidad con nuestros clientes, puntualidad en nuestros servicios, honestidad al recomendar nuestros equipos, respeto hacia nuestros clientes, fabricantes y con cada integrante de la organización, compromiso con la organización y sus metas. Tolerantes ante las situaciones de frustración.

Misión. roporcionar equipos científicos y brindar asesorías técnicas en el correcto uso de los equipos, enfocándonos a empresas privadas y gubenamentales; garantizando la calidad de los equipos en diferentes aplicaciones.

Visión. Consolidarse como proveedor nacional de equipo científico; satisfaciendo las necesidades específicas de nuestros clientes en corto tiempo y atendiendo los requerimientos de aquellas empresas químicas, alimenticias, farmaceuticas e institutos de investigación que así lo necesiten o deseen. https://ebioquim.com/

ELSEVIER

Elsevier es una empresa de análisis de información global que asiste a instituciones y profesionales en el progreso de la ciencia, cuidados avanzados en materia de salud, así como mejorar la ejecución de estos para el beneficio de la humanidad. Hacemos esto facilitando conocimientos y toma de decisiones críticas para los clientes en los ecosistemas globales de investigación y salud. En todo lo que publicamos, mantenemos los más altos estándares de calidad e integridad a escala para garantizar valor a nuestros clientes. Aportamos ese mismo rigor a nuestras soluciones analíticas para investigadores, profesionales de la salud, instituciones y financiadores. https://www.elsevier.com/es-mx/rd-solutions/latinoamerica

ISASA® Instrumentación y Servicios Analíticos, S.A. de C.V.

Instrumentación y Servicios Analíticos, S.A de C.V. empresa orgullosamente mexicana, atendemos a nuestros clientes desde 1998. Brindamos cada día soluciones integrales en instrumentación analítica, y el más alto nivel de servicio y desempeño con calidad y oportunidad a través de capacitación del más alto nivel a nuestro equipo humano para lograr la satisfacción total de los usuarios. Representamos en todo el territorio nacional marcas de liderazgo mundial Thermo Scientific, The Tintometer Lovibond, Sartorius, Colloidal Dynamics, Savillex y X-rite para la industria, academia, investigación y gobierno.

Proporcionamos soporte en la instalación, operación de los instrumentos, en el desarrollo y validación de métodos, mantenimiento preventivo y correctivo, así como control y aseguramiento de calidad en las mediciones analíticas y servicios de calibración con acreditación conforme a la NMX-EC-17025-IMNC-2018. **https://www.isasa.com.mx**

JARU

En **Jaru Servicios Especializados de Alcance Internacional S.A. de C.V.,** nos dedicamos a la comercialización de equipos y consumibles para la industria química y ambiental. Contamos con asesorías, instalación y capacitación de todos nuestros equipos, apoyando de manera directa en una adecuación precisa de la amplia gama de servicios que ofrecemos

Nuestra Misión empresarial, es brindar la mayor calidad en gestión de recursos biotecnológicos y así colaborar con la evolución de todos los involucrados con los avances en el campo de la medicina, industria farmacéutica y química en toda la república mexicana.

La Visión que tenemos, estará siempre en aportar conocimientos y tecnología, tenemos personal altamente capacitado para acompañar a nuestros clientes y así lograr excelentes resultados en sus investigaciones y procesos científicos, brindando óptimos procesos de análisis médicos, de investigación y desarrollo de estudios ambientales, en el campo de la salud y todas sus especialidades.
En Jaru, conocemos tus necesidades...
https://jaruservicios.com/

JEOL Solutions for Innovation

JEOL is a leading global supplier of electron microscopes, ion beam instruments, mass spectrometers and NMR spectrometers. Our mission is to achieve customer fulfillment and loyalty by delivering outstanding technology and superior support while maintaining a leadership position in the industries and institutions that we serve and we share proudly that JEOL Ltd. is ISO 9001 and ISO 14001 certified.
JEOL es un proveedor mundial líder de Microscopios Electrónicos, instrumentos de Haz de Iones, Espectrómetros de Masas y Espectrómetros de RMN. Nuestra misión es lograr el cumplimiento y la lealtad del cliente al brindar tecnología sobresaliente y soporte superior mientras mantenemos una posición de liderazgo en las industrias e instituciones a las que servimos y compartimos con orgullo que JEOL Ltd. tiene la certificación ISO 9001 e ISO 14001.
https://www.jeol.com/

QUIABSA

QUIABSA es una empresa que fue iniciada en el 2010, nos dedicamos a suministrar:

- Material e insumos de laboratorio como reactivos, cristalería, equipos.
- Material de protección personal como guantes, cofias, cubre bocas.
- Fabricamos agua destilada, bidestilada, tridestilada y desionizada.
- Brindamos Mantenimiento Correctivo, Preventivo, Predictivo, Calibraciones y Diagnósticos a tus equipos.

https://www.distribuidoraquiabsa.com/

SCIEX
The Power of Precision

En SCIEX, nuestra misión es ofrecer soluciones para la detección, caracterización y cuantificación de moléculas con precisión, lo que permite a nuestros clientes proteger y promover el bienestar y la seguridad de todos.

SCIEX ha liderado el campo de la espectrometría de masas durante 50 años. Desde el momento en que lanzamos el primer analizador triple cuadrupolo comercialmente exitoso en 1981, hemos desarrollado tecnologías y soluciones innovadoras que influyen en la investigación y los resultados que cambian la vida.

Hoy, como parte de la familia Danaher de innovadores globales en tecnología y ciencias de la vida, seguimos siendo pioneros en soluciones sólidas en espectrometría de masas y electroforesis capilar. Pero no solo desarrollamos productos. Es lo que hacemos junto con nuestros clientes lo que nos distingue. Es por eso que miles de expertos en ciencias de la vida de todo el mundo eligen SCIEX

para obtener las respuestas en las que pueden confiar para la toma de decisiones críticas. Decisiones que impactan vidas de manera positiva.
Estamos orgullosos de respaldar nuestro lema: El poder de la precisión (The Power of Precision).
https://sciex.com/mx

UASLP Universidad Autónoma de San Luis Potosí
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

La Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí es una entidad universitaria comprometida con la formación integral de profesionistas de licenciatura y posgrado de alto nivel académico y científico, posgrado de alto nivel académico y científico, emprendedores, competentes, éticos y responsables con la sociedad. Además, genera, aplica, promueve y difunde el conocimiento y la cultura contribuyendo al avance de la ciencia y la tecnología del área química, coadyuvando a la solución de problemas para el desarrollo de una sociedad global.
Es reconocida como una dependencia universitaria de la más alta calidad, incluyente, integrada y vinculada con su entorno; considerada como un referente nacional e internacional del área química, por la formación de profesionistas de licenciatura y posgrado con alto nivel académico, científico y humano, conscientes de su responsabilidad social, así como por sus aportaciones al desarrollo del conocimiento, la tecnología y la innovación con los más altos estándares de calidad.
https://cienciasquimicas.uaslp.mx//#gsc.tab=0

SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO, A.C.
"La química nos une"

La **Sociedad Química de México, A.C.** es una asociación sin fines de lucro cuya **misión es:** Procurar y promover el desarrollo de las ciencias químicas en el país, a través del fortalecimiento de las relaciones entre los profesionales de la química, así como de los estudiantes que se desarrollan en este ámbito; ofreciendo un espacio de intercambio de alto valor académico, donde se vincule la investigación y la educación en beneficio de sectores más amplios de la sociedad.

Metas:

- Fortalecer la importancia de la química en el desarrollo nacional, mediante la unión y vinculación de los diferentes sectores químicos.
- Estimular el desarrollo de los profesionales de las ciencias químicas para coadyuvar en la elevación del nivel científico y tecnológico, que actúe en beneficio de la sociedad.
- Divulgar el conocimiento generado por las ciencias Químicas con el propósito de atraer a las nuevas generaciones al estudio y desarrollo de estas.
- Fortalecer al JMCS haciéndole una publicación de referencia para la química en México y en la medida que se enriquezca, también de importancia internacional.
- Mejorar la oferta y calidad académica de los congresos y actividades ofrecidos por la SQM.

https://sqm.org.mx/

CONFERENCIA DE SPONSOR 1
¿REINVENTANDO LA RUEDA? IDENTIFICA ESPACIOS DE INNOVACIÓN A PARTIR DE BÚSQUEDAS DE LITERATURA E INFORMACIÓN EFECTIVAS.

ELSEVIER

María José Dávila Rodríguez.
Elsevier B.V., m.davilarodriguez@elsevier.com

Sala Online SQM
Lunes 2 de Octubre, 9:15 – 10:15 H

La identificación y el acceso oportuno a información científica impulsa ideas frescas, evita duplicación de esfuerzos y optimiza el uso recursos. Aprende a refinar tus métodos de búsqueda y análisis de literatura científica que te permitan descubrir nichos de innovación y posibilidades de investigación, específicamente en el ámbito de las ciencias químicas.

Conferencista

María José Dávila-Rodríguez es Consultora de las soluciones de Ciencias de la Vida de Elsevier para instituciones académicas y gubernamentales en América Latina. En su rol, asesora a los usuarios en el uso de las soluciones de Ciencias de la Vida para potencializar el desarrollo flujos de trabajo de aprendizaje, enseñanza e I+D+i en ciencias de la vida, salud, química y disciplinas relacionadas. María José se unió a Elsevier en 2021, donde ha aprovechado su experiencia académica y de investigación para apoyar a los usuarios. Tiene un doctorado (2020) y una maestría (2016) en Química de la Universidad Federal de São Carlos - Brasil y una licenciatura en Química (2013) de la Universidad del Valle – Colombia.

CONFERENCIA DE SPONSOR 2

ANÁLISIS MODERNOS PARA METALES Y NO METALES.

ING. ALFONSO HERNÁNDEZ ORDÓÑEZ

SALA ONLINE SQM

LUNES 2 DE OCTUBRE, 10:15 – 11:15 H

El análisis de elementos (metales y no metales) se convertido en un análisis fundamental hoy en día. Lo cual demanda herramientas más rápidas y precisas

Los equipos analíticos, como Absorción Atómica, ICP-OES e ICP-MS son los métodos preferidos para realizar este tipo de tarea.

Actualmente los sistemas automatizados y el control por computadora, los hacen fácil de emplear

Cuando se busca la determinación de niveles muy bajos de concentración, por ejemplo, ppb, la absorción atómica con horno de grafito o con generador de hidruros se vuelven indispensables. Pero, cuando la cantidad de muestras es grande, la elección es un ICP-MS, por su gran sensibilidad y rapidez de análisis

En esta presentación, veremos algunos aspectos importantes de cada una de las técnicas analíticas y observaremos los puntos importantes para elegir la técnica correcta.

Congreso Internacional de la
Sociedad Química de México 2023
Del 2 al 6 de octubre del 2023
"La Química: de México para el Mundo"

CONFERENCIA DE SPONSOR 3
LA OFERTA EDUCATIVA DE LA FCQ DE LA UASLP

UASLP Universidad Autónoma de San Luis Potosí
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

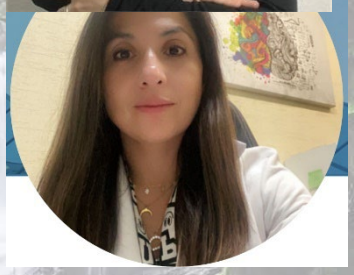
MSC. LUCERO MENDEZ MANCILLA Y DRA. SUSANA EDITH MEDELLÍN GARIBAY

SALA ONLINE SQM
LUNES 2 DE OCTUBRE, 9:15 – 10:15 H

La Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí es una entidad universitaria comprometida con la formación integral de profesionistas de licenciatura y posgrado de alto nivel académico y científico, posgrado de alto nivel académico y científico, emprendedores, competentes, éticos y responsables con la sociedad. Además, genera, aplica, promueve y difunde el conocimiento y la cultura contribuyendo al avance de la ciencia y la tecnología del área química, coadyuvando a la solución de problemas para el desarrollo de una sociedad global.

Es reconocida como una dependencia universitaria de la más alta calidad, incluyente, integrada y vinculada con su entorno; considerada como un referente nacional e internacional del área química, por la formación de profesionistas de licenciatura y posgrado con alto nivel académico, científico y humano, conscientes de su responsabilidad social, así como por sus aportaciones al desarrollo del conocimiento, la tecnología y la innovación con los más altos estándares de calidad.

Conferencistas



MSC Lucero Méndez Mancilla, egresada de Ingeniería en Alimentos de la FCQ, UASLP, con maestría en Administración de Sistemas de Calidad, certificada como auditora interna ISO 9001:2015, con 5 años de experiencia en la industria y 6 años de experiencia docente en la UASLP y actualmente, coordinadora de la carrera de Ingeniería en Alimentos.

La Dra. Susana Edith Medellín Garibay es una destacada Profesora Investigadora de Tiempo Completo, actualmente ocupando el nivel VI desde enero de 2020. Además, desde agosto de 2022, desempeña el rol de Coordinadora del Programa Educativo en Químico Farmacobiólogo. Su compromiso con la academia se refleja en su membresía en el núcleo académico básico del Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas, donde contribuye a la formación de futuros profesionales en el campo.

La Dra. Medellín Garibay también demuestra su liderazgo a nivel internacional como Coordinadora en México de la Red Iberoamericana de Farmacometría, lo que muestra su contribución a la colaboración científica global. Su sólida formación académica incluye una estancia posdoctoral en la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid, así como un doctorado y maestría en Ciencias Biomédicas Básicas en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Además, es Químico Farmacobiólogo con formación de la Facultad de Ciencias Químicas de la misma universidad.

La Dra. Medellín Garibay ha recibido múltiples distinciones, como ser Miembro del Sistema Nacional de Investigadores con nivel 2 en el área de Medicina y Ciencias de la Salud, y el Premio Potosino de Investigación Científica y Tecnológica 2021 en la categoría de Investigador Joven en el área de Ciencias Médicas y de la Salud. Su destacado perfil académico también se refleja en su inclusión en el Programa de Perfil Deseable PRODEP, respaldado por la Subsecretaría de Educación Superior.

Con un impresionante total de 42 publicaciones y un índice H de 14, la Dra. Medellín Garibay se dedica a proyectos de investigación actuales que abordan estudios biofarmacéuticos y farmacocinéticos para el uso racional de medicamentos. Además, está involucrada en proyectos clave como la monitorización de antibióticos en pacientes pediátricos con cáncer y el desarrollo de modelos poblacionales para infecciones severas. También contribuye a la estandarización y validación de estrategias de micromuestreo para la cuantificación de fármacos antituberculosos. Su

labor académica y científica demuestran su compromiso y excelencia en el campo de la farmacobiología.

CONFERENCIA DE SPONSOR 4
POSGRADOS DE LA FCQ-UASLP

UASLP Universidad Autónoma de San Luis Potosí
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

DRA. RUTH ELENA SORIA GUERRA

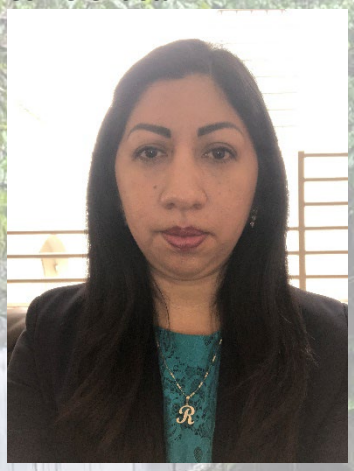
ONLINE SQM

LUNES 2 DE OCTUBRE, 10:15 – 11:15 H

La Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí es una entidad universitaria comprometida con la formación integral de profesionistas de licenciatura y posgrado de alto nivel académico y científico, posgrado de alto nivel académico y científico, emprendedores, competentes, éticos y responsables con la sociedad. Además, genera, aplica, promueve y difunde el conocimiento y la cultura contribuyendo al avance de la ciencia y la tecnología del área química, coadyuvando a la solución de problemas para el desarrollo de una sociedad global.

Es reconocida como una dependencia universitaria de la más alta calidad, incluyente, integrada y vinculada con su entorno; considerada como un referente nacional e internacional del área química, por la formación de profesionistas de licenciatura y posgrado con alto nivel académico, científico y humano, conscientes de su responsabilidad social, así como por sus aportaciones al desarrollo del conocimiento, la tecnología y la innovación con los más altos estándares de calidad.

Conferencista



Dra. Ruth Elena Soria Guerra, Licenciatura en Químico Farmacobiólogo y Doctorado directo en Biología Molecular por el Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica, A.C. Estancia posdoctoral de 3 años en la Universidad de Illinois, campus Urbana-Champaing. Desde 2010 profesora investigadora de la FCQ, responsable del Laboratorio de Biotecnología Molecular. Participación en la formación de estudiantes a nivel licenciatura y posgrado al impartir cursos, recibir estudiantes para realizar servicio social, asesorar proyectos terminales y tesis. Ha dirigido 26 tesis de Licenciatura, 11 de Maestría y 7 de Doctorado. Cuenta con alrededor de 63 artículos publicados en revistas indizadas nacionales e internacionales, 6 artículos de divulgación, 4 capítulos de libros, 1 patente, y premios estatales y nacionales. Así como presentaciones en congresos nacionales e internacionales.

También ha participado en gestiones institucionales como miembro de las ternas de Sinodales para Exámenes de Grado de Licenciatura de la carrera de Ingeniería de Bioprocesos (2010 a la fecha), Consejero Maestro del PE de IBP (2022 a la fecha), miembro de la Comisión de Revisión Curricular del PE de IBP (2012 a la fecha), coordinadora del Posgrado en Ciencias en Bioprocesos (2020-2022). Actualmente Coordinadora General de Posgrado.

Congreso Internacional de la
Sociedad Química de México 2023
Del 2 al 6 de octubre del 2023
"La Química: de México para el Mundo"

CONFERENCIA DE SPONSOR 5

SALA ONLINE SQM

LUNES 2 DE OCTUBRE, 9:15 – 11:15 H

CANCELADA

CONFERENCIA DE SPONSOR 6
APLICACIONES DE ESPECTROMETRÍA DE MASAS Y NMR A PROBLEMAS COMUNES.

BRUKER

CRESCENCIO RODRIGUEZ*[1], DAVID VARGAS[1].
[1]BRUKER MEXICANA, DAMAS 130, CIUDAD DE MÉXICO, 03900, MÉXICO
CRESCENCIO.RODRIGUEZ@BRUKER.COM, DAVID.VARGAS@BRUKER.COM

SALA ONLINE SQM
LUNES 2 DE OCTUBRE, 11:45 – 13:45 H

Resonancia magnética nuclear es una técnica analítica que permite realizar investigaciones analíticas cuantitativas no invasivas y no destructivas de la estructura molecular, dinámica de procesos y reacciones químicas. Por otra parte, la espectrometría de masas es una técnica analítica con una excelente sensibilidad y capacidad de análisis de muestras complejas y que es ampliamente utilizada tanto en estudios de cuantificación dirigida como en el screening o identificación de compuestos desconocidos.

Bruker se encuentra constantemente innovando en soluciones globales para necesidades específicas tanto académicas como industriales o/y comerciales; estas soluciones incluyen instrumentación y software para reducir la complejidad del análisis de datos y dar una solución a necesidades específicas.

Conferencista

Dr. Crescencio Rodriguez Flores, Bruker Daltonics Mexico
Químico Farmacéutico Biólogo por la Universidad Veracruzana, con estudios de maestría y doctorado en el Universidad de Guanajuato dentro del grupo de química analítica bajo la tutela de los Prof. Katarzyna y Kazimierz Wrobel desarrollando diversos métodos de análisis por HPLC-UV, ICP-MS y GC en diferentes matrices aplicando herramientas de quimiometria.

Auxiliar de investigación en el laboratorio de Metabolómica del LANGEBIO Irapuato, analizando metales y metabolitos en vegetales por GCMS, ICP-MS y LCMS.

Posición actual. Científico de aplicaciones en Bruker para instrumentos de espectrometría de masas desde hace 10 años. Responsable de dar soporte en el uso de los espectrómetros de masas de Bruker y los softwares para análisis de datos en Mexico y LatAm.

CONFERENCIA DE SPONSOR 7
DIKEVI CHIMIE SOLUCIONES INTEGRALES ANALÍTICAS EN MÉXICO.

DIKEVI CHIMIE TECHNOLOGIE

KARLA RAMÍREZ-GUALITO
DIKEVI CHIMIE SA DE CV. SAGITARIO 58 COL. PRADO CHURUBUSCO, C.P. 04230 COYOACÁN. CIUDAD DE MÉXICO. CONTACTO@DIKEVICHIMIE.COM

SALA ONLINE SQM
LUNES 2 DE OCTUBRE, 11:45 – 12:45 H

La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) es una técnica analítica desarrollada a principios del siglo XX cuyas aplicaciones se han ido desarrollando de tal manera que ha pasó de un fenómeno físico a una herramienta en el estudio de la elucidación estructural, análisis de alimentos, interacciones de fármacos, estudio de fluidos biológicos y de interacciones biológicas. No sin antes decir que las aplicaciones hoy en día en la medicina son de gran interés por su característica no invasiva para el paciente.

La primera molécula analizada fue el etanol (CH_3-CH_2-OH) y con ese primer espectro de RMN se acuñaron términos como desplazamiento químico, multiplicidad, constantes de acoplamiento y secuencias de pulsos. Éstas tienen cada vez más impacto en esta técnica analítica pues permiten seleccionar los núcleos o grupos funcionales que se desean observar o incluso la obtención de un espectro 1D o 3D. La RMN ha evolucionado en función de la búsqueda del incremento de la sensibilidad y resolución espectral por lo que hoy en día en el mercado existen espectrómetros que van de 80 MHz hasta 1.2 GHz.

Dikevi Chimie es una empresa que tiene por objetivo proporcionar soluciones a investigadores y empresas, los cuales desconocen cómo incorporar la RMN para el análisis de sus productos o proyectos de investigación y/o como interpretar los resultados que la RMN arroja. Desde hace 6 años la NMR School® se ha enfocado en propiciar el desarrollo de la RMN a través de la enseñanza, haciéndola accesible a todo público, lo que ha permitido crear redes de apoyo entre la industria y la academia, así como interdisciplinarias.

Aunado al apoyo de caracterización analítica antes mencionada, Dikevi Chimie cuenta con personal especializado que puede capacitar, desarrollar aplicaciones y realizar estudios técnico-arancelarios en materia de productos de difícil clasificación con el enfoque al comercio exterior.

CONFERENCIA DE SPONSOR 8
DE LÍQUIDO A POLVO, FORMULACIÓN DE MICROCÁPSULAS CON MINI SPRAY DRYER.

BUCHI SWITZERLAND

ING. FERNANDO HILERIO.

SALA ONLINE SQM

LUNES 2 DE OCTUBRE, 11:45 – 12:45 H

Actualmente la microencapsulación ha tomado un gran auge debido a que es posible cubrir a un activo, protegerlo de las condiciones externas y lograr su liberación. La industria, química, farmacéutica y de alimentos ha tenido un gran desarrollo debido a la diversidad de productos que comercializan bajo este principio. Le técnica del secado por aspersión nos da la posibilidad de poder convertir a polvo formulaciones líquidas, de tal manera que el activo logre su liberación inmediata al estar de nuevo en contacto con un líquido. El mini spray dryer es un equipo de laboratorio que nos da microcápsulas y que tiene la posibilidad de escalar las condiciones a nivel planta piloto o industrial. Te invitamos a conocerlo en esta conferencia.

Temario:

- El concepto de secado por aspersión
- La tendencia en el mercado
- De líquido a polvo, funcionamiento del equipo
- Principales matrices para formulación
- Aplicaciones.

Conferencista

Fernando Hilerio Flores es Ingeniero Químico, Sector Industrial, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Universidad Autónoma de México. Con más de 18 años de experiencia manejado la marca BUCHI y sus aplicaciones dentro del ramo de laboratorios para investigación, desarrollo y calidad. Actualmente en el puesto de Desarrollo de Negocios en Buchi Latinoamerica, impartiendo seminarios, capacitaciones, soporte técnico y desarrollo comercial para la marca a través de redes de distribuidores en Latinoamérica.

CONFERENCIA DE SPONSOR 9
LA ESPECTROMETRÍA DE MASA EXACTA APLICADA A TÉCNICAS DE SEPARACIÓN PARA IDENTIFICAR Y CARACTERIZAR COMPUESTOS.

SCIEX
The Power of Precision

M. EN C. EDGAR VÁZQUEZ, SCIEX

SALA ONLINE SQM

LUNES 2 DE OCTUBRE, 11:45 – 13:45 H

Se muestra el uso de Espectrometría de masas exactas acoplada a técnicas de separación como cromatografia de líquidos y electroforesis capilar para análisis de proteínas y péptidos, además del análisis de metabolitos y lípidos por comatografía de líquidos. Y se ilustra la identificación de modificaciones post-traduccionales, isoformas, así como herramientas para la caracterización de metabolitos.

CONFERENCIA PLENARIA

PROSPECCIÓN BIOLÓGICA DEL GÉNERO FÚNGICO *Malbranchea*

DRA. RACHEL MATA.

PROFESORA EMÉRITA. DEPARTAMENTO DE FARMACIA, FACULTAD DE QUÍMICA, UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

SALA ONLINE SQM / SALA 5+6 CC200

MARTES 3 DE OCTUBRE, 12:45 – 13:45 H

El género *Malbranchea* fue creado por Saccardo en 1882 con una única especie, *Malbranchea pulchella*. Este género se caracteriza por poseer artroconidios alternados y ramificaciones curvas o arqueadas en sus hifas.[1,2] Como características principales, las especies de *Malbranchea* son comunes en el suelo, fluidos biológicos, excrementos de animales, y en cuevas. Su distribución es global. Las especies de *Malbranchea* constituyen una fuente importante de metabolitos bioactivos y con una gran variedad estructural. Los grupos más importantes de metabolitos incluyen esteroides modificados, alcaloides indólicos, terpenoides, dímeros de compuestos C6C3-C6-C2, péptidos, y policétidos varios. Algunos de estos compuestos poseen propiedades antimicrobianas, citotóxicas o antioxidantes,[3] otros son fitotóxicos,[4] relajantes de la musculatura lisa, antifúgicos,[5,6] o hipoglucemiantes.[7-12] Entre los metabolitos del género destacan las malbranqueamidas, moléculas moduladoras de la proteína calmodulina.[13-15] La síntesis total y biosíntesis de estos compuestos ha sido objeto de numerosos estudios.[21, 22] En esta presentación se discutirán aspectos relevantes sobre los estudios de bioprospección realizados sobre este grupo de ascomicetos, con especial énfasis en los hallazgos del grupo de trabajo de la Facultad de Química.

Referencias

1. Alves V.C.S., Lira R.A., Lima J.M.S., Barbosa R.N., Bento D.M., Barbier E., Bernard E., Souza-Motta C.M., Bezerra J.D.P. (2022). *FUSE*, **10**, 139-167.
2. Sarrocco S, Diquattro S., Baroncelli R., Cimmino A., Evidente A., Vannacci G., Doveri F. (2015). *Mycol. Prog.,* **14**, art. no. 112.
3. Schlegel B., Härtl A., Gollmick F.A., Gräfe U. (2003) *J. Antibiot.,* **56**,792-794.
4. Martínez-Luis S., González M. C., Ulloa M., Mata R. (2005).
5. Wakana D., Itabashi T., Kawai K. I., Yaguchi T., Fukushima K., Goda Y., Hosoe T. (2014). *J. Antibiot*. **67**, 585–588.
6. Yang Y. L., Liao W. Y., Liu W. Y., Liaw C. C., Shen C. N., Huang Z. Y., Wu S. H. (2009). *Chem. - A Eur. J.*, **15**, 11573–11580.
7. Verastegui-Omaña B., Rebollar-Ramos D., Pérez-Vásquez A., Martínez A. L., Madariaga-Mazón A., Flores-Bocanegra L., Mata R. (2017). *J. Nat. Prod.*, **80**, 190–195.
8. 11. Rebollar-Ramos D., Macías-Ruvalcaba M. L., Figueroa M., Raja H. A., González-Andrade M., Mata R. (2018). J. Antibiot., **71**, 862–871.
9. Rangel-Grimaldo M., Macías-Rubalcava M.L., González-Andrade M., Raja H., Figueroa M., Mata R. (2020). *J. Nat. Prod*., **83**, 675-683.

10. Rebollar-Ramos D., Ovalle-Magallanes B., Palacios-Espinosa J.F., Macías-Rubalcava M.L., Raja H.A., González-Andrade M., Mata R. (2021). *ACS Omega*, **6**, 22969-2298, y referencias allí citadas.
11. Díaz-Rojas M., Raja H., González-Andrade M., Rivera-Chávez J., Rangel-Grimaldo M., Rivero-Cruz I., Mata R. (2021). *Phytochemistry,* 184, art. no. 112664.
12. Mata R., Figueroa M., Rivero-Cruz I., Macías-Rubalcava M. L. (2018) *Planta Med,* **84**, 594–605.
13. Martínez-Luis S., Rodríguez R., Acevedo L., González M. C.,Lira-Rocha A., Mata R. (**2006)** *Tetrahedron*, *62*, 1817–1822.
14. Figueroa M., González M. C., Mata R. (2008). *Nat. Prod. Res.*, **22**, 709–714.
15. Madariaga-Mazón A, Hernández-Abreu O., Estrada-Soto S., Mata R. (2015). *J. Pharm. Pharmacol*., **67**, 551–558.
16. Miller K. A., Welche T. R., Greshock T. J., Ding, Y., Sherman D. H., Williams R. M. (2008). *J. Org. Chem.*, **73**, 3116–3119.
17. Fraley A.E., Sherman D.H (2020). *FEBS J.*, **287**,1381–1402, y referencias allí citadas

Semblanza

La **Dra. Rachel Mata Essayag** es Profesora Emérita de la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México. Además, es investigadora Emérita del Sistema Nacional de Investigadores desde 2015. Su labor académica comprende la formación de recursos humanos, así como la investigación química y biológica de recursos naturales selectos de México. Una de las líneas de investigación más productivas de su trabajo versa sobre la obtención y caracterización química de moléculas biodinámicas, principalmente de interés medicinal, a partir de plantas y hongos ascomicetos selectos. En México, la doctora Mata es pionera en los estudios de bioprospección de organismos fúngicos. El desarrollo de parámetros de calidad, eficacia y seguridad preclínicas de plantas medicinales de México a través de la investigación científica ha sido otra línea de trabajo desarrollada activamente por la doctora Mata.

Sus aportaciones científicas han sido plasmadas en más de 230 publicaciones en las mejores revistas indizadas especializadas en productos naturales medicinales del mundo, y más de una docena de capítulos en libros en importantes editoriales. Su labor docente de la doctora Mata ha ido más allá del aula, dirigiendo las tesis de 43 alumnos de doctorado, 54 de maestría y 59 de licenciatura, estudiantes que con una sólida formación están desarrollando carreras científicas de forma satisfactoria a nivel nacional e internacional.

La doctora Mata ha participado en numerosos comités asesores. Entre ellos como asesor del Centro Nacional de Productos Naturales de Estados Unidos de América del Norte, con sede en la Universidad de Mississippi, y, su participación como experto de la Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, dependiente de la Secretaría de Salubridad (1996-2021). Este año (2022) fue invitada por la Farmacopea de los Estados Unidos de América del Norte (USP) para fungir como miembro experto de suplementos y medicamentos de origen natural.

Premios: "Alumna distinguida" por la Universidad de Purdue, en 1998, el Premio Universidad Nacional en docencia en 2000, el premio Martín de la Cruz en 2002 y el premio Nacional de Química Andrés Manuel del Río en 2013. Por sus contribuciones en el campo de los productos naturales ha recibido el Norman Fransworth Research Award 2014, prestigiada distinción que ha otorgado la Sociedad Americana de Farmacognosia (ASP) a destacados investigadores. Fue nombrada "Heroe of the Journal of Natural Products" por la American Chemical Society y la ASP (julio, 2019). En enero de 2020 recibió

el premio "Norman R. Farnsworth Excellence in Botanical Research Award" otorgado por "The American Botanical Council" y en 2022, el premio Mujeres en la Ciencia L'Oréal-UNESCO-AMC.

SIMPOSIO
PRODUCTOS NATURALES

SALA ONLINE SQM / SALA 5+6 CC200
MARTES 3 DE OCTUBRE, 9:15 – 12:15 H

PANELISTAS

- **Dr. José Alberto Rivera Chávez, Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México.**

Realizó sus estudios de Licenciatura (Químico Farmacéutico Biólogo, 2009), Maestría (2011) y Doctorado (2015) en la Facultad de Química de la UNAM. En el periodo de julio de 2015 a octubre de 2017, realizó una estancia posdoctoral en el Departamento de Química y Bioquímica de la Universidad de Carolina del Norte en Greensboro (Estados Unidos de América). Desde octubre de 2017 es Investigador Titular A en el Departamento de Productos Naturales del Instituto de Química de la UNAM. Actualmente es Investigador Nacional Nivel I. Su línea de investigación actual versa sobre el estudio de la diversidad taxonómica, química y farmacológica de compuestos de origen natural obtenidos a partir de hongos microscópicos. El Dr. José Rivera ha participado como autor en 39 artículos de investigación. Además, ha dirigido la Tesis de 7 estudiantes de licenciatura, uno de maestría y en este momento dirige los trabajos de investigación de cinco estudiantes de doctorado y un postdoctorante.

Congreso Internacional de la
Sociedad Química de México 2023
Del 2 al 6 de octubre del 2023
"La Química: de México para el Mundo"

Conferencia

Estudio químico-biológico de productos naturales de origen fúngico con potencial aplicación en medicina: Un enfoque interdisciplinario

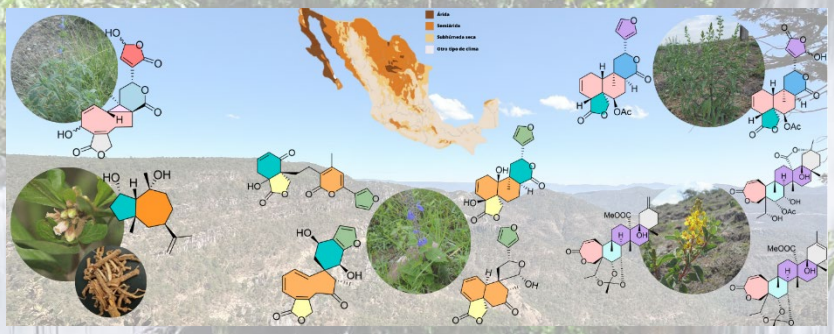
- **Dr. Francisco Elihú Bautista Redonda, División de Biología Molecular, Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica, A.C.**

Cursó sus estudios de licenciatura como Químico Farmacéutico Biólogo en la Facultad de Química de la UNAM. Estudio la maestría y el doctorado en Ciencias Químicas, en el Instituto de Química de la UNAM. Realizó una estancia posdoctoral en el Departamento de Farmacia de la Facultad de Química de la UNAM, trabajando en el aislamiento y elucidación estructural de glicolípidos de alto peso molecular.

A la fecha ha publicado 47 artículos científicos indizados y tiene 2 patentes concedidas. Ha graduado 3 estudiantes de licenciatura y 5 de maestría; y actualmente dirige 5 tesis de doctorado. Es miembro del SNI nivel 2. Es editor de sección de la revista Botanical Sciences, editada por la Sociedad Botánica de México; y de Brazilian Journal of Pharmacognosy, editada por la Sociedade Brasileira de Farmacognosia.

Conferencia

Descubrimiento de terpenoides de plantas con distribución en las zonas áridas mexicanas



México es un país con una gran diversidad florística. Aproximadamente, el 10 % de las especies de plantas vasculares del planeta están distribuidas en territorio mexicano (~30 000), donde un 70 % de su superficie es considerada como árida o semiárida. De estas, aproximadamente 22 000 son nativas y cerca de 11 000 son endémicas. Estos antecedentes y el amplio uso que se le da a las especies vegetales en el país para tratar padecimientos humanos de etiologías diversas lo convierten en un importante centro geográfico para la bio-prospección química de productos naturales bioactivos.

Como parte de un proyecto transdiciplinario, dedicado al uso y aprovechamiento de los recursos bióticos de las zonas áridas de México, se muestran los resultados del estudio de los constituyentes químicos de plantas herbáceas del desierto; y su bio-prospección farmacológica. Este programa de descubrimiento de productos naturales ha permitido el aislamiento y elucidación estructural de sesqui-, di- y *nor*-triterpenoides novedosos, así como la exploración de sus propiedades en distintos modelos farmacológicos.

- **Dr. José A. Guerrero Analco, Laboratorio de Química de Productos Naturales, Red de Estudios Moleculares Avanzados, Instituto de Ecología A.C. (INECOL).**

El Dr. Guerrero Analco es Químico Farmacéutico Biólogo por la Facultad de Química de la UNAM y Doctor en Ciencias por el Posgrado en Ciencias Químicas, también de la UNAM bajo la tutoría de la Dra. Rachel Mata Essayag (Profesora Emérita de la UNAM y del SNI).

• Realizó una estancia Posdoctoral en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Ottawa (University of Ottawa, Canada) adscrito a los departamentos académicos de Química y Biología bajo la supervisión del Dr. John Thor Arnason (Profesor Emérito y Distinguido de la "University of Ottawa").

Desde de marzo del 2014 está a cargo del área de Química de Productos Naturales del Instituto de Ecología A.C. (Clúster BioMimic)-Sede Xalapa, adscrito a la Red de Estudios Moleculares Avanzados como Investigador Titular B y actualmente funge como Coordinador de su Red (Jefe de Departamento).

Es miembro del Sistema Nacional de Investigadores: Nivel 2, Área 2: Química y Biología.

Es co-autor de 90 artículos científicos en revistas indizadas por el Journal Citation Reports y cuatro capítulos de libro.

Ha dirigido tres tesis de nivel doctorado (cinco más en proceso), ocho de maestría (una en proceso), 26 de licenciatura, y supervisado a cuatro investigadores posdoctorales.

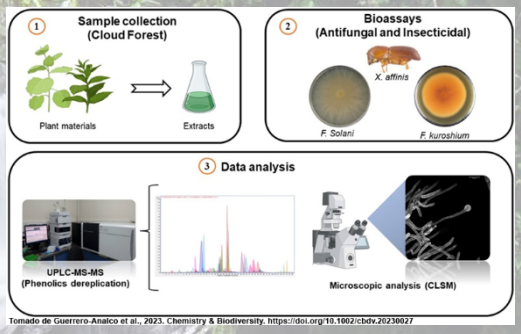
Coautor de más 100 presentaciones en congresos científicos nacionales e internacionales, incluyendo memorias en extenso.

El área de investigación del Dr. Guerrero se enfoca principalmente en la búsqueda de compuestos activos a partir de fuentes naturales incluyendo plantas, hongos y bacterias, con potenciales aplicaciones en el sector salud y agroforestal a través de estudios químicos biodirigidos, métodos de derreplicación y análisis metabolómicos por cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas. Además de contribuir al entendimiento sobre el papel de los metabolitos especializados/secundarios en las interacciones planta-microorganismo y planta-insecto.

Conferencia

Productos naturales de origen vegetal y microbiano, como alternativas potenciales para el control de complejos ambrosiales plaga

Dr. José A. Guerrero Analco
Laboratorio de Química de Productos Naturales, Red de Estudios Moleculares Avanzados, Instituto de Ecología A.C. (INECOL). Email: joseantonio.guerrero@inecol.mx



Tomado de Guerrero-Analco et al., 2023. Chemistry & Biodiversity. https://doi.org/10.1002/cbdv.20230027

Un complejo ambrosial es la asociación simbiótica de escarabajos escolítinos con hongos, muchos de estos fitopatógenos, por lo que pueden provocar graves daños en especies vegetales de importancia agrícola y forestal a nivel mundial. En México, es de gran preocupación el complejo ambrosial exótico conformado por el insecto *Euwallacea kuroshio* y su hongo simbionte *Fusarium kuroshium,* los cuales son los agentes causales de la enfermedad vegetal conocida como "Muerte regresiva por Fusarium"; enfermedad que afecta a más de 250 especies de plantas provenientes de 50 familias botánicas (p. ej. Lauraceae, Platanaceae, Fagaceae, Salicaceae, entre otras), muchas de estas con gran presencia en los ecosistemas de nuestro país.

En este contexto, los productos naturales (ya sea en la forma de extractos, fracciones y compuestos puros) de origen botánico o microbiano, históricamente se han constituido como alternativas potenciales para el control de organismos plaga en el sector agroforestal, debido a su alta eficacia, complejidad químico-estructural y menor impacto ambiental. Con base a lo anterior, en la presente charla se mostrarán parte de las investigaciones multidisciplinarias y colaborativas que realiza el área de Química de Productos Naturales (QPN) del INECOL, las cuales han tenido como principal objetivo explorar el potencial químico y biológico de plantas presentes en el Bosque Nublado del estado de Veracruz y de bacterias asociadas a especies vegetales hospederas de complejos ambrosiales, para la búsqueda de novedosos agentes de control biológico de posible utilidad en el control de los organismos causales de la "muerte regresiva por Fusarium". Para el cumplimiento de este objetivo, se ha utilizado la combinación de aproximaciones clásicas y contemporáneas en QPN, tales como estudios químicos biodirigidos, métodos de derreplicación y análisis metabolómicos por espectrometría de masas de baja y alta resolución, respectivamente.

Agradecimientos: Proyectos FORDECyT 292399, SEP-CONACyT-ANUIES-ECOS-NORD 315673 y CONACyT 316998.

Palabras clave: Metabolómica, espectrometría de masas, *Bacillus* spp., actividad antifúngica, biopesticida, bosque nublado.

- **Dr. Mario Alberto Figueroa Saldívar, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México.**

Mario A. Figueroa Saldívar recibió sus grados de Químico Farmacéutico Biólogo (2004) y de maestría (2006) y doctorado (2009) en Ciencias Químicas en la FQ y el PCQ de la UNAM, todos bajo la tutela de la profesora Emérita Rachel Mata Essayag. De 2009 a 2013 realizó dos estancias postdoctorales en el Lehman College, City University of New York, Bronx, NY, USA y en The University of North Carolina at Greensboro, NC, USA, en los laboratorios de los profesores Edward J. Kennelly y Nicholas H. Oberlies, respectivamente. Durante ese período, el Dr. Figueroa descubrió numerosos productos naturales novedosos con propiedades anticancerígenas y antimicrobianas a partir de plantas y hongos. Adicionalmente trabajó en colaboración con la compañía Mycosynthetix Inc., NC, USA, en la exploración de hongos con potencial biotecnológico para la agricultura.

Desde el 2013 es Profesor de Carrera de tiempo completo, actualmente Titular B, adscrito al Departamento de Farmacia de la FQ, UNAM. Cuenta con el nivel D dentro del programa PRIDE y pertenece al SNI desde 2011, actualmente con el nombramiento de Investigador Nacional nivel III. Su grupo de investigación está enfocado al estudio químico y biológico de hongos y bacterias de hábitats inexplorados de México. A la fecha ha dirigido 16 tesis de licenciatura (6 más en proceso), 8 maestría (1 más en proceso) y 3 de doctorado (2 más en proceso), además de dos investigadores posdoctorantes y decenas de alumnos de Servicio Social y de Estancias Estudiantiles, Cortas e Intersemestrales. Ha impartido 39 cursos a nivel licenciatura y 10 de maestría y doctorado, además de 15 conferencias en foros nacionales e internacionales. Su obra científica se ve reflejada en más de 69 artículos publicados en revistas indizadas de prestigio internacional, mismas que han recibido más de 1650 citas con un índice *h*=24 (1500 citas sin autocitas; SCOPUS), además de 4 capítulos de libro, uno como parte de la reconocida serie *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products,* y 3 patentes; y la presentación de más de 70 trabajos en congresos nacionales e internacionales.
Estas contribuciones le han valido el reconocimiento tanto a nivel nacional como internacional, al recibir los premios Mycosynthetix Research Achievement Award, por la compañía Mycosynthetix Inc. en 2012, el Reconocimiento Distinción Universidad Nacional para Jóvenes Académicos (RDUNJA) por la UNAM en 2019, y el reconocimiento como Miembro Regular de la Academia Mexicana de Ciencias en 2020. En 2023, el Dr. Figueroa fue distinguido con la beca Fulbright-García Robles para realizar una estancia de investigación en Scripps Institution of Oceanography de la Universidad de California en San Diego.

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

- Bioprospección y biotecnología de hongos y bacterias de México para el descubrimiento de nuevos agentes biodinámicos de interés terapéutico y agroquímico.
- Metabolómica de productos naturales.
- Estudios computacionales de productos naturales conducentes a establecer su estructura molecular y posibles interacciones proteína-ligando.

CARGOS ACADÉMICOS Y COMISIONES

1. Comisión Permanente de la Farmacopea Herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos (FHEUM; 2013-2023).
2. Coordinador de la asignatura de Farmacognosia, FQ, UNAM (2015 a la fecha).
3. Miembro del Comité Asesor de Resonancia Magnética Nuclear, FQ, UNAM (2015-2016, 2019-2020)
4. Miembro del Subcomité de Permanencia, Ingreso y Egreso del Doctorado (SPIED), PCQ, UNAM (2018-2023)
5. Miembro del ASP International Relationship Committee (2018 a la fecha).
6. Miembro del Comité Asesor de Investigación (CAI), SAIP, FQ, UNAM (201-2023).
7. Miembro Regular de la Academia Mexicana de Ciencias (2020 a la fecha).
8. Miembro del ASP Newsletter Advisory Committee (2020 a la fecha).
9. Consejero Universitario, UNAM (2022-2026).
10. Editorial Advisory Board of the Journal of Natural Products (2022-2027)
11. Review Editor of the Frontiers of Natural Products (2022 a la fecha)
12. Miembro del Comité Evaluador del PAPIIT del Área de Ciencias Biológicas, Químicas y de la Salud (2022 a la fecha)
13. Miembro de la Comisión Revisora del Área Biología y Química, Sistema Nacional de Investigadores (2022)
14. Consejero Técnico de la FQ, UNAM (2023-2027).

PUBLICACIONES ÚLTIMOS 3 AÑOS (2020 A LA FECHA):

51. alpha-Glucosidase and protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors from *Malbranchea circinata*. Rangel-Grimaldo M., Macías-Rubalcava M.L., González-Andrade M., Raja H.A., Figueroa M., Mata R. *Journal of Natural Products*, 2020, 83(3), 675-683. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.9b01108
52. Analysis of testosterone-hydroxylated metabolites in human urine by ultra high performance liquid chromatography-mass spectrometry. Escobar-Wilches D.C., Ventura-Bahena A., López-González M.L., Torres-Sánchez L., Figueroa M., Sierra-Santoyo A. *Analytical Biochemistry*, 2020, 597, 113670. DOI: 10.1016/j.ab.2020.113670

53. Corrosion inhibition assessment on API 5l x70 steel by preussomerin G immersed in saline and saline-acetic. Espinoza Vázquez A., López Reséndiz L.A., Figueroa Vargas I.A., Rodríguez Gómez F.J., Figueroa M., Ángeles Beltrán D., Castro M., Miralrio A. *Journal of Adhesion Science and Technology*, 2021, 35(8), 873-899. DOI: 10.1080/01694243.2020.1826828

54. Toxicokinetics of temephos after oral administration to adult male rats. Verdín-Betancourt F.A., Figueroa M., Soto-Ramos A.G., López-González M.L., Castañeda-Hernández G., Bernal-Hernández Y.Y., Rojas-García A.E., Sierra-Santoyo A. *Archives of Toxicology*, 2021, 95, 935-947. DOI: 10.1007/s00204-021-02975-8

55. Freshwater fungi as a source of chemical diversity: a review. El-Elimat T., Raja H.A., Figueroa M., Al Sharie A.H., Bunch R.L., Oberlies N.H. *Journal of Natural Products*, 2021, 84(3), 898-916, DOI: 10.1021/acs.jnatprod.0c01340

56. Coumarins, dihydroisocoumarins, a dibenzo-□-pyrone, a meroterpenoid, and a merodrimane from *Talaromyces amestolkiae*. El-Elimat T., Figueroa M., Raja H.A., Alnabulsi S., Oberlies N.H. *Tetrahedron Letters*, 2021, 72,153067. DOI: 10.1016/j.tetlet.2021.153067 FI 2.275

57. Genome mining and molecular networking-based metabolomics of the marine facultative *Aspergillus* sp. MEXU 27854. Martínez-Cárdenas A., Cruz-Zamora Y., Fajardo-Hernández C.A., Villanueva-Silva R., Cruz-García F., Raja H.A., Figueroa M. *Molecules*, 2021, 26(17), 5362, DOI: 10.3390/molecules26175362

58. Urinary androgens excretion patterns and prostate cancer in Mexican men. Ventura-Bahena A., Hernández-Pérez J.G., Torres-Sánchez L., Sierra-Santoyo A., Escobar-Wilches D.C., Escamilla-Núñez C., Gómez R., Rodríguez-Covarrubias F., López-González M.L., Figueroa M. *Endocrine-Related Cancer*, 2021, 28, 745-756. DOI: 10.1530/ERC-21-0160

59. Chemical diversity and antimicrobial potential of cultivable fungi from deep-sea sediments of the gulf of Mexico. Villanueva-Silva R., Velez P., Riquelme M., Fajardo-Hernández C.A., Martínez-Cárdenas A., Arista-Romero A., Wan B., Ma R., Qader M., Franzblau S.G., Figueroa M. *Molecules*, 2021, 26(23), 7328, DOI: 10.3390/molecules26237328

60. A meta-omics analysis unveils the shift in microbial community structures and metabolomics profiles in mangrove sediments treated with a selective actinobacterial isolation procedure. Marfil-Santana M.D., Martínez-Cárdenas A., Ruíz-Hernández A.L., Vidal-Torres M., Márquez-Velázquez N.A., Figueroa M. Prieto-Davó A. *Molecules*, 2021, 26(23), 7332; DOI: 10.3390/molecules26237332

61. Proteolytic activities and profiles as useful traits to select barley cultivars for beer production.

Nájera-Torres E., Bernal-Gracida L.A., González-Solís A., Schulte-Sasse M., Castañón-Suárez C., Juárez-Díaz J.A., Cruz-Zamora Y., Vázquez-Santana S., Figueroa M., Cruz-García F. *Journal of Food Biochemistry*, 2022, 46(5), e14094. DOI: 10.1111/jfbc.14094

62. New terpenoids from the corticioid fungus *Punctularia atropurpurascens* and their antimycobacterial evaluation. Acero D., Tuglak Khan F.S., Medina-Ortiz A.J., Rivero-Cruz I., Raja H.A., Flores-Bocanegra L., Fajardo-Hernández C.

63. Biological dark matter exploration using data mining for the discovery of antimicrobial natural products. Rivera-Chávez J., Ceapă C.D., Figueroa M. *Planta Medica*, 2022, 88, 702-720. DOI: 10.1055/a-1795-0562

64. Insights into the chemical diversity of selected fungi from the Tza Itzá Cenote of the Yucatan Peninsula. Fajardo-Hernández C.A., Tuglak Khan F.S., Flores-Bocanegra L., Prieto-Davó A., Wan B., Ma R., Qader M., . Villanueva-Silva R., Martínez-Cárdenas A., Lopez-Lobato M.A., Hematian S., Franzblau S.G., Raja H.A., Garcia-Contreras R., Figueroa M. *ACS Omega*, 2022, 7(14), 12171-12185. DOI: 10.1021/acsomega.2c00544

65. Diversity of an uncommon elastic hypersaline microbial mat along a small-scale transect. Espinosa-Asuar L., Monroy-Guzmán C., Madrigal-Trejo D., Navarro-Miranda M., Sánchez-Pérez J., Buenrostro Muñoz J., Villar J., Cifuentes Camargo J.F., Kalambokidis M., Esquivel-Hernandez D.A., Viladomat Jasso M., Escalante A.E., Velez P., Figueroa M., Martinez-Cardenas A., Ramirez-Barahona S., Gasca-Pineda J., Eguiarte L.E., Souza V. *PeerJ*, 2022, 10, e13579. DOI: 10.7717/peerj.13579

66. Starch degradation in the bean fruit pericarp is characterizedby an increase in maltose metabolism. Bernal L., Luján-Soto R., Fajardo-Hernández C.A., Coello P., Figueroa M., Martínez-Barajas E. *Physiologia Plantarum*. 174:e13836, 2022.. DOI: 10.1111/ppl.13836

67 Gastroprotective effect methanol extract of *Caesalpinia coriaria* pods against indomethacin- and ethanol-induced gastric lesions in Wistar rats. Pineda-Peña E.A., Capistran-Amezcua D., Reyes-Ramírez A., Xolalpa-Molina S., Chávez-Piña A.E., Figueroa M., Navarrete A. *Journal of Ethnopharmacology* 305: 16057, 2023. DOI: 10.1016/j.jep.2022.116057

68 Freshwater fungal biology. Calabon M.S., Hyde K.D., Jones E.B.G., Bao D.F., Bhunjun C.S., Phukhamsakda C., Shen H.W., Gentekaki E., Al Sharie A.H., Barros J., Chandrasiri K.S.U., Hu D.M., Hurdeal V.G., Rossi W., Valle L.G., Zhang H., Figueroa M., Raja H.A., Seena S., Song H.Y., Dong W., El-Elimat T., Leonardi M., Li Y., Li Y.J., Luo Z.L., Ritter C.D., Strongman D.B., Wei M.J., Balasuriya A. *Mycosphere*, 14(1), 195-413, 2023 DOI: 10.5943/mycosphere/14/1/4

69 Natural products from plants targeting key enzymes for the future development of antidiabetic agents. Mata R., Flores-Bocanegra L., Ovalle-Magallanes B., Figueroa M. *Natural Product Reports*, 2023, 40, 1198-1249. DOI: 10.1039/d3np00007a

EDITORIALES

1. Special issue in honor of Professor Rachel Mata. Arnason J.T., Figueroa M., Pereda-Miranda R., Oberlies N.H. Journal of Natural Products, 82(3), 423-424, 2019. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.9b00067
2. Editorial for the Special Issue Dedicated to Prof. A. Douglas Kinghorn. Oberlies, N.H., Figueroa M. *Planta Medica*, 88, 696-697, 2022. DOI: 10.1055/a-1882-1011

TRABAJOS PUBLICADOS EN REVISTAS NO INDIZADAS Y MEMORIAS EN EXTENSO

1. Inhibition of corrosion with helvolic acid in API 5l x70 steel immerse in saline medium. Espinosa Casillas G., Espinoza Vázquez A., Rodríguez-Gómez F.J., Figueroa M. *ECS Transactions*, 94(1) 163-172, 2019. DOI: 10.1149/09401.0163ecst
2. 5-Methylmellein as a corrosion inhibitor for API 5l x65 in a saline medium. ECS Peña Villanueva A.M., Espinoza Vázquez A., Rodríguez Gómez F.J., Fajardo Hernández C.A., Figueroa M. *ECS Transactions*, 101(1), 269-275, 2021. DOI: 10.1149/10101.0269ecst

CAPÍTULOS DE LIBROS

1. Recent advances in the search of novel calmodulin inhibitors from selected Mexican plants and fungi. R. Mata, M. Figueroa, I. Rivero-Cruz, M. González-Andrade. En: Bioactive Compounds from Natural Sources: Natural Products as Lead Compounds in Drug Discovery. Editor: Tringali C. Segunda edición, CRC Press, Taylor & Francis Group, pp. 451-496 (2012).
2. Los microorganismos como fuente de nuevos medicamentos. M. Figueroa. En: La Química entre Nosotros. Editorial UNAM, pp. 97-103 (2016).
3. Bioprospecting in Cuatro Cienegas: A set of open possibilities to save the ecosystem. H. Arocha-Garza, H. Avilés-Arnaut, N.O. Medina-Chávez, M. Figueroa, V. Souza, S. De la Torre-Zavala. En Cuatro Ciénegas Ecology, Natural History and Microbiology. Editores: Souza V., Olmedo-Álvarez G., Eguiarte L.E., Springer International Publishing AG, pp. 113-127 (2018).
4. Chemistry and biology of selected mexican medicinal plants. R. Mata, M. Figueroa, A. Navarrete, I. Rivero-Cruz. En Progress in the Chemistry of Organic Natural Products, vol. 108, Editores: Kinghorn A.D., Falk H., Gibbons S., Kobayashi J., Asakawa Y., Liu J.K., Springer International Publishing, pp. 1-142 (2019).

PATENTES

1. Biosensor fluorescente de CaMh. MX/a/2010/010897. Mata R., González-Andrade M., Figueroa M., Sosa-Peinado A., Rodríguez-Sotres R., Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM (2010).
2. Growth inhibitory effects of novel benzophenone compounds as chemopreventive agents.

Einbond S.L., Kennelly J.E., Figueroa M., Muñoz-Acuña U. PPA 61552894 (TCO 12A0019-P1) (2011).

3. Compositions and methods that inhibit quorum sensing. Hall P.R., Daly S.M., Oberlies N.H., Raja H.A., Figueroa M., Horswill A.R., Kavanaugh J.S. WO 2016/145279 A3, University of New Mexico, Albuquerque, New Mexico y University of North Carolina at Greensboro, Greensboro, North Carolina, USA (2016).

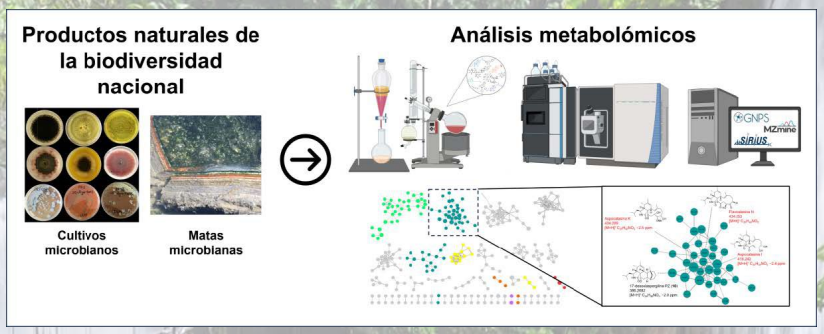
CITAS (actualizado en febrero 22, 2023).

- Citas: Scopus 1659, *h*-index 24 (1509, *h*-index 22 sin autocitas).
- Google Scholar 2165, *h*-index 27.
- Web of Science/Publons 1458, *h*-index 22.

Conferencia

METABOLÓMICA DE PRODUCTOS NATURALES: RETOS Y OPORTUNIDADES

Mario Figueroa, Facultad de Química, UNAM



La metabolómica es una poderosa herramienta para el análisis e identificación de metabolitos responsables de propiedades biológicas. En el caso de los productos naturales o metabolitos especializados, esa técnica se ha empleado para agilizar el proceso laborioso de aislamiento de dichos compuestos y que en muchas ocasiones culmina en el reaislamiento de compuestos conocidos. También se emplea para priorizar el estudio de aquellos productos naturales que potencialmente contienen compuestos novedosos.

En nuestro laboratorio empleamos la metabolómica no dirigida para el estudio de hongos, bacterias y matas microbianas obtenidos de regiones poco exploradas de México, a partir de datos de espectrometría de masas-masas/masas de alta resolución (HRESIMS-MS/MS) de sus extractos orgánicos. Así, hemos logrado la identificación de numerosos metabolitos a partir de muestras únicas y/o de difícil acceso, lo cual revela el potencial químico y biosintético de la biodiversidad de nuestro país con fines de bioprospección.

Agradecimientos
DGAPA PAPIIT IN203923.

CONFERENCIA PLENARIA

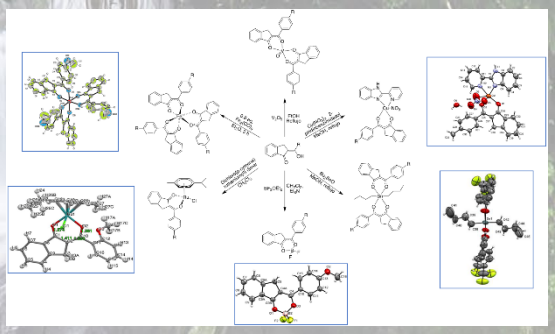
HIDROXIMETILIDENINDANONAS: COORDINACIÓN Y APLICACIONES EN QUÍMICA MEDICINAL Y CIENCIA DE MATERIALES

Dr. Cecilio Álvarez y Toledano.

Departamento de Química Inorgánica, Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México.

Sala Online SQM / Sala 5+6 CC200

Martes 3 de Octubre, 19:00 – 20:00 h



Las indanonas están presentes en varios compuestos naturales y sintéticos, que exhiben propiedades biológicas, como citótoxicos, antibacterianos, antihipertensivos, etc. Por ejemplo, el Donepezil ha sido aprobado como fármaco para el tratamiento del Alzheimer.

En este trabajo se presenta el diseño, síntesis y evaluación de un nuevo método para la formación de una nueva familia de hidroximetilidenindanonas que manifiestan propiedades citotóxicas y han sido utilizadas como ligantes para la preparación de nuevos complejos de coordinación entre otros de cobre, estaño, boro, etc, con propiedades semiconductoras.

Semblanza

El **Dr. Cecilio Álvarez y Toledano** obtuvo su Licenciatura en Química en la Escuela de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de Puebla con una tesis dirigida por el Doctor Jesús Romo Almería en el Instituto de Química de la UNAM. Realizó su Maestría en Ciencias en la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Química de la UNAM con una tesis dirigida por el Doctor Jacobo Gómez Lara en el Instituto de Química de la UNAM. Finalmente, se graduó de Doctor de Tercer Ciclo y de Doctor en Ciencias Físicas (Doctorado de Estado) con tesis dirigidas por el Doctor Henri Rudler, en la Universidad Pierre y Marie Curie en París, Francia.

Ha mantenido colaboraciones constantes entre otras con las Universidades Pierre y Marie Curie en París (Francia), Paul Sabatier en Toulouse (Francia), Autónoma de Madrid (España), San Carlos de Guatemala. Su campo de investigación se ha enfocado en Química Organometálica, de Coordinación y en Química Orgánica, hacia la síntesis de compuestos con posible aplicación Biológica, así como en Química de Materiales.

Como académico ha publicado más de 207 artículos científicos que han generados más de 2580 citas, y cuenta con Factor H=26. Ha graduado a 22 alumnos de Doctorado, 22 de Maestría y 58 de Licenciatura.

Es Investigador Titular "C" del Instituto de Química, Profesor de Asignatura B definitivo en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Química de la UNAM. Actualmente es Pride "D" permanente.

Ha sido distinguido entre otros, como *Investigador Emérito del Sistema Nacional de Investigadores,* el *Premio Universidad Nacional en Investigación en Ciencias Exactas* otorgado por la UNAM, el *Premio Nacional de Química ANDRÉS MANUEL DEL RIO en Investigación* otorgado por la Sociedad Química de México, el *Premio Nacional a la Investigación Humanística, Científica y Tecnológica* otorgado por la Universidad de San Luis Potosí y con la *Medalla al Mérito Académico* otorgada por la Asociación de Personal académico de la UNAM.

SIMPOSIO
QUÍMICA INORGÁNICA
SALA ONLINE SQM / SALA 5+6 CC200
MARTES 3 DE OCTUBRE, 16:00 – 19:00 H

PANELISTAS

- **Dra. Verónica Salazar Pereda. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.**

Lugar de adscripción: Área Académica de Química.
Área de Investigación: Química organometálica

FORMACION PROFESIONAL.

- Licenciatura: Químico
- Maestría: Maestría en Ciencias (Especialidad en Química Orgánica)
- Doctorado: Doctorado en Química Inorgánica.

Estancias:

- Estancia en el departamento de Química Organometálica. Dentro de la convocatoria de Profesores con perfil Promep-Cinvestav. CINVESTAV, D. F. México 26-5 de diciembre 2003
- Estancia de Investigación en el Departamento de Química Inorgánica de la Universidad de Sevilla-Consejo de Superiores Científicas de la Cd. de Sevilla, España. Periodos de Junio-Julio del 2000, 2002, 2004, 2006, 2007, 2008 y 2009.

Reconocimientos:

1. Medalla CANACINTRA al mejor promedio de la generación 1982/1987.
2. Premio del "FONDO DE ESTUDIOS E INVESTIGACIONES RICARDO J. ZEVADA" para el proyecto titulado: "Preparación de compuestos organometálicos del grupo del platino con ligantes polidentados del tipo: $Tp^{Me2}Ir$ síntesis, estudio de su reactividad y aplicaciones". Duración un año (1999- 2000)
3. Premio a la mejor Tesis de Doctorado 1999-2000. Otorga "Academia Mexicana de Química Inorgánica". Estudio de la reactividad de complejos de iridio que contiene él ligando Tp^{Me2} frente a substratos orgánicos: Activación de aldehídos y tiofenos. Guanajuato, Gto. Noviembre del 2001
4. Reconocimiento por el asesoramiento a la tesis ganadora del concurso Ing. Carlos Herrera Ordoñez 2002, a la mejor tesis de Licenciatura titulada "Síntesis y Estudio de Reaclividad de Compuestos

organometálicos de iridio con ligantes Polidentados del Tipo Tp^h en presencia de tiofenos sustituidos y aldehídos". 2 de diciembre del 2002. Pachuca Hgo

5. Reconocimiento por el asesoramiento a la tesis ganadora según Convocatoria de la Sociedad Química de México a la mejor Tesis de Licenciatura titulada "Obtención y estudio de compuestos organometálicos de iridio y complejos de cobre con furoiltiureas. 5 de diciembre del 2007. México D. F.
6. Reconocimiento por el asesoramiento a la tesis ganadora según Convocatoria de la Sociedad Química de México a la mejor Tesis de Licenciatura titulada SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE COMPLEJOS ORGANOMETÁLICOS DE $Tp^{Me2}Ir(MeCO_2C{=}CHCO_2Me)(H_2O)(OCOR)$ A PARTIR DE $Tp^{Me2}Ir(C_2H_4)_2$, ACETILENDICARBOXILATO DE DIMETILO Y ÁCIDOS CARBOXÍLICOS AROMÁTICOS Y ALIFÁTICOS. 1 de diciembre del 2009. México D. F.
7. Premio al fomento a la Investigación al desarrollo 2009, por la Universidad de Sevilla. Diciembre 2009
8. Sistema Nacional de Investigadores: Nivel uno

- Evaluador Nacional por (CONACYT)

LINEA DE INVESTIGACIÓN: Química organometálica

Más de 18 publicaciones en revistas indizadas con arbitraje estricto.

Ha dirigido más de 18 Tesis (Licenciatura, Maestría y Doctorado).

Conferencia

Tópicos de mecanismos de reacción de complejos de iridio frente a Sustratos Orgánicos mediante la agrupación $Tp^{Me2}Ir$

Dra. Verónica Salazar Pereda

Los compuestos derivados de la agrupación $Tp^{Me2}Ir$ (Tp^{Me2} = hidrotris(3,5-dimetilpirazolil)borato),son especies estables a condiciones estándar, si se exponen a una mayor temperatura presentan inestabilidad, liberando un ligante de su esfera de coordinación, de esta forma se transforman en especies de 16 e- con una vacante de coordinación, la cual puede ser ocupada por un ligante de carácter nucleofílico (Figura 1). [1]

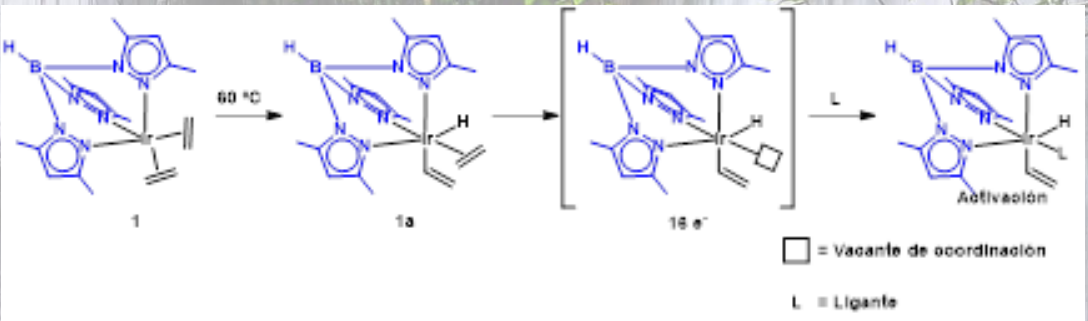


Figura 1: Reactividad de complejos de iridio.

Con base en lo anterior, el estudio de este tipo de reacciones es de gran interés, ya que se ha observado que la reactividad de estos compuestos presenta la activación de enlaces C-H o C-C según sea el caso. [2]

En este trabajo se presentarán algunos resultados mecanisticos sobre diferentes sistemas de activación de sustratos orgánicos como continuación de la investigación entre complejos de la agrupación $Tp^{Me2}Ir$, específicamente el complejo 2,3-dimetilbutadieno, difenilo dinitrógeno, bisetileno, exo-2-oxazolidinonas sustituídas, 1,3-bis-(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno de Iridio.

Referencias

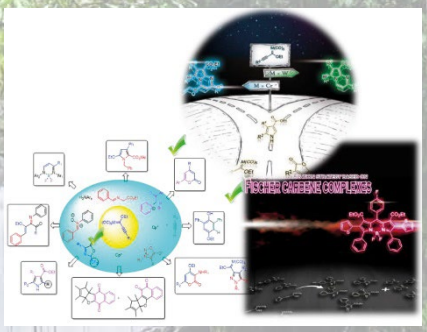
[1] Alvarado, Y., Boutry, O., Gutiérrez, E., Monge, A., Nicasio, M. C., Poveda, M. L., Pérez, P. J., Ruiz, C., Bianchini, C., Carmona, E., Chem Eu. J. 1997, 3, 860.
[2] Arián E. Roa, Verónica Salazar, Joaquín López-Serrano, Enrique Oñate, Margarita Paneque, and Manuel L. Poveda Organometallics 2012 31 (2), 716-721.

- **Dr. Miguel Ángel Vázquez Guevara, Universidad de Guanajuato.**

Es originario del estado de Tlaxcala. Estudió la Licenciatura en Ingeniería Química en la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP) y los estudios de Maestría y Doctorado en Ciencias Quimicobiológicas en la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional (IPN) bajo la asesoría del Dr. Francisco Delgado Reyes. Recibió menciones honorificas por la defesa y calidad de los trabajos de tesis de Maestría y Doctorado, asimismo, se le otorgó el premio de mejor tesis de Doctorado por el IPN. Terminado sus estudios de Posgrado, se integró a la empresa POLAQUIMIA S.A de C.V en el área de Investigación y Desarrollo en proyectos de innovación en el área de agroquímicos e industrial. Actualmente es profesor de tiempo completo en la Universidad de Guanajuato, ha impartido clase a nivel licenciatura y posgrado en el área de química orgánica y organometálica. Ha realizado estancias de investigación en la Universidad de Houston, EUA con el Profesor Olafs Daugulis; y en la Universidad de País Vasco, España con el Profesor Fernando Cossío. Ha recibido diferentes reconocimientos de innovación entre ellos; premio de ciencia y tecnología en el 2014 otorgado por el consejo de ciencia y tecnología del estado de Guanajuato, por la investigación. Ha publicado más de 63 artículos en revistas JCR y 3 capítulos de libro. Ha registrado patentes nacionales e internacionales de las cuales se le han otorgado 8 patentes: 5 nacionales y 3 internacional. Ha dirigido más de 37 tesis de licenciatura, 15 de maestría y 10 de doctorado. Su línea de investigación se enfoca en la construcción y funcionalización de heterociclos empleando carbenos de Fischer y su aplicación en diferentes áreas de la ciencia.

Conferencia

Complejos Carbénicos Tipo Fischer: Su Versatilidad en la Construcción de Estructuras Carbo- y Heterocíclicas



Los complejos metal-carbeno de Fischer se han destacado en el área de síntesis por la reactividad observada en su estructura más simple. Su potencial sintético se incrementa cuando dobles o triples enlaces se unen al carbono carbénico. Estos fragmentos actúan como excelentes dienófilos por el carácter electrofílico del sistema carbénico ([M]=C), por lo que, reacciones Diels-Alder, dipolares o cicloadición de orden superior son estudiadas con el objetivo de desarrollar estructuras orgánicas y como una estrategia en síntesis orgánica.

En esta charla se platicará de la investigación desarrollada sobre el estudio de reactividad de los complejos organometálicos tipo Fischer α ,β -insaturados frente a dienos y dipolos. En general, este tipo de complejos organometálicos experimentan una reactividad inusual dependiendo de las condiciones y grupos funcionales que contengan los reactantes involucrados, esto ha generado una biblioteca de carbo- y heterociclos como pirroles, fenoles, quinonas, etc con grupos funcionales que han permitido continuar con transformaciones para obtener moléculas de interés en fotoquímica.

- **Dr. José Guadalupe López Cortés, Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México.**

Laboratorio Inorgánica 4
Teléfono: +52 (55) 56-22-45-13
Fax: +52 (55) 56-16-22-17
Dirección: Circuito Exterior s/n, Ciudad Universitaria. Delegación Coyoacán, C.P. 04510, Ciudad de México, México
@mail: jglcvdw@unam.mx.

El Dr. José Guadalupe López Cortés cursó sus estudios de licenciatura en Química (Mención Honorífica) en la FES-Cuautitlán-UNAM y los estudios de Doctorado en la Facultad de Química-UNAM. Llevó a cabo una estancia posdoctoral con una beca del Ministerio de Educación Francés (2002) dentro del grupo de Síntesis Asimétrica e Interacciones Moleculares en el Laboratorio de Química de Coordinación, CNRS de Toulouse, Francia. Actualmente, labora como Investigador Titular B de tiempo completo en el Instituto de Química, UNAM, donde se incorporó mediante una beca otorgada por el programa de repatriación de CONACyT (2003). Actualmente es Jefe del Departamento de Química Inorgánica y forma parte de la comisión dictaminadora de la Facultad de Química UNAM.

Distinciones

•Profesor Invitado en la Universidad Toulouse-Mirail (2012), la Universidad Paul Sabatier de Toulouse (2016), el Instituto Nacional Politécnico de Toulouse (2014 y 2019) y en el Centro de Investigaciones Químicas de la Universidad de Sevilla (2022).
•Medalla Alfonso Caso por la mejor Tesis de Doctorado en Ciencias Químicas- UNAM, 2001.
•Medalla Gabino Barreda Mejor promedio de la carrera de química FESCuautitlán-UNAM, 1998.
•Miembro del Sistema Nacional de Investigadores **Nivel 2**.
•Pride UNAM: **Nivel D**

Línea de Investigación

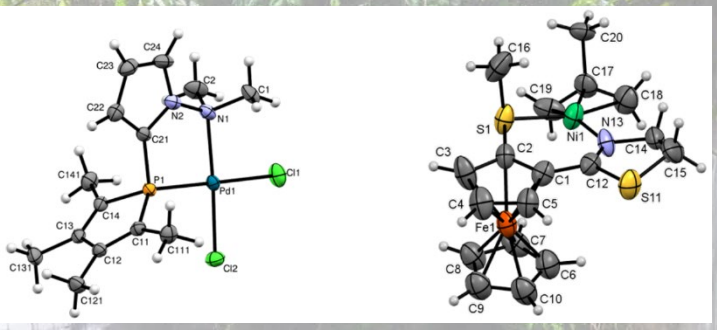
Diseño de precursores catalíticos para la obtención de productos de alto valor agregado y síntesis de moléculas bioactivas empleando precursores organometálicos.

69 publicaciones en revistas internacionales indexadas con más de 850 citas a los trabajos publicados, 1 patente, 2 capítulos en Libro, 7 Tesis de Doctorado, 21 Tesis de Maestría y 27 Tesis de Licenciatura. Ha impartido más de 100 conferencias por invitación y mas de 80 trabajos en congresos nacionales e internacionales.

Conferencia

Ligantes privilegiados para aprovechar Etileno, CO y CO_2

Dr. José Guadalupe López Cortés
Instituto de Química UNAM, Circuito Exterior s/n, Ciudad Universitaria, Coyoacán 04510, CdMx, México. jglcvdw@unam.mx



La catálisis es una herramienta esencial en la industria para generar valor a partir de materias primas baratas, por lo que el desarrollo de esta área de la química es fundamental para el crecimiento económico de un país. En este sentido, es necesario desarrollar precursores catalíticos que puedan reaccionar de manera eficiente con materias primas C1 y C2, para incorporarlas en productos orgánicos de uso cotidiano.

Así, nuestro grupo de investigación se ha enfocado en la última década, al desarrollo de ligantes privilegiados que puedan estabilizar diferentes metales de transición y participar en una gran cantidad de procesos catalíticos, controlando de forma eficiente la selectividad de una reacción y formando el producto deseando en excelentes rendimientos en condiciones suaves de reacción.

En esta charla, se abordará el diseño racional de ligantes bidentados que promueven eficientemente reacciones de incorporación de Etileno, CO y CO_2, y como lograr sintonizar de una manera más eficaz su donación electrónica. Estos precursores catalíticos han sido utilizados en diferentes reacciones de acoplamiento, hidrogenación, carbonilación, entre otras. Adicionalmente, algunos complejos trabajan bien en presencia de humedad y oxígeno.

Agradecimientos
Los autores agradecen por el apoyo financiero al proyecto PAPIIT IN216323.

Referencias

1) F. Hochberger-Roa, S. Cortés-Mendoza, D. Gallardo-Rosas, R. A. Toscano, M. C. Ortega-Alfaro, J. G. López-Cortés, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361,* 4055.
2) J. A. Balam-Villarreal, B. J. López-Mayorga, D. Gallardo-Rosas, R. A. Toscano, M. P. Carreón Castro, V. A. Basiuk, F. Cortés-Guzman J. G. López-Cortés, M. C. Ortega-Alfaro, *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18,* 1657.

3) Y. Rios-Yepes, J. Martínez, H. Rangel-Sanchez, C. Quintero, M. C. Ortega-Alfaro, J. G. López-Cortés, C. G. Daniliuc, A. Antiñolo, A. Ramos, R. S. Rojas *Dalton Trans.* **2020,** *49*, 1124.
4) S. Cortés-Mendoza, D. Adamzyck, J- I. Badillo-Gomez, M. Urrutigoity, M. C. Ortega-Alfaro, J. G. López-Cortés, *Adv. Synth. Catal.* **2022**, 364, 2837.
5) E. Villatoro, L. Muñoz-Rugeles, J. Durán-Hernández, B. salcido, N. Esturau-Escofet, J. G. López-Cortés, M. C. Ortega-Alfaro, J. Peón-Peralta, *Chem Commun.* **2021**, *57*, 3123-3126.

- **Dra. María del Carmen Ortega Alfaro, Instituto de Ciencias Nucleares, Universidad Nacional Autónoma de México.**

Forma parte del Departamento de Química de Radiaciones del Instituto de Ciencias Nucleares de la UNAM, desempeñándose como Investigadora Titular B, definitiva, de tiempo completo. Desde 2020, es Coordinadora de la Unidad de Comunicación de la Ciencia del ICN. La Dra. Ortega cursó sus estudios de Licenciatura en Química en la FES-Cuautitlán-UNAM, graduándose con mención honorífica en 1998 y los estudios de Doctorado los realizó en la Facultad de Química-UNAM (2004). Llevó a cabo una estancia doctoral en el Laboratoire de Chimie de Coordination CNRS de Toulouse, Francia en el año 2002.

Entre las distinciones que ha recibido la Dra. Ortega se puede mencionar:

- Medalla Gabino Barreda por estudios de Licenciatura en Química en la UNAM en 1998.
- Beca L'oréal-UNESCO-AMC para Mujeres en la Ciencia en 2009.
- Nivel **2** del Sistema Nacional de Investigadores.
- Nivel **D** (la categoría más alta) en Programa de Primas al Desempeño del Personal Académico de Tiempo Completo (PRIDE) de la UNAM
- Cátedra de Profesor visitante de la Universidad Paul Sabatier en Francia, en 2010 y 2019.
- Cátedra de Profesor visitante del Instituto Nacional Politécnico de Toulouse en Francia, en 2016 y 2023.
- Reconocimiento Sor Juan Inés de la Cruz otorgado por la UNAM en 2020.

Asimismo, ha realizado diversas estancias y visitas académicas en el Laboratorio de Química de Coordinación asociado al CNRS, en Toulouse Francia, a la Pontificia Universidad Católica de Chile, la Universidad de Emory en Atlanta, USA y el Instituto de Investigaciones Químicas de Sevilla (CSIC-España).

Sus intereses en Investigación se enfocan en la estabilización de intermediarios reactivos a través de complejos organometálicos y su aplicación en síntesis orgánica y catálisis. Recientemente, ha orientado sus líneas de investigación al diseño de nuevos colorantes push-pull con potenciales aplicaciones optoelectrónicas. La Dra. Ortega ha publicado cerca de **60** Artículos en revistas indizadas, de circulación internacional con arbitraje y además ha fungido como árbitro reconocido de Revistas pertenecientes a prestigiosas editoriales como American Chemical Society, Royal Society of Chemistry, Elsevier, MDPI, entre otras.

En lo que se refiere a la Formación de Recursos Humanos, la Dra. Ortega ha dirigido **31** Tesis de Licenciatura, **6** de Maestría y **3** de Doctorado (**2** en proceso). Además, ha asesorado la estancia posdoctoral de **7** Doctores. En lo que se refiere a las actividades de difusión, ha participado como Conferencista Invitada en Congresos Nacionales e Internacionales, así como en Foros de Divulgación de la Ciencia organizados a través de la Academia Mexicana de la Ciencias, el Programa Pauta, la Fiesta de la Ciencias y las Humanidades, entre otros.

Conferencia

Estrategias de síntesis orientada a la diversidad para la obtención de heterociclos usando complejos de (η^4-vinilcetena)-$Fe(CO)_3$

Ma. Carmen Ortega Alfaro
Instituto de Ciencias Nucleares-UNAM, circuito exterior, ciudad universitaria, Coyoacán 04510, México, CDMX, MEXICO. carmen.ortega@nucleares.unam.mx

Los complejos de (η^4-vinilcetena)-$Fe(CO)_3$ han cobrado gran relevancia en los últimos años como intermediarios estabilizados, ya que pueden utilizarse como una valiosa estrategia sintética funcional, diversificable y eficiente en la generación de compuestos heterocíclicos con arquitecturas novedosas. En esta plática se abordarán las estrategias que hemos desarrollado para modificar el estado de oxidación del hierro presente en estos complejos en condiciones suaves para promover reacciones de adición nucleofílica-acoplamiento C-heteroátomo. También mostraré, cómo a partir de complejos de (η^4-vinilcetena)-$Fe(CO)_3$, se pueden generar un abanico de azaheterociclos con propiedades luminiscentes siguiendo el modelo de la síntesis orientada a la diversidad.

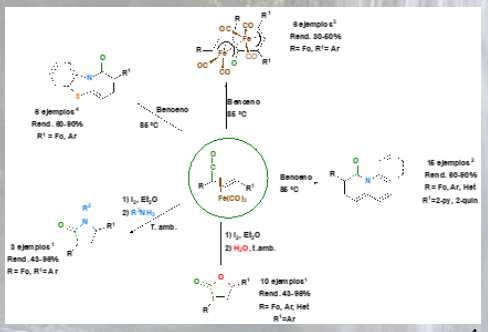


Figura 1. Sínteis de heterociclos empleando complejos de (η^4-vinilcetena)-$Fe(CO)_3$.

Agradecimientos
Los autores agradecen por el apoyo financiero a los proyectos PAPIIT IN216123 y CONACYT A1-S-26747.

Referencias

[1] V. González-López, D. A. Resendiz-Lara, A. Rosas-Sánchez, L. G. Ledesma-Olvera, J.-C. Daran, José E. Barquera-Lozada, J. G. López-Cortes, M. C. Ortega-Alfaro* *Dalton Trans*. **2022**, *51*, 6868-6875.
[2] (a) A. Rosas-Sánchez, J.G. López-Cortés, A. Toscano, M.C. Ortega-Alfaro,* *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 578. (b) M.C. Ortega-Alfaro,* A. Rosas-Sánchez, B.E. Zarate-Picazo, J.G. López-Cortés, F. Cortés-Guzmán, R.A. Toscano, *Organometallics* **2011**, *30*, 4830.
[3] D. Reséndiz-Lara, A. Rosas-Sánchez, D. Hashizume, J. E. Barquera-Lozada, R. A. Toscano, J. G. López - Cortés, M. C. Ortega-Alfaro*. *Dalton Trans*. **2023**, *52*, 2722 – 2734

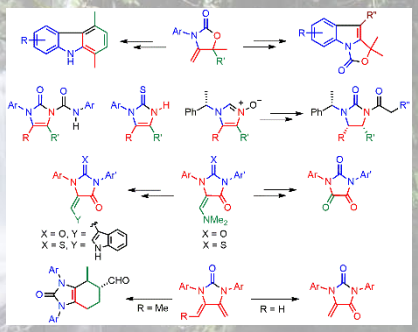
[4] D. Gallardo Rosas, I. Aguilar García, J.G. López-Cortés, A. Toscano, M.C. Ortega-Alfaro,* *en preparación*.

CONFERENCIA PLENARIA

DISEÑO SINTÉTICO DE AZA-HETEROCICLOS COMO BLOQUES DE CONSTRUCCIÓN

Dr. Joaquín Tamariz Mascarúa.
Departamento de Química Orgánica, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México.

Sala Online SQM / Sala 5+6 CC200
Miércoles 4 de Octubre, 12:45 – 13:45 H



El diseño sintético de moléculas requiere iniciar su ruta a partir de materias primas de estructura sencilla y de fácil acceso, cual *bloques de construcción* molecular. Estos últimos deben poseer la funcionalidad adecuada para que su estructura sea variada en su reactividad y permita armar estructuras más complejas de manera selectiva y eficiente. Desde la década de los 70 del siglo pasado, los aza-heterociclos han sido valiosos *bloques de construcción* versátiles y eficientes. En la presente conferencia, se describen ejemplos de nuestro grupo de investigación que comprenden el desarrollo de novedosa metodología para la preparación de aza-heterociclos y su transformación selectiva y divergente en moléculas más complejas o de gran valor farmacológico.

Es así que las 5-metilen-2-oxazolidinonas **1** permiten elaborar carbazoles (**2**) e indoles fusionados (**3**). Se describe la síntesis y estudio estructural y de reactividad de novedosas 4-imidazolin-2-onas (**4a**) y 4-imidazolin-2-tionas (**4b**), al igual que los derivados *N*-oxidos de 1*H*-imidazol **5** y su conversión en auxiliares quirales de tipo Helmchen y Cardillo (**6**). A través de un proceso *one-pot* se obtienen elevados rendimientos de 5-((dimetilamino)metilen)-hidantoínas (**7a**) y -tiohidantoínas (**7b**), las cuales sufren adiciones de nucleófilos para obtener, entre otros, las oxoaplisinopsinas que poseen potente actividad antibacteriana y anticancerígena. Un nuevo método de síntesis de ácidos parabánicos (**9**) se logra a partir de las 5-metilenhidantoínas (**7a**). Análogos a estas últimas (**12**) se pueden obtener a partir de los novedosos dienos de imidazolidin-2-onas **12**, que son selectivos en reacciones de Diels-Alder conduciendo a los aductos **11**.

Semblanza

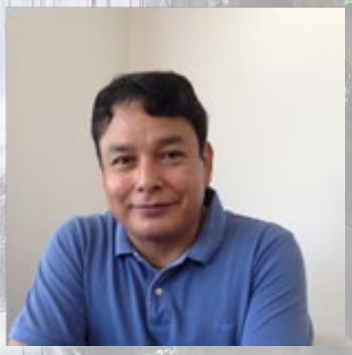
El **Dr. Joaquín Tamariz Mascarúa** es originario de la Ciudad de México, es Profesor de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas (ENCB) del IPN desde 1982. Realizó estudios de Química y Maestría en Química Orgánica en la UNAM. Realizó sus estudios de Doctorado en Química Orgánica en la Universidad de Lausana con el Prof. Pierre Vogel (Suiza) (1983). Realizó una estancia posdoctoral con el Profesor Louis S. Hegedus en Colorado State University (1989-1990). Llevó a cabo una estancia como Profesor Visitante en West Virginia University (1997-1998). Ha dirigido tesis de licenciatura (25), maestría (47) y doctorado (30); ha publicado artículos en revistas indizadas (170). Es miembro desde 1984 del SNI (Nivel III, Emérito) y de la Academia Mexicana de Ciencias (desde 1989). Ha obtenido el Diploma a la Investigación (IPN, 2001), el Premio Nacional de Química Andrés Manuel del Río 2007 en Investigación (SQM, 2007), el Premio a la Investigación (IPN, 1991, 1993, 2007), y la Presea Lázaro Cárdenas (IPN, 2008).

SIMPOSIO
SINTESÍS ORGÁNICA

SALA ONLINE SQM / SALA 5+6 CC200
MIÉRCOLES 4 DE OCTUBRE, 9:15 – 12:15 H

PANELISTAS

- **Dr. Fernando Sartillo Piscil, Centro de Investigación de la Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.**

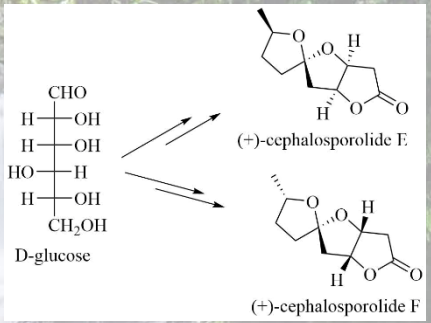


Es Profesor-Investigador de la Facultad de Química de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla desde el 2003. Sus líneas de investigación se enfocan en el estudio mecanístico de reacciones químicas orgánicas, desarrollo de nuevas metodologías y estrategias sintéticas y síntesis total de productos naturales. Entre sus logros científicos más relevantes se encuentra la Cátedra Marcos Moshinsky en el 2016, Presea Estatal de Puebla Luís Rivera Terrazas en el 2017, miembro del Sistema Nacional de Investigadores Nivel 3 en el 2019, y Profesor Visitante del Indian Institute Technology Bombay, India en el 2022.

Conferencia

20 Años en la Síntesis Total Estereoselectivas de la Cefalosporolidas E y F

Fernando Sartillo Piscil
Centro de Investigación de la Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México
fernando.sartillo@correo.buap.mx



Se narra las vicisitudes científicas que durante 20 años ocurrieron en mi laboratorio para que, en el 2015, y recientemente en este 2023, lográramos las primeras síntesis totales estereoselectivas de la cefalosporolida E y cefalosporolida F, respectivamente.

Referencias representativas

1. Vargas, M. et al. Tetrahedron Lett. 2003, 44, 3919.
2. Cortezano-Arellano, O. et al. J. Org. Chem. 2015, 80, 2601.
3. Xochicale-Santana, L. et al. J. Org. Chem. 2023, 88, 4880.

- **Dr. Alejandro Cordero-Vargas, Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México.**

Originario de la ciudad de Puebla, Puebla.

Licenciatura en QFB por la BUAP (1994-1999); directora de tesis: Dra. Leticia Quintero Cortés. Maestría y doctorado en la Universidad de Paris XI, bajo la supervisión del Prof. Samir Z. Zard (2005).
Posdoctorado en la Universidad de Barcelona, con el Prof. Josep Bonjoch (2005-2007).

Desde 2008 trabaja como investigador en el Instituto de Química de la UNAM, en el departamento de Química Orgánica y como profesor de la Facultad de Química de la UNAM.

Profesor y tutor del Posgrado en Ciencias Químicas de la UNAM.

Pertenece al Sistema Nacional de Investigadores (SNI) del CONACYT.

Principal área de trabajo: la síntesis orgánica, con especial énfasis en las reacciones de radicales libres.

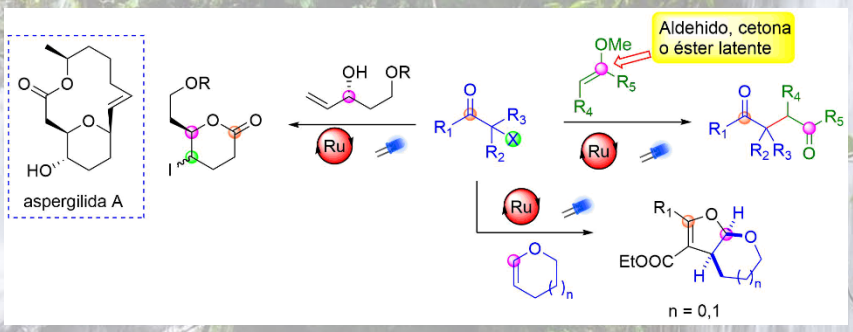
Autor de artículos de investigación (aprox. 30) y de divulgación.

Ha graduado alumnos de licenciatura, maestría y doctorado.

Conferencia

Síntesis de compuestos dicarbonílicos, dihidrofuranos y yodoactonas mediante procesos fotocatalíticos mediados por Ru^{2+}

Alejandro Cordero-Vargas*
Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México
Email: acordero@unam.mx



En este trabajo, se presentan varias metodologías basadas en reacciones photocatalizadas por $Ru(bpy)_3Cl_2$ para la preparación de compuestos dicarbonílicos, dihidrofuranos y yodolactonas. Algunas de estas estructuras, como por ejemplo los cetoaldehídos o las dicetonas, son de difícil acceso por métodos tradicionales. Nuestro método emplea α-bromocetonas y etil vinil éteres como sustratos, permitiendo la construcción de centros secundarios, terciarios y cuaternarios. Algunas variaciones estructurales en el precursor radicalario permiten la elaboración de dihidrofranos, mientras que el uso de ácido yodoacético y de alcoholes alílicos desprotegidos permiten la preparación de yodolatonas. Estas últimas se emplearon en la síntesis total de productos naturales complejos, como la aspergilida A.

Referencias

[1] García-Santos, W. H.; Mateus-Ruiz, J. B.; Cordero-Vargas, A. Visible-Light Photocatalytic Preparation of 1,4-Ketoaldehydes and 1,4-Diketones from □-Bromoketones and Alkyl Enol Ethers *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4092-4096.
[2] Victoria-Miguel, J.; García-Santos, W. H.; Cordero-Vargas, A. A Visible Light Ru-Catalyzed Photoredox Access to Substituted Dihydrofurans. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 9088-9099.
[3] Mateus-Ruiz, J. B.; Cordero-Vargas, A. Stereoselective Total Synthesis of Aspergillide A: A Visible Light-Mediated Photoredox Access to the Trisubstituted Tetrahydropyran Core. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 11848-11855.

- **Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez, Director, Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México.**

Obtuvo el título de químico en 1994 en la Universidad Autónoma del Estado de México y el grado de doctor en el año 2000 por la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Después de una estancia posdoctoral en el Instituto de Química de Substancias Naturales de Gif-sur-Yvette en Francia, ingresó al Instituto de Química de la UNAM, en donde inició su carrera como investigador independiente en el año 2001. En esta institución actualmente es investigador titular C de tiempo completo y director de esta.

Reconocimientos

En 2010 recibió el Reconocimiento Distinción Universidad Nacional para Jóvenes Académicos, otorgado por la UNAM.

En 2015 la Catedra de investigación Marcos Moshinsky por la Fundación del mismo nombre.
Premio Nacional de Química 2019, Andrés Manuel del Rio que otorga la Sociedad Química de México.

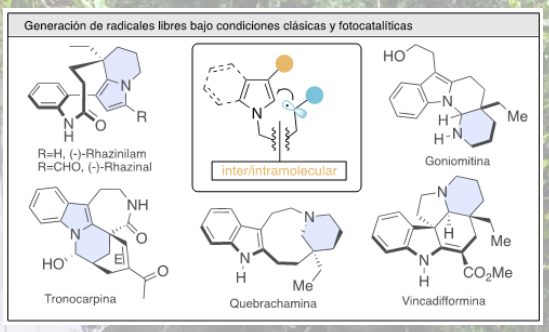
Es investigador nivel 3 del Sistema Nacional de Investigadores.

Las principales líneas de investigación se centran en el desarrollo y aplicación de nuevas metodologías sintéticas utilizando reacciones de radicales libres y multicomponente, así como, en la búsqueda de moléculas farmacológicamente importantes y con aplicaciones en nuevos materiales, y en la síntesis total de productos naturales.

Conferencia

Radicales libres en la construcción y/o funcionalización de indoles y pirroles

Luis D. Miranda
Instituto de Química, UNAM



Durante los últimos años, nuestro grupo de investigación se ha involucrado en el estudio del uso de reacciones de radicales libres para la construcción y/o funcionalización del sistema de pirrol e indol. Las metodologías desarrolladas permiten acceder de manera práctica y en pocos pasos a los núcleos centrales de una variedad de productos naturales. En la presentación se mostrará el desarrollo de metodologías fotocatalíticas (y clásicas) para la síntesis total de productos naturales de alcaloides idolmonoterpénicos y de pirrol (rhazinal y rhazinilam), entre otros.

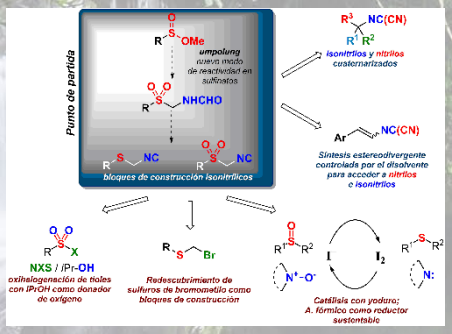
- **Dr. Jesús Armando Luján Montelongo, Departamento de Química, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional.**

El Dr. J. Armando Luján realizó los estudios de licenciatura, maestría y doctorado en la Facultad de Química de la UNAM (2003, 2005 y 2009 respectivamente). Posteriormente realizó una primera estancia posdoctoral en el Instituto de Química de la UNAM en el grupo del Dr. Luis Demetrio Miranda. En otoño de 2011 viaja a los EE. UU. para efectuar una segunda estancia posdoctoral, ahora en la Bayer School of Natural and Environmental Sciences dentro del grupo del Prof. Fraser Fleming (Duquesne University, Pittsburgh, PA, 2011-2014). Ha publicado 26 artículos de investigación en revistas internacionales, 2 capítulos de libro, 2 patentes con registro en los EE. UU y artículos de difusión científica. Desde finales del 2014, el Dr. Luján se encuentra adscrito al Departamento de Química del Cinvestav como investigador, donde además de desarrollar líneas de investigación sobre química de nitrilos, isonitrilos y compuestos de organoazufre, con incursiones en química enzimática y medicinal, imparte cursos a nivel doctorado en Química Orgánica. En la actualidad es miembro del Sistema Nacional de Investigadores y posee el Perfil Deseable PRODEP por parte de la SEP. Además, ha sido revisor de manuscritos sometidos a revistas de prestigio. Tiene más de 20 años de experiencia docente, incluyendo niveles medio superior, superior y posgrado (doctorado).

Conferencia

Avances en síntesis con un enfoque sustentable: Metodologías sin metales para el acceso a nitrilos, isonitrilos, y procesos reductivos

Dr. Jesús Armando Luján-Montelongo
Departamento de Química
Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional
jalujanm@cinvestav.mx



La síntesis química debe perseguir la meta de la "elegancia práctica", tal como destacó Ryoji Noyori, galardonado con el Premio Nobel de Química en 2001. En sus palabras, resaltaba la importancia de la practicidad y la eficiencia en los procesos sintéticos, componentes fundamentales de la Química Verde, como elementos esenciales para la supervivencia de nuestra especie.

Es innegable que los avances sintéticos a lo largo del siglo XX y hasta la fecha en el siglo XXI han estado en gran medida ligados a procesos mediados por metales de transición. Sin embargo, el contexto geopolítico, económico y ambiental actual demanda la exploración de alternativas que no dependan de metales preciosos, con el propósito de disponer de materiales de alto valor en condiciones sostenibles.

En esta presentación, abordaremos los esfuerzos llevados a cabo en nuestra investigación para desarrollar (y redescubrir) rutas preparativas con el fin de llevar a cabo reacciones fundamentales, como las olefinaciones y reacciones redox. Prestaremos especial atención a los compuestos basados en los grupos ciano e isociano, debido a su valor intrínseco como plataformas de diversidad y aplicabilidad sintética.

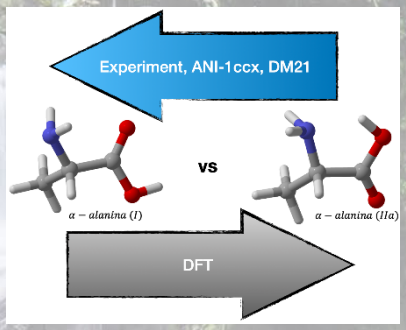
Asimismo, se tendrá oportunidad para examinar otras metodologías derivadas de estas investigaciones. Estos "spin-offs sintéticos" han sido fundamentales para proponer rutas prácticas y confiables en la preparación de bloques de construcción organoazufrados, que poseen un gran valor en el ámbito de la química sintética.

CONFERENCIA PLENARIA

DFT AND ML APPROACHES TO THE DESCRIPTION OF THE CONFORMATIONAL ORDERING OF AMINO ACIDS

Dr. Alberto Vela Amieva.
Department of Chemistry, Cinvestav-Zacatenco, CDMX

Sala Online SQM / Sala 5+6 CC200
Miércoles 4 de Octubre, 19:00 – 20:00 h



The conformational flexibility of amino acids is crucial to gaining insight into how and why these essential building blocks participate in establishing the secondary and tertiary structures of peptides. Much experimental and theoretical effort has been devoted to determining, accurately and reliably, the conformational landscape of amino acids, starting with the simplest ones, glycine, and alanine. Surprisingly, the theoretical prediction of the correct conformational ordering has been more complicated than expected, as seen in references [1] and [2], especially for DFT approaches. In this talk, I will present our tour de force in describing the conformational ordering of the simplest amino acids, glycine, α-alanine, and β-alanine, with well-known density functional approximations (DFAs) to the exchange-correlation energy, and also using some of the DFAs that we have proposed in the last two decades, with dismaying results. Finally, I will show that, surprisingly, two machine learning approaches, ANI-1ccx[3] and DM21 [4], reproduce the observed conformational ordering correctly and do it at impressive speeds.

We thank Conahcyt for financial support.

References

[1] D. Nguyen; A. C. Scheiner; J. W. Andzelm; S. Sirois; D. R. Salahub; A. T. Hagler, Journal of Computational Chemistry 1997, 18, 1609–1631.
[2] M. A. Ribeiro da Silva.; M. d. D. M. Ribeiro da Silva; A. F. L. Santos; M. V. Roux; C. Foces-Foces; R. Notario; R. Guzman-Mejia; E. Juaristi, Journal of Physical Chemistry B 2010, 114, 16471–16480.
[3] J. S. Smith; R. Zubatyuk; B. Nebgen; N. Lubbers; K. Barros; A. E. Roitberg; O. Isayev; S. Tretiak, Scientific Data 2020, 7, 1-10.
[4] J. Kirkpatrick; B. McMorrow; D. H. Turban; A. L. Gaunt; J. S. Spencer; A. G. Matthews; A. Obika; L. Thiry; M. Fortunato; D. Pfau; L. Román Castellanos; S. Petersen; A. W. R. Nelson; P. Kohli; P. Mori-Sánchez; D. Hassabis; A. J. Cohen, Science 2021, 374, 1385-1389.

Semblanza

El **Dr. Alberto Vela** es ingeniero químico egresado de la Facultad de Química de la UNAM. Realizó su doctorado en la UAM-Iztapalapa y una estancia posdoctoral en la Universidad de Montreal, Canadá. Ha sido profesor invitado en instituciones como la UAM-Iztapalapa, el Steacie Institute for Molecular Sciences (Canadá), la Universidad Católica de Chile, la Universidad Joseph Fourier (Francia) y el Quantum Theory Project de la Universidad de Florida (EUA). En 2009 ocupó la Cátedra Divisional "Dr. Raúl Remigio Cetina Rosado" en el Departamento de Química de la UAM-Iztapalapa Se desempeñó como jefe de área y coordinador del doctorado divisional en la UAM-Iztapalapa. Fue coordinador general de cómputo académico en el Cinvestav y jefe del departamento de Química de esta misma institución. Su tema principal de investigación es el desarrollo formal y aplicaciones de la teoría de funcionales de la densidad (DFT). Cuenta con más de 166 publicaciones las cuales han recibido un número importante de citas en la literatura especializada. Ha dirigido a 10 estudiantes de doctorado, 1 de maestría y 6 de licenciatura. Actualmente tiene bajo su dirección a 4 estudiantes de doctorado. Es Editor en Jefe del Journal of the Mexican Chemical Society y ha sido editor invitado de las revistas International Journal of Quantum Chemistry y Journal of Molecular Modeling. Pertenece al SNI (nivel 3). Ha sido miembro de la comisión dictaminadora del SNI, así como de comisiones dictaminadoras en otras instituciones. La Academia Mexicana de Ciencias le otorgó el premio Weizmann en Ciencias Exactas como estudiante doctoral (1990). En 2009, la Sociedad Química de México le otorgó el Premio Nacional de Química "Andrés Manuel del Río" en Investigación. En 2022, el comité organizador de la XX Reunión Mexicana de Fisicoquímica Teórica le entrego un reconocimiento a su trayectoria y aportaciones en este campo. Actualmente es profesor-investigador titular del departamento de Química del Cinvestav.

SIMPOSIO
QUÍMICA TEÓRICA

SALA ONLINE SQM / SALA 5+6 CC200
MIÉRCOLES 4 DE OCTUBRE, 16:00 – 19:00 H

PANELISTAS

- **Prof. S.B. Trickey, Center for Molecular Magnetic Quantum Materials, Quantum Theory Project, Dept. of Physics, University of Florida.**

Samuel Trickey is Prof. (emeritus) of Physics and Chemistry, University of Florida. He received his Ph.D. from Texas A&M in 1968 and joined the faculty at Florida that same year. His research interests are in density functional theory of many-fermion systems, especially constraint-based, orbital-free functionals for ab initio molecular dynamics. Related to this is work on the formal underpinnings of free-energy DFT and its connections to and constraints from rigorous many-body theory. The motivation is predictive simulations of matter under extreme conditions, for example, warm dense matter. Another DFT focus is on simple exchange-correlation approximations accurate enough for high-throughput calculations on molecular complexes, for example, magnetic and spin-crossover materials. He is a Fellow of the American Physical Society, an APS Outstanding Referee, and Miembro Correspondiente de la Academia Mexicana de Ciencias.

Conferencia

Predictive, High-throughput Computation of Spin-Crossover

S.B. Trickey
Center for Molecular Magnetic Quantum Materials
Quantum Theory Project, Dept. of Physics
University of Florida

Spin-crossover is the phenomenon of a change in the total spin state of a local magnetic ion (typically *3d*) in a molecular complex as a function of perturbation from another degree of freedom, often temperature T. Its most elementary experimental signal is a rather abrupt change in the magnetic susceptibility χ of a bulk system as a function of T. Typically this is reported as $T_{1/2}$. It is the temperature interpreted (from **χT** vs. **T**) as being that at which half the molecules are in the high-spin (HS) state and the other half in low-spin (LS). Another important, commonly reported parameter is Γ, the width (in T) of the crossover hysteresis loop.

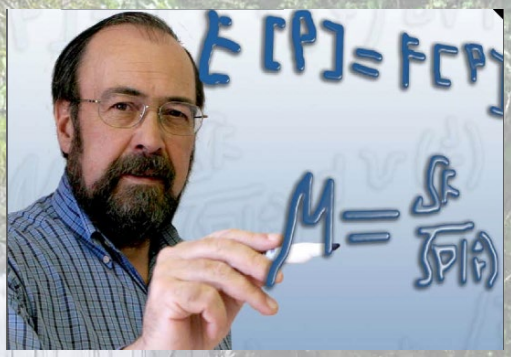
SCO is believed to be a key ingredient for a quantum information system ecosystem based upon molecular magnetic materials. To achieve that we must have a predictive way to screen myriad candidate molecules for SCO. But they are big molecules in condensed phase at finite T. The number of candidate systems may be in the thousands. Even more dauntingly for theorists, the molecular spectroscopic property that drives SCO, the adiabatic energy difference $\Delta E_{HL} = E_{HS} - E_{LS}$, is inaccessible spectroscopically It is inferred from $T_{1/2}$ and the spin and vibrational entropy differences. That is, ΔE_{HL} is a molecular property extracted from measurements in bulk.

High-cost, explicit wave-function schemes favored in quantum chemistry clearly are disqualified. Tuning some density functional approximation (DFA) may parametrize experiment but provides no predictive capacity outside a small set of chemically similar complexes. I will discuss our recent progress on this challenge. That includes a method for calculating Hubbard-U corrections to the simple PBE DFA with a half and half LS-HS ensemble scheme that is self-adapted to the complex at issue. With it and careful calculation of entropic and enthalpic contributions (mostly lattice) I will show how we predict $T_{1/2}$ values that are as good as those from much more expensive methods. And I will discuss how we are able to calculate Γ parameters, though the method still is too costly for high throughput.

I am indebted to Angel Albavera-Mata and Richard G. Hennig for a very fruitful collaboration.

This work was supported as part of the Center for Molecular Magnetic Quantum Materials, an Energy Frontier Research Center funded by the U.S. Department of Energy, Office of Science, Basic Energy Sciences under Award No. DE-SC0019330.

- **Prof. José Luis Gázquez Mateos, Departamento de Química, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa.**



Nació en la Ciudad de México en 1948. Realizó sus estudios de licenciatura en Ingeniería Química en la Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, de 1967 a 1971, y de doctorado en Fisicoquímica Teórica (Ph. D.) en The Johns Hopkins University de 1971 a 1976. A su regreso a México trabajó en la Facultad de Química de la UNAM, de 1976 a 1982, y de 1982 a la fecha, en el Departamento de Química, de la División de Ciencias Básicas e Ingeniería de la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Iztapalapa. En ambas instituciones ha realizado tareas de investigación y de docencia, tanto en el nivel de licenciatura como en el de posgrado, en los campos vinculados con la fisicoquímica teórica. Es Investigador Nacional Emérito del Sistema Nacional de Investigadores.

En la Universidad Autónoma Metropolitana, ocupó los cargos de Jefe del Área de Química Cuántica (1983-1985), Jefe del Departamento de Química (1985-1989), Director de la División de Ciencias Básicas e Ingeniería (1990-1994), Rector de la Unidad Iztapalapa (1994-1997) y Rector General (1997-2001).

De enero de 2002, a mayo de 2005, trabajó en el Instituto Mexicano del Petróleo, donde se desempeñó, primeramente, como Coordinador Académico de Posgrado y, posteriormente, como Director Ejecutivo de Investigación y Posgrado.

Su trabajo de investigación, en química teórica, ha estado centrado en el desarrollo de la teoría de funcionales de la densidad y sus aplicaciones al estudio de reactividad química.

Tiene 106 artículos de investigación en revistas y 8 capítulos en libros. El conjunto de publicaciones han sido citadas alrededor de 6,600 veces en la literatura, hasta julio de 2023. Ha participado como conferencista invitado en 44 ocasiones y, además, cuenta con 92 trabajos presentados en eventos nacionales e internacionales de su campo de investigación. Ha dirigido 17 tesis, 9 de ellas de doctorado, 4 de maestría y 4 de licenciatura. También ha escrito libros para la docencia y artículos sobre diversos temas de educación superior.

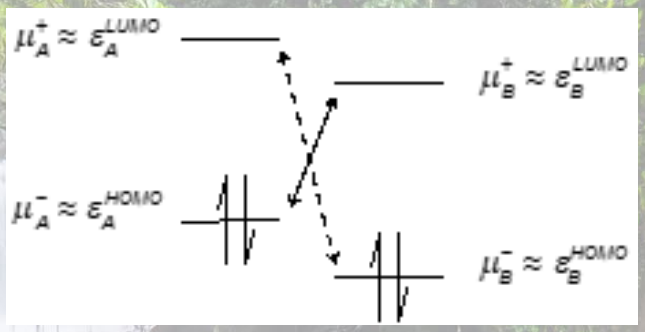
Ha participado en múltiples foros relacionados con la educación superior y la investigación en México, y ha formado parte de varias comisiones encargadas de evaluar programas y proyectos en diversos campos de ciencias básicas.

Desde junio de 2005 se desempeña, nuevamente, como Profesor del Departamento de Química, de la División de Ciencias Básicas e Ingeniería, de la Unidad Iztapalapa, de la Universidad Autónoma Metropolitana. El 24 de noviembre de 2009 fue nombrado por el Colegio Académico Profesor Distinguido de la UAM.

Conferencia

Frontier orbitals and chemical reactivity in density functional theory.

José L. Gázquez
Departamento de Química, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, México.



The response functions that arise from changes in the electronic energy with respect to changes in the number of electrons and in the external potential constitute the basis of what is known nowadays as conceptual density functional theory (CDFT). This procedure leads to four fundamental concepts, the first and second derivatives of the electronic energy with respect to the number of electrons, the chemical potential and the hardness, respectively, that provide information on the global reactivity of a molecule, and the first and second derivatives of the electronic density with respect to the number of electrons, the Fukui function and the dual descriptor, respectively, whose values depend on the position within the molecule, that contain important information about the reacting sites. In this talk, we will make use of a simple charge transfer model and a first order perturbation approach to derive expressions for the amount of charge transferred and the energy change associated with the interaction between two Chemical species, that lead to a relevant description of basic aspects of their reactivity in terms of quantities that are closely linked to intuitive, chemically meaningful, concepts, and that, under certain approximations reduce to the basic variables of frontier orbital theory.

- **Prof. Alejandro Toro Labbé, Departamento de Química, Universidad Católica de Chile.**

El **Profesor Alejandro Toro-Labbé** es licenciado en Química de la Universidad de Chile y Doctor en Ciencias Físicas de la Universidad de París-Sorbonne. Su tesis de Doctorado la realizó en el Centre de Mécanique Ondulatoire Appliquée (CMOA) donde desarrolló la Teoría de Grupos de Simetría de Moléculas No Rígidas, tesis que fue dirigida por el Profesor Jean Maruani. Luego de cinco años en Francia, realizó un postdoctorado en la Pennsylvania State University, en Estados Unidos, donde realizó estudios pioneros en Dinámica Molecular bajo la conducción del Profesor William A. Steele. A su regreso a la Facultad de Ciencias de la Universidad de Chile inicia su investigación independiente en Química Cuántica y Dinámica Molecular tratando diferentes sistemas moleculares y tipos de reacciones químicas. Más tarde su investigación se fue acercando a la teoría de funcionales de la densidad electrónica (DFT) donde ha producido interesantes contribuciones en el campo de la reactividad química y de la caracterización de mecanismos de reacciones químicas. En 1998 se incorpora a la Universidad Católica de Chile donde funda y dirige el Laboratorio de Química Teórica Computacional (QTC). Ha sido investigador en más de 40 proyectos científicos nacionales e internacionales, fue Director del Núcleo Milenio Chemical Processes and Catalysis. Ha publicado más de 280 artículos científicos que han sido citados más de 9000 veces. Posee un índice H de 49. Ha dirigido 23 tesis de Doctorado y a un número importante de estudiantes de pregrado y postdoctorandos. Por otra parte, ha organizado varios simposios y congresos nacionales e internacionales y ha participado en diferentes instancias de administración científica, habiéndose desempeñado como Presidente del Consejo Superior de Ciencia de Conicyt y Decano de la Facultad de Química y de Farmacia de la Pontificia Universidad Católica de Chile. El Profesor Toro-Labbé ha sido Profesor Visitante en reconocidas instituciones extranjeras entre las que se destacan la Universidad Libre de Bruselas (Bélgica), Université Claude Bernard de Lyon (Francia), University of Georgia (USA), Charles University (República Checa) y Friburg Institute for Advanced Studies (FRIAS, Alemania)

Conferencia

On the Representability of Chemical Reactions

Alejandro Toro-Labbé
Facultad de Química y de Farmacia, Pontificia Universidad Católica de Chile.

The conceptual representability of chemical reactions is a barely reviewed subject, its classic characterization based on the energy changes, the E-representation, has dominated the analysis, models and empirical approaches aimed at explaining chemical reactions. In this presentation we will explore different ways to represent chemical reactions. New concepts and ideas that have been proposed in the last few years allows one to expand the classical description of chemical reactions. Within the frame of the reaction force [1,2], we introduce the F-representation of chemical reactions, a reaction force-based representation that allows a better appraise of the reaction force concept and produce a complementary, alternative and innovative way to characterize chemical reactions. On the other hand, within the context of the reaction electronic flux (REF) [3,4], defining the electronic activity taking place during a reaction, multiple representations that rise significance and physical meaning of the property are allowed. It will be shown, through many different examples, that a chemical representation of the REF based on reactivity indexes complements the canonical representation grounded on electron polarization and transfer.

References:

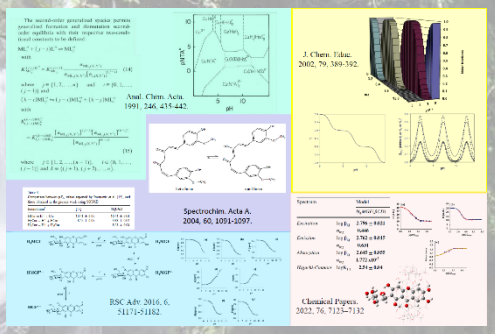
1. Toro-Labbé: *Characterization of Chemical Reactions from the Profiles of Energy, Chemical Potential, and Hardness*, J. Phys. Chem. A 1999, **103**, 4398-4403.
2. Toro-Labbé, S. Gutiérrez-Oliva, J. S. Murray, P. Politzer: *A New Perspective on Chemical and Physical Processes: The Reaction Force*, Mol. Phys. 2007, **105**, 2619-2625.
3. E. Echegaray, A. Toro-Labbé: *Reaction Electronic Flux: A New Concept To Get Insights into Reaction Mechanisms. Study of Model Symmetric Nucleophilic Substitutions*, J. Phys. Chem. A, 2008, **112**, 11801-11807.
4. M.L. Cerón, E. Echegaray, S. Gutiérrez-Oliva, B. Herrera, A. Toro-Labbé: *The Reaction Electronic Flux in Chemical Reactions*, Sci. China Chem., 2011, **54**, 1982–1988.

CONFERENCIA PLENARIA

PROPUESTAS Y LOGROS DEL ÁREA DE QUÍMICA ANALÍTICA DE LA UAM-IZTAPALAPA PARA EL MUNDO.

Dr. Alberto Rojas Hernández.
Departamento de Química, Universidad Autónoma Metropolitana, unidad Iztapalapa

Sala Online SQM / Sala 5+6 CC200
Jueves 5 de Octubre, 18:00 – 19:00 h



El Área de Química Analítica comenzó a operar como tal en el año 2000 y desde entonces ha trabajado en actividades académicas de docencia e investigación con una visión surgida de las propuestas de Gaston Charlot en Francia (1940-1991), pero que ha evolucionado en el Departamento de Química de la UAM-I, dándole un sello propio a la concepción de la Química Analítica.

En docencia se ha trabajado en la puesta a punto de cursos de Química Analítica que mantienen la formación básica con la metodología instrumentada por Charlot, que incluye el aprendizaje y aplicación del Método de Especies y Equilibrios Generalizados (MEEG, desarrollado por nosotros).

En investigación se ha aplicado el MEEG para plantear y resolver problemas de especiación química, introduciendo también estudios de Química Computacional para complementar los estudios que llevan a la resolución de los problemas abordados. Se ha trabajado también en poner a punto métodos instrumentales de análisis, sobre todo de Electroquímica Analítica y diferentes espectroscopias, utilizando métodos quimiométricos para el tratamiento de los datos.

Estos estudios han permitido aportar conocimiento básico y técnico en múltiples problemas que involucran especies de la Química Inorgánica y la Química Orgánica en diferentes campos.

En la plática se mostrarán algunas de las propuestas concretas y problemas abordados en las que se han tenido logros académicos y aplicados.

Semblanza

Dr. Alberto Rojas Hernández
Categoría: Titular C
Nivel: Doctorado (SNI III)
Área de investigación: Quimica Analítica
Ubicación: Edifico R. Laboratorios R105 y R107.
Teléfono: 5804 4600 Ext. 4378
Correo: suemi918@xanum.uam.mx

El profesor Alberto Rojas Hernández estudió la Licenciatura en Química en la Facultad de Estudios Superiores-Cuautitlán de la UNAM, obteniendo el título de Químico en 1981. Obtuvo también el grado de Maestro en Ciencias en la Facultad de Química de la UNAM en 1988, y el grado de Doctor en Ciencias en el Departamento de Química de la División de Ciencias Básicas e Ingeniería de la UAM-Iztapalapa en 1995. Realizó una estancia posdoctoral con el Profesor Josef Havel del Departamento de Química Analítica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Masaryk, en Brno, República Checa, en 1996.

Es Profesor Titular C de Tiempo Completo con contratación por Tiempo Indeterminado, adscrito al área de Química Analítica del Departamento de Química de la UAM-Iztapalapa desde 1986 hasta la fecha (casi 35 años).

Sus líneas de investigación son: la fisicoquímica de soluciones acuosas y no acuosas, la especiación química, la quimiometría y la electroforesis capilar. Una de las principales líneas de investigación del doctor Alberto Rojas es el estudio del equilibrio químico en sistemas multicomponentes y multirreaccionantes, tanto la descripción de los procesos química en estos sistemas como la determinación de constantes de equilibrio en ellos por diferentes métodos. Sus investigaciones han sido financiadas por diversas instituciones, como el CONACyT, el IMP, y la red SIATA del PRODEP. También fue parte de un proyecto de la red Alfa de la Comunidad Europea donde participaron varias instituciones europeas y latinoamericanas. Su labor académica le ha permitido dirigir 16 proyectos terminales de licenciatura en la UAM-Iztapalapa, 20 tesis de licenciatura en la UNAM, 21 tesis de maestría y 16 tesis de doctorado.

Ha publicado alrededor de 150 artículos de investigación y docencia en revistas de circulación internacional con arbitraje, la mayoría registradas en el Journal Citation Reports (JCR), en los temas de su especialidad e interés. En promedio (según los índices del Web of Science y de Scopus) ha recibido unas 1900 citas a su trabajo con un índice h de 23. Ha escrito del orden de 10 artículos de divulgación y 3 libros editados por la UAM-Iztapalapa.

Ha fungido como árbitro de múltiples revistas como Contactos, Educación Química, Journal of Chemical Education, Talanta, Journal of Physical Chemistry, Inorganica Chimica Acta, entre otras. Ha sido evaluador académico de proyectos CONACyT. Asimismo, ha participado en procesos de evaluación para el CENEVAL y el CONAECQ. Ha coeditado del orden de 10 libros de memorias que compendian trabajos de investigación y docencia presentados en diferentes Congresos Nacionales de Química Analítica, organizados por la Asociación Mexicana de Química Analítica. Fue miembro de los Comités Editoriales de las revistas Educación Química (de la Facultad de Química de la UNAM) y ContactoS (de la División de CBI de la UAM-Iztapalapa). Es miembro de la Sociedad Química de México, la Sociedad Mexicana de Electroquímica, la Asociación Mexicana de Química Analítica y la American Chemical Society.

El doctor Rojas Hernández ha sido miembro de múltiples órganos colegiados, tanto en la UNAM como en la UAM. Fue Jefe del Departamento de Ciencias Químicas y miembro de la Comisión Dictaminadora de Ciencias Químicas, de la FES-Cuautitlán, UNAM. Fue Jefe del Departamento de Química de la UAM-Iztapalapa, Miembro del Consejo Académico de la misma unidad y miembro del Colegio Académico de la UAM, que es la máxima autoridad colegiada de esa institución. También fue miembro fundador del Consejo Técnico del Examen General de Egreso de la Licenciatura-Química (EGEL-Q) para el Centro Nacional de Evaluación (CENEVAL). Actualmente es Coordinador de la Licenciatura en Química en la UAM-Iztapalapa.

Se le otorgó el Premio a los Libros de Texto de la UAM-Iztapalapa 1993 (por su libro Los Diagramas de Zonas de Predominio Aplicados al Análisis Químico), el Premio a la Docencia 2000 de la DCBI de la UAM-Iztapalapa, el Premio a la Investigación 2007 de la División de Ciencias Básicas e Ingeniería de la UAM y el **Premio Nacional "Andrés Manuel Del Río" 2011**, por su labor en docencia, que otorga la Sociedad Química de México.

Es miembro del Sistema Nacional de Investigadores desde 1989 y actualmente tiene el nombramiento de **Investigador Nacional Nivel III**. Y tiene el Perfil Deseable de Profesores del PRODEP de la SEP desde 2003.

Congreso Internacional de la
Sociedad Química de México 2023
Del 2 al 6 de octubre del 2023
"La Química" de México para el Mundo

SIMPOSIO
QUÍMICA ANALÍTICA

SALA ONLINE SQM / SALA 5+6 CC200
JUEVES 5 DE OCTUBRE, 15:00 – 18:00 H

PANELISTAS

- **Dra. María del Pilar Cañizares Macías, Departamento de Química Analítica, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México.**

Soy Química Farmacéutica Bióloga por la Facultad e química de la UNAM y Doctora en Ciencias Químicas por la Universidad de Córdoba, España, y soy profesora de carrera de la Facultad de Química de la UNAM desde hace 27 años.

Mi área de investigación y trabajo es en Química Analítica enfocada a análisis de flujo continuo y microfluídica, desarrollando métodos en todas las áreas de la química: ambiental, bioquímica, farmacéutica, alimentos, etc.

Mi trabajo de investigación y docencia me han permitido escribir dos libros para licenciatura y publicar 44 artículos científicos. También soy revisora de varias revistas científicas como Food Chemistry, Microchemical Journal, Talanta, Analytical Chimica Acta, etc., así como de proyectos de CONAHCyT y de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico de la UNAM.

He presentado las investigaciones de mi grupo de trabajo en 100 congresos nacionales e internacionales e impartido cursos y conferencias en diferentes universidades como la Universidad Autónoma de Querétaro, Universidad Autónoma de Baja California, Universidad Autónoma de Coahuila, universidad Juárez del Estado de Durango, Universidad la Salle y Universidad de las Américas.

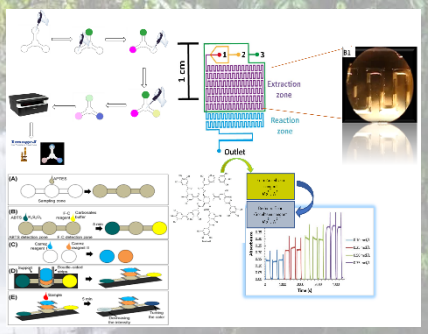
He sido asesora de 35 tesis de licenciatura y 15 de posgrado, así como asesora de 50 servicios sociales y más de 30 estancias de investigación.

He sido asesora del Comité de Vinculación de la Facultad de Química por 5 años y Jefa de la Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación y a la Industria de 2016 a junio de 2023.

Conferencia

¿Son confiables los resultados de los dispositivos microfluídicos?

María del Pilar Cañizares Macías
Departamento de Química Analítica, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad universitaria, CdMx, 04510



El principal objetivo en el área de Química Analítica es identificar y/o cuantificar un analito. Para esto es necesario métodos cualitativos y cuantitativos precisos y robustos. Existen varios procedimientos que permiten corroborar la fiabilidad de los resultados de un análisis, pero en realidad son pocos los trabajos que demuestran que nuevas detecciones cumplan con los requisitos de un método confiable. En muchas ocasiones hemos intentado reproducir algún artículo de investigación y no ha sido posible; ¿qué falla? ¿soy yo que no entiendo lo que hay que hacer? ¿son los reactivos usados?, y así, mil preguntas imposibles de contestar, y gasto de tiempo y reactivos nada despreciable.

Uno de los principales problemas en la reproducción de estos trabajos es que en ellos no se han validado ni los métodos implementados ni los métodos nuevos. Aunque este problema existe en cualquiera de las áreas de química analítica, es en las nuevas tecnologías analíticas donde hay que hacer más hincapié. Tal es el caso de la microfluídica, una ciencia y tecnología multidisciplinaria, donde en muchas ocasiones los interesados olvidan la parte analítica proporcionando valores, cualitativos y sobre todo cuantitativos, que no han sido validados y por lo tanto no son reproducibles ni confiables. Así, aunque un método parezca muy novedoso, no es aplicable si no se puede reproducir con precisión.

La microfluídica utiliza sistemas miniaturizados con gran variedad de formas y funcionalidades para procesar y manipular cantidades pequeñas de fluidos (desde 10^{-18} a 10^{-6} litros), en canales cuyo tamaño está entre decenas y cientos de micras. Esto evidentemente es muy prometedor por lo que en las últimas décadas es cada vez más utilizada en áreas sobre todo biológicas y bioquímicas. Pero es importante recalcar que la mecánica de los fluidos a microescala no es la misma que cuando se trabaja a macroescala y que los volúmenes utilizados son muy pequeños. Por lo tanto, los efectos de las fuerzas superficiales o las fuerzas de tensión superficial, que no son tan importantes a escala macroscópica, pueden jugar un papel decisivo en la funcionalidad y precisión de los dispositivos de microfluídica.

Con esta primicia, la pregunta sería qué procedimiento seguir para obtener métodos confiables por microfluídica. Se presentarán diferentes microdispositivos en PDMS y papel para determinación de anticuerpos de artritis reumatoide, capacidad antioxidante en alimentos y tratamiento de muestras como extracción líquido-líquido y precipitación, donde se describirán los principales criterios que se requieren validar en un microdispositivo para que sean una alternativa a los métodos de prueba que se utilizan en la actualidad.

- **Dr. Manuel Eduardo Palomar Pardavé, Departamento de Materiales, Área Ingeniería de Materiales, División de Ciencias e Ingeniería, UAM-Azcapotzalco.**

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2944-3599,
Scopus Autor ID: 6603788018
Google Académico: Manuel Palomar-Pardavé

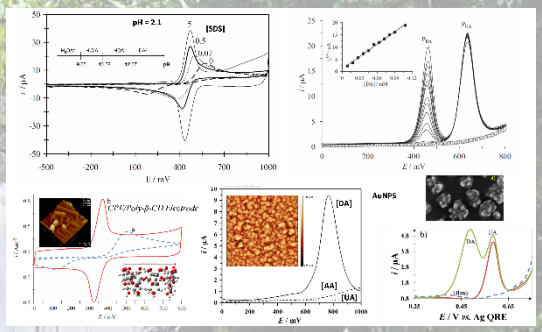
Estudió la *Licenciatura en Química* (1992), la *Maestría en Química* (1995) y el *Doctorado en Ciencias* (1998) en la *Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa* (Departamento de Química, Área de Electroquímica). Es *Profesor-Investigador* de la Universidad Autónoma Metropolitana desde 1991 y actualmente es Titular "C" tiempo completo, definitivo en la *UAM-Azcapotzalco*, Departamento de Materiales, Área Ingeniería de Materiales de la División de Ciencias e Ingeniería. Es Miembro del *Sistema Nacional de Investigadores* desde 1996 y actualmente es Nivel III**,** le fue otorgado el *Premio Nacional de Electroquímica 2019* por la Sociedad Mexicana de Electroquímica y el *Reconocimiento al Mérito Académico 2016*, otorgado por la ANFEI (Asociación Nacional de Facultades Y Escuelas de Ingeniería)**.** Ha ganado en 3 ocasiones, 2002, 2007 y 2009, el *Premio a la Investigación de la UAM* correspondiente a la División de Ciencias Básicas e Ingeniería y recibió en 3 ocasiones la *Medalla al Mérito Académico* de las UAM por el mejor promedio en sus estudios de licenciatura, maestría y doctorado y el *Diploma a la Investigación* por el mejor proyecto terminal de la DCBI. Tiene el reconocimiento al perfil deseable del PROMEP desde 2003 y en 2022 esta distinción le fue otorgada por 6 años. Ha publicado 171 artículos en revistas internacionales indizadas (JCR)**,** 69 artículos publicados en revistas internacionales con estricto arbitraje**,** 18 capítulos publicados en libros científicos internacionales**,** 610 trabajos en extenso en Memorias de Congresos Nacionales e Internacionales**.** Cuenta con 486 trabajos presentados en Congresos Nacionales e internacionales y 4 títulos de patentes de invención**.** Ha sido 4 veces Editor de libros Científicos internacionales**,** 4 veces Editor Principal de la revista **"***Electrochemical Society Transactions***"** y sus publicaciones han recibido 6556 citas, **f**uente **"**Google Scholar**"**, 14 de julio de 2023 correspondiente a un índice *h* **=** 43. Ha dirigido 47 tesis de Posgrado, 13 de Doctorado y 34 de Maestría **y** 69 tesis de licenciatura y proyectos terminales, ha sido responsable de 12 proyectos posdoctorales apoyados por el CONACYT, el Gobierno del DF y PROMEP. Fue Coordinador del Posgrado en Ciencias e Ingeniería de Materiales de la DCBI de la UAM-Azcapotzalco desde 2001 hasta septiembre de 2005 **y** Coordinador Divisional de Investigación y Posgrado de la DCBI de octubre de 2005 al junio de 2008**,** Jefe del Departamento de Materiales 2008 a junio de 2012. Fue presidente de la Sociedad Mexicana de Electroquímica de 2009 a 2011 **y "**Vice-chairman of the Mexican Section of the Electrochemical Society**"** de 2008 a 2012. Es Responsable desde 2006 del Cuerpo Académico Consolidado (PROMEP)

Ingeniería de Materiales y ha sido revisor de más de 260 artículos de investigación sometidos a 20 diferentes revistas JCR de más de 36 proyectos de investigación sometidos en convocatorias de diferentes organismos nacionales e internacionales y ha sido responsable de 6 Proyectos de investigación financiados por El CONACyT.

Su interés en investigación se ha centrado en la electroquímica fundamental y aplicada, particularmente en temas relacionados con la electrocristalización de metales y aleaciones, la condensación de moléculas amfifílicas sobre electrodos, el electrodepósito de polímeros conductores, de películas anódicas y de nanomateriales tanto en medios acuosos como en disolventes eutécticos profundos. Ha investigado sobre la evaluación y protección contra la corrosión y la contaminación ambiental, sobre la fisicoquímica de disoluciones y la aplicación de la Química Quántica computacional a procesos electroquímicos y de la Química Analítica al estudio de los Materiales y el desarrollo de electrodos modificados para su uso en la cuantificación de materiales inorgánico, orgánicos y biomoléculas y la generación limpia de energía.

Conferencia

Desarrollo de sistemas supramoleculares y nanoestructurados para la cuantificación electroquímica de dopamina en medio acuso.



Esta conferencia tratará sobre las diferentes estrategias que nuestro grupo de investigación ha desarrollado para la cuantificación selectiva de la dopamina, uno de neurotransmisores más importantes, en medio acuoso mediante la modificación de electrodos **[1-10]**. Previamente se mostrará estudios teórico-experimentales que llevamos a cabo para determinar las especies involucradas durante la deprotonación de la dopamina al variar el pH de la disolución **[11]** y sobre el comportamiento electroquímicos **[12]**.

Referencias

1. Georgina Alarcón-Angeles, Silvia Corona-Avendaño, María Teresa Ramírez-Silva,Alberto Rojas-Hernández, Mario Romero-Romo, Manuel Palomar-Pardavé. *Selective electrochemical determination of dopamine in the presence of ascorbic acid using sodium dodecyl sulfate micelles as masking agent*, **Electrochimica Acta**, 53 (2008) 3013-3020.

2. G. Alarcon Angeles, B. Pérez López, M. Palomar-Pardave, M. T. Ramírez-Silva, S. Alegret, A. Merkoçi. *Enhanced host guest electrochemical recognition of dopamine using cyclodextrin in the presence of carbon nanotubes*, CARBON, 46 (2008) 898-906.

3. S. Corona-Avendaño, M. T. Ramírez-Silva, M. Palomar-Pardavé, L. Hernández-Martínez, M. Romero-Romo, G. Alarcón-Ángeles. *Influence of CTAB on the electrochemical behavior of dopamine and on its analytic determination in the presence of ascorbic acid*. **Journal of Applied Electrochemistry** 40 (2010) 463-474.

4. M. Palomar-Pardavé, G. Alarcón-Angeles, M.T. Ramírez-Silva, M. Romero-Romo, A. Rojas-Hernández, S. Corona-Avendaño, *Electrochemical and spectrophotometric determination of the formation constants of the ascorbic acid-β-cyclodextrin and dopamine-β-cyclodextrin inclusion complexes.* **J Incl Phenom Macrocycl Chem** (2011) 69:91–99. DOI 10.1007/s10847-010-9818-0.

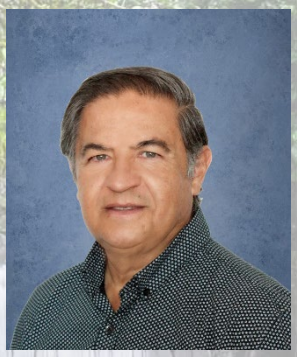
5. E. Colín-Orozco, S. Corona-Avendaño, M. T. Ramírez-Silva, M. Romero-Romo, M. Palomar-Pardavé. *On the Electrochemical Oxidation of Dopamine, Ascorbic Acid and Uric Acid onto a Bare Carbon Paste Electrode from a 0.1 M NaCl Aqueous Solution at pH 7.* **Int. J. Electrochem. Sci**., 7 (2012) 6097 - 6105.

6. E. Colín-Orozco, M.T. Ramírez-Silva, S. Corona-Avendaño, M. Romero-Romo, M. Palomar-Pardavé, *Electrochemical quantification of dopamine in the presence of ascorbic acid and uric acid using a simple carbon paste electrode modified with SDS micelles at pH 7.* **Electrochimica Acta** 85 (2012) 307– 313.

7. S. Corona-Avendaño, M.T. Ramírez-Silva, M. Romero-Romo, A. Rojas-Hernández, M. Palomar-Pardavé. *Influence of the $HClO_4$ concentration on the β-CD electropolymerization over a carbon paste electrode and on dopamine's electrochemical response.* **Electrochimica Acta** 89 (2013) 854– 860.

8. J. Aldana-González, M. Palomar-Pardavé, S. Corona-Avendaño, M.G. Montes de Oca, M.T. Ramírez-Silva, M. Romero-Romo. *Gold nanoparticles modified-ITO electrode for the selective electrochemical quantification of dopamine in the presence of uric and ascorbic acids*. **Journal of Electroanalytical Chemistry** 706 (2013) 69–75.
9. M. Palomar-Pardavé, S. Corona-Avendaño, M. Romero-Romo, G. Alarcón-Angeles, A. Merkoçi, M.T. Ramírez-Silva. *Supramolecular interaction of dopamine with β-cyclodextrin: An experimental and theoretical electrochemical study*. **Journal of Electroanalytical Chemistry** 717-718 (2014) 103–109.
10. E. Godoy-Colin, S. Corona-Avendaño, M.T. Ramírez-Silva, J. Aldana-Gonzalez, G. Vázquez-Huerta, D. Ángeles-Beltrán, M. Romero-Romo, M. Palomar-Pardavé. *Mechanism and kinetics of Gold Nanoparticles Electrodeposited from Au (III) Ions Dissolved in a Deep Eutectic Solvent and Its Analytical Performance Towards Dopamine Quantification*. **Journal of The Electrochemical Society** 169 (2022) 092506.
11. Silvia Corona-Avendaño, Georgina Alarcón-Angeles, Giselle A. Rosquete-Pina, Alberto Rojas-Hernández, Atilano Gutierrez, M. Teresa Ramírez-Silva, Mario Romero-Romo, Manuel Palomar-Pardavé. *New insights on the nature of the chemical species involved during the process of dopamine deprotonation in aqueous solution. Theoretical and experimental study*, **Journal of Physical Chemistry** B,111(2007) 1640-1647.
12. Silvia Corona-Avendaño, Georgina Alarcón-Angeles, Marí Teresa Ramírez-Silva, Giselle Rosquete-Pina, Mario Romero-Romo, Manuel Palomar-Pardavé. *On the electrochemistry of dopamine in aqueous solution. part I: The role of [SDS] on the voltammetric behavior of dopamine on a CPE*, **Journal of Electroanalytical Chemistry**, 609 (2007) 17-26.

- **Dr. Ricardo Navarro Mendoza, Departamento de Química. División de Ciencias Naturales y Exactas. Universidad de Guanajuato.**



ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9980-1067
Scopus Autor ID: 57203842347
Google Académico: Ricardo Navarro Mendoza
ResearchGate: Ricardo Navarro-Mendoza

Estudió la Licenciatura en Química (1983) y la Maestría en Química Inorgánica (1988) en la Universidad de Guanajuato. Obtuvo el "Diplôme d'Etudes Approfondies de Chimie Analytique" (DEA) (1990) en la Universidad "Pierre et Marie Curie, Paris 6", Francia y el grado de Doctor en Química de la Universidad "Pierre et Marie Curie, Paris 6" (1994).

Ingresó a la Universidad de Guanajuato (UG) en 1982 y actualmente es Profesor Titular C, en el Departamento de Química de la División de Ciencias Naturales y Exactas. Es responsable del Cuerpo Académico Consolidado Química Analítica Ambiental y de Procesos Industriales y responsable del Laboratorio de Microscopía Electrónica del Laboratorio Nacional de Caracterización de Propiedades Fisicoquímicas y Estructura Molecular.

Su investigación está orientada principalmente al estudio de procesos de separación y el desarrollo de nuevos materiales para sistemas de separación y para aplicaciones dosimétricas (termoluminiscentes) y fotoelectrocatáliticas. Estos estudios se han desarrollado con proyectos apoyados con financiamiento de la propia UG, o con financiamiento externo (CONACYT, CONCYTEG, PROMEP, ECOS-ANUIES, Gobierno Francés (PCP), Comunidad Europea (programa ALFA), empresas privadas, etc.

Ingresó al SNI en 1993 y actualmente cuenta con el Nivel III y tiene el reconocimiento de Perfil PRODEP deseable. Cuenta con 67 publicaciones de artículos en revistas con arbitraje y difusión internacional, 3 capítulos de libro, 76 memorias en extenso, 2 libros (docencia), 77 presentaciones en congresos nacionales y 85 en internacionales. El impacto de los trabajos publicados se refleja en el número de citas reportadas (Google Scholar): 2,847, con un índice h=27.

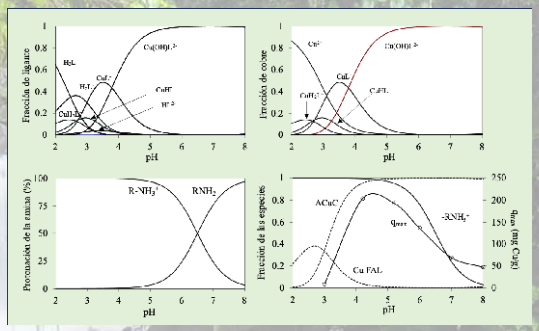
Participa impartiendo cursos y en el diseño curricular de programas educativos a nivel licenciatura, maestría y doctorado. Bajo su dirección, se han concluido 16 tesis de licenciatura, 9 de maestría y 7 de doctorado.

Fue Director de Apoyo a la Investigación y al Posgrado de la UG y miembro de multiples órganos colegiados de la UG. También fue Director del Consejo Editorial de la revista Acta Universitaria y ha sido revisor de propuestas de publicación de revistas de prestigio. Ha participado como evaluador de proyectos de investigación (UG, PROMEP, CONCYTEG, CONACYT, y Programas bilaterales México-Francia) y participó en Comités de evaluación de profesores en la Universidad de Guanajuato, del CIATEJ y en evaluaciones de Cátedras CONACYT (IXM). Además, ha sido evaluador de las solicitudes de apoyo presentadas al PROMEP y en la Evaluación de programas de posgrado del PNPC de CONACYT. Ha participado además como árbitro en eventos académicos, incluyendo el Premio Estatal de la Juventud 2015, entre otros.

Conferencia

Influencia de la Especiación en la Extracción de Iones Metálicos con Quitosano

Dr. Ricardo Navarro Mendoza
División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato



La extracción de los iones metálicos tiene una gran importancia, ya sea para recuperar metales de alto valor económico (como los metales preciosos) o para remover metales tóxicos que pueden causar daños a la salud o al medio ambiente. Las condiciones del medio (pH, fuerza iónica, concentraciones de los metales, presencia de agentes complejantes, etc.) determinan en gran parte la forma en que estos iones se encuentran y sus propiedades fisicoquímicas, además de que pueden influir también en el comportamiento de otros componentes del sistema de extracción, por ejemplo, de los extractantes o adsorbentes, dependiendo de la técnica de extracción.

La especiación de los iones metálicos, bajo una determinada condición experimental, puede determinar el mecanismo, la eficiencia y la capacidad de extracción. El conocimiento de las especies involucradas puede contribuir a la comprensión de los equilibrios en el sistema de extracción, a fin de identificar el efecto de las diferentes variables experimentales y las mejores condiciones de extracción.

Para ejemplificar lo anterior, en esta plática se presentarán resultados del estudio de la extracción de diferentes iones metálicos con quitosano.

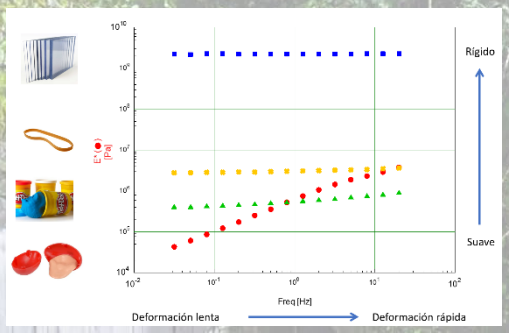
- **Dr. Julio Arturo Soto Guerrero, 3M México.**

Realizó sus estudios de Química en la UNAM. Posteriormente, realizó una maestría en Fisicoquímica, también en la UNAM. En sus proyectos de tesis se investigaron compuestos de coordinación con fenantrolinas. Estos los realizó bajo la tutela del Prof. Alberto Rojas-Hernández, hoy en la UAM-Iztapalapa. Durante ese tiempo, Julio fue docente de asignatura dentro del Departamento de Química Analítica de la FES-Cuautitlán. Sus estudios de doctorado, en química analítica, los realizó en la Universidad de Masaryk, en la ciudad de Brno, República Checa, con el grupo de investigación del Prof. Josef Havel. La química de coordinación, el análisis de datos por computadora, la espectrofotometría, así como la espectrometría de masas MALDI-TOF MS, fueron algunos de los campos incurridos en ese entonces.

A su regreso a México en 2003, se incorpora a 3M México para ser el responsable del Laboratorio Analítico de Investigación y Desarrollo, en la ciudad de San Luis Potosí. Su participación ha tenido que ver con el crecimiento del laboratorio y el desarrollo de las técnicas y métodos instrumentales. La colaboración ha contemplado desarrollo de producto, de aplicación, hasta soporte paras la resolución de problemas de manufactura.

Conferencia

La ciencia analítica para la creación de soluciones en un contexto industrial



Se presentan ejemplos donde la química analítica busca ir más allá de un dato sobre una muestra. En este sentido, se desea crear soluciones, a veces modelos, que describan una realidad o ayuden a resolver preguntas o problemas.

Se plantea como la ciencia analítica puede comprender técnicas instrumentales concebidas inicialmente en otras áreas de la ciencia, como la ciencia de materiales, a veces incluso la física. La ciencia analítica puede ser central y englobadora, incluyente. Esto también permite que el químico analítico se permita sumar e intente añadirse a grupos colaborativos más grandes y diversos.

CONFERENCIA PLENARIA

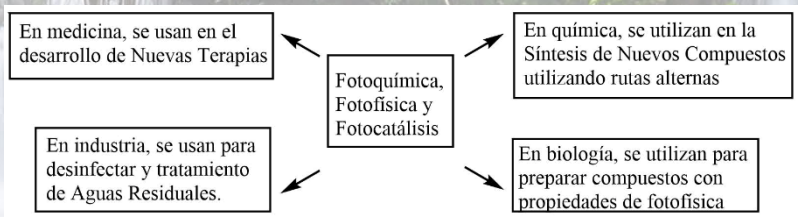
FOTOQUÍMICA, FOTOFÍSICA Y FOTOCATÁLISIS DE COMPUESTOS ORGÁNICOS. ASPECTOS BÁSICOS Y APLICACIONES EN QUÍMICA, BIOLOGÍA, INDUSTRIA Y MEDICINA.

DRA. ELISA LEYVA RAMOS.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ, FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS, UASLP, S.L.P, MEXICO

SALA ONLINE SQM / SALA 5+6 CC200

VIERNES 6 DE OCTUBRE, 12:00 – 13:00 H



Dependiendo de las condiciones de reacción, un compuesto orgánico participa en procesos de fotoquímica, fotofísica o fotocatálisis. En este trabajo, presentamos conceptos básicos y aplicaciones de estos procesos.

RESUMEN

La fotoquímica es un área de la química que estudia las reacciones que proceden por medio de absorción de luz. Existen muchas reacciones en procesos naturales y de laboratorio que utilizan como fuente de energía la luz. En procesos industriales, se utiliza la fotocatálisis para degradar compuestos orgánicos presentes en aguas residuales, por medio de luz y un catalizador. En el laboratorio, se pueden generar intermediarios, o especies altamente reactivas, por medio de irradiación de diferentes compuestos orgánicos, como azidas aromáticas, que pueden ser utilizadas para marcar biomoléculas. Uno de los experimentos bioquímicos más utilizados en biología es el reconocimiento específico de un ligando y un receptor. El marcado por fotoafinidad es una técnica capaz de proporcionar el etiquetado directo de una enzima o proteína por medio de un enlace covalente entre un ligando y un receptor específico. Recientemente, las azidas aromáticas se están utilizando para preparar diversos compuestos heterocíclicos por Química Click. Algunos de estos compuestos presentan actividad biológica, otros se utilizan en biología para estudiar diferentes aspectos de biomoléculas. En este trabajo se presentarán las diferencias y aplicaciones de fotoquímica, fotofísica y fotocatálisis de compuestos orgánicos, así como algunos avances recientes y aplicaciones de Química Click.

1.Introducción

La fotoquímica se ha convertido en una parte integral de diferentes áreas de la ciencia como química, bioquímica, medicina, biofísica, ciencia de los materiales, química analítica y otras.[1, 2] En nuestra vida diaria utilizamos materiales que son producidos por medio de reacciones fotoquímicas o que utilizan procesos de fotofísica en sus aplicaciones. Por ejemplo, la información que se

almacena en computadoras, los materiales de nanotecnología, el almacenamiento de energía solar, los cosméticos que se utilizan como protectores solares y como colorantes. En este trabajo se presentan algunos aspectos básicos de los procesos fotoquímicos, fotofísicos y fotocatalíticos.

2.Conceptos básicos y aplicaciones

La fotoquímica puede ser definida como la parte de la química que estudia las reacciones químicas que proceden con absorción de luz. Normalmente una reacción ocurre cuando una molécula adquiere la energía de activación necesaria para experimentar cambios. En el caso de las reacciones fotoquímicas esa energía de activación la proporciona la luz.[1,2]

La interacción de la luz con los materiales desencadena una serie de eventos que pueden resultar en cambios químicos o físicos. La energía radiante según su fuente puede ser de diferente energía y ocasionar diferentes cambios en las moléculas. Así, la radiación ultravioleta puede ocasionar transiciones de los electrones. La radiación infrarroja no tiene suficiente energía para ocasionar transiciones electrónicas, pero puede ocasionar cambios en los estados vibracionales de los enlaces moleculares y permite identificar grupos funcionales. Por otro lado, la radiación de rayos X tiene suficiente energía para romper enlaces moleculares.[3]

La fotocatálisis es la combinación de la fotoquímica y la catálisis, donde por medio de la luz y un catalizador se inicia y acelera una reacción química.[4-7] La mayoría de los trabajos de investigación que se realizan en fotocatálisis van encaminados a la solución de problemas ambientales. Existen algunos trabajos sobre su aplicación en la síntesis de compuestos orgánicos. En un proceso de fotocatálisis un material absorbe luz y genera especies activas que conducen a una oxidación de los componentes orgánicos presentes en aguas residuales. Este material es comúnmente un semiconductor que absorbe fotones o energía radiante fácilmente. Los semiconductores de interés en fotocatálisis son sólidos (generalmente óxidos) donde los átomos constituyen una red tridimensional infinita. La fotoactividad de un semiconductor esta determinada por la posición energética de sus bandas de valencia y conducción. La absorción de luz genera electrones y huecos con potenciales redox cercanos a los límites de estas bandas. Sólo si los límites de estas bandas concuerdan con los potenciales de las reacciones de reducción y oxidación interfaciales, la fotocatálisis es posible. La principal ventaja de la fotocatálisis es que utiliza energía radiante para producir especies altamente reactivas como radicales hidróxilo. El fotocatalizador más utilizado es el TiO_2 debido a su estabilidad física y química, bajo costo, disponibilidad, no-toxicidad, propiedades ópticas y electrónicas. Se han realizado un gran número de estudios sobre la degradación fotocatalítica de contaminantes orgánicos presentes en agua utilizando este catalizador.[5-7]

La técnica de marcado por fotoafinidad es una técnica bioquímica que se utiliza para estudiar la estructura de biomoléculas como proteínas, enzimas y ADN. También se utiliza para estudiar las interacciones de biomoléculas como receptor-ligando o enzima-sustrato.[1,2] Por ejemplo, un ligando o sustrato, generalmente fluorescente o radioactivo, con un grupo fotoactivo es irradiado para

generar un intermediario que reacciona entonces con los grupos funcionales localizados en la vecindad y genera un enlace covalente permanente. La nueva biomolécula generada con este proceso es entonces estudiada química o espectroscópicamente. Los grupos fotoactivos deben de ser estables a las condiciones de reacción y sus reacciones deben de ser rápidas de manera que se pueda llevar a cabo una reacción entre el complejo receptor-ligando o enzima-sustrato.

Las azidas aromáticas son compuestos que se sintetizan fácilmente y se utilizan en el marcado por fotoafinidad. Generalmente absorben fuertemente en la región UV-Visible del espectro electromagnético. La irradiación de estos compuestos genera nitrógeno molecular y un intermediario altamente reactivo conocido como nitreno que puede llevar a cabo una serie de reacciones. Por medio de algunas de estas reacciones se puede lograr el marcado específico de biomoléculas.[8-12]

En las últimas décadas, se están desarrollando métodos sencillos y eficientes para preparar compuestos orgánicos. Utilizando Química Click se pueden preparar diversos compuestos heterocíclicos con aplicaciones en bioquímica y medicina. Utilizando fuentes alternas de energía como luz, ultrasonido o microondas se pueden preparar una gran variedad de compuestos de una manera más rápida y eficiente.[13-15]

3.Conclusiones

Aunque la fotoquímica es ampliamente usada en muchos procesos de química, bioquímica y medicina, algunos procesos como síntesis fotoquímica no han sido ampliamente estudiados.[12] La fotoquímica es un área que puede ser muy útil por varias razones.[1] En contraste con los procesos térmicos, en los procesos fotoquímicos sólo se requiere de luz y algunos se pueden realizar a bajas temperaturas o en estado sólido. Las reacciones fotoquímicas generalmente proceden muy rápido ya que involucran la generación de intermediarios altamente reactivos. Algunas de estas reacciones se pueden considerar de química verde ya que utilizan sólo luz radiante para llevarse a cabo. El estudio básico de la fotoquímica, fotofísica y fotocatálisis de materiales es un prerrequisito para una futura aplicación de estas áreas en la síntesis de nuevos materiales y para el desarrollo de tecnologías modernas para bioquímica y medicina.

En la química moderna, se están implementando métodos de síntesis más simples y eficientes como la Química Click o procesos utilizando fuentes alternas de energía como luz, ultrasonido y microondas. En algunos casos, estos procesos reducen los tiempos de reacción permitiendo la preparación de una gran variedad de compuestos en tiempos muy cortos. Esto definitivamente tendrá un fuerte impacto en Bioquímica, Medicina y en el desarrollo de nuevos compuestos farmacéuticos.

4.Agradecimientos

Se agradece a la fundación L'oréal-UNESCO-Academia Mexicana de Ciencias por un apoyo para realizar investigación (Grant G2022). A la UASLP por el apoyo al CA de Química (CA30) de la FCQ.

5. Bibliografía

1. Klán, P., Wirz, J. (2009). *Photochemistry of organic compounds: from concepts to practice. John Wiley & Sons*. USA.
2. Turro, N. J. (1991). *Modern molecular photochemistry. University science books.* USA.
3. Hesse, M., Meier, H., Zeeh, B. (1999). *Métodos Espectroscópicos en Química Orgánica*. Ed. Síntesis, S.A. España.
4. Fox, M. A., Dulay, M. T. (1993). Heterogeneous photocatalysis. *Chemical Reviews*, 93(1), 341-357.
5. Moctezuma, E., Leyva, E., Palestino, G., de Lasa, H. (2007). Photocatalytic degradation of methyl parathion: Reaction pathways and intermediate reaction products. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 186(1), 71-84.
6. Moctezuma, E., Leyva, E., Aguilar, C. A., Luna, R. A., Montalvo, C. (2012). Photocatalytic degradation of paracetamol: Intermediates and total reaction mechanism. *Journal of hazardous materials*, 243, 130-138.
7. Acosta, I., Moctezuma, E., López de la O, K., Leyva, E., Zermeño, B. (2022). Photocatalytic Degradation of High Concentration Aqueous Solutions of Ketoprofen: Adsorption, Reaction Kinetic and Product Studies. *Topics in Catalysis*, 65(13-16), 1361-1372.
8. Leyva, E., de Loera, D., Leyva, S. (2008). Photochemistry of 7-azide-1-ethyl-3-carboxylate-6, 8-difluoroquinolone: a novel reagent for photoaffinity labeling. *Tetrahedron Letters*, 49(48), 6759-6761.
9. de Loera Carrera, D. A., Leyva, E., Cataño, R. J. (2009). Fotoquímica de azidas aromáticas: intermediarios, reacciones y su aplicación biológica. *Bol. Soc. Quím. Méx*, 3(2), 93-106.
10. Leyva, E., Leyva, de Loera Carrera, D. (2013). *Fluorinated Nitrene Precursos in Nitrene and Nitrenium Ions.* Ed. D.D. Falvey, A.D. Gudmundsdottir., John Wiley & Sons, EUA.
11. Leyva Ramos, E., Leyva Ramos, S., & Cortés García, C. J. (2013). Agentes quelantes bifuncionales utilizados en la síntesis de radiofármacos. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas*, 44(1), 7-23.
12. Leyva, E., Platz, M. S., Moctezuma, E. (2022). Investigation of phenyl azide photochemistry by conventional and time-resolved spectroscopy. Elucidation of intermediates and reaction mechanisms. *Journal of Photochemistry and Photobiology*, 100126.
13. Leyva, E., Rubén Rodríguez-Gutiérrez, I., Moctezuma, E., Noriega, S. (2022). Mechanisms, Copper Catalysts, and Ligands Involved in the Synthesis of 1, 2, 3-Triazoles Using Click Chemistry. *Current Organic Chemistry*, 26(23), 2098-2121.
14. Aguilar, J., Leyva, E., Cárdenas-Chaparro, A., Martínez-Richa, A., Hernández-López, H., López-Hernández, Y., López, A. (2023). Synthesis of novel fluoro phenyl triazoles via click chemistry with or without microwave irradiation and their evaluation as anti-proliferative agents in SiHa cells. *Current Organic Synthesis*.
15. Navarro-Tovar, G., Vega-Rodríguez, S., Leyva, E., Loredo-Carrillo, S., de Loera, D., López-López, L. I. (2023). The Relevance and Insights on 1, 4-Naphthoquinones as Antimicrobial and Antitumoral Molecules: A Systematic Review. *Pharmaceuticals*, 16(4), 496.

Semblanza

Dra. Elisa Leyva Ramos

1.Formación Académica
Licenciatura en Química en UASLP.Maestría y Doctorado en Química en Universidad Estatal de Ohio, EUA

2.Experiencia Profesional
Trabajo por varios años en el laboratorio de Análisis Industriales SA de CV en SLP.
Ha trabajado por más de treinta años de Profesora Investigadora en UASLP como Docente de Licenciatura y Posgrado de Química Orgánica y Espectroscopía.
Trabajó por once años en Universidad Estatal de Ohio, EUA. Asistente de profesor, Asistente de Investigador, Postdoctorado y Profesor de Asignatura de Química General y Química Orgánica.

3.Estancias Académicas
Universidad Estatal de Ohio con Dr. Matthew S. Platz
Universidad Estatal de Tejas en Austin con Dr. Mary Ann Fox
Universidad de California en Los Angeles con Dr. Miguel Angel García Garibay
Universidad de Western Ontario con Dr. Hugo de Lasa y Dra. Kim Baines
Universidad de Brisbane, Australia con Dr. Curt Westrup

4.Generación de Recursos Humanos
Tutoría de alumnos de FCQ en Servicio Social y Verano de la Ciencia Local, Nacional e Internacional.
Asesoría de 52 estudiantes en tesis de Licenciatura, Maestría o Doctorado.
Egresados del grupo de Investigación a nivel licenciatura y maestría trabajan en la industria Química en México, Estados Unidos, Canadá o Europa.
Actualmente, 18 Egresados del grupo de investigación son miembros del SNI.

5.Generación de Programas de Posgrado y Licenciatura
Ha participado activamente en la creación de varios programas de posgrado en la Región Centro de México. Posgrado en Ingeniería Química, Posgrado en Ciencias Químicas y Licenciatura en Biofísica en UASLP. Posgrado en Ciencias Químicas de Universidad de Guanajuato.

6.Aportaciones en Ciencia y Tecnología
Primera investigadora de la UASLP en recibir un apoyo de Repatriación y varios proyectos de CONACyT de infraestructura e Investigación para crear un laboratorio de Síntesis Orgánica. Actualmente trabaja en varias líneas de investigación: 1. Síntesis de compuestos farmacéuticos utilizando fuentes alternas de energía como luz, ultrasonido y microondas. 2.Fotoquímica, fotofísica y fotocatálisis de compuestos orgánicos.

Miembro del SNI desde 1991, actualmente **NIVEL III.**
Ha publicado **84** artículos en revistas indexadas, **30** artículos de divulgación, **4** libros de química en español y **4** capítulos de libros en Inglés.

7.Comités Editoriales
Editor Invitado de Journals de la American Chemical Society de 2005 a la fecha.
Editor Invitado de Journals de Elsevier desde 2005 a la fecha.
Miembro Comité Editorial, Journal Current Organic Chemistry (Bentham Publishers) de 2018 a la fecha.

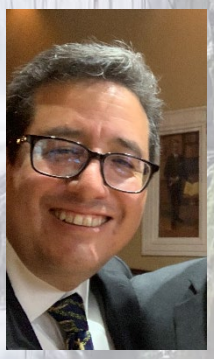
8.Creación y Participación en Academias y Consejos.
Miembro Fundador de AMQO o Academia Mexicana de Química Orgánica en 2002.
Miembro Fundador de CONAECQ, Consejo Nacional de Evaluación de programas en C. Químicas en 2004
Miembro del Comité Ejecutivo de SQM de 2014 a 2017.

9.Distinciones y Premios
Por trabajo en Investigación y Docencia he recibido varios Premios y Distinciones:
Premio Estatal en Ciencias "Francisco Estrada" en seis ocasiones.
Mención Honorífica en Investigación Tecnológica “Premio Nacional CANIFARMA” en 1999.
Premio Estatal “Una Gran Mujer” por dedicación a favor de la educación, en 2005.
Premio Universitario a la Investigación Científica y Tecnológica UASLP, en 2008.
Premio Nacional de Química “Andrés Manuel del Río” en “Docencia” por SQM en 2012.
Premio Nacional a la Mejor Tesis de Maestría. Otorgado a su alumna Regina González por SQM en 2014.
Presea Rafael Nieto por 30 años de Servicio como Profesor en FCQ, UASLP en 2020.
Premio L’oréal-UNESCO-Academia Mexicana de Ciencias en 2022.
Premio Nacional a la Mejor Tesis de Maestría. Otorgado a su alumna Johana Aguilar por SQM en 2022.
Actualmente, Miembro de la Junta Suprema de Gobierno de la UASLP.

SIMPOSIO
FISICOQUÍMICA
SALA ONLINE SQM / SALA 5+6 CC200
VIERNES 6 DE OCTUBRE, 9:00 – 12:00 H

PANELISTAS

- **Dr. Luis Chacón García, Laboratorio de Diseño Molecular, Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.**



El Dr. Luis Chacón García, Profesor Investigador, cursó sus estudios de licenciatura en la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, la Maestría en Ciencias en la especialidad en Química Bioorgánica, en el Instituto Politécnico Nacional y el Doctorado en la Universidad Nacional Autónoma de México, México, D. F., en donde obtuvo el grado de Doctor en Ciencias Químicas.

Su producción científica consta de 50 artículos publicados en revistas de prestigio internacional, 4 capítulos de libro, varios artículos de divulgación y en conjunto ha recibido más de 1000 citas según Google Scholar. Ha dirigido y co dirigido 5 tesis de doctorado, 20 tesis de maestría y 20 de licenciatura tanto en la Universidad Michoacana como en la Universidad Autónoma de San Luis Potosí y Universidad de Guanajuato.

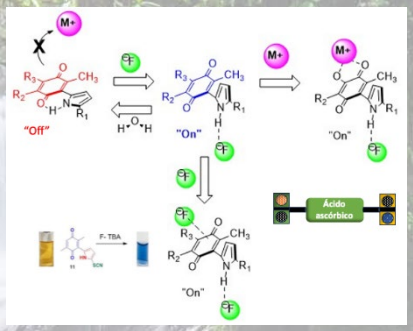
Ha sido director del Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la Universidad Michoacana, miembro por invitación de la American Chemical Society y tiene el reconocimiento de investigador nacional SNI nivel 2.

Actualmente desarrolla, en el Instituto de Investigaciones Químico Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, la línea de investigación dedicada al Diseño de Fármacos anticancerígenos, química supramolecular y reacciones químicas catalizadas con Oro. Lo apoyan para su investigación CONACYT y la Coordinación de la Investigación Científica.

Conferencia

Interruptores moleculares: (heteroaril)quinonas

Luis Chacón García
Laboratorio de Diseño Molecular, Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, Universidad Michoacana de san Nicolás de Hidalgo. Edificio B1. Ciudad Universitaria, Morelia, Mich. México
lchacon@umich.mx



El concepto de interruptor molecular forma parte de los sistemas biológicos como es el caso de los mecanismos de la visión o de neuropéptidos en la activación del sistema endocrino tales como la activación de la oxitocina a través de la coordinación con el catión magnesio. (Meyerowitz, 2022) Por otra parte, desde el punto de vista sintético, a los interruptores moleculares se les ha encontrado una amplia gama de aplicación como son en administración de fármacos, sensores moleculares, biosensores, ordenadores y máquinas moleculares. Dentro del campo de los interruptores moleculares, es muy poco lo que se ha abordado con el uso de benzoquinonas.

Las 1,4-benzoquinonas unidas covalentemente al heterociclo nitrogenado pirrol (PQ) presentan propiedades interesantes: desde el punto de vista de la química orgánica han sido aprovechadas para obtener estructuras complejas como la obtención de análogos de alcaloides (Gallardo, 2020, Panicker, 2010) así como por su capacidad de catalizar reacciones de óxido reducción tales como la amidación oxidativa. (Mejía-Farfán, 2019) Por otra parte, en lo que corresponde a la química supramolecular, estos compuestos tienen la capacidad de reconocer metales con cambios colorimétricos (Valle-Sánchez, 2013) y aniones como el fluoruro mediante un puente de hidrógeno con el NH del pirrol provocando un cambio conformacional en su estructura, pasando de un estado coplanar (gobernado por un puente de hidrógeno intramolecular) a una conformación ortogonal (a causa de un puente de hidrógeno intramolecular con el anión) entre la quinona y el heterociclo, lo cual conlleva a su vez a un cambio en el comportamiento electrónico en la quinona. Un efecto primario como consecuencia de lo anterior es el reconocimiento de la quinona por otro anión fluoruro (PQ-F) dando lugar a intermediarios, aparentemente radicalarios. La f(r)0 de las funciones de Fukui fueron usadas como descriptores de estabilidad buscando zonas dentro de las PQ que pudieran estabilizar radicales libres. El descriptor f(r)0 indicó regiones en las cuales un electrón desapareado podría ser potencialmente localizado despues de una redistribución de la densidad electrónica inicial. (Mejía-Farfán, 2019) Como consecuencia, lo anterior que se ve reflejado en un

comportamiento "anómalo" en las señales obtenidas por RMN ^{1}H y un cambio de coloración a simple vista que puede ser cuantificado mediante espectroscopía de UV/vis. (Tapia-Juárez, 2014) La reversibilidad del proceso en el reconocimiento del anión fluoruro que puede ser controlado por la presencia de éste, siendo ambos (PQ y PQ-F) dos estados estables *("on – off")*, confiere a las pirrolilquinonas, características propias de los interruptores moleculares. Ejemplo de ello es el derivado del producto natural perezona, que presenta un reconocimiento por el catión Ni^{2+} cuando la hidroxiquinona es activada por el anión fluoruro. (Valle-Sánchez, 2021) y del tiocianato de la pirrolilquinona cuyos estados pueden ser controlados por la presencia de ácido ascórbico.

Bajo el comportamiento supramolecular que presentan la PQ, en esta ponencia se describen estructuras de compuestos derivados de quinonas que han sido diseñadas para funcionar bajo los principios de los interruptores moleculares frente a aniones y metales.

Referencias:

1. Chacón-García, L., Valle-Sánchez, M., Contreras-Celedón, C. (2013). A Novel Semisynthetic Anion Receptor: Synthesis and Ion Recognition of (1-H-pyrrol-2-yl)-4-oxo-perezone. *Lett. Org. Chem., 10*(9), 632-636. https://doi.org/10.2174/15701786113109990035.
2. Gallardo-Alfonzo, S., Cortés-García, C., Mejía-Farfán, López, Y., Mojica, M., Contreras-Celedón, C., Chacón-García, L. (2021). A Two-Step Synthesis of a Novel 7,8-Dihydro-5,8-ethanoindol-izine-6,9(5H)-dione. *Synlett*, *32*(02), 185-191. https://doi.org/10.1055/s-0040-1707182
3. Juárez-Tapia, M., González-Campos, J.B., Contreras-Celedón, C., Corona, D., Cuevas-Yáñez, E. Chacón-García, L. (2014). A new type of anion receptor: pyrrolyl quinones. *RSC Adv*. *4*, 5660-5665. https://doi.org/10.1039/C3RA46594B.
4. Mejía-Farfán. I., Solís-Hernández, M., Navarro-Santos, P., Contreras-Celedón, C., Cortés-García, C., Chacón-García, L. (2019). Oxidative amidation of benzaldehyde using a quinone/DMSO system as the oxidizing agent. *RSC Adv.*, *9*, 18265-182670. https://doi.org/10.1039/c9ra02893e.
5. Meyerowitz, J. G., Robertson, M.J., Barros-Álvarez, X., Panova, O., Nwokonko, R., Gao, Y. Skiniotis, G. The oxytocin signaling complex reveals a molecular switch for cation dependence. (2022) Nat Struct Mol Biol. 2022 Mar;29(3):274-281. https://doi.org/10.1038/s41594-022-00728-4.
6. Panicker, C. Y., Varghese, H. T., Pillai, K. M., Mary, Y. S.; Raju, K., Manojkumar, T. K., Bielenica, A., Van Alsenoy, C. (2010**).** *Spectrochim. Acta, Part A*, 75, 1559.
7. Valle-Sánchez, Contreras-Celedón, C., M., Terán, A., Chacón-García. L. (2021). Cooperative Recognition of Ni2+ Triggered by Fluoride Ions in Naturally Occurring α-Hydroxyquinone Derivative. ACS Omega, *6*, 16419-16427. http://pubs.acs.org/journal/acsodf.

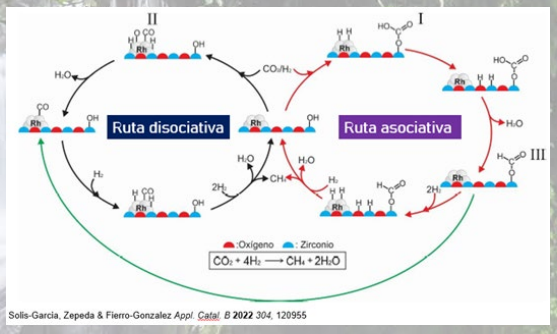
- **Dr. Juan Carlos Fierro-Gonzalez, Departamento de Ingeniería Química, Tecnológico Nacional de México en Celaya.**

El Dr. Fierro-González se graduó de la licenciatura en Ingeniería Química por la Universidad Autónoma de San Luis Potosí en 2001. Posteriormente, realizó estudios doctorales en la Universidad de California, Davis bajo la dirección del Prof. Bruce C. Gates (2005). Su trabajo de tesis fue reconocido con el *Zuhair A Munir Award*, que se otorga a la mejor tesis del College of Engineering de la Universidad de California, Davis. Desde 2006, es Profesor-Investigador en el Departamento de Ingeniería Química del Tecnológico Nacional de México en Celaya. Es miembro del Sistema Nacional de Investigadores (Nivel III) y Líder del Cuerpo Académico de Química de Nanomateriales. Recientemente, fue nombrado coordinador del Centro de Desarrollo de Materiales Estratégicos del TECNM en Celaya. Su grupo está interesado en la comprensión a nivel molecular del funcionamiento de catalizadores de metales soportados mediante técnicas espectroscópicas utilizadas en condiciones de reacción. Ha publicado alrededor de 50 artículos de investigación que han sido citados en conjunto en más de 2000 ocasiones. Ha dirigido trabajos de tesis de 24 estudiantes (3 de licenciatura, 18 de maestría y 3 de doctorado). El Dr. Fierro-Gonzalez ha sido usuario de diversos laboratorios de Luz Sincrotrón, como el Brookhaven National Laboratory (NY, USA), Stanford Synchrotron Radiation Laboratory (CA, USA), Advanced Photon Source (IL, USA) y el Laboratorio Nacional de Luz Sincrotron (Campinas, BR). Actualmente, es secretario de la Academia de Catálisis de México (ACAT) y Editor Asociado del *Journal of the Mexican Chemical Society*.

Conferencia

Coexistencia de rutas de reacción en la metanación de CO_2 catalizada por metales soportados

Alfredo Solis-Garcia,[1,2] Trino A. Zepeda,[2] Jorge Cornejo Romero[1] y Juan C. Fierro-Gonzalez[1]*
[1]**Departamento de Ingeniería Química, Tecnológico Nacional de México en Celaya. Celaya, GTO. México.**
[2]**Centro de Nanociencias y Nanotecnología. Universidad Nacional Autónoma de México Ensenada, B. C. México.**



Solis-García, Zepeda & Fierro-Gonzalez *Appl. Catal. B* **2022** *304*, 120955

Existe un debate sobre el modo en que ocurre la metanación de CO_2 sobre las superficies de catalizadores de metales soportados. Específicamente, hay propuestas contrastantes sobre la naturaleza de los sitios en los que el CO_2 se adsorbe y se activa para su posterior transformación. Además, la identidad de especies intermediarias y el modo que eventualmente se convierten en metano está también en discusión.

En esta plática se presentarán resultados sobre el estudio de catalizadores de metales (i.e., Rh, Ru, Ni) soportados en óxidos metálicos (ZrO_2, γ-Al_2O_3) mediante el uso de espectroscopía infrarrojo (IR) acoplada a espectrometría de masas. Los datos indican que, dependiendo de las condiciones de reacción y de la estructura superficial cada catalizador, múltiples rutas pueden coexistir y estar incluso interconectadas para favorecer la formación de metano. Los resultados enfatizan la importancia de (a) los grupos hidroxilo del soporte, (b) el transporte de hidrógeno a través de la interfase metal-soporte (spillover) y (c) la reactividad de distintos tipos de carbonilos de metales soportados. De manera más amplia, este trabajo es un ejemplo de la relevancia de investigar la estructura de catalizadores mientras funcionan.

- **Dr. Juan Faustino Aguilera Granja, Instituto de Física, Universidad Autónoma de San Luis Potosí.**

El Dr. Juan Faustino Aguilera Granja es Profesor-Investigador nivel VI de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí (UASLP), adscrito al Instituto de Física desde el 1 de marzo de 1986, miembro del SNI desde 1986 y nivel III desde 2004. El Dr. Aguilera-Granja es egresado de la Escuela Física en julio 1980 y graduado con el mejor promedio histórico de la escuela hasta ese entonces (9.43). Realizó estudios de posgrado en el Departamento de Física del Centro de Investigaciones y Estudios Avanzados del I.P.N., México D.F., obteniendo el grado de Maestro en Ciencias, octubre 1982 y Doctor en Ciencias, febrero 1986.

Es coautor de más de 150 artículos de investigación en diversos temas:
materia condensada, superfices, magnetismo, aleaciones, y sistemas de baja dimensionalidad, en revistas internacionales publicadas por varias editoriales como APS, ACS, IOP, AIP, Springer, Elsevier, John Wiley and Sons, MDPI, etc., y aproximadamente 25 artículos en memorias de congresos.

Como investigador ha colaborado con grupos de investigación en varias Universidades de España (Valladolid, Santiago de Compostela, Burgos, Bilbao y San Sebastian (UPV)), Chile (Temuco y Santiago), Argentina (Buenos Aires, San Martin y La Plata), Francia (Estrasburgo, Bretagne y Lyon) y Brasil (Sao Paulo).

Conferencia

Adsorption of Selected Molecules on $(TiO_2)20$ Nano-Clusters: A Density-Functional-Theory Study

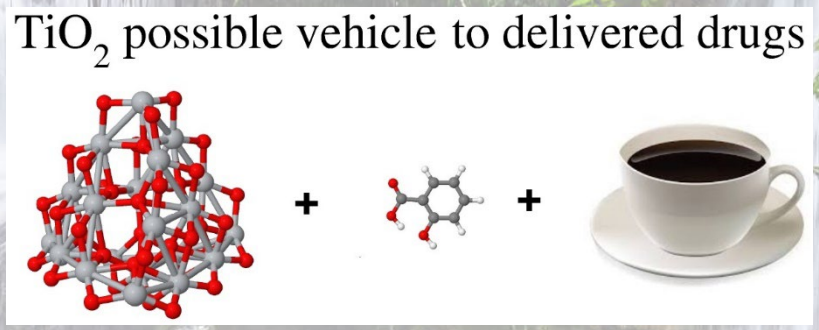
F. Aguilera-Granja[1], Rodrigo H. Aguilera-del-Toro[2,3] and Erik Díaz-Cervantes[4]

[1]Instituto de Física, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí 78000, Mexico

[2]Donostia International Physics Center (DIPC), 20018 Donostia, Spain

[3]Centro de Física de Materiales-Materials Physics Center (CFM-MPC), 20018 Donostia, Spain

[4]Departamento de Alimentos, Centro Interdisciplinario del Noreste (CINUG), Universidad de Guanajuato, Tierra Blanca, Guanajuato 37975, Mexico



In this work, the adsorption energies and some of the main electronic properties of selected biological molecules adsorbed onto a $(TiO_2)20$ cluster were studied. With this aim, Density-Functional Theory (DFT) calculations were performed using SIESTA code. The Perdew–Burke–Ernzerhof (PBE) functional within the Generalized Gradient Approximation (GGA) was used for the exchange and correlation potential. For this study, we chose molecules with very different characteristics and applications in everyday life, including antibiotics, anti-inflammatory drugs, vitamins, and so on. The TiO_2 substrate was considered due to its harmlessness and versatility of application in various industries. In particular, we studied the changes in some of the main electronic properties of the molecules after adsorption onto titanium dioxide. For all of the molecules studied here, we observed that this substrate can increase the stability of the adsorbed molecules, with values in the range of 12–150 meV/atom. The reliability of our calculations was verified through additional optimizations with other DFT codes, considering the hybrid functionals B3LYP and M06-L. Our results showed a reasonably good agreement among these three functionals, thereby revealing the possibility of adsorption of the selected biological molecules onto the vertex of the TiO_2 nanoclusters. We are not aware of any systematic study that has focused on the adsorption of the selected molecules on a $(TiO_2)20$ substrate within the same framework, including the analysis of the differences in electronic properties through the use of different functionals.

- **Dr. Francisco Méndez Ruiz, Departamento de Química, Universidad Autónoma Metropolitana, unidad Iztapalapa.**

Es Profesor del Departamento de Química de la UAM-I, México.

Obtuvo la licenciatura en QFB en la Universidad Michoacana (1982), la maestría en FQ en el CIEA-IPN (1987), y el doctorado en Q en la UAM-I (1993).

Pasó un año sabático en la Universidad VUB, y ha sido profesor visitante en diversas universidades de México y del extranjero (Canadá, EUA, España, Francia y Alemania).

Sus intereses de investigación abarcan la reactividad química y la síntesis de nuevos materiales.

Conferencia

INTERACCIONES ÁCIDO-BASE DE BRØNSTED-LOWRY-LEWIS

En este trabajo se presentan las contribuciones de las transferencias de protones y electrones a las propiedades ácido-base Brønsted-Lowry y Lewis de un conjunto de fenoles *p*-substituidos.

CONFERENCIA PLENARIA

LA ELECTROQUÍMICA: UNA CIENCIA IDÓNEA PARA ESTUDIAR LA REACTIVIDAD DE ESPECIES QUÍMICAS, PARA EL DESARROLLO DE NUEVOS MATERIALES Y PROCESOS.

DR. IGNACIO GONZÁLEZ.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA-IZTAPALAPA. DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

SALA ONLINE SQM / SALA 5+6 CC200

VIERNES 6 DE OCTUBRE, 18:00 – 19:00 H

La electroquímica proporciona el marco teórico/experimental para modular la energética del proceso de transferencia de carga, para así encontrar parámetros asociados a la reactividad de las especies químicas y su modificación por reacciones químicas diversas. Esta reactivad se modela sólo con los parámetros: potencial de celda, intensidad de corriente y tiempo; por lo que es necesario utilizar la química de soluciones y la del estado sólido, así como técnicas de caracterización, de preferencia "*in situ*", para soportar el modelo propuesto. Para mostrar la versatilidad de esta estrategia en el estudio y diseño de procesos industriales de importancia para México, así como la aportación al conocimiento de México hacia el mundo, en esta conferencia se resumen los alcances de esta estrategia. Se presentan las estrategias novedosas para evaluar la reactividad de concentrados minerales y residuos mineros, asociados a la industria hidrometalúrgica de México, que permitieron diseñar alternativas menos contaminantes de lixiviación, recuperación de metales y de control del impacto ambiental de los residuos mineros (drenaje de roca ácido). Por otra parte, esta estrategia se utilizó para estudiar y controlar, los procesos de corrosión e incrustación de superficies de acero al carbono, en contacto con los ambientes presentes en las refinerías de petróleo en México. Por otra parte, se han estudiado desde las etapas iniciales, tanto del electrodepósito como de la disolución, de metales y aleaciones; de esta manera ha sido posible diseñar y escalar procesos novedosos de lixiviación de minerales, de recuperación de metales de efluentes; así como la preparación de materiales fotocatalíticos, procesos que han sido patentados y en algunos casos, se encuentran en operación a nivel industrial. La caracterización por ESR *in situ* de los radicales correspondientes ha permitido estudiar la citotoxicidad tanto de quinonas de origen natural, como de complejos de metales de transición, diversificando la gran tradición en el estudio de productos naturales en México; así mismo, el estudio de la reactividad de colorantes azo y compuestos organoclorados ha permitido diseñar procesos de tratamiento de efluentes industriales. El grupo de investigación ha logrado mediante la aplicación de un campo eléctrico de baja intensidad, modificar el metabolismo de microorganismos de interés biotecnológico. Utilizando esta tecnología, el metabolismo de microrganismos degradadores de compuestos derivados del petróleo se ha orientado hacia la producción biosurfactantes o enzimas lipolíticas

Semblanza

El **Prof. Dr. Ignacio González Martínez** es Profesor Titular del departamento de Química de la Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa, Ciudad de México, desde 1984. Licenciatura en Química por FES-Cuautitlán-UNAM y Doctorado en Química Analítica (Electroquímica) por la Universidad París VI. Investigador Nacional Emérito SNI. Ha publicado 285 trabajos en revistas indizadas, de circulación internacional y con arbitraje, con 9900 citas e índice H 54. Posee diez patentes mexicanas y cinco PCT internacionales, relacionadas a procesos hidrometalúrgicos y reactores electroquímicos. Ha dirigido 46 tesis de doctorado, 42 tesis de maestría y 10 trabajos finales de licenciatura. Se le han otorgado diferentes premios entre lo que destaca el Premio Nacional de Química Andrés Manuel del Río 2007 en Investigación de la Sociedad Química de México (SQM). Miembro del Editorial Board del Electrochemistry Communications. Editor en jefe del Journal of the Mexican Chemical Society (2014-2018). Presidente de la Sociedad Mexicana de Electroquímica (1993-1996). Presidente de la Sociedad Iberoamericana de Electroquímica (2012-2014). Presidente de la Sociedad Química de México (2020-2021). Los campos de investigación a los que se dedica actualmente son: hidrometalurgia; bio-electroquímica; electrorremediación de aguas y suelos contaminados, acumuladores y generadores electroquímicos de energía.

SIMPOSIO
ELECTROQUÍMICA

SALA ONLINE SQM / SALA 5+6 CC200
VIERNES 6 DE OCTUBRE, 18:00 – 19:00 H

PANELISTAS

- **Dr. Carlos Eduardo Frontana Vázquez, Investigador Titular, CIDETEQ, S.C.**

FORMACIÓN

• Licenciado en Química – Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México
• Doctor en Ciencias (Química) – Universidad Autónoma Metropolitana – Iztapalapa
• Estudios Postdoctorales en CINVESTAV-Zacatenco, Departamento de Química

DATOS RELEVANTES

• Premio Early Career Chemist – Pacifichem (coorganizado por Sociedad Químicas de la Rivera del Pacífico, incluyendo a la American Chemical Society) 2015
• Miembro del Sistema Nacional de Investigadores Nivel 2
• 40 publicaciones en revistas científicas indexadas en el Journal Scitation Reports, con 405 Citas por parte autores no relacionados –citas clase A-, h-index: 15)
• 46 Cursos impartidos a nivel pregrado y posgrado
• 17 Tesis dirigidas hasta conclusión (8 de licenciatura, 4 de maestría, 5 doctorado)
• 40 conferencias impartidas por invitación
• Ha sido representante regional de México ante la International Society of Electrochemistry durante el periodo 2012-2017
• Vocal Académico de la Sociedad Química de México 2017-2021
• Vice-chair de la Division 6, Molecular Electrochemistry, International Society of Electrochemistry, 2013-2015 y 2015-2017

• Member at large, división de Electroquímica Orgánica y Molecular, Electrochemical Society (actual)
• Revisor para Monatshefte für Chemie – Chemical Monthly (Springer), Tetrahedron Letters (Elsevier), Electrochimica Acta (Elsevier), Journal of the Brazilian Chemical Society, Journal of Organic Chemistry, Organic and Biomolecular Chemistry, Journal of the Americal Chemical Society, Analytica Chimica Acta, Journal of Solid State Electrochemistry, Journal of Molecular Structure (THEOCHEM)
• Editor Invitado para Electrochimica Acta y organizador de varios eventos con copatrocinio de la International Society of Electrochemistry, American Chemical Society, Electrochemical Society, Sociedad Mexicana de Electroquímica, Conacyt.
• Actualmente Subdirector de Investigador en Salud en el Centro de Investigación y Desarrollo Tecnológico en Electroquímica, SC (Centro SEP-Conahcyt)

SEMBLANZA

Trabajo sobre diversas líneas de investigación incluyendo Electroquímica Molecular (mecanismos de reacción para moléculas activadas electroquímicamente), estudios *in-situ* de resonancia espectroelectroquímica de spin electrónico, Análisis de interacciones químicas débiles (puentes de hidrógeno, p-p stacking), Bioelectrocatálisis, Química analítica y química de productos naturales. Como parte de mi trabajo en investigación básica, se desarrollaron proyectos para el desarrollo de nuevos productos electrodomesticos, en colaboración con el Centro de Tecnología y Proyectos de MABE, SA de CV.

Como parte de mis actividades de difusión y divulgación científicas, a partir del año 2019, participo regularmente en el programa Sinapsis, transmitido por Radio Universidad Autónoma de Querétaro, 89.5 FM comentando sobre temas relacionados con COVID-19, vacunas, virus, microorganismos, energías alternativas, etc, así como análisis crítico sobre desinformación y aclaración de mitos y dudas sobre temas científicos diversos. En este trabajo he acumulado ya cerca de 170 programas radiofónicos como colaborador y coproductor del programa, dedicando también los esfuerzos en realizar comunicación pública de la ciencia a través del periodismo científico. En el año 2022, fui seleccionado para formar parte de la Red Mexicana de Periodistas de Ciencia como miembro allegado y he dedicado mi trabajo a promover un enfoque crítico y de valoración de la labor científica, trabajando temas que incluyen aspectos de equidad de género en la academia, desestigmatización de cáncer y otras enfermedades y trabajando para combatir la desinformación y sus consecuencias. Asimismo, he colaborado al desarrollo de diversas secciones estudiantiles que trabajan en ambos campos de comunicación (divulgación y difusión), como parte de la Sociedad Química de México, el Centro de Investigación y Desarrollo Tecnológico en Electroquímica y la Electrochemical Society. Este trabajo tiene por objeto la promoción desde los procesos formativos de una cultura de comunicación y enfoque a otros públicos para la diseminación de la ciencia y sus beneficios.

Conferencia

¿Qué podemos aprender de la química a través de la electroquímica? Una carta de amor a la Electroquímica Molecular

Dr. Carlos Eduardo Frontana Vázquez
cfrontana@cideteq.mx
Investigador Titular, CIDETEQ, SC

Es común entre quienes trabajan en ramas de la química, auxiliarse de ciencias afines derivadas de la física o biología. Y también es común encontrar en estos elementos de apoyo a otras vertientes de la química, incluyendo a la ciencia de materiales, la cinética química o a la espectroscopía molecular, entre otras. La electroquímica, como tal, se encuentra casi siempre en el segundo grupo, siendo vista como una "química auxiliar", más empleada con fines analíticos e incluso en ocasiones de forma absolutamente cualitativa, con apenas una comprensión general de conceptos como el potencial de electrodo o el significado de parámetros como la corriente de intercambio o el llamado factor de simetría. Estos grados de especialización también son requeridos en la Electroquímica, estando asociada la llamada Electroquímica Molecular, a aquella área especializada en correlacionar las respuestas que ocurren durante un intercambio de carga interfacial con los correspondientes procesos estructurales que se dan cita en una reacción química, lo que provee de herramientas que permiten hacer inferencias de gran utilidad en aplicaciones formales como la preparación de baterías, el análisis de moléculas con actividad farmacológica e incluso evaluar materiales que, per se, no tendrían ninguna respuesta electroquímica. En este trabajo, a manera de resumen, se presentan algunas de estas alternativas, además de revalorar las contribuciones que esta rama de la Electroquímica permite alcanzar y como puede ser de utilidad para quienes practican variantes más clásicas, como la Química Orgánica, Inorgánica, Organometálica o de más reciente interés, como la Ciencia de los Materiales o el desarrollo de Procesos Industriales.

- **Dr. Manuel Eduardo Palomar Pardavé, Departamento de Materiales, Área Ingeniería de Materiales, División de Ciencias e Ingeniería, UAM-Azcapotzalco.**

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2944-3599,
Scopus Autor ID: 6603788018
Google Académico: Manuel Palomar-Pardavé

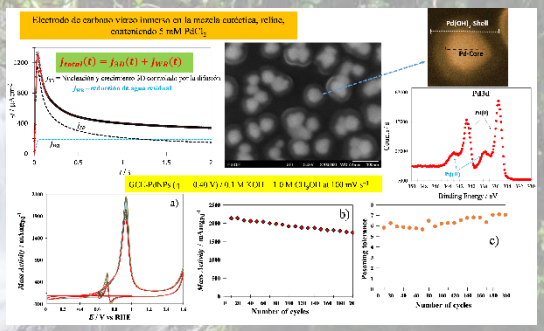
Estudió la *Licenciatura en Química* (1992), la *Maestría en Química* (1995) y el *Doctorado en Ciencias* (1998) en la *Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa* (Departamento de Química, Área de Electroquímica). Es *Profesor-Investigador* de la Universidad Autónoma Metropolitana desde 1991 y actualmente es Titular "C" tiempo completo, definitivo en la *UAM-Azcapotzalco*, Departamento de Materiales, Área Ingeniería de Materiales de la División de Ciencias e Ingeniería. Es Miembro del *Sistema Nacional de Investigadores* desde 1996 y actualmente es Nivel III**,** le fue otorgado el *Premio Nacional de Electroquímica 2019* por la Sociedad Mexicana de Electroquímica y el *Reconocimiento al Mérito Académico 2016*, otorgado por la ANFEI (Asociación Nacional de Facultades Y Escuelas de Ingeniería)**.** Ha ganado en 3 ocasiones, 2002, 2007 y 2009, el *Premio a la Investigación de la UAM* correspondiente a la División de Ciencias Básicas e Ingeniería y recibió en 3 ocasiones la *Medalla al Mérito Académico* de las UAM por el mejor promedio en sus estudios de licenciatura, maestría y doctorado y el *Diploma a la Investigación* por el mejor proyecto terminal de la DCBI. Tiene el reconocimiento al perfil deseable del PROMEP desde 2003 y en 2022 esta distinción le fue otorgada por 6 años. Ha publicado 171 artículos en revistas internacionales indizadas (JCR)**,** 69 artículos publicados en revistas internacionales con estricto arbitraje**,** 18 capítulos publicados en libros científicos internacionales**,** 610 trabajos en extenso en Memorias de Congresos Nacionales e Internacionales**.** Cuenta con 486 trabajos presentados en Congresos Nacionales e internacionales y 4 títulos de patentes de invención**.** Ha sido 4 veces Editor de libros Científicos internacionales**,** 4 veces Editor Principal de la revista **"***Electrochemical Society Transactions***"** y sus publicaciones han recibido 6556 citas, **f**uente **"**Google Scholar**"**, 14 de julio de 2023 correspondiente a un índice *h* **=** 43. Ha dirigido 47 tesis de Posgrado, 13 de Doctorado y 34 de Maestría **y** 69 tesis de licenciatura y proyectos terminales, ha sido responsable de 12 proyectos posdoctorales apoyados por el CONACYT, el Gobierno del DF y PROMEP. Fue Coordinador del Posgrado en Ciencias e Ingeniería de Materiales de la DCBI de la UAM-Azcapotzalco desde 2001 hasta septiembre de 2005 **y** Coordinador Divisional de Investigación y Posgrado de la DCBI de octubre de 2005 al junio de 2008**,** Jefe del Departamento de Materiales 2008 a junio de 2012. Fue presidente de la Sociedad Mexicana de Electroquímica de 2009 a 2011 **y "**Vice-chairman of the Mexican Section of the Electrochemical Society**"** de 2008 a 2012. Es Responsable desde 2006 del Cuerpo Académico Consolidado (PROMEP)

Ingeniería de Materiales y ha sido revisor de más de 260 artículos de investigación sometidos a 20 diferentes revistas JCR de más de 36 proyectos de investigación sometidos en convocatorias de diferentes organismos nacionales e internacionales y ha sido responsable de 6 Proyectos de investigación financiados por El CONACyT.

Su interés en investigación se ha centrado en la electroquímica fundamental y aplicada, particularmente en temas relacionados con la electrocristalización de metales y aleaciones, la condensación de moléculas amfifílicas sobre electrodos, el electrodepósito de polímeros conductores, de películas anódicas y de nanomateriales tanto en medios acuosos como en disolventes eutécticos profundos. Ha investigado sobre la evaluación y protección contra la corrosión y la contaminación ambiental, sobre la fisicoquímica de disoluciones y la aplicación de la Química Quántica computacional a procesos electroquímicos y de la Química Analítica al estudio de los Materiales y el desarrollo de electrodos modificados para su uso en la cuantificación de materiales inorgánico, orgánicos y biomoléculas y la generación limpia de energía.

Conferencia

Mecanismo y cinética de nucleación y crecimiento potenciostático de nanopartículas de paladio sobre carbono vítreo, a partir de iones Pd(II) disueltos en disolventes eutécticos profundos, y su actividad másicas en las reacciones de oxidación de ácido fórmico, metanol y etanol.



Esta conferencia abordará aspectos termodinámicos y cinéticos **[1, 2]** involucrados en la modificación de la superficie del electrodo de carbono vítreo (GCE) con nanopartículas base paladio (PdNPs) mediante la aplicación de pulso potenciostáticos y la aplicación del electrodo modificado (GCE/PdNPs) en la oxidación eficiente de moléculas orgánicas (ácido fórmico **[1, 4]**, metanol **[3]** y etanol) utilizadas como combustibles en las llamadas celdas de combustible de alcohol directas. El electrodepósito de PdNPs sobre la superficie de GCE se llevará a cabo con el GCE sumergido en disolventes eutécticos profundos (DES): "ethaline" **[1, 7, 8]**, mezcla eutéctica de cloruro de colina (CCl) y etilenglicol (EG), o "reline" **[2-4, 8, 9]** los cuales son líquidos iones, relativamente nuevos, que han mostrado ser muy útiles para remplazar a los medios acuosos (evitando con ello la contaminación de agua con iones de metales pesados) ya que son de muy fácil preparación, de bajo costo, muy baja o nula toxicidad, baja presión de vapor y poco higroscópicos **[5]** en comparación con los líquidos iones tradiciones. Más aun estos DES, a diferencia del agua, pueden disolver óxidos **[6]** y permiten el electrodepósito de metales imposibles o difíciles de electrodepositar a partir de medios acuosos como Al **[7, 8]** y Fe **[9, 10]** respectivamente.

Referencias

1. I.E. Espino-López, M. Romero-Romo, M.G. Montes de Oca-Yemha, P. Morales-Gil, M.T. Ramírez-Silva, J. Mostany, M. Palomar-Pardavé. Palladium Nanoparticles Electrodeposited onto Glassy Carbon from a Deep Eutectic Solvent at 298 K and their Catalytic Performance towards Formic Acid Oxidation. *Journal of The Electrochemical Society*, 166 (**2019**) D3205-D3211.

2. L. Juárez-Marmolejo, B. Maldonado-Teodocio, M. G. Montes de Oca-Yemha, M. Romero-Romo, M. T. Ramírez-Silva, E. M. Arce-Estrada, P. Morales-Gil, J. Mostany, M. Palomar-Pardavé. Mechanism and Kinetics of Palladium Nanoparticles Electrochemical Formation onto Glassy Carbon, from a Deep Eutectic Solvent (Reline). *The Journal of Physical Chemistry B*. 124 (**2020**) 3973−3983.

3. L. Juárez-Marmolejo, B. Maldonado-Teodocio, M. G. Montes de Oca-Yemha, M. Romero-Romo, M. T. Ramírez-Silva, E. M. Arce-Estrada, P. Morales-Gil, J. Mostany, M. Palomar-Pardavé. Electrochemical Deposition of Pd@$Pd(OH)_2$ Core-Shell Nanoparticles onto Glassy Carbon from a Deep Eutectic Solvent (Reline) and their Use

as Electrocatalyst for the Methanol Oxidation Reaction. *Journal of The Electrochemical Society*. 167 (**2020**) 112509.

4. L. Juárez-Marmolejo, B. Maldonado-Teodocio, M. G. Montes de Oca-Yemha, M. Romero-Romo, E.M. Arce-Estrada, A. Ezeta-Mejía, M. T. Ramírez-Silva, J. Mostany, M. Palomar-Pardavé. Electrocatalytic oxidation of formic acid by palladium nanoparticles electrochemically synthesized from a deep eutectic solvent. *Catalysis Today*. 394-396 (**2022**) 190-197.

5. E. L. Smith, A. P. Abbott, K. S. Ryder. Deep Eutectic Solvents (DESs) and Their Applications. *Chem. Rev*. 114 **(2014)** 11060−11082.

6. A.P. Abbott, G. Capper, D.L. Davies, K.J. McKenzie and S.U. Obi. Solubility of Metal Oxides in Deep Eutectic Solvents Based on Choline Chloride. *J. Chem. Eng. Data*. 51 (**2006**)1280.

7. E. Rodríguez-Clemente, Tu Le Manh, C. E. Guinto-Pano, M. Romero-Romo, I. Mejía-Caballero, P. Morales-Gil, E. Palacios-González. M. Palomar-Pardavé. Aluminum Electrochemical Nucleation And Growth Onto A Glassy Carbon Electrode From A Deep Eutectic Solvent. *Journal of The Electrochemical Society*. 166 (**2019**) D3035-D3041.

8. G. Vidal-García, C.E. Guinto-Pano, I. García-Hernández, E. Rodríguez-Clemente, P. Morales-Gil, M. T. Ramírez-Silva, M. Romero-Romo, M. Palomar-Pardavé. Electrochemical nucleation and growth of aluminum nanoparticles and leaf-like flat microstructures from reline deep eutectic solvent. Effect of temperature and angular speed of the working electrode. *Transactions of Nonferrous Metals Society of China Transactions of Nonferrous Metals Society of China*. 32 (**2022**) 1050−1060.

9. Tu Le Manh, E. M. Arce-Estrada, I. Mejía-Caballero, E. Rodríguez-Clemente, W. Sánchez, J. Aldana-Gonzále, L. Lartundo-Rojas, M. Romero-Romo, M. Palomar-Pardavé. Iron Electrodeposition from Fe(II) Ions Dissolved in a Choline Chloride: Urea Eutectic Mixture. *Journal of The Electrochemical Society.* 165 (**2018**) D808-D812.

10. M. Palomar-Pardavé, J. Mostany, R. Muñoz-Rizo, L. E. Botello, J. Aldana-González, E. M. Arce-Estrada, M. G. Montesde Oca-Yemha, M. T. Ramírez-Silva, M. Romero-Romo. Electrochemical study and physicochemical characterization of iron nanoparticles electrodeposited onto HOPG from Fe(III) ions dissolved in the choline chloride-urea deep eutectic solvent. *Journal of Electroanalytical Chemistry.* 851 (**2019**) 113453.

- **Dr. Roel Cruz Gaona, Instituto de Metalurgia, Universidad Autónoma de San Luis Potosí.**

Es Profesor – Investigador Nivel VI del Instituto de Metalurgia – Facultad de Ingeniería Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Actualmente ocupa la Dirección del Instituto de Metalurgia para el periodo 2021-2024. Licenciatura y maestría en ciencias en Ingeniería Química, por la UA de Coahuila y la UASLP, respectivamente, con doctorado en Química (especialidad en electroquímica, en la Universidad Autónoma Metropolitana – Iztapalapa). Cuenta con más de 25 años de experiencia en servicios de asesoría y de investigación para la industria minero-metalúrgica, desarrollando proyectos académicos y de investigación científica y tecnológica para la industria extractiva (metales base y preciosos). Además, es especialista en procesos hidrometalúrgicos (lixiviación, purificación y recuperación electrolítica de metales) y ha desarrollado investigación en diversos sistemas donde la caracterización mineralógica, la electroquímica y los fenómenos interfaciales son determinantes (caracterización y tratamiento de residuos mineros, procesos de adsorción de metales, concentración de minerales, etc). Realizó una Estancia Postdoctoral en The Department of Metals and Materials Engineering en University of British Columbia, Vancouver Canadá (2001-2002). Ha dirigido 4 Tesis de Licenciatura, 17 Tesis de Maestría y 4 Tesis de Doctorado. Tiene 40 Artículos internacionales con arbitraje (JCR), 4 Capítulos de Libro, 60 Artículos in extenso de congresos nacionales e internacionales, cerca 1000 Citas a publicaciones, 22 Congresos y seminarios internacionales, 22 Proyectos de investigación (15 como responsable técnico). Es Investigador Nacional Nivel II y obtuvo el Premio José Antonio Villaseñor y Sanchez, del Gobierno de San Luis Potosí, SLP en 2004: Eje de Desarrollo Económico.

Conferencia

Antecedentes y perspectivas del estudio electroquímico de minerales en México.

Dr. Roel Cruz Gaona
Instituto de Metalurgia, Universidad Autónoma de San Luis Potosí

La metalurgia ha estado presente en el desarrollo de civilizaciones como una manifestación temprana de la aplicación de la química. Aunque la química se diversificó a partir del siglo XVI, siguió siendo esencial en la optimización de procesos de procesamiento de minerales y extracción de metales. Fue hasta finales del siglo XX cuando los sistemas extractivos fueron perdiendo el interés de los científicos, porque se consideraban sistemas ya comprendidos o completamente estudiados. Sin embargo, a más de medio siglo de que los procesos metalúrgicos hayan sido establecidos, se presentan importantes cambios en la mineralogía de las menas, lo que da lugar a las denominadas menas complejas, las cuales no responden del todo a los procesos establecidos. Por otra parte, la alta demanda de metales generada por el desarrollo tecnológico y la transición energética hacen necesarias nuevas formas y fuentes de extracción, no sólo de los metales primarios, sino también de los metales estratégicos y críticos. Por lo tanto, se requieren estudios químicos y fisicoquímicos fundamentales que sirvan de base para encontrar soluciones innovadoras a los desafíos emergentes y complejos que enfrenta la industria minero-metalúrgica para satisfacer el suministro continuo de metales necesarios para el desarrollo sostenible de la sociedad.

Cabe señalar que en la década de los años 90 hubo una migración de los grupos de investigación en procesos metalúrgicos primarios hacia el desarrollo de nuevos materiales avanzados, su síntesis y manufactura. Sin embargo, en México, investigadores de la UASLP y la UAM-I han mantenido una investigación sostenida sobre los fundamentos que rigen los procesos de interés industrial y ambiental relacionados con los principales minerales de interés en la producción de metales base y preciosos, como los sulfuros minerales. Los procesos químicos relacionados con los sulfuros minerales involucran reacciones de óxido-reducción, por lo que la aplicación de técnicas electroquímicas en combinación con técnicas de caracterización química y mineralógica ha permitido alcanzar un importante conocimiento al respecto. Este conocimiento ha sentado las bases tanto para la mejora y optimización de procesos metalúrgicos, como para el seguimiento de la alteración de residuos mineros y su potencial impacto en el ambiente. Esta presentación resalta las principales contribuciones del grupo de investigación en electroquímica de minerales de México, así como las nuevas tendencias en el estudio de sistemas extractivos, buscando fomentar el interés de la comunidad química en esta nuevamente relevante línea de investigación para el desarrollo sostenible.

- **Dr. Victor Sánchez-Vázquez, UAM- Iztapalapa, México. Departamento de Ingeniería y Procesos e Hidráulica, Área de Ingeniería Química.**

Ingeniero Químico, formado en la UAM Iztapalapa, donde realizó sus estudios de Maestría y Doctorado en Biotecnología. Actualmente es Profesor Investigador en el Área de Ingeniería Química, del Departamento de Ingeniería de Procesos e Hidráulica, de la UAMI.

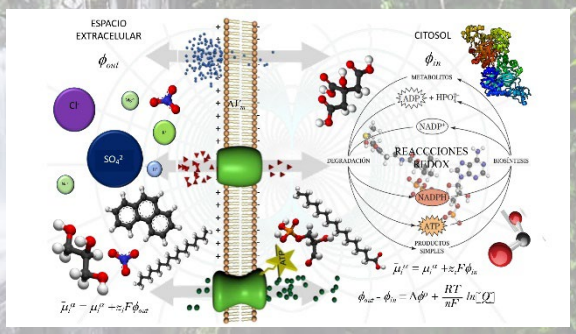
Su carrera docente, tanto como en investigación se ha enfocado en Bioingeniería, aplicando los fundamentos sobre los fenómenos de transporte, la termodinámica y la cinética de reacciones biológicas en la Ingeniería de Reactores, aplicados en sistemas biológicos. De ahí surge una combinación de las dos disciplinas que lo caracterizan: la Ingeniería Química y la Biotecnología. Las líneas de investigación que desarrolla están enfocadas al diseño de Bioprocesos y Biotecnología ambiental, acoplando métodos electroquímicos y microbiológicos para estimular la actividad de microorganismos, con ello producir compuestos de valor agregado a partir de la degradación de residuos y/o compuestos contaminantes. Es miembro del SNII, nivel I. Ha publicado sus trabajos en revistas como *Chemical Engineering Journal, Journal of Hazardous Materials, Bioresource Technology, Chemosphere* y en la Revista Mexicana de Ingeniería Química, en las que ha sido también revisor de otros artículos.

Además de la academia, sus intereses profesionales se basan en la formación de grupos de trabajo, interdisciplinarios, generando colaboraciones de diferentes sectores, que incluyen al sector académico y gubernamental, a través de las cuales, se puedan formular, en conjunto, proyectos enfocados al Desarrollo Sostenible, que a mediano plazo logren vincular a dichos sectores con el sector productivo.

Conferencia

La fusión entre la bioingeniería y la electroquímica, una "nueva" disciplina enfocada al mejoramiento de bioprocesos.

Victor Sánchez-Vázquez *
Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa, México. Departamento de Ingeniería y Procesos e Hidráulica, Área de Ingeniería Química.
***vsv@xanum.uam.mx; iqvsv86@gmail.com**



La microbiología industrial es una de las áreas más utilizadas y, al mismo tiempo, rezagadas desde el punto de vista fundamental e ingenieril. Los microorganismos, sugeridos como un conjunto de enzimas que actúan de manera sinérgica, son un conjunto de catalizadores con una alta especificidad, que permiten obtener productos de valor agregado, de manera selectiva, impulsando su utilización para diferentes sectores industriales. Desafortunadamente, la alta especificidad y selectividad de los procesos microbianos requieren mecanismos de regulación tan complejos, que las biorreacciones se vuelven lentas. En las últimas décadas, la aplicación de un campo eléctrico de baja intensidad en procesos microbianos ha demostrado ser una manera eficaz para mejorar las tasas de los procesos biotecnológicos. Siguiendo esa estrategia, dentro de nuestro grupo de investigación se ha logrado modificar el metabolismo de algunos microorganismos, por ejemplo: (i) Al exponer a un campo eléctrico de pequeña magnitud a *Aspergillus brasiliensis* (*niger*), creciendo en un medio sólido que contiene hidrocarburos como fuente de carbono y energía, se redirige su metabolismo hacia rutas catabólicas; esta modificación permite utilizarlo como un biocatalizador inmovilizado en un soporte poroso capaz de degradar grandes cantidades de hidrocarburos produciendo pequeñas cantidades de biomasa, esto asociado a que adquiere la capacidad de producir moléculas emulsificantes, mejorando su eficiencia de degradación. (ii) Este mismo hongo al crecer en un medio líquido responde de manera diferente dependiendo de su estado fisiológico; es decir, cuando es espora, germina de manera polarizada, formando estructuras alineadas, cuya composición química es diferente por la exposición al campo eléctrico; este crecimiento polarizado constituye un proyecto de reciente creación, que se ha enfocado al mejoramiento en la síntesis y secreción de enzimas extracelulares, en soportes orgánicos como residuos lignocelulósicos. (iii) Otro caso que se ha explorado con éxito es el uso de *Streptomyces lividans*, una bacteria filamentosa capaz de producir pigmentos y compuestos antimicrobianos, que

al ser expuesta a un campo eléctrico modifica tanto la composición química de la biomasa producida, como sus propiedades superficiales *e.g.* potencial zeta, además de mejorar: ya sea la producción de los compuestos antimicrobianos de interés, o desviando su metabolismo hacia la síntesis de carbohidratos y lípidos contenidos en la biomasa, dependiendo de la estrategia de aplicación del campo eléctrico, este es un caso interesante ya que *S. lividans*, tiene múltiples aplicaciones biotecnológicas a nivel industrial, generando un campo exploratorio con diferentes vertientes. Por último, (iv) al utilizar consorcios microbianos aplicados en el tratamiento de aguas residuales por digestión anaerobia, se ha logrado mejorar tanto las tasas de reacción como los rendimientos de metano, debido a la generación un ambiente microaerobio asociado a las reacciones de electrólisis de agua, esto mejora la etapa de hidrólisis de materia orgánica y en consecuencia la digestión anaerobia se vuelve más eficiente. Los casos mencionados, anteriormente, constan del uso de microorganismos capaces de transformar una gran cantidad de compuestos orgánicos, presentes en residuos sólidos o líquidos, en compuestos de valor agregado, en consonancia con los principios de la Economía Circular. Es por ello que, esta plática pretende mostrar cómo el acoplamiento de métodos electroquímicos a procesos microbianos es una estrategia eficiente para mejorarlos, así mismo, pretende despertar el interés de colaboraciones interdisciplinarias que permitan llevar estas pruebas de concepto hacia un desarrollo tecnológico, aplicable, escalable y alineado con los principios del Desarrollo Sostenible.

PROGRAMACIÓN DE TRABAJOS
PRESENTACIONES ORALES
SESIÓN 1A

SALA ONLINE SQM/ SALA 7 CC200
MARTES 3 DE OCTUBRE, 9:15 – 12:00 H

CISQM-QMET-PO01, Javier Ernesto Vilasó Cadre, Iván Alejandro Reyes Domínguez. **Variabilidad estadística de las microflotaciones en la celda Hallimond.**

CISQM-QMET-PO02, Diana Alejo Guerra, Alejandro López Valdivieso, Aurora Robledo Cabrera. **Precipitación Selectiva de iones Mn^{2+} de Soluciones Acuosas con Ozono como Oxidante.**

CISQM-QMED-PO01, Cristina Martínez-Nava, Cuauhtémoc Pérez-González, Carlos Alberto Méndez-Cuesta, Miguel Ángel Zavala-Sánchez. **Caracterización del efecto citotóxico de clorhidratos de naftalenacetamidas en células derivadas de cáncer pulmonar.**

CISQM-QMED-PO02, Teresa Mancilla Percino, Maricarmen Hernández Rodríguez, Elvia Mera Jiménez. **Isoindolinas derivadas de L-α-aminoácidos: Síntesis, caracterización y evaluación de su actividad citotóxica en líneas celulares cancerosas y sanas.**

CISQM-QMED-PO03, Flor Paulina Garrido González, Martha Edith Macías Pérez, Octavio Rodríguez Cortés, Elvia Mera Jiménez, **Teresa Mancilla Percino. Estudio de los efectos inhibitorios y apoptóticos de 2,6-diketopiperazinas derivadas de α-aminoácidos sobre la línea celular de cáncer de mama MDA-MB-231.**

CISQM-QMED-PO06, Rosa Isela Martínez Lara, Penélope Merino Montiel, Sara Montiel Smith, José Luis Vega Baez, Óscar López, José G. Fernández-Bolaños, Adrián Puerta, José M. Padrón. **Selenocianatos derivados de ácido oleanólico con potencial actividad antiproliferativa.**

CISQM-QMED-PO11, Erick Correa, Alejandro Hernández, Gabriel Cuevas, Abraham Madariaga, Karina Martinez. **Los cambios en la piperazina afectan la actividad antiviral de nucleozina.**

CISQM-QMED-PO08, María Leonor Vila Luna, Elizabeth de la Luz Ortiz Vázquez. **Evaluación antimicrobiana de cuatro plantas usadas en la medicina tradicional maya.**

CISQM-QMED-PO10, Sandra Paulina Coronado Tovar, Abigail Pérez Valdespino, Everardo Curiel Quesada, Alicia Romualda Reyes Arellano. **Síntesis de azinas y azoles y su evaluación como inhibidores del quorum sensing en Pseudomonas aeruginosa.**

PROGRAMACIÓN DE TRABAJOS
PRESENTACIONES ORALES
SESIÓN 1B

SALA ONLINE SQM/ SALA 8 CC200
MARTES 3 DE OCTUBRE, 9:15 – 12:00 H

CISQM-QBIN-PO01, Alejandra Pilar López Pacheco, Dra. Paola Gómez-Tagle. **Amidoxima de zinc como enzima artificial.**

CISQM-QPOL-PO02, Andres Lemus Urzúa, Ilse Paulina Verduzco Navarro, José Antonio Rivera Mayorga, **Nely Rios Donato. Liberación de urea en condiciones Sink mediante microesferas de alginato-urea.**

CISQM-QPOL-PO03, Iván Zapata-González, Robin Hutchinson, Judith Cabello-Romero, Román Torres-Lubián, Javier Enríquez-Medrano. **Depropagation on PEGMA Homopolymerization and Copolymerization with DEAEMA.**

CISQM-QPOL-PO04, Francisco Javier Enríquez Medrano, Hortensia Maldonado Textle, Alvaro Leonel Robles Grana, Ramón Díaz de León. **(Co)polimerización controlada de monómeros metacrílicos empelando un tritiocarbonato simétrico conteniendo grupos difenilmetilo.**

CISQM-QPOL-PO05, Iván Zapata-González, Gabriela Ramos-Durán, Ricardo López-González, Adrián Ochoa-Terán, Karla Juárez-Moreno, Hened Sade-Caballero. **Síntesis de nanoacarradores intrínsecamente fluorescentes para estrategias teranósticas contra el cáncer.**

CISQM-QPOL-PO08, Jaime Maldonado Estudillo, José Eduardo Báez García, Gustavo Cruz Jiménez, Rodrigo Navarro Crespo. **Estudio del Impacto de las Proporciones Molares en la Síntesis y Propiedades de Poli(éster-uretano)s.**

CISQM-QPOL-PO09, Oscar Francisco González Belman, J. Oscar C. Jiménez-Halla, José E. Báez. **Exploración Catalítica del Acetato de Indio III en la Polimerización de la L-lactida por Apertura de Anillo.**

CISQM-QPOL-PO06, Ana Maribel Dzul Cocom, Alejandro Avila-Ortega, Jesús A. Barrón-Zambrano, David Muñoz-Rodríguez, Cristian Carrera-Figueiras, Yamile Pérez-Padilla. **Caracterización y evaluación de películas híbridas para la extracción de compuestos lipofílicos por contacto directo con muestras sólidas.**

PROGRAMACIÓN DE TRABAJOS
PRESENTACIONES ORALES
SESIÓN 2A

SALA ONLINE SQM/ SALA 7 CC200
MARTES 3 DE OCTUBRE, 16:00 – 18:15 H

CISQM-QAMB-PO18, Diana González-Tenorio, Alfonso Durán-Moreno, Isael Emiliano Ramos, García Saldaña Elba. **Aplicación de aditivos para la mejora de la codigestión anaerobia de biomasa lignocelulósica.**

CISQM-QAMB-PO19, Edinson Castellar Arroyo, Edgardo Meza Fuentes, Johana Rodriguez Ruiz. **Remoción de diclofenaco en solución acuosa a través de hidróxidos dobles laminares soportados en carbón activado.**

CISQM-QAMB-PO20, Víctor Alcántara-Concepción, Edelmira García-Nieto, Marisa Mazari-Hiriart. **Estudios de riesgo ecotoxicológico para 71 compuestos orgánicos en sedimentos del río Tula, Estado de México, México**

CISQM-QAMB-PO21, Laura Erika Sosa, Lidia Melendez Balbuena, Esteban Sanchez Muñoz. **Análisis del comportamiento de diversos extractos vegetales con propiedades antioxidantes en la recuperación de la plata metálica contenida en las placas radiográficas.**

CISQM-QAMB-PO01, Ruben Aguilar Corrales, Martha Patricia González Araoz, Gabriela Vidal García. **Diagnóstico de corrosividad de suelos.**

CISQM-QAMB-PO06, Montes Gorgua Yatziry, Valle Hernández Brenda Liz, Neria Hernández Alma Angélica, Ramírez-Velázquez Axel, Millán Vázquez Fernando, Mugica Álvarez Violeta. **Estimación de la exposición a compuestos orgánicos mutagénicos y cancerígenos asociados a PM2.5 en dos sitios de la Zona Metropolitana del Valle de Toluca.**

CISQM-QAMB-PO08, Fernando Millán Vázquez, Claudia Adriana Martínez Reyes, Brenda Liz Valle Hernández, Yatziry Montes Gorgua, Veronica Laksmi Villareal Sánchez, Axel Aguiñaga Plata. **Niveles y variación de metales en partículas respirables PM2.5 de dos sitios de la Ciudad de México**

CISQM-QAMB-PO04, Ilse Guadalupe Sierra Sanchez, Néstor Guevara García, Rene Ventura Houle, Efraín Neri Ramírez, **Lorenzo Heyer Rodríguez. Tasa de Emisión de Metano de la Laguna de Oxidación Los Puerquitos de Victoria, Tamaulipas.**

PROGRAMACIÓN DE TRABAJOS
PRESENTACIONES ORALES
SESIÓN 2B

SALA ONLINE SQM/ SALA 8 CC200
MARTES 3 DE OCTUBRE, 16:00 – 18:15 H

CISQM-QPNT-PO01, Eduardo Lozano Guzmán, Adolfo Padilla Mendiola, Maribel Cervantes Flores, Julieta Grajales Conesa, José Alfonso López García, Víctor Jesús Albores Flores. **Combinaciones de mieles de abejas del Soconusco y ciprofloxacino contra SARM.**

CISQM-QPNT-PO03, Karol García Aguilar, Manuel de Jesús Quezada Mendoza, Adriana Ancer Arellano, María de Lourdes Chávez Briones, Ivett Miranda Maldonado, Jenifer Hernández Martínez, Jesús Ancer Rodríguez, Marta Graciela Ortega Martínez, Gilberto Jaramillo Rangel. **La peroxisomicina A1, un potencial agente antineoplásico, causa micropexofagia además de macropexofagia.**

CISQM-QPNT-PO06, Erick Alejandro Herrera Jurado, Estefanía de Jesús Terán Sánchez, Luis Gerardo Zepeda Vallejo. **Perfil metabolómico basado en RMN 1H de muestras minoristas de cuachalalate (*Juliania adstringens*).**

CISQM-QPNT-PO02, Eduardo Lozano Guzmán, Adolfo Padilla Mendiola, Maribel Cervantes Flores, Julieta Grajales Conesa, José Alfonso López García, Víctor Jesús Albores Flores. **Valor hipoglucemiante de extractos comerciales de orégano en un modelo murino.**

CISQM-QPNT-PO07, Gloria Alicia Domínguez Quintero, Zurisadai López Vega, **Ana Daniela Ramírez Villegas,** Alejandra Prieto-Davó, Julian L. Wissner, Wendy Escobedo-Hinojosa. **Citotoxicidad inducida por peróxido de hidrógeno y ácido nalidíxico en el modelo eucarionte de *Saccharomyces cerevisiae*.**

CISQM-QPNT-PO08, Nahuel Matías Ko, Leticia Itzel Diaz Ramos, **Dacia Sharaí Guido Gómora,** María José Ramírez Esquivel, Alejandra Prieto Davó, Julian L. Wissner, Wendy Escobedo-Hinojosa. **Antibacterial activity of isolated bacteria from a sinkhole located in Sisal, Yucatan against *Pseudomonas aeruginosa*.**

CISQM-QPNT-PO12, Alicia Evelyne Ramírez Hernández, María Luisa del Carmen Garduño Ramírez. **Modelado Molecular de los componentes de una Nanoemulsión preparada para Coatlina B, flavonoide con potencial Antiinflamatorio.**

CISQM-QPNT-PO13, Nancy Dayan Torres Rodriguez, Julian L. Wissner, Wendy Itzel Escobedo Hinojosa. **Establecimiento del modelo para la identificación del gen TDO (Toluene Dioxygenase) en Pseudomonas putida en muestras ambientales provenientes de la Península de Yucatán**

PROGRAMACIÓN DE TRABAJOS
PRESENTACIONES ORALES
SESIÓN 3A

SALA ONLINE SQM/ SALA 7 CC200
MIÉRCOLES 4 DE OCTUBRE, 9:15 – 12:00 H

CISQM-CATL-PO01, Christian A. Romero-Soto, **Ana L. Iglesias,** Amor F. Velázquez-Ham, Juan P. Camarena-Díaz, Daniel Chávez, Erick Correa-Ayala, Jessica L. Gomez-Lopez, Douglas B. Grotjahn, Arnold L. Rheingold, Miguel Parra-Hake,y Valentín Miranda-Soto*. **Complejos de medio sándwich de Ru(II) con ligandos triazenuro funcionalizados con N-heterociclos y sus propiedades catalíticas en la reducción de nitroarenos.**

CISQM-BTEC-PO06, Diana González-Tenorio, Karol Dudek, Idania Valdez-Vazquez. **Producción de butanol y caproato a partir de celulosa empleando la evolución adaptativa sobre una comunidad fermentativa.**

CISQM-CATL-PO03, Edgardo Meza-Fuentes, Javier Morelos-Batista, Édgar Peláez-Taborda. **Degradación de PET usado empleando catalizadores a base de Zinc y Níquel obtenidos de hidrocalcitas.**

CISQM-BTEC-PO08, Wendy Escobedo-Hinojosa, María Agustina Vila, Julian L. Wissner, Natalie Härterich, Philip Horz, César Iglesias, Bernhard Hauer. **Glycerol dehydrogenase GldA from E. coli BW25113 displays unexpected affinity towards cis-dihydrocatechol derivatives.**

CISQM-CATL-PO05, Luis Gomez Valeta, Edgardo Meza Fuentes, Johana Rodriguez Ruiz. **Evaluación catalítica de sólidos a base de CeO2-ZnNiAl en la degradación de PET-posconsumo vía glicólisis.**

CISQM-BTEC-PO10, Julian L. Wissner, José Carlos Parada-Fabián, Norma Angélica Márquez-Velázquez, Wendy Escobedo-Hinojosa, Alejandra Prieto-Davó. **Enzymatic diversity identified in Gram-positive bacteria isolated from a Mayan sinkhole.**

CISQM-CATL-PO06, M. en C. Elizabeth Alpizar Juárez, Dra. Paola Gómez-Tagle. **Reactividad de las ramas terminales de dendrímeros PAMAM-NH2: aminólisis de 4-nitrofenilacetato.**

CISQM-BTEC-PO11, Fatima Navarro Cetina, Amayrani Jiménez Escobar, Alejandra Prieto-Davó, Julian Lewin Wissner, Wendy Escobedo-Hinojosa. **Detección molecular de biocataizadores tipo prenil transferasa en bacterias marinas de la península de Yucatán.**

PROGRAMACIÓN DE TRABAJOS
PRESENTACIONES ORALES
SESIÓN 3B

SALA ONLINE SQM/ SALA 8 CC200
MIÉRCOLES 4 DE OCTUBRE, 9:15 – 12:00 H

CISQM-QANA-PO02, Arturo Soria Soria, Myrna Elena Olvera García, Gonzalo Villar Patiño. **Desarrollo de un método para la cuantificación de α-tocoferol en suero de aves de corral por Cromatografía de Líquidos de Ultra Resolución acoplada a un Detector de Arreglo de Diodos (UPLC-PDA).**

CISQM-ELEQ-PO01, Q. Cinthya A. Anrango-Camacho, Dr. Eduardo G. Delgado-Lamas, Dr. Bernardo A. Frontana-Uribe. **Transformaciones electroquímicas de la ftálida Z-ligustílida para la síntesis de derivados de ftálida y evaluación de actividad biológica.**

CISQM-ELEQ-PO02, María Irene López-Cázares, Luz María Torres-Rodríguez. **Biosensor electroquímico del antineoplásico 5-Fluorouracilo a base de grafito de lápiz oxidado y exfoliado; y una aproximación con beta-CD intercalada para la inmovilización de su receptor.**

CISQM-ELEQ-PO04, Antonio Montes Rojas, Oswaldo Eliécer Cárdenas González, Luz María Torres Rodríguez. **Modificación voltamperométrica de una membrana permeable a los cationes con polipirrol, potencialmente a utilizar en la concentración de soluciones de litio: síntesis y caracterización de su selectividad.**

CISQM-ELEQ-PO05, Georgina Armendariz Vidales, Yaritza Enriquez Izazaga, Carlos Frontana. **Estudio termoelectroquímico y teórico de los efectos conformacionales del puente de hidrógeno durante la formación de radicales iónicos a partir de nitrocompuestos y quinonas.**

CISQM-ELEQ-PO06, Aurea Carolina Rodríguez Hernández, Araceli Espinoza Vázquez, Elsie Ramírez Domínguez, Alma Sánchez Eleuterio, Ricardo Orozco Cruz, Ricardo Galván Martínez, Guillermo E. Negrón Silva. **Evaluación electroquímica de la cisteína como inhibidor de corrosión para el acero API 5L X70 inmerso en NaCl 3% p/v.**

PROGRAMACIÓN DE TRABAJOS
PRESENTACIONES ORALES
SESIÓN 4A

SALA ONLINE SQM/ SALA 7 CC200
MIÉRCOLES 4 DE OCTUBRE, 16:00 – 18:15 H

CISQM-QMAT-PO01, Carlos Hernández Fontes, **Oscar Fernando Plascencia Hernández,** Heriberto Pfeiffer. **Li_2MnO_3: modificación de sus propiedades microestructurales y el efecto en la sorción de CO.**

CISQM-QMAT-PO02, Dámaso Navarro Rodríguez, Rosa Julia Rodríguez González, Leticia Larios López, Liliette Barcelona Cazanave, Isaura Felix Serrano. **Síntesis del cristal líquido pyridiletinil-azobenceno y su ensamble con yodoperfluorofenil decanoato e hidroxifenil decanoato vía puente de halógeno e hidrógeno.**

CISQM-QMAT-PO03, Edgardo Meza-Fuentes, Jaime Imitola Garcia, Johana Rodríguez Ruiz. **Estudio de hidrotalcitas de tipo de NiZnAl y NiMgAl y de los sólidos obtenidos por procesos de calcinación.**

CISQM-QMAT-PO04, Ricardo González Cruz, Juan Carlos Segura Silva, Martín Flores Martínez, Irma Idalia Rangel Salas, José Anzaldo Hernández. **Obtención de material tipo grafeno a partir del tratamiento de estopa de coco en plasma de alta temperatura.**

CISQM-QMAT-PO06, Alfonso Ramón García Márquez. Síntesis de compuestos orgánicos con propiedades cristal líquido potenciales para su aplicación en la síntesis de perovskitas híbridas bidimensionales.

CISQM-QMAT-PO07, Yulissa Castillón Piña, Dr. Jorge Carlos Ríos Hurtado, Dra. Elia Martha Muzquiz Ramos, M. C. José Alfonso Rodríguez Nañez. **Síntesis de óxidos para la obtención de un biovidrio por molienda mecánica y tratamiento térmico.**

PROGRAMACIÓN DE TRABAJOS
PRESENTACIONES ORALES
SESIÓN 4B

SALA ONLINE SQM/ SALA 8 CC200
MIÉRCOLES 4 DE OCTUBRE, 16:00 – 18:15 H

CISQM-QORG-PO10, Joseph Anderson Alarcón Gonzales del valle, Julio Cesar Santiago Contreras. **Síntesis hidrotermal de 5-feniltetrazol catalizada por $Co(CH_3COO)_{2x}$ $4H_2O$ vía cicloadición [3+2] entre C_6H_5CN y NaN_3 Optimización de la eficiencia de reacción por MSR y estudio teórico-experimental del mecanismo de reacción**

CISQM-QORG-PO13, Carlos Jesús Cortés García, Cesia Manuella Aguilar Morales, Viridiana Alejandre Castañeda, Jorge Barajas Villanueva, América Anahí Frías López, Hugo Cervantes Valencia, Alejandro Islas Jácome, Luis Chacón García, Victor Meza Carmen. **Síntesis y Actividad Antifúngica Frente a Mucor Lusitanicus De Un Nuevo Sistema Heterocíclico Indol-Tetrazol 1,5-Disustituido Vía Una Reacción De Multicomponentes De Alto Orden.**

CISQM-QORG-PO14, Carlos Jesús Cortés García, Gabriela Servín García, Mitzi Nohemí Piña Gordillo, Ma. Guadalupe Villa Lopez, Luis Chacón García, Rosa E. del Río. **Semisíntesis De Derivados de 6b-Acetoxyvouacapane Vía Una Reacción De Multicomponentes De Groebke–Blackburn–Bienaymé.**

CISQM-QORG-PO01, Edgar Eduardo Aguilar Campos, Fabiola Noemi de la Cruz Durán, Catalina María Pérez Berumen. **Síntesis y Estudio de Reactividad de Heterochalconas por Diversas Metodologías Verdes.**

CISQM-QORG-PO11, Octavio Adrián Valle González, Jesús Armando Luján-Montelongo. **Síntesis estereoselectiva vinil nitrilos a través de la reacción de Ramberg-Bäcklund.**

CISQM-QORG-PO12, Pedro López-Mendoza, Luis F. Porras-Santos, Alejandro Cordero-Vargas, Leticia Quintero-Cortés, Fernando Sartillo-Piscil. **Nueva Aproximación a Naftopiranonas Quirales Fusionadas a Tetrahidrofuranos: Síntesis de la (+)-Lasionectrina**

PROGRAMACIÓN DE TRABAJOS
PRESENTACIONES ORALES
SESIÓN 5A

SALA ONLINE SQM/ SALA 7 CC200
JUEVES 5 DE OCTUBRE, 15:00 – 17:15 H

CISQM-QALI-PO01, Hassan Villegas Quintero, José Luis Medina Franco, Fernanda Isabel Saldívar González. **Moduladores de dianas epigenéticas para el tratamiento y/o prevención de múltiples enfermedades.**

CISQM-QALI-PO02, Estefanía de Jesús Terán Sánchez, Erick Alejandro Herrera Jurado, Elvia Becerra Martínez, Luis Gerardo Zepeda Vallejo. **Análisis metabolómico de chile pimiento morrón (*Capsicum annuum L.*): relación entre el color y el perfil químico.**

CISQM-FISQ-PO01, Karla Elsa Calva Cano, Héctor Domínguez Castro. **Simulaciones de dinámica molecular para la retención de zinc en agua por el surfactante SB3 – 12.**

CISQM-FISQ-PO02, Gerardo Omar Hernández Segura, **Ricardo Manuel Antonio Estrada Ramírez,** Amii Sharon González Rivera, Diego Yahir Pérez Sereno, Rey David Rangel Tenorio. **Determinación de las entalpías de disolución para sales inorgánicas en medio acuoso.**

CISQM-FISQ-PO03, Ricardo Manuel Antonio Estrada Ramírez, Gerardo Omar Hernández Segura. **Determinación experimental de los cambios de entropía en un proceso físico.**

CISQM-BIOQ-PO03, Norma Olguín-Lopez, Víctor Hugo Hérnández-Elizárraga César Ibarra-Alvarado, Alejandra Rojas-Molina. **Un análisis transcriptómico y proteómico revelan nuevas toxinas en el coral de fuego *Millepora alcicornis*.**

CISQM-BIOQ-PO01, Juan José de Jesús Gómez Castro, Salomón J. Alas Guardado. **Estudio de la termoestabilidad del homodímero de la histona rHMfA de la arquea termófila *Methanothermus fervidus* por dinámica molecular**

CISQM-BIOQ-PO02, Julio C. González-Olvera, Cyntia R. Flores-Juárez, Radovan Fiala, Reynaldo C. Pless. **Protonación de grupos citosina y 5-metilcitosina en ADN de cadena sencilla y doble hebra.**

PROGRAMACIÓN DE TRABAJOS
PRESENTACIONES ORALES
SESIÓN 5B

SALA ONLINE SQM/ SALA 8 CC200
JUEVES 5 DE OCTUBRE, 15:00 – 17:15 H

CISQM-QPNT-PO04, M. en C. Abrham Ismael De Loera Méndez, Dra. Denisse Atenea de Loera Carrera, Dra. Erika García Chávez. **Evaluación de la ganancia de peso y concentración de citocinas proinflamatorias durante la administración de kéfir acuoso en un modelo murino de dieta rica en grasa.**

CISQM-QPNT-PO14, Luis Fernando De Anda Ramírez, Abraham Ochoa, Mario Alberto Figueroa Saldívar, Luis Fernando Olguín Contreras*. **Extracción, purificación e identificación de compuestos antimicrobianos producidos por *Bacillus sp.***

CISQM-QPNT-PO15, Hibels Rafael Avila Cruz, **Eduardo Said Romero Urrego,** Orlando Vizuet Uscanga, Alejandra Prieto-Davó, Julian L. Wissner, Wendy Escobedo-Hinojosa. **Potencial biotecnológico de pigmentos de bacterias aisladas de un cenote costero ubicado en Sisal, Yucatán.**

CISQM-QPNT-PO09, Anel Karina Bernal Martínez, Luicita Lagunez Rivera, Rodolfo Solano, Jesús Hernández Juárez. **Estudio *in vitro* de la actividad anticoagulante de la orquídea Prosthechea karwinskii.**

CISQM-QPNT-PO10, Isabel Clark Montoya, Yolanda Terán Figueroa, Bertha Irene Juárez Flores, Obed Lemus Rojero, Rosa del Carmen Milán Segovia. **Evaluación preclínica del efecto anticoagulante del extracto acuoso del ajo Snow mountain (*Allium Ampeloprasum L*).**

CISQM-QTYC-PO01, Atzimba Ayari Gomez Valdez, Diana Lorena Prado Romero, José Luis Medina Franco. **Aplicaciones de inteligencia artificial al estudio de compuestos utilizados como fragancias en la industria cosmética.**

CISQM-QTYC-PO02, Ana Beatriz Salazar, Edith Cedillo, Edwin Chávez, **Hector Dominguez. El uso de moléculas surfactantes como removedores de contaminantes en soluciones acuosas y en superficies sólidas: Un estudio por simulaciones por computadora.**

CISQM-QTYC-PO03, Naira Guadalupe Mendoza Llamas, Alejandro López Valdivieso, Gonzalo Renato Quezada. **Modelación molecular de la adsorción de iones Ca^{2+} y Mg^{2+} en la interfase magnetita (Fe_3O_4)/solución acuosa**

CISQM-QPNT-CE08, Cristian Roberto Zamudio Pérez, Nahuel Matias Ko, **Olivia Arleth Zavala Villena,** Alejandra Prieto Davó, Wendy Itzel Escobedo Hinojosa. **Inhibitory Efficacy of Common Antibiotics Against Pseudomonas aeruginosa Biofilm Formation: A Potential Strategy to Combat Antibiotic Resistance.**

PROGRAMACIÓN DE TRABAJOS
PRESENTACIONES ORALES
SESIÓN 6A

SALA ONLINE SQM/ SALA 7 CC200
VIERNES 6 DE OCTUBRE, 9:00 – 11:15 H

CISQM-QAMB-PO02, Rogelio Soto Ayala, Natasha Carime Villaseñor Hernández. **La asignatura de Sistemas Químicos en Ingeniería como antecedente para el laboratorio de Ingeniería Ambiental I en la Facultad de Ingeniería de la UNAM. Caso de estudio desarrollo de la práctica Transferencia de Gases: Ley de Henry.**

CISQM-QAMB-PO09, Brenda Liz Valle-Hernández, Brenda Bautista Ramírez, Erika Rubio Flores, Mirella Gutiérrez-Arzaluz, Violeta Mugica-Álvarez. **Diagnóstico de fuentes de emisión de compuestos orgánicos en PM2.5 en varios sitios de la Zona Metropolitana del Valle de México.**

CISQM-QAMB-PO05, Jessica Aileen Bass Lozoya, Nely Rios Donato, **Ilse Paulina Verduzco Navarro. Tratamiento para la remoción de iones metálicos de residuos de un Laboratorio de Química utilizando perlas de quitosana-magnetita.**

CISQM-QAMB-PO07, Ricardo Gallardo, Rosa Idalia Narro, María Cristina Ibarra, Adalí Oliva Castañeda. **Etilendiamina (EtDA) y plasma de radiofrecuencia (RF) utilizados para la modificación superficial de polietileno(PE) reciclado.**

CISQM-QAMB-PO10, Esperanza Elizabeth Vilchis Barrera, Ricardo Galdino Martínez Pérez, Emmanuel Ruíz Villalobos, Arturo de Jesús García Mendoza, Joan Albert Sánchez Cabeza. **Desarrollo de una metodología electroquímica para la determinación indirecta de la materia orgánica electroactiva disuelta en agua de mar.**

CISQM-QAMB-PO11, Q. Ricardo Galdino Martínez Pérez, Q. Esperanza Elizabeth Vilchis Barrera, Dr. Arturo de Jesús García Mendoza, Dr. José Alejandro Baeza Reyes. **Propuesta analítica para la determinación de la alcalinidad total (AT) en cuerpos marinos.**

CISQM-QAMB-PO13, Erandi Irene Rojas Perez, Doctora Julia Liliana Rodríguez Santillán, **Maestra Itzany Janet De la cruz Salazar. Tratamiento de agua sintética compuesta por aditivos tóxicos de la industria de los plásticos (ácido ftálico y dimetil ftalato) por ozono y CeO_2/δ-MnO_2.**

CISQM-QAMB-PO14, Víctor Manuel González Ortiz, Rodolfo González Chávez, Carolina Martínez Sánchez. **Estudio de los parámetros de operación de un proceso electro-Fenton empleando residuos de $FeSO_4$ de la industria acerera para la remoción de un colorante azul comercial.**

CISQM-QPOL-PO01, Alfonso Mayrén Gutiérrez, Guadalupe Ramos Sánchez, Ignacio González Martínez. **Quitosano supramolecular como binder para baterías de litio-azufre.**

PROGRAMACIÓN DE TRABAJOS
PRESENTACIONES ORALES
SESIÓN 6B

SALA ONLINE SQM/ SALA 8 CC200
VIERNES 6 DE OCTUBRE, 9:00 – 11:15 H

CISQM-QORG-PO04, Ana Laura Villa-Reyna, Milagros del Rosario Aguilar-Martínez, Martín Pérez-Velázquez, Mayra Lizett González-Félix, Juan Carlos Gálvez-Ruíz, Mario Alberto Leyva-Peralta, Dora Edith Valencia-Rivera, Edwin Barrios-Villa y Dulce María González-Mosquera. **Síntesis y Evaluación de la Actividad Antibacteriana y Antiproliferativa de Compuestos Conjugados Derivados de Aminopiridina y Ácidos Carboxílicos y su Relación Estructura-Actividad.**

CISQM-QORG-PO02, Ángel Alejandro Nolasco Hernández, Leticia Quintero Cortés, Silvano Cruz Gregorio, Fernando Sartillo Piscil. **Transition-Metal-Free-β-Alkenylation of Saturated N- Heterocycles Through a C(sp^3)–O Bond Wittig-Like Olefination**

CISQM-QORG-PO03, Mónica Farfán-Paredes, Rosa Santillan. **Análisis de las Diferentes Rutas de Síntesis para la Obtención de aza-BODIPYs Asimétricos.**

CISQM-QORG-PO05, Dr. Luis Angel Polindara García, Dr. Sebastian Martínez-Flores. **Estudio del proceso de *orto*-diarilación C(sp^2)-H y doble arilación C(sp^2/sp^3)-H en aductos de Ugi 4-CR usando el grupo director picolinamida y catálisis por Pd(II).**

CISQM-QORG-PO06, Diana Castro Castro, Dr. Alejandro Álvarez Hernández. **Reacciones de activación C-H para preparar furanos 2,5-diaril sustituidos con posible actividad optoelectrónica.**

CISQM-QORG-PO07, M.C. Francisca Johana Aguilar Costilla, Dra. Elisa Leyva, Dr. Edgar Moctezuma, Dra. Silvia Elena Loredo Carrillo. **Degradación fotoquímica y fotocatalítica de Ketoprofeno.**

CISQM-QORG-PO08, Iván Gallegos Díaz, Gabriela Navarro Tovar, Denisse Atenea de Loera Carrera. **Evaluación de la interacción de derivados de Naftoquinona con Albumina de suero bovino por medio de espectrofluorimetría y acoplamiento molecular.**

CISQM-QORG-PO09, Ivette Morales-Salazar, Paulina Montes-Enríquez, Carlos E. Garduño Albino, Dania A. Nava-Tapia, Napoleón Navarro-Tito, Leonardo David Herrera-Zúñiga, Eduardo González-Zamora, Alejandro Islas-Jácome. **Síntesis de pirrolo[3,4-b]piridin-5-onas vía reacciones de multicomponentes tipo Ugi-Zhu y ensayos In vitro e *In silico* sobre líneas celulares de cáncer de mama MDA-MB-231 y MCF-7.**

PROGRAMACIÓN DE TRABAJOS
PRESENTACIONES ORALES
SESIÓN 7A

SALA ONLINE SQM/ SALA 7 CC200
VIERNES 6 DE OCTUBRE, 15:00 – 17:15 H

CISQM-QAMB-PO15, Verónica Villarreal, Fernando Millán, Mario Murillo, Hugo Saldarriaga, Alhelí Brito, **Violeta Mugica. Variación temporal de la presencia de metales asociados a partículas en la la Zona Metropolitana de Cuernavaca.**

CISQM-QAMB-PO16, Rodrigo Ortiz Vieyra, Irma D. Santamaría Pantoja, Lida Solórzano García, Iván Y. Hernández Paniagua, Gema L. Andraca Ayala. **Determinación de carbonilos en fase gas durante la época 2022 de contingencias ambientales en la Ciudad de México.**

CISQM-QAMB-PO17, Lázaro Adrián González Fernández; Nahum Andrés Medellín Castillo; Amado Enrique Navarro Frómeta; Candy Carranza Álvarez, Rogelio Flores Ramírez, Paola Elizabeth Díaz Flores, Hilda Guadalupe Cisneros Ontiveros, Sergio Armando Cruz Briano y Alfredo Israel Flores Rojas. **Aprovechamiento de la biomasa de Sargazo para su empleo en la remoción de Cd(II) y Pb(II) del agua.**

CISQM-QAMB-PO17, Marcos Loredo Tovias, Miguel Angel Rico Rodriguez, Rodrigo E. Sepulveda Saa, Antonio Guzmán Velasco, **Laura Ivone Puente Luna**, Melisa Denise Arce Martínez, José Ignacio González Rojas. **Cell damage caused by heavy metals deposited in oak trees (*Quercus ssp*.).**

CISQM-BTEC-PO01, Silvana Vázquez Maldonado, Elizabeth González Escamilla, Luis Díaz-Batalla, María del Rocío Ramírez Vargas, Alejandro Téllez-Jurado, Rogelio Pérez-Cadena. **Hidrólisis química-enzimática de cáscara de semilla de vaina de mezquite, *Prosopis laevigata*.**

CISQM-BTEC-PO03, María Fernanda García Luis, Jonathan Mauricio Hernández Ramírez, Alejandra Ramos Arteaga, Lizeth Sinaí Sánchez Lucio, Dalila Contreras Briones, Ismael Acosta Rodríguez. **Remoción de Cromo (VI) en Solución Acuosa por la Biomasa de la Gobernadora (*Larrea tridentata*).**

CISQM-BTEC-PO04, María Fernanda García Luis, Alejandra Ramos Arteaga, Lizeth Sinaí Sánchez Lucío, Adriana Rodríguez Pérez, Juan Fernando Cárdenas González, Ismael Acosta Rodríguez. **Remoción de Cromo (VI) en Solución Acuosa por la Biomasa de la Cáscara de Sandía (*Citrulus lanatus*).**

CISQM-BTEC-PO05, IBQ. Mcthaell Izabyuth Madrid Hernandez, Dra. Mayola Garcia Rivero. **Evaluación de la Degradación de**

Diclofenaco Sódico mediante Células Libres e Inmovilizadas de Trametes Versicolor.

CISQM-BTEC-PO09, Mariana Rojas Bravo, Rolando Rueda Luna, Mirian Romero Hernández, Monserrat Esmeralda Saucedo Salazar, María Teresa Zayas Pérez. **Emergencia y desarrollo de la plántula de chile serrano (*Capsicum annuum L.*) aprovechando hidrogeles superabsorbentes de goma arábiga de acacia.**

PROGRAMACIÓN DE TRABAJOS
PRESENTACIONES ORALES
SESIÓN 7B

SALA ONLINE SQM/ SALA 8 CC200
VIERNES 6 DE OCTUBRE, 15:00 – 17:15 H

CISQM-QMED-PO07, Alma Alicia Ortiz Morales, Juan Benjamín García Vazquez, José Correa Basurto. **Síntesis de compuestos con actividad dual sobre ERβ y GPER con posible efecto antiproliferativo en línea celular de cáncer de mama.**

CISQM-QMED-PO04, Fernanda I. Saldívar González, Gabriel Navarrete-Vázquez, José Luis Medina Franco. **Diseño de una biblioteca química virtual para la identificación de compuestos multiobjetivo con actividad antidiabética.**

CISQM-QMED-PO09, Berenice Sampayo Andrade, Maribel Arroyo, Paola Maycotte, Armando Ramírez. **Evaluación de la actividad antiproliferativa de compuestos medio sándwich de hierro(II) en líneas celulares de cáncer de mama.**

CISQM-QOME-PO02, Alfredo Molina Pérez, Milton Horacio Villegas Fernández, Mariana Carpio Granillo, Francisco Javier Zuno Cruz, Gloria Sánchez Cabrera. **Síntesis, estudio estructural y aplicación antibacteriana de carbenos NHC de Ag(I), Au(I) y Pd(II).**

CISQM-QOME-PO03, Amador Flores Avila, Daniel Mendoza Espinosa. **Complejos de rutenio-areno soportados en ligantes zwitteriónicos tipo MIC-CS_2: síntesis, caracterización y evaluación catalítica**

CISQM-QOME-PO04, Irma Idalia Rangel Salas, Juan Carlos Segura Silva, Miguel Ángel Cabrera Briseño, Ricardo González Cruz, Sara Angélica Cortes Llamas. **Complejos de rutenio, rodio e iridio con ligantes α-diimina como catalizadores en la hidrogenación de dióxido de carbono y la descomposición de ácido fórmico.**

CISQM-QOME-PO01, Ramón Enrique Reyes Bravo, **Teresa Mancilla Percino,** Elvia Mera Jiménez. **Síntesis y caracterización de nuevos heterociclos de boro derivados de (carboximetil)L-α-aminoácidos.**

Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2023
Del 2 al 6 de octubre del 2023
"La Química" de México para el Mundo

PROGRAMACIÓN DE TRABAJOS
SESIÓN DE CARTELES ESTUDIANTILES MODALIDAD PRESENCIAL

VESTÍBULO CC200
JUEVES 5 DE OCTUBRE, 9:00 – 11:00 H

CISQM-BTEC-CE01, Daniel Evangelista Hernández, Alejandra Prieto-Davó, Julian L. Wissner, Wendy Escobedo-Hinojosa. **Evaluación de la actividad enzimática extracelular de bacterias aisladas de un cenote de la península de Yucatán mediante ensayos en placa de agar.**

CISQM-CATL-CE01, Garcia Arreola Daniel, Rivera Martínez María Guillermina*. **Compuestos organometálicos de iridio (I) con ligantes carbeno N-heterocíclicos y fosfina fluorada y su actividad catalítica en transferencia de hidrógeno.**

CISQM-QALI-CE01, Yatzaret Fernanda León-Juárez, Lesly Itzel Rosas Rodríguez, Verónica Jiménez-Vera, Enrique Martínez-Manrique*. **Elaboración de un pan tipo cemita con harinas de trigo y mijo.**

CISQM-QALI-CE02, Yatzaret Fernanda León-Juárez, Lesly Itzel Rosas Rodríguez, Verónica Jiménez-Vera, Enrique Martínez-Manrique*. **Desarrollo de una formulación para la elaboración de una botana de papa nutritiva y funcional.**

CISQM-QAMB-CE01, Cynthia Daniela Paez Vázquez, Dr. Arturo Antonio García Figueroa, M. en C. Alma Miriam Novelo Torres, Dr. José Luis López Cervantes, Dr. Jesús Gracia Fadrique. **Análisis de la extracción y teñido de un tinte a partir de la cáscara del fruto del árbol *Juglans sp.***

CISQM-QAMB-CE02, Ashley Donnet Rios Vargas, Dra. Gema Luz Andraca Ayala, Tania Lizet Martínez Ferrer, Gabriela Guerrero Quinard, Dra. Elizabeth Vega Rangel, Mtro. Ezequiel Sánchez Rámirez, Dra. María del Pilar Castañeda Serrano, Dr. Iván Y. Hernández Paniagua. **Determinación de la exposición a amoniaco del Personal Ocupacionalmente Expuesto en un ambiente laboral (granja de producción avícola).**

CISQM-QAMB-CE03, Mares Medrano Estefanía, **Peña Baños José Antonio,** Andraca Ayala Gema Luz, Hernández Paniagua Iván Yassmany, Solórzano García Lida Andrea, García Villanueva Luis Antonio. **Resultados preliminares de un método para determinar glifosato y su metabolito AMPA en agua de la región de la presa Endhó.**

CISQM-QAMB-CE04, Desiree Brito-Mendoza, Griselda González-Cardoso, Axel Aguiñaga-Plata, Miguel Torres-Rodríguez, Fernando Millán-Vázquez, Violeta Mugica-Alvarez. **Variación de las Especies Carbonáceas de Partículas Finas y Ultrafinas Ambientes Interiores y Exteriores de la Zona Metropolitana del Valle de México.**

CISQM-QANA-CE02, Aguirre Contreras Eleazar Shael*, Arturo de Jesús García Mendoza, Jorge Ruvalcaba Juárez, Norma Rodríguez Laguna. **Determinación de cobre total en disolución acuosa por dos métodos electroquímicos, como una alternativa a la determinación por espectroscopia de absorción atómica.**

CISQM-QANA-CE03, Maitane Itzel Mendoza Sáenz de Buruaga, Dra. Martha Elena García Aguilera, Dra. Nuria Esturau Escofet. **Estudio metabolómico basado en Resonancia Magnética Nuclear de jugo de naranja.**

CISQM-QCYS-CE03, Diego Morales Alvarez, Mariana M. Ruiz Hernandéz, Roberto Mejía Olvera, Benjamín Velasco Bejarano, Esther Agacino Valdés, Sandy M. Pacheco Ortín. **Determinación de la Eficiencia de Métodos de Oxidación Avanzada para Reducir la presencia de Piroxicam como Contaminante Emergente en Agua.**

CISQM-QMAT-CE01, David Abraham Vega Zavala, Dr. Rafael Arcos-Ramos, Dr. Mauricio Maldonado-Domínguez, Dra. María del Pilar Carreón-Castro. **Desarrollo programado de derivados de BTD como bloques de construcción de materiales moleculares.**

CISQM-QMAT-CE03, José Alfredo Rodríguez Jasso, Susana López Ortiz, Demetrio Mendoza Anaya, Gabriela Navarro Tovar, Daniela Salado Leza. **Síntesis sonoquímica y caracterización de biocerámicos nanoestructurados.**

CISQM-QMED-CE01, Daniela Liliana Gallegos Ibarra, Benjamín Márquez García, Brenda Virginia Loera García, Jaime Cardoso Ortiz. **Determinación de la capacidad bactericida de derivados de benzofuroxano por la técnica de micro dilución en placa.**

CISQM-QORG-CE07, Maribel Vera Rangel, Joel Omar Martínez, Pablo Iván Mendoza Sánchez, René Miranda Ruvalcaba, María Inés Nicolás Vázquez. **Nuevos derivados perezona: Análisis conformacional.**

CISQM-QORG-CE11, María Fernanda Olvera Granados, Dr. Luis Ángel Polindara García. **Exploración del proceso de activación γ-C(sp3)-H mediado por Pd(II) y el grupo director picolinamida (PA) en aductos de Ugi 4-CR para la síntesis de péptidos macrocíclicos novedosos.**

CISQM-QORG-CE12, Valeri Martínez Barrita, Luis Ángel Polindara García. **Funcionalización meta-C(sp^2)-H en aductos de Passerini derivados de ácidos hidrocinámicos empleando un grupo director de tipo nitrilo y catálisis por Pd(II).**

CISQM-QORG-CE13, Cristian Rafael Carrillo Vega, Elisa Leyva Ramos, Silvia Elena Loredo Carrillo, Francisca Johana Aguilar Costilla. **El efecto de la estereoquímica en las preopiedades organolépticas de los terpenos.**

CISQM-QORG-CE14, Jocelyn Bautista Nava, Pedro López Mendoza, Leticia Quintero Cortes, Fernando Sartillo Piscil. **Hacia la síntesis de la semiviriditoxina a través de una secuencia Diels-Alder/aromatización oxidativa.**

CISQM-QORG-CE15, Gerardo Sánchez Sánchez, Eder Ivan Martinez Mora. **Aplicación de las reacciones de condensación para la síntesis de sistemas conjugados: Heterochalconas.**

CISQM-QPNT-CE05 Itzel Acosta Chávez, Daniela Hernández Uscanga, **Fernanda Angélica Meneses Hernández,** Wendy Escobedo-Hinojosa. **Actividad citotóxica de extractos de bacterias aisladas del cenote Pol-Ac.**

CISQM-QPOL-CE01, Axel Emiliano Faz Treviño, Luis Alfonso García Cerda, Bertha Alicia Puente Urbina, Jorge Luis Sánchez Orozco. **Síntesis de apósitos superabsorbentes de poli(N-Maleil-quitosano-co-2-(dietilamino)etilmetacrilato) para el tratamiento de heridas crónicas.**

CISQM-QPOL-CE02, Susan Abigail Flores Peña, Francisco Javier Enríquez Medrano, Iván Zapata Gonzáles, Judith Nazareth Cabello Romero, Ernesto Oyervides Muñoz. **Síntesis y caracterización de homopolímeros de metacrilato de 2-(dietilamino)etilo (DEAEMA) a través de polimerizaciones RAFT en solución.**

CISQM-QPOL-CE03, Angela Gomez, Ernesto Oyervides, Javier Enriquez, Judith Cabello, Roman Torres, Ivan Zapata. **Síntesis y modelo cinético de la polimerización por radicales libres del metacrilato de 2-(dietilamino)etilo y la transesterificación.**

CISQM-QPOL-CE04, José D. Maceda-Sosa, José A. Hachity-Ortega, Karla A. Parra-Solar, Vanessa Machuca-Rojas, Laura A. Pazos-Rojas, Eric Cervantes-Reyes, Ismael Juárez-Diaz, Miguel Casillas-Santanana, Alberto V. Jerezano-Dominguez. **Membranas mucoadhesivas a base de Quitosano-Glicerol-N-Arilenaminona para aplicaciones en cavidad oral.**

CISQM-QPOL-CE05, Emmanuel Martínez Rodríguez, José Eduardo Báez García. **Reacciones de polimerización en la síntesis de poli-ω-pentadecanolactona utilizando derivados de ácidos carboxílicos como organocatalizadores.**

CISQM-QPOL-CE06, Itzel Nohemi Gutiérrez Barroso, Dr. José Eduardo Báez García. **Síntesis de poli(ε-caprolactona) usando derivados de ácidos carboxílicos como organocatalizadores.**

CISQM-QPOL-CE07, José Eduardo Cano Guerrero, Jaime Maldonado Estudillo, José E. Báez. **Reacciónes de polimerización y copolimerización con ácidos carboxílicos como organocatalizadores: Un estudio sistemático.**

CISQM-QTYC-CE01, Daniela Alvarado-Gonzalez, Roberto Mejia-Olvera, Sandy M. Pacheco-Ortin, Esther Agacino-Valdes. **Adsorcion de moleculas aromaticas pequeñas sobre superficies de Grafeno y Nitruro de Boro con estructura tipo coroneno utilizando una metodologia ONIOM.**

CISQM-QTYC-CE03, Francisco Jesús Gil Cruz, Astin Cruz Maza, Fernando Mejía Zarate, Marco Antonio García Revilla, Juan Luis Bautista Martínez. **Diseño y caracterización computacional de propiedades químicas y farmacológicas de derivados bioactivos de aril tiazol.**

CISQM-QTYC-CE04, Alejandra Rodríguez Villalpando, Hiram Hernández López, Socorro Leyva Ramos. **Estudio de Acoplamiento Molecular Para Actividad Anticancerígeno Con Fluoroquinolona Tricíclica en Topoisomerasa IIa Humana.**

CISQM-QTYC-CE05, Saira Esperanza Rivera Hernández, Hiram Hernández López, Socorro Leyva-Ramos, José Antonio Varela Silva. **Acoplamiento Molecular Para la Síntesis de Boro-Fluoroquinolona-(4-sustituido-1H-1,2,3-Triazol).**

CISQM-QTYC-CE06, Andrea Mauricio Barrios, Hiram Hernández López, Socorro Leyva Ramos, Jesús Adrián López. **Cálculos de predicción Docking para N-metil fluoroquinolona-boro fusionado a Benzimidazol 2 sustituidos en los receptores 5eix (*Kliepsiella pneumoniae*) y 4fm9 (*Homo sapiens*).**

CISQM-QORG-CE06, Maribel Vera Rangel, Alejandro Rubiales-Martínez, Joel Martínez, Elvia Mera-Jiménez, Martha E. Macías Pérez, René Miranda,Maricarmen Hernández-Rodríguez, M. Inés Nicolás-Vázquez. **Evaluación de perezona y algunos de sus derivados como potenciales inhibidores de la enzima PARP-1; Nuevos derivados perezona.**

CISQM-QORG-CE08, Luis Fernando Porras-Santos, Pedro López-Mendoza, Jacinto Sandoval-Lira, Julio M. Hernández-Pérez, Leticia Quintero-Cortés, Fernando Sartillo-Piscil*. **New synthetic application of TEMPO(+) salt as Lewis acid to effect C-glycosylations via Ferrier rearrangement.**

CISQM-QORG-CE17, Paola Alejandra Argumedo-Castrejón, Alicia Elvira Cruz-Jiménez, Octavio Adrián Valle González, Jesús Armando Luján-Montelongo*. **Reducciones de N-óxidos heterocíclicos mediante una metodología sostenible asistida por microondas**

CISQM-QPNT-CE02, Octavio Frias Aviña, Dra. Angélica Navarrete Gutiérrez, Dr. Julio Montes Ávila, Dr. Gerardo Aguirre Hernández. **Síntesis y actividad antimicrobiana de análogos monobromados de la Amatamida G.**

CISQM-QPNT-CE03, Christian Miguel Sanabria Sánchez, Ana María Ramos de León*, Norma Dolores Zamora Ortega*, Ma.

del Carmen Orozco Mosqueda, Alberto Pascual Vázquez Rentería, María Isabel Fuentes Parra. **Actividad antibacteriana del extracto acuoso de brácteas de Bougainvillea Glabra.**

CISQM-QPNT-CE07, Esmeralda Flores-Díaz, Karla Ortiz-Marcial, Alejandra Prieto-Davó, Julian L. Wissner, Wendy Escobedo-Hinojosa. **Actividad antibacteriana de bacterias aisladas de la península de Yucatán.**

CISQM-QSML-CE01, Raúl Armando Juárez Rosales, Laura Sofía Cruz Nava, Diego Martínez Otero, Edmundo Guzmán Percástegui. **Design and Structural Diversity of Zinc-Based Zwitterionic Metal–Organic Frameworks.**

CISQM-QSUS-CE01, Xiadani E. Gutiérrez Cazares, Mariana K. Hernández Escalante, Elizabeth González Escamilla, Andrés Salazar Téxco, Cristian Sarmiento Gómez, Rogelio Pérez-Cadena. **Efecto del catalizador y la temperatura en la obtención de biodiesel a partir de grasa de ovino.**

CISQM-QSUS-CE02, Fernanda Itzel Calzada González, Joel Omar Martínez, Yolanda Marina Vargas Rodríguez, Luis Barbo Hernández Portilla, María Inés Nicolás Vázquez, René Miranda Ruvalcaba. **Estudio de la extracción verde de la plumbagina.**

CISQM-QSUS-CE03, Jazmín Pamela Armenta Lezama, Rogelio Cuevas García, Aline Villarreal Medina. **Efecto de las condiciones de reacción en la licuefacción hidrotermal de lirio acuático en condiciones subcríticas de reacción.**

CISQM-QTYC-CE02, Jorge Toriz Salinas, José Luis López, Héctor Domínguez. **Cálculo de tensión superficial de disoluciones acuosas de alcoholes mediante simulaciones de dinámica molecular.**

CISQM-QORG-CE05, Luis Arturo Flores Galaviz, Elisa Leyva Ramos, Silvia Elena Loredo Carrillo. **Síntesis de derivados de naftoquinonas con diferentes aminoácidos y ácidos aminobenzoicos, por microondas y ultrasonido.**

CISQM-QORG-CE10, Compean González Leonardo Fabian, Hugo Salvador, Francisca Johana Aguilar Costilla. **Análisis de espectros de masas de alcoholes, compuestos aromáticos y halogenados.**

CISQM-QTYC-CP01, Luis Abraham Charcas Lara, Sarai Vega Rodríguez, Irving Rubén Rodríguez Gutiérrez. **Análisis teórico de la estructura electrónica de azidas aromáticas.**

PROGRAMACIÓN DE TRABAJOS
SESIÓN DE CARTELES PROFESIONALES MODALIDAD PRESENCIAL

CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD Y BIOMEDICINA CICSAB
JUEVES 5 DE OCTUBRE, 11:00 – 13:00 H

CISQM-BIOQ-CP01, Salomón J. Alas Guardado, Ana K. Gómez Flores, Edgar López Pérez. **Cálculo del DCp de las Proteínas Homólogas BstHPr y BsHPr por Dinámica Molecular.**

CISQM-BTEC-CP01, Rubén R. Córdova Espíritu, Gabriel Luna Bárcenas, Diego A. Bravo Alfaro, Hugo S. García, Francisco Villaseñor Ortega. **Desarrollo y caracterización de una nanoemulsión con acetogeninas encapsuladas.**

CISQM-BTEC-CP02, Víctor M. Ayala-García, Luz I. Valenzuela-García, Jesús Manuel Gutierrez-Alvarado, Norma Urtíz-Estrada, Marcelo Barraza-Salas, Maribel Cervantes-Flores, Mario Pedraza-Reyes. **Relación regulatoria de los niveles intracelulares del segundo mensajero c-di-AMP con la susceptibilidad o resistencia a diversos tipos de antibióticos.**

CISQM-BTEC-CP03, Luz I. Valenzuela-García, María Teresa Alarcón Herrera, Víctor Manuel Ayala García, Lizeth Adriana Larreta Betancourt, Manuel Alejandro Gómez Simental, Luis Arturo Torres Castañón, Mario Pedraza Reyes. **Biosensor de célula completa generado en *Bacillus subtilis* para detección de As en suelo.**

CISQM-BTEC-CP04, José Miguel Quintero Solano, Timoteo Delgado Maldonado, Eyra Liliana Ortiz Pérez, Alonzo González González, Alfredo Juárez Saldivar, Lorenzo Ulises Osuna Martínez, Gildardo Rivera Sánchez. **Cribado virtual basado en ligando de Omeprazol y análogos contra la Triosa Fosfato Isomerasa de *Giardia lamblia*.**

CISQM-BTEC-CP05, Alan Uriel Trejo Acosta, **Hugo Minor Pérez. Estudio in vitro de la combinación de cáscara de limón persa (*Citrus latifolia*) y aceites vegetales en emulsiones modelo a una temperatura de 52.5°C, sobre *Listeria monocytogenes*.**

CISQM-BTEC-CP06, María Fernanda Gutiérrez Islas, **Hugo Minor Pérez. Determinación de fenoles totales y efecto de la combinación de cáscara de lima dulce (*Citrus limmeta*) y una temperatura de congelación de -5°C, sobre *Listeria monocytogenes*.**

CISQM-BTEC-CP07, Juan Antonio Gutiérrez Sánchez, Juan Antonio Rojas Contreras, Maribel Cervantes Flores, Marcelo Barraza Salas, Víctor Manuel Ayala García, Aurora Martínez Romero, **Norma Urtiz Estrada. Expresión de una proteína recombinante His-FlgK de *Helicobacter pylori* con potencial inmunogénico.**

CISQM-ELEQ-CP01, Jorge Alfredo Campoy Ramírez, Rosa Natali Pineda Cruces, Jacqueline Paola Martínez Mares, Isela Álvarez González, Eduardo Madrigal Bujaidar, Nikola Batina, Luis Fernando Garcia-Melo. **Genosensor electroquímico para identificar la mutación 876 del gen APC.**

CISQM-ELEQ-CP02, Rosa Natali Pineda Cruces, **Jorge Alfredo Campoy Ramírez,** Paulina Hernández Garces, Isela Álvarez González, Eduardo Madrigal Bujaidar, Miguel Morales Rodríguez, Norma Andrea Chagoya Pio, Luis Fernando Garcia-Melo, Nikola Batina. **Detección de la mutación del gen p53 utilizando un biosensor de ADN electroquímico.**

CISQM-ELEQ-CP03, Sara Andrea Álvarez Alvarado, Judith Amador-Hernández, Miguel Velázquez-Manzanares. **Electrodegradación del Colorante Amarillo 4GN en una Celda de Flujo con Electrodos de Ti/Pt.**

CISQM-ELEQ-CP04, Javier Ernesto Vilasó Cadre, Iván Alejandro Reyes Domínguez. **Sensor electrocatalítico basado en nanopartículas de TiO_2 para la cuantificación de xantatos.**

CISQM-FISQ-CP01, Carlos Montaño Osorio, Adolfo Eduardo Obaya Valdivia*, Yolanda Marina Vargas Rodríguez. **Evaluación catalítica de cúmulos bimetálicos Cu-Ag soportadas en TiO_2 en la oxidación de disoluciones de azul de timol.**

CISQM-QALI-CP02, Araceli Ulloa Saavedra, María de la Luz Zambrano Zaragoza, **Janeli Solís Garfias,** David Quintanar-Guerrero. **Desarrollo y caracterización de nanopartículas de g-orizanol como sistemas conservadores naturales.**

CISQM-QALI-CP03, Claudia Idalid García Betanzos, María de la Luz Zambrano Zaragoza, **Janeli Solís Garfias. Efecto de la humedad relativa de acondicionamiento en las propiedades mecánicas y de barrera de nanopelículas funcionalizadas con β-caroteno.**

CISQM-QALI-CP04, Sergio Arturo Ojeda Piedra, Janeli Solís Garfias, María de la Luz Zambrano Zaragoza. **Efecto sinérgico en la actividad antioxidante de la mezcla timol-γ-orizanol.**

CISQM-QAMB-CP01, Thania Elizabeth Arredondo-Palacios, Gema Luz Andraca Ayala, Michel Alexandre Grutter de la Mora. **Desarrollo de un método para determinar amoníaco en fase gas por monitores tipo pasivo.**

CISQM-QAMB-CP02, Jesus Ricardo Villarreal Rodríguez, Antonia Martínez Luévanos, Lorena Farías Cepeda, Sofía Estrada Flores. **Desarrollo de recubrimientos fotocatalíticos en vidrio para la eliminación de contaminantes orgánicos.**

CISQM-QAMB-CP03, Anggy Dabeth Hipólito Peralta, **Linda V. González-Gutiérrez. Obtención de materiales de carbón funcionales a partir de desechos por método hidrotermal.**

CISQM-QANA-CP01, Karen Hernández Carmona, Miguel Velázquez Manzanares, David Pedroza Escobar y Judith Amador Hernández. **Determinación de bisfenoles en recibos comerciales expedidos en el estado de Coahuila, por microextracción con disolventes eutécticos naturales y cromatografía líquida.**

CISQM-QANA-CP02, César Alejandro Ruiz Contreras, Hannia Eloisa López Zamarrón, Samantha Krystel Castañeda González, Alejandro Rivera Hernández. **Desarrollo de método para la cuantificación específica de isómeros de terpineol en aceite de pino.**

CISQM-QANA-CP04, J. Gustavo Ronderos-Lara, Violeta Mugica Álvarez, Mario A. Murillo Tovar, Hugo A. Saldarriaga Noreña, Iris J. Montoya Balbas. **Desarrollo y Validación de un Método Analítico para Cuantificar Compuestos Disruptores Endocrinos Contenidos en Partículas Atmosféricas mediante EAU/CG-dMRM.**

CISQM-QBIN-CP01, A-Verónica Rodríguez Mayor, Mónica Farfán Paredes, María Eugenia Ochoa, Norberto Farfán, Rosa Santillan. **Síntesis de compuestos de organoestaño (IV) derivados de aminoácidos: Contribución al diseño de péptidos conjugados con potencial actividad anticancerígena.**

CISQM-QINO-CP01, Mariana Alcántara Xicotencatl, Erandi Bernabé Pablo. **Diseño de PLFs tetrilenos/boranos y su aplicación en la activación de moléculas de interés ambiental.**

CISQM-QINO-CP03, Ana Beatriz Maza Martínez, Silvia E Castillo Blum. **Desarrollo, caracterización y estudio de propiedades ópticas de polímeros de coordinación de metales de transición e iones lantánidos en la mejora de dispositivos de iluminación LED.**

CISQM-QMAT-CP01, Héctor I. Meléndez-Ortiz, Gladis Cortez-Mazatan, Bertha Puente-Urbina, Rene D. Peralta-Rodríguez. **Modificación de quitosano (CS) con ácido fólico (FA) para la preparación de nanoacarreadores de fármacos antincacerígenos.**

CISQM-QMAT-CP02, M. C. Vanessa Sarahí Galván Romero, Dra. Luz Eugenia Alcatara Quintana, Dr. Fidel Martínez Gutierrez, Dr. Sergio Zarazúa Guzmán, Dr. Rogelio Flores Ramírez. **Polímeros de impresión molecular para la liberación de antibióticos.**

CISQM-QMAT-CP03, Ivon Valenzuela Jaramillo, Ana Paula Paim Silveira, Juan Carlos Muñoz-Acevedo, Elizabeth Pabón-Gelves. **Aplicación de estructuras metalorgánicas a base de Cu funcionalizadas con óxido de grafeno (MOFs-Cu@GO) en la determinación de contaminantes emergentes de diferente naturaleza en soluciones acuosas.**

CISQM-QMAT-CP04, Margarita Chávez Martínez, María Cecilia Salcedo Luna, Leonardo Hernández Martínez, María de la

Luz Soto Téllez, Hermilo Goñi Cedeño, María del Rocío Cruz Colín. **Síntesis de pigmentos verdes para restauración arqueológica prehispánica.**

CISQM-QMAT-CP05, Margarita Chávez Martínez, María Cecilia Salcedo Luna, Leonardo Hernández Martínez, María de la Luz Soto Téllez, Hermilo Goñi Cedeño, Miguel Ávila Jiménez. **Estudio de las transformaciones térmicas en la obtención de vidrios verde, azul y negro y la determinación de la cantidad de sodio.**

CISQM-QMAT-CP06, Q. Alfredo Jimenez Mondragon, M. en Q. Ana María Soto Estrada, Dr. Iris Natzielly Serratos Álvarez, M. en C. Miriam Soriano Santiago, Iván Humberto Hernández Sánchez, I. Q. Daniel Hernández López. **Material nanoestructurado de circonio con cobre vía formación de xerogel.**

CISQM-QMAT-CP07, Luis Fernando Gonzalez Salazar, Denisse Atenea de Loera Carrera, Rogelio Flores Ramirez, Luz Eugenia Alcántara Quintana. **Aplicación de polímeros de impresión molecular en combinación con derivados de naftoquinonas de actividad antimicrobiana para liberación prolongada.**

CISQM-QMED-CP01, Ledy C. De la Cruz Martínez, Samuel Álvarez Almazán, Martin González Andrade, Luz Cassandra Solís Domínguez, Paulina Duperou Luna, Teresa Fuerte Gómez, María E. Aranda-Barradas, Juan Francisco Palacios–Espinosa, Jaime Pérez Villanueva, Félix Matadamas Martínez, Susana Patricia Miranda Castro, Crisóforo Mercado Márquez y Juan Francisco Cortés Benítez. **Actividad antidiabética de derivados del ácido glicirretínico: síntesis, estudios *in vitro* e *in vivo*.**

CISQM-QMED-CP02, Rocio Isabel Ramirez Panti, Christian Melecio Aliaga Paucar, Maribel Navarro, Ana Cecilia Valderrama Negron. **Síntesis y caracterización del complejo de Ru(II)-primaquina, potencial agente antimalárico.**

CISQM-QMED-CP03, Christian Aliaga Paucar, Jesús Alvarado-Huayhuaz, Henrry Gutierrez Vega, Ramirez Panti Rocio, Wilmar Puma-Zamora, Mirko Zimic Peralta, Patricia Sheen Cortavarria, Ana Valderrama Negrón. **Pyrazinamide-derived hydrazone outperforms pyrazinamide activity in Mycobacterium tuberculosis DM97: an *in vitro* and *in silico* study.**

CISQM-QMED-CP05, Fernanda I. Saldívar González, Luis Juárez-Rivera, Diana L. Prado-Romero, Ana L. Chávez-Hernández, Raziel Cedillo-González, José Luis Medina Franco. **Manual electrónico en español para la enseñanza de Quimioinformática.**

CISQM-QMED-CP06, Salvador Enrique Meneses Sagrero, Konay Vargas Grijalva, Dana Karen Meza, Yanis Toledano Magaña, Juan Carlos García Ramos, Maria Evarista Arellano García. **Efecto antiproliferativo y**

selectivo de timol y carvacrol sobre la línea celular Jurkat y linfocitos humanos.

CISQM-QMED-CP07, Sebastian Valencia Cossio, Diego Durango, Jesus Gil, Winston Quiñones. **Sustituciones en posiciones C7, C3' y C4' de híbridos cumarina-chalcona y evaluación in vitro anticáncer.**

CISQM-QMED-CP09, M. en C. Luis Angel Veyna Hurtado, Dra. en C. Denisse Atenea de Loera Carrera, Dr. en C. Alberto Rafael Cervantes Villagrana, Dra. en C. Gabriela Navarro Tovar, Dr. en C. Hiram Hernández López, Dr. en C. Sergio Zarazúa Guzmán, Dra. en C. Fuensanta del Rocío Reyes Escobedo. **Evaluación antimicrobiana del compuesto FQB-9 derivado de quinolonas en *S. aureus* y *K. pneumoniae* in vitro e in vivo mediante modelo murino de neumonía.**

CISQM-QMED-CP10, Timoteo Delgado-Maldonado, Alonzo González-González, Luis Donaldo González-Morales, Brayan Leonardo Méndez-Molina, Alma D. Paz-González, Gildardo Rivera. **Potenciales inhibidores de la enzima Mpro del SARS-CoV-2 identificados por cribado virtual basado en farmacóforo.**

CISQM-QMED-CP11, Conteras Delgadillo Cristofer Ulises, Alicia Romualda Reyes Arellano. **Síntesis de pirazinas, quinoxalinas y su evaluación en *Pseudomonas aeruginosa*.**

CISQM-QMED-CP12, Alejandro Rubiales Martínez, Maricarmen Hernández Rodríguez, Annia Galano Jiménez, Gabriel Eduardo Cuevas González Bravo, Rene Miranda Ruvalcaba, María Inés Nicolás Vázquez, Joel Martínez. **Estudio computacional de derivados de amino y tio perezona, como posibles agentes antineoplásicos.**

CISQM-QMED-CP13, Alonzo Gonzalez Gonzalez, Lenci Karina Vazquez Jimenez, Timoteo Delgado Maldonado, Eyra Líliana Ortiz Perez, Alma Delia Paz Gonzalez, Gildardo Rivera. **Cribado virtual de derivados de quinoxalina-1,4-di-N-óxido como inhibidores de blancos de *Trypanosoma cruzi* y *Trichomonas vaginalis*.**

CISQM-QMED-CP14, Marcelo Barraza Salas, Luz Idalia Valenzuela García, Norma Urtiz Estrada, Daniel Ramos Rosales, Miguel Angel Leyva López, Adolfo Padilla Mendiola. **Expresión Diferencial del Gen SKA2 en Corteza Prefrontal de Sujetos Suicidas y Sujetos Control en el Municipio de Durango.**

CISQM-QORG-CP01, Lluvia Azhalea Guerrero Hernández, René Darío Peralta Rodríguez, Héctor Iván Meléndez Ortíz y Gladis Yakeline Cortez Mazatán. **Sintesis y evaluación citotóxica de novedosos tensoactivos dianiónicos bicéfalos utilizando como precursores ácidos grasos insaturados y saturados.**

CISQM-QORG-CP05, Luis J. Benitez-Puebla, Ricardo Ballinas-Indili, Saulo C. Rosales-Amezcua, José M. Guevara-Vela, Marcos Flores-Álamo, Rubén Alfredo-Toscano, Tomas Rocha-Rinza, Cecilio Álvarez-Toledano. **Adiciones**

conjugadas tipo Michael 1,6 y 1,8 de acetales de bis-trimetilcetena a para-quinona metidos, activadas por anhidrido triflico.

CISQM-QORG-CP06, Juan L. Cortes-Muñoz, Javier Ordóñez-Hernández, Arturo Jiménez-Sánchez. **Sondas fluorescentes para monitorear vesículas de membrana complejas.**

CISQM-QORG-CP08, Julio Romero Ibañez, Diego F. Chicas Baños, Edgar A. Colindres Díaz, Fernando Sartillo Piscil, Bernardo A. Frontana Uribe. **Reducción electroquímica y fotocatalítica de N-alcoxiftalimidas en la construcción de espirociclos.**

CISQM-QORG-CP09, Ivette Morales-Salazar, Paulina Montes-Enríquez, Carlos E. Garduño Albino, Annia Galano, Alberto Rojas Hernandez, Eduardo González-Zamora, Alejandro Islas-Jácome. **Propiedades ópticas y ácido-base de las pirrolo[3,4-b]piridin-5-onas poliheterocíclicas: un enfoque teórico-experimental.**

CISQM-QORG-CP10, Claudia M. Ramírez-Lozano, Juan-Pablo García-Merinos, Rebeca Yépez, Susana Rincón, Ma. Eugenia Ochoa, Yliana López, Norberto Farfán, Rosa Santillan. **Síntesis estereoespecífica de 22S-23-acetilsapogenina a partir de esmilagenina.**

CISQM-QORG-CP11, Alicia Elvira Cruz-Jiménez, J. Armando Luján-Montelongo*. **Efecto de cooperatividad de Brønsted en redes de ácido fórmico en la reducción sostenible del grupo sulfinilo por el reactivo I-/HCO_2H**

CISQM-QORG-CP12, Dra. Martha Menes Arzate, Dr. Omar F. Carrasco Ortega, Dr. Fernando León Cedeño. **Aproximación sintética para obtener un derivado bromado del CBD.**

CISQM-QORG-CP13, Alondra Bocanegra Zapata, Hiram Hernández López, Alberto Rafael Cervantes Villagrana, Rodolfo Daniel Cervantes Villagrana. **Síntesis y evaluación del efecto antitumoral de los compuestos derivatizados de fluoroquinolonas en un modelo de carcinoma pulmonar de Lewis *in vitro*.**

CISQM-QORG-CP14, Karla Ramirez Gualito*, Ramiro Quijano, Gabriel Cuevas. **Estudios orientados al desarrollo de una enzima sintética para promover cicloadiciones [5+2].**

CISQM-QPNT-CP01, Xitlalick García-Nava, César Iván Corpus-Mendoza, Denise de Loera, Omar Cortezano-Arellano, Lilian Yépez Mulia, Fernando Calzada, Brenda Y. Bedolla-García, Elihú Bautista. **Aislamiento de dos nuevos diterpenos mayoritarios de *Salvia circinnata* CT amarisólido A.**

CISQM-QPNT-CP02, Diana Victoria Navarrete Carriola, Caballero Chávez José Efraín, Gildardo Rivera, Michael Doyle. **New 1,2,3-triazine derivatives from natural products with potential antiprotozoal activity.**

CISQM-QPNT-CP03, Brandon Hernández Gutiérrez, Fabiola E. Jiménez Montejo, María del Carmen Cruz López, Aarón Mendieta Moctezuma. **Alcoxi-xantonas como potenciales inhibidores de α-amilasa, α-glucosidasa y lipasa pancreática.**

CISQM-QPNT-CP04, José Efraín Caballero Chávez, Fabián Eliseo Olazarán Santibáñez, Eyra Ortiz Pérez, Diana Navarrete Carriola, Alma Delia Paz González, Gildardo Rivera Sánchez. **Análisis Metabolómico y de la Actividad Biológica de Especies de Magnolia spp. Una revisión.**

CISQM-QTYC-CP03, Jesús Alonso Cruz Valdez, Juan de Dios Hernández Velázquez, José Gabriel Gómez Avilés, Rosalba Patiño Herrera, Elías Pérez. **Efecto de la temperatura en la tensión interfacial de sistemas parcialmente miscibles utilizando Dinámica de Partículas Disipativas (DPD).**

CISQM-QTYC-CP04, Gabriela Selene García Mendoza, Víctor Daniel Domínguez Soria, Isaías Hernández Pérez, Raúl García Cruz, Julio González Torres. **Comparación de tres posibles rutas de oxidación del sulfametoxazol mediante la Teoría de Funcionales de la Densidad.**

CISQM-QTYC-CP05, Edgar López, Gerardo Pérez, Salomón J. Alas. **Muestreo del espacio conformacional del péptido PP-50 por simulación computacional.**

CISQM-QTYC-CP06, León Daniel Ponce Pérez, Emir Alejandro Galván García, César Omar Nevares Negrete, José Guadalupe García Estrada, José Guillermo Penieres Carrillo, Luis Antonio Martínez Arellano, Lino Joel Reyes Trejo, Rodolfo Gómez Balderas. **Elucidación del mecanismo de reacción de la síntesis de la beta-nerolina.**

CISQM-QTYC-CP08, César Iván Zaragoza González, **León Daniel Ponce Pérez,** Didier Nivón Ramírez, Emir Alejandro Galván García, Rodolfo Gómez Balderas. **Estudio teórico de la inclusión de compuestos antiacné en ciclodextrinas.**

CISQM-QTYC-CP09, Sofía del Carmen Torres Revuelta, Héctor Domínguez Castro. **Estudios de bicapas de fosfolípidos, DPPC, con colesterol para el transporte de un monómero de insulina. Un análisis de estabilidad por dinámica molecular.**

SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO, A.C.
"La química nos une"

UASLP
Universidad Autónoma de San Luis Potosí

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

CONAHCYT

Congreso Internacional de la
Sociedad Química de México 2023
Del 2 al 6 de octubre del 2023
"La Química: de México para el Mundo"

UASLP
Universidad Autónoma de San Luis Potosí

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

EN EL MARCO DEL 145 ANIVERSARIO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y EL CENTENARIO DE LA AUTONOMÍA UNIVERSITARIA, LA SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO, A.C., AGRADECE AL DR. ALEJANDRO JAVIER ZERMEÑO GUERRA RECTOR DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ, A LA DRA. ALMA GABRIELA PALESTINO ESCOBEDO DIRECTORA DE LA FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS, Y A LA DRA. DENISSE ATENEA DE LOERA CARRERA POR LAS FACILIDADES BRINDADAS PARA EL DESARROLLO DEL CONGRESO INTERNACIONAL DE LA SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO 2023 "*La Química: de México para el Mundo*" Y NOS UNIMOS A LOS FESTEJOS POR ESTAS CELEBRACIONES.

CENTENARIO DE LA AUTONOMÍA 2023

SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO, A.C.
"La química nos une"

UASLP
Universidad Autónoma de San Luis Potosí

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

CONAHCYT

Congreso Internacional de la
Sociedad Química de México 2023
Del 2 al 6 de octubre del 2023
"La Química: de México para el Mundo"

COPOCYT

CONSEJO POTOSINO DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA

La sociedad química de México, A.C. agradece el apoyo del Consejo Potosino de ciencia y Tecnología (COPOCYT) a través de la aceptación de la propuesta de la: Convocatoria 2023-01 de Proyectos para fortalecer la formación de recursos humanos en investigación, desarrollo tecnológico e innovación, del Fideicomiso 23871 de Multas Electorales (2023-02, Fideicomiso 23871).

CENTENARIO DE LA AUTONOMÍA 2023

SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO, A.C.
"La química nos une"

UASLP
Universidad Autónoma de San Luis Potosí

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

CONAHCYT

Congreso Internacional de la
Sociedad Química de México 2023
Del 2 al 6 de octubre del 2023
"La Química: de México para el Mundo"

CONAHCYT

CONSEJO NACIONAL DE HUMANIDADES CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS

La sociedad química de México, A.C. agradece el apoyo del Consejo Nacional de Humanidades Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT) a través del proyecto No. 317612 "Convocatoria de fortalecimiento de actividades vinculadas con la promoción, difusión y divulgación de las Humanidades, Ciencias, Tecnologías y la Innovación Academias y Sociedades Científicas 2021".

CENTENARIO DE LA AUTONOMÍA 2023

www.sqm.org.mx | congresos@sqm.org.mx

"La química nos une"

145 ANIVERSARIO FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO, A.C.
"La química nos une"

UASLP
Universidad Autónoma de San Luis Potosí

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

CONAHCYT

Congreso Internacional de la
Sociedad Química de México 2023
Del 2 al 6 de octubre del 2023
"La Química: de México para el Mundo"

SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO, A.C.

"La química nos une"

CENTENARIO DE LA AUTONOMÍA 2023

www.sqm.org.mx | congresos@sqm.org.mx

"La química nos une"

145 ANIVERSARIO FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO, A.C.
"La química nos une"

UASLP
Universidad Autónoma de San Luis Potosí

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

CONAHCYT
CONSEJO NACIONAL DE HUMANIDADES CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS

Congreso Internacional de la
Sociedad Química de México 2023
Del 2 al 6 de octubre del 2023
"La Química: de México para el Mundo"

BIOQ
Bioquímica

CENTENARIO DE LA AUTONOMÍA 2023

www.sqm.org.mx | congresos@sqm.org.mx

"La química nos une"

145 ANIVERSARIO FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

CISQM-BIOQ-CP01

Cálculo del ΔC_p de las Proteínas Homólogas *Bst*HPr y *Bs*HPr por Dinámica Molecular

Salomón J. Alas Guardado[1,*], Ana K. Gómez Flores[1], Edgar López Pérez[2]
[1]Departamento de Ciencias Naturales, UAM Cuajimalpa, Ciudad de México 05300.
[2]Posgrado en Ciencias Naturales e Ingeniería, UAM Cuajimalpa, Ciudad de México 05300.
salas@cua.uam.mx

RESUMEN

En este trabajo se presenta un análisis del cálculo de la capacidad calorífica de la proteína fosfotransportadora de histidina procedente de las bacterias termófila *Bacillus stearothermophilus* y mesófila *Bacillus subtilis*. Estos cálculos se realizan tomando en cuenta los estados nativo y desplegado de ambas estructuras, los cuales se han propuesto a 298 y 450 K, respectivamente. Las fórmulas indican que se deben incluir los valores del área superficial accesible al solvente para ambos estados, tanto para residuos polares como no polares, las cuales se determinaron utilizando dinámica molecular. Los resultados concuerdan cualitativamente con los reportados en los experimentos termodinámicos y las curvas de estabilidad térmica.

INTRODUCCIÓN

El arreglo de los aminoácidos y su naturaleza química en la secuencia primaria, así como la formación de estructuras secundarias α-hélices y láminas β, tienen la finalidad de realizar el plegamiento adecuado de las proteínas, permitiendo que estas biomoléculas se encuentren activas en condiciones específicas de salinidad, presión, pH y temperatura; constituyendo esta última una de las variables de mayor interés debido a sus aplicaciones biotecnológicas (Rigoldi et al., 2018). Para que una proteína sea funcional debe formar una estructura terciaria estable, lo que involucra que el plegamiento de los residuos de las estructuras α-hélices y/o láminas β deben estar ordenados, favoreciendo determinadas interacciones moleculares, como los puentes de hidrógeno, contactos hidrófobos, puentes salinos, etc., que en conjunto benefician la estabilidad térmica.

Se ha observado que proteínas homólogas de organismos que habitan diferentes ambientes han evolucionado para soportar las condiciones que los rodean. A fin de evitar el desplegamiento, las proteínas procedentes de organismos termófilos contienen mayor cantidad de interacciones moleculares que sus homólogas procedentes de organismos mesófilos, cuyas temperaturas óptimas de crecimiento están entre 20 – 45 °C y 45 – 80 °C, respectivamente (Sen et al., 2012). Por ejemplo, la proteína frosfotransportadora de histidina (HPr) de la bacteria termófila *Bacillus stearothermophilus* (*Bst*HPr) presenta mayor cantidad de: a) puentes salinos superficiales, b) puentes de hidrógeno y c) contactos entre residuos no polares en el interior de la estructura, que su contraparte proveniente de la bacteria mesófila *Bacillus subtilis* (*Bs*HPr) (Gómez Flores et al., 2023).

Los análisis de desnaturalización térmica muestran que para desplegar a las proteínas *Bst*HPr y *Bs*HPr se necesita una diferencia de entalpía (ΔH) de 99 y 77 kcal/mol (Razvi y Scholtz, 2006a), respectivamente. Mientras que la diferencia de la capacidad calorífica (ΔC_P) es muy similar entre ambas estructuras: 1.37 y 1.33 kcal/molK para *Bst*HPr y *Bs*HPr, respectivamente (Razvi y Scholtz, 2006b). Diferentes trabajos experimentales han mostrado que hay una relación entre el ΔC_P y el área superficial accesible al solvente (ASA), pero no hay reportes con respecto a las proteínas HPr, por tanto, en este trabajo realizamos el cálculo de ΔC_P de las proteínas *Bst*HPr y *Bs*HPr tomando en cuenta las ASA obtenidas por simulaciones de dinámica molecular (MD) y los comparamos con los datos reportados en los experimentos mencionados.

MODELO Y METODOLOGÍA

Modelo

Los datos de las estructuras cristolagráficas de las dos proteínas HPr se tomaron del Banco de Datos de Proteínas (PDB, en inglés): PDB-id de la *Bs*HPr 2HPR (2023a) y PDB-id de la *Bst*HPr 1Y4Y (2023b). La Fig. 1 muestra que ambas proteínas forman estructuras idénticas tipo β-sándwich de cara abierta, las cuales está compuestas por una hoja β con 4 hebras β antiparalelas (color rojo) y 3 α-hélices (color azul) que siguen una configuración estructural $\beta_1\alpha_1\beta_2\beta_3\alpha_2\beta_4\alpha_3$ (Sridharan et al., 2005).

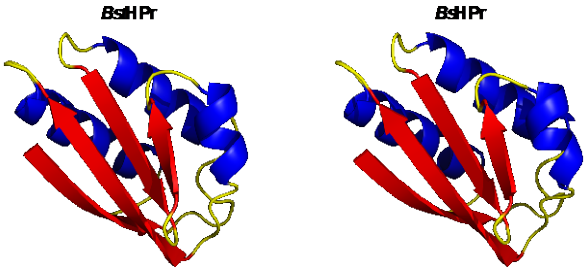


Fig. 1. Estructuras de las proteínas *Bst*HPr (88 aminoácido) y *Bs*HPr (87 aminácidos).

METODOLOGÍA

Dinámica molecular

Las dinámicas moleculares se realizaron con el programa GROMACS v2020.3 y el campo de fuerza AMBER99SB. La celda empleada para las simulaciones fue un dodecaedro, dentro del cual se centraron las proteínas y se ubicaron a una distancia mínima de 1.5 nm del borde de la caja. La solvatación se hizo con el modelo de agua SPCE. Cada proteína se neutralizó con NaCl a pH = 7.0. La protonación de las estructuras se hizo con el servidor PropKa a pH neutro (Dolinsky et al., 2004).

Definición del sistema

El número total de partículas que se utilizaron en las simulaciones fueron 16,377 y 14,405 para los sistemas de las proteínas *Bst*HPr y *Bs*HPr, respectivamente. En la Tabla 1 se presentan un resumen del número de partículas de cada una de las especies participantes en la dinámica molecular.

Tabla 1. Número de partícula en los sistemas *Bst*HPr y *Bs*HPr.

Especies	*Bst*HPr	*Bs*HPr
Proteína (átomos)	1,290	1,268
Agua (átomos)	15,084	13,131
Iones (Cl^- : Na^+)	1 : 2	1 : 5

Equilibración del sistema

Para garantizar la estabilidad de los sistemas se realizó la minimización de energía usando el algoritmo de descenso más rápido (*steepest descent*), el cual convergió después de 624 pasos con una fuerza máxima menor a 1000 kJ/mol/nm y energía potencial de -2.68×10^5 kJ/mol. Después se hicieron las siguientes equilibraciones:

a) Equilibración de la temperatura (ensamble NVT): se hizo utilizando una extensión del termostato de Berendsen con el método de reescalamiento de velocidad (*velocity-rescaling*) durante 100 ps. El acoplamiento de la temperatura fue a 298, 450, 475 y 500 K.
b) Equilibración de la presión (ensamble NPT): se utilizó el baróstato Parrinello-Rahman para estabilizar la presión del sistema a 1 bar. El sistema se equilibró durante 100 ps, usando un valor de compresibilidad de 4.5×10^{-5} bar $^{-1}$.

Producción

Se simularon 500 millones de pasos, cada paso de integración fue de 2 fs, dando como resultado 1 μs de simulación. Los datos de posición y de energía se almacenaron cada 100 ps, obteniendo 10,001 configuraciones de los sistemas. Para corroborar que las simulaciones seguían las mismas trayectorias, estas se hicieron por triplicado a las temperaturas de 298 y 450 K. Además, se realizaron simulaciones adicionales para analizar el efecto del desplegamiento de las proteínas empleando las temperaturas de 475 y 500 K.

Análisis del área superficial accesible al solvente

Este análisis permite medir indirectamente los contactos hidrófobos y el empaquetamiento del centro hidrófobo de la proteína. Esto se logra al determinar el número de átomos que se encuentran en contacto con el solvente. La medición se hace con el total de los contactos y se pueden dividir en contactos entre residuos polares (ASA_P) y residuos no polares (ASA_{NP}). Estas mediciones indican qué tanto se despliega la proteína por el efecto de la temperatura, exponiendo así zonas hidrófobas que normalmente están interaccionando entre sí (zona no polar). Este parámetro se obtuvo utilizando el programa FreeSASA (Mitternacht, 2016), el cual se basa en el método de Lee y Richards (1971). Una vez obtenidos los valores de ASA, tanto para residuos polares como para los no polares, se realizó el cálculo del cambio de calor especifico (ΔC_P), para el cual se empleó la ecuación:

$$\Delta C_P = 2.14 \times \Delta ASA_{NP} - 0.88 \times \Delta ASA_P \quad (1)$$

Esta ecuación fue propuesta por Makhatadze y Privalov (Loladze et al., 2001) y se basa en el muestreo de diversas estructuras proteicas mediante una aproximación experimental del cálculo del ΔC_P con respecto al ΔASA, durante el paso del estado nativo al estado desnaturalizado o desplegado.
En el presente trabajo se obtuvo el valor de ΔC_P a partir del análisis del ASA obtenido por simulaciones de MD empleando las temperaturas 298 y 450 K como los estados nativo y desplegado, respectivamente. En adición, se hicieron cálculos con temperaturas de desplegamiento a 475 y 500 K.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Curvas de estabilidad térmica

En la Tabla 2 se muestran los parámetros termodinámicos de las proteínas *Bst*HPr y *Bs*HPr. Los valores de la temperatura de referencia o de desnaturalización media (T_m), la temperatura de mayor estabilidad (T_s) y el ΔC_P se encuentran reportados en el artículo de Razvi y Scholtz (2006b). Mientras que, los valores de ΔS_{Tm} y ΔH_{Tm} se obtuvieron en el equilibrio ($\Delta G_{Tm} = 0$) utilizando las ecuaciones 2 y 3.

Tabla 2. Parámetros termodinámicos de las proteínas *Bst*HPr y *Bs*HPr.

Parámetros	***Bst*HPr**	***Bs*HPr**
T_m (K)	362.05	347.55
T_s (K)	297.95	297.25
ΔC_P (kcal/mol K)	1.37	1.33
ΔS_{Tm} (kcal/mol K)	0.267	0.208
ΔH_{Tm} (kcal/mol)	96.651	72.265

$$\Delta S_{Tm} = \Delta C_P \left(\ln \frac{T_m}{T_s} \right) \quad (2)$$

$$\Delta H_{Tm} = T_m \, \Delta S_{Tm} \quad (3)$$

Los parámetros de la Tabla 2 se sustituyeron en las ecuaciones 3 (ecuación de Kirchhoff), 4 y 5 (ecuación de Gibbs-Helmholtz) para construir las curvas de estabilidad térmica a diferentes temperaturas T (Fig. 2).

$$\Delta H_T = \Delta H_{Tm} + \Delta C_P (T - T_m) \quad (3)$$

$$\Delta S_T = \Delta S_{Tm} + \Delta C_P \left(\ln \frac{T}{T_m} \right) \quad (4)$$

$$\Delta G_T = \Delta H_{Tm} - \Delta S_{Tm} + \Delta C_P \left((T - T_m) - T \ln \frac{T}{T_m} \right) \quad (5)$$

En la Fig. 2**(a)** y 2**(b)** se presentan los comportamientos de ΔH, TΔS y ΔG. En la Fig. 2**(c)** se observa la comparación de ΔG entre las dos proteínas. Este comportamiento muestra que la proteína termófila *Bst*HPr se estabiliza mediante un ΔG global más elevada comparado con el de la proteína mesófila *Bs*HPr, ocasionando que el cambio de entalpía ΔH medida en T_s también aumente y la curva se mueve hacia arriba. A nivel molecular aumentan las interacciones internas de la proteína, como puentes de hidrógeno, puentes salinos y contactos hidrófobos.

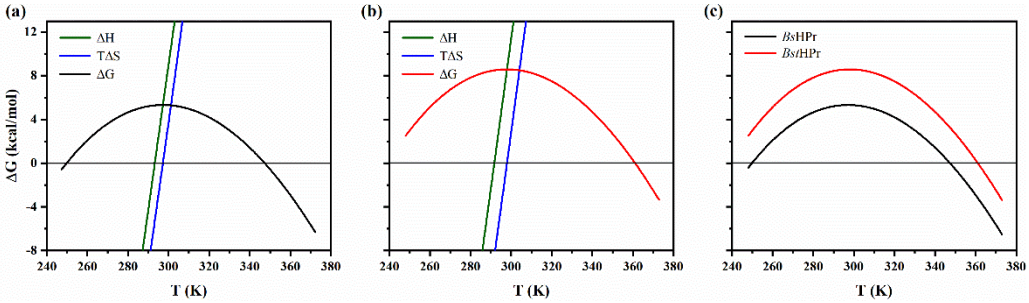


Fig. 2. Curvas de estabilidad térmica de las proteínas: **(a)** *Bs*HPr, **(b)** *Bst*HPr y **(c)** de ambas proteínas.

Área superficial accesible al solvente

La Tabla 3 muestra un resumen de los valores medios (μ) y de la desviación estándar (σ) del ASA para los residuos polares y no polares de ambas proteínas a 298 y 450 K. Estos valores se obtuvieron de las trayectorias de las simulaciones por triplicado a 1 μs.

Tabla 3. Valores medios y desviaciones estándar del ASA_P y ASA_{NP} de las proteínas *Bst*HPr y *Bs*HPr.

T (K)	***Bst*HPr**		***Bs*HPr**		***Bst*HPr**		***Bs*HPr**	
	ASA_P (nm^2)				ASA_{NP} (nm^2)			
	μ	σ	μ	σ	μ	σ	μ	σ
298	18.37	± 0.72	20.43	± 0.68	30.89	± 0.74	28.84	± 0.80
450	20.89	± 1.94	22.06	± 1.98	42.93	± 5.94	43.22	± 5.13

Las proteínas *Bst*HPr y *Bs*HPr incrementan el ASA_P en 2.52 y 1.63 nm^2 desde el estado nativo al estado desnaturalizado, lo que corresponde al 13,7 y 8,0%, respectivamente. Ambas proteínas exponen sus residuos polares al solvente cuando la temperatura aumenta. Sin embargo, la proteína termófila expone un área polar mayor que su homóloga mesófila. Esto se debe a que la proteína *Bs*HPr tiene casi totalmente expuestos sus residuos polares al solvente a partir de 298 K, mientras que la proteína *Bst*HPr tiene mayor área polar en el interior, que se expone al solvente a medida la temperatura se eleva. Con respecto al ASA_{NP}, se determinó que hay un aumento del 39.0 y 49.9%

para las proteínas *Bst*HPr y *Bs*HPr, respectivamente. Por tanto, la proteína termófila mantiene su núcleo hidrófobo más estable que la proteína mesófila.

Cálculo de ΔCp

Para determinar el ΔC_P de las proteínas *Bst*HPr y *Bs*HPr se tomaron los últimos 250 ns de las trayectorias de del ASA_P y ASA_{NP}. Esto con el fin de garantizar que los valores del ASA se encuentren en equilibrio, ya que en este estado la cantidad de conformaciones estructurales de las proteínas tienden a disminuir. Los valores promedios obtenidos del ΔC_P entre los estados nativos y desplegados, utilizando la ecuación (1), fueron: 0.741 ± 0.132 y 0.737 ± 0.174 kcal/molK para las proteínas *Bst*HPr y *Bs*HPr, respectivamente. Estos valores son lejanos a los observados en los experimentos, que están alrededor de 1.3 kcal/molK para ambas proteínas. Sin embargo, un hecho interesante es que los valores obtenidos también son muy similares entre sí.
En el trabajo realizado por Gómez-Flores et al. (2023) se observó que a 450 K las proteínas no presentan estructuras totalmente extendidas, pues cuando la temperatura aumenta la energía cinética de los sistemas también aumenta, tratando de desplegar a las proteínas, pero los residuos hidrófobos se mantienen en los núcleos y no permiten que los arreglos se extiendan, sino que los pueden compactar. Cabe señalar, que las estructuras ordenadas α-hélices y hebras β se pierden y se transforman en arreglos desordenados como giros y curvaturas.
Como estas dos energías (cinética e hidrófoba) están compitiendo, entonces se propuso aumentar la temperatura a 475 y 500 K, pero el cálculo del ASA se hizo para una simulación a 1 μs. Tomando en cuenta los últimos 250 ns de las trayectorias se encontraron los siguientes valores de ΔC_P: a) 0.885 y 0.903 kcal/molK a 475 K y b) 0.984 y 1.220 kcal/molK a 500 K para las proteínas *Bst*HPr y *Bs*HPr, respectivamente. Como se observa, el valor del ΔC_P aumenta a medida que la temperatura aumenta, pero aumenta más para la proteína mesófila, indicando que su núcleo hidrófobo se expone más al solvente en comparación con el núcleo de la proteína termófila. En otras palabras, se puede decir que la proteína mesófila se extiende "abriendo" más su núcleo hidrófobo, lo cual corrobora que la proteína termófila mantiene más estables sus interacciones hidrófobas.

CONCLUSIONES

En este trabajo se realizó el cálculo del ΔC_P de las proteínas fosfotransportadoaras de histidina homólogas: la proteína termófila *Bst*HPr y la proteína mesófila *Bs*HPr. Para realizar el cálculo se utilizó la ecuación de Makhatadze y Privalov, la cual está relacionada con el área superficial accesible al solvente de las estructuras. Las ASA_P y ASA_{NP} se obtuvieron utilizando dinámica molecular. Se encontró que a medida que la temperatura aumenta el ΔC_P también aumenta, pero la proteína mesófila expone más su núcleo hidrófobo, causando que la estructura se extienda y pierda estabilidad. El caso contrario ocurre con la proteína termófila, esto es, a pesar de que el ΔC_P aumenta, la estructura se extiende menos.

REFERENCIAS

1. Dolinsky, T. J., Nielsen, J. E., McCammon, J. A., Baker, N. A. (2004). PDB2PQR: An Automated Pipeline for the Setup of Poisson–Boltzmann Electrostatics Calculations. *Nucleic Acids Res*. *32*, W665–W667. https://doi.org/10.1093/nar/gkh381.
2. Gómez-Flores, A. K., López-Pérez, E., Alas-Guardado, S. J. (2023). Molecular Dynamics Simulations of HPr Proteins from a Thermophilic and a Mesophilic Organism: A Comparative Thermal Study. *Int. J. Mol. Sci*. *24*(11), 9557. https://doi.org/10.3390/ijms24119557.
3. Lee, B., Richards, F. M. (1971) The Interpretation of Protein Structures: Estimation of Static Accessibility. *J. Mol. Biol*. *55*, 379−400. https://doi.org/10.1016/0022-2836(71)90324-X.
4. Loladze, V. V., Ermolenko, D. N. and Makhatadze, G. I. (2001). Heat Capacity Changes Upon Burial of Polar and Nonpolar Groups in Proteins. *Protein Sci*. *10*, 1343−1352. https://doi.org/10.1110/ps.370101.
5. Mitternacht, S. (2016). FreeSASA: An Open Source C Library for Solvent Accessible Surface Area Calculations. *F1000Research*, *5*, 189. https://doi.org/10.12688/f1000research.7931.1.
6. Protein Data Bank, PDB (2023a). https://www.rcsb.org/structure/2HPR.

7. Protein Data Bank, PDB (2023b). https://www.rcsb.org/structure/1Y4Y.
8. Razvi, A., Scholtz, J. M. (2006a). A Thermodynamic Comparison of HPr Proteins from Extremophilic Organisms. *Biochemistry*, *45*, 4084–4092. https://doi.org/10.1021/bi060038+.
9. Razvi, A., Scholtz, J. M. (2006b) Lessons in Stability from Thermophilic Proteins. *Protein Sci*. *15*, 1569–1578. https://doi.org/10.1110/ps.062130306.
10. Rigoldi, F., Donini, S., Redaelli, A., Parisini, E., Gautieri, A. (2018). Review: Engineering of Thermostable Enzymes for Industrial Applications. *APL Bioeng*. *2*, 011501. https://doi.org/10.1063/1.4997367.
11. Sen, S., Nilsson, L. (Eds). (2012). Thermostable Proteins: Structural Stability and Design, 1st ed.; Taylor & Francis Group, U.S.A. ISBN 978-1-4398-3913-3.
12. Sridharan, S., Razvi, A., Scholtz, J. M.; Sacchettini, J. C. (2005) The HPr Proteins from the Thermophile *Bacillus Stearothermophilus* can Form Domain-Swapped Dimers. *J. Mol. Biol*. *346*, 919–931. https://doi.org/10.1016/j.jmb.2004.12.008.

CISQM-BIOQ-PO01

Estudio de la termoestabilidad del homodímero de la histona rHMfA de la arquea termófila Methanothermus fervidus por dinámica molecular

Juan José de Jesús Gómez Castro*, Salomón J. Alas Guardado
Departamento de Ciencias Naturales, UAM Cuajimalpa, Ciudad de México 05300.
juan.gomez@cua.uam.mx

RESUMEN

Las histonas son una familia de proteínas cuya principal función es compactar y proteger al genoma en los organismos eucariontes y en algunas arqueas. El sistema de histonas eucarionte esta muy conservado evolutivamente mientras que en las arqueas es diverso y depende del tipo de organismo por lo que las funciones de estas proteínas no se comprenden del todo. El estudio de diferentes histonas, en especial las arqueales, permiten entender mejor la función de estas proteínas y su papel como guardián y regulador del genoma. La plasticidad de las histonas depende directamente de su estado conformacional y es por ello, que en este trabajo se presentan el análisis de la estabilidad térmica del homodímero $(rHMfA)_2$ de la arquea termófila *Methanothermus fervidus* a partir de datos estructurales e interacciones moleculares mediante dinámica molecular (MD). Así mismo, se señalan los mecanismos moleculares que le brindan estabilidad térmica a esta proteína.

INTRODUCCIÓN

La vida y su evolución en la Tierra han dependdido de dos estados energéticos complementarios: la dinámica y la estabilidad, los cuales se encuentran en equilibrio. Este equilibrio se ve reflejado en la evolución y variabilidad de los genomas, para ello se han requerido mecanismos o "estrategias" biológicas y fisicoquímicas, que permiten la protección del material genético. Una de estas estrategias es la interacción del ADN con proteínas, como en el caso de las histonas cuya función principal es compactar el ADN para que pueda ser organizado y almacenado dentro de las células (Laurensen *et al*., 2021). Esta función ha jugado un rol fundamental en la evolución, ya que dio pie al surgimiento de los organismos eucariontes al proporcionar estabilidad al genoma ante ambientes fisicoquímicos dañinos y hostiles, así como protección contra organismos invasores e impulsar el surgimiento de nuevas familias de genes, otorgando funciones más complejas a sus portadores (Brunk y Martin, 2019).

Esta familia de proteínas está presente solo en 2 de los 3 dominios de la vida: eucariontes y en algunos filos de arqueas; pero no así en las bacterias. En eucariontes el sistema de histonas se ha mantenido altamente conservado, mientras que en arqueas existen múltiples parálogos que, además de regular el genoma, poseen propiedades que hasta la fecha siguen sin comprenderse del todo, pero que dependen del tipo de ambiente al que el organismo huésped está expuesto, es decir, si la arquea huésped es psicrófila, hipertermófila, halófila, etc. (Stevens y Warnecke, 2023). Sumado a esto, no se tiene certeza si las histonas arqueales desempeñan funciones conservadas similares a las variantes eucariotas (Brunk y Martin, 2019). Es por ello, que estudiar el sistema arqueal, ayuda a comprender cuáles son las características que hacen especial al sistema eucarionte.

Si bien la dinámica y estabilidad del genoma dependen del tipo, el estado y la agregación de las histonas, también dependen de la disposición en el espacio de los átomos constituyentes que determinan la forma general de estas proteínas, es decir, también dependen del estado conformacional de las histonas. La histona rHMfA fue la primera histona arqueal descubierta (ver Fig. 1), sin embargo, a pesar de proceder de la arquea termófila *Methanothermus fervidus*, en estado monomérico es incapaz de mantener su estabilidad conformacional en el intervalo de temperatura óptima de crecimiento de 61 a 97 °C y a temperaturas inferiores (Ponce, 2022). Debido a ello, en ese trabajo se realizó un análisis de la estabilidad térmica del homodímero $(rHMfA)_2$ utilizando MD,

para identificar cuáles son los mecanismos estructurales y moleculares involucrados en la estabilidad de esta proteína.

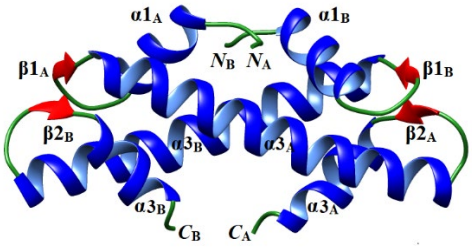


Fig. 1. Estructura terciaria del homodímero (rHMfA) de *M. fervidus*. La proteína está compuesta por dos monómeros, las cadenas A y B. Cada cadena está formada por tres α-hélices: α1, α2 y α3; dos loops: L1 y L2 que abarcan a láminas β1 y β2 respectivamente; y con extremos C-terminal y N-terminal. Las cadenas A y B están formadas por 68 y 65 residuos de aminoácidos, respectivamente.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para llevar a cabo el análisis de la termoestabilidad de $(rHMfA)_2$ se realizaron simulaciones de MD. El paquete computacional empleado fue GROMACS v2020.3. Primero se obtuvo la estructura cristalográfica del homodímero rHMfA del banco de datos de proteínas PDB (2023), cuyo código es 1B67, y se ajustó el estado de protonación mediante el servidor PropKa. Posteriormente se creó la topología del sistema y se le asignó el campo de fuerza AMBER99SB y el modelo de agua explícito SPC/E. Una vez tratado el cristal, se definió el sistema. Se dividió el dímero en sus dos monómeros denominados como "cadena A" y "cadena B" obteniendo en total 3 sistemas a analizar. Finalmente, se ejecutaron las MD para el dímero a diferentes temperaturas: 298, 313, 348, 377 y 400 K en un tiempo de simulación de 1 μs. Cada simulación se hizo por triplicado, obteniendo un total de 15 simulaciones.

Primero, con los datos termodinámicos se realizó la curva de estabilidad térmica del dímero. Después se hicieron algunos análisis estructurales y de interacciones moleculares para el homodímero como para las cadenas A y B; y se compararon con los resultados obtenidos del monómero. Los análisis estructurales que se llevaron a cabo fueron: 1) desviación de la raíz cuadrática media (RMSD), 2) radio de giro (Rg) y 3) perfiles de estructura secundaria (SS). Por otro lado, los análisis de interacciones moleculares realizadas fueron: 1) puentes de hidrógeno (HB), tanto para las interacciones entre los residuos de la proteína con el solvente (HBps), así como para las interacciones entre residuos (HBpp), 2) área superficial accesible al solvente (SASA) para los residuos polares ($SASA_P$) y no polares ($SASA_{NP}$), y 3) puentes salinos (SB) de tipo intermolecular (SB_T) y intramolecular (SB_I). Los puentes salinos se calcularon con el software GetContact (https://github.com/getcontacts/) y se tomó como criterio un valor mínimo de 0.3 en la frecuencia para considerar que los SB se mantienen durante la trayectoria

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Curva de estabilidad

A partir de los análisis experimentales realizados por Razvi y Scholtz (2006) y Wen-tyng *et al*. (1998) se obtuvieron los parámetros termodinámicos para construir la curva de estabilidad térmica de $(rHMfA)_2$. La temperatura de desplegamiento (Tm) fue de 377.15 K y la temperatura de máxima estabilidad (Ts) de 308.15 K. A partir de la Ts la proteína comenzará a desnaturalizarse y a perder su capacidad o eficiencia en llevar a cabo su función biológica propiciando que la variación de la entropía (ΔS) de la proteína comience a causar microestados conformacionales poco estables hasta llegar al punto medio de desnaturalización (Tm), en donde la variación de la entalpia ΔH y de la

entropía TΔS son iguales y ΔG es igual a cero, por lo tanto la biofunción, así como el arreglo estructural del estado nativo de $(rHMfA)_2$ se perderá por completo amedida que T aumente (Fig. 2).

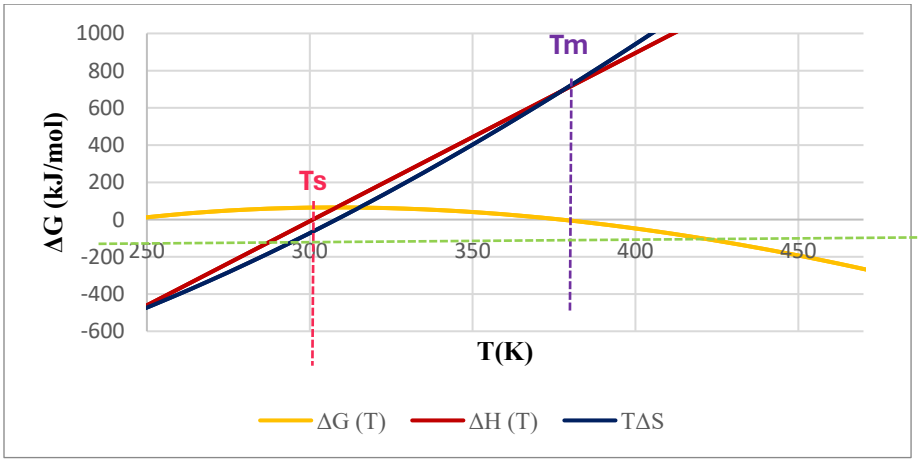


Fig. 2. Comportamiento de la curva de estabilidad térmica del dímero rHMfA. En Ts, ΔG = 65.11 kJ/mol.

Raíz de la desviación cuadrática media

El análisis del RMSD (Fig. 3) comprueba que, en efecto, el dímero presenta cambios conformacionales antes de alcanzar la Tm, pero estos son poco fluctuantes y más homogéneos respecto al monómero. Esto se debe a que el dímero accede a estados conformacionales propios del estado nativo encontrando el equilibrio; no así para el monómero que comienza a desplegarse desde 298 K, fluctuando su RMSD un 444.9 % más que el dímero.

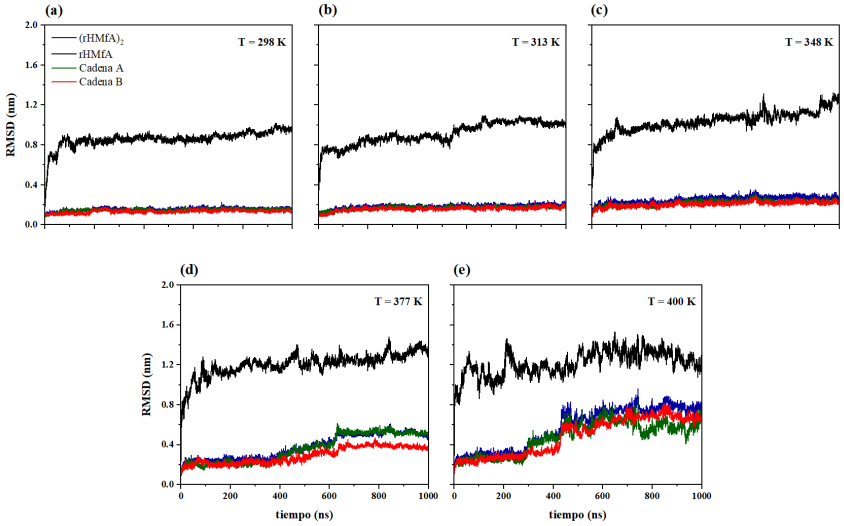


Fig 3. Comportamiento del promedio del RMSD de los 4 sistemas: dímero $(rHMfA)_2$, monómero rHMfA y las cadenas A y B a las 5 temperatura de estudio.

Radio de giro

El análisis del Rg marca que a temperaturas inferiores a la Tm el dímero sólo redistribuye ligeramente sus estructuras, expandiéndolas sin alejarse del estado conformacional nativo. Por tanto, en estado dimérico rHMfA es flexible, pero no así en estado monomérico, en el cual presenta estados de compactación y expansión que se disparan con el aumento de la temperatura.

Estructuras secundarias

Conforme aumenta la temperatura las estructuras secundarias nativas del dímero, como las α-hélices, se pierden formando estructuras menos estables como giros y enrrollamientos. Las láminas β son las estructuras menos estables, pues desde 313 K empiezan a perderse dando lugar a enrollamientos y curvaturas. Mientras que, las α-hélices deben exponerse a mayores temperaturas (400 K) por un tiempo más prolongado para comenzar a perder su integridad estructural. Las SS más estable del dímero son las hélices α2(A) y α2(B), es decir, las SS que se encuentran en el núcleo hidrófobo de la proteína. Es destacable que las SS entre más cercanas a los extremos C- y N-terminal son menos estables.

Puentes de hidrógeno

La formación de puentes de hidrógeno proteína-proteína intracatenarios disminuyen al incrementarse la temperatura, pues de 298 a 400 K las cadenas A y B presentan una disminución del 12.72 % y 17.63 %, respectivamente. Este comportamiento se refleja en la estructura general del homodímero que pierde 9.02 % de sus HBpp. Por el contrario, los HBpp intercatenarios aumentan un 21.28%. Esto significa que los HBpp intracatenarios perdidos son reemplazados por HBpp intercatenarios (en interfase), indicando que conforme el proceso de desplegamiento ocurre las interacciones entre cadenas se favorecen y resalta el efecto de dimerización de la estructura aumentando su termoestabilidad.
Por otro lado, los HBps no fluctúan drásticamente en el intervalo de 298 a 400 K. En este intervalo el dímero pierde el 5.47 %, la cadena A 5.36 % y la cadena B 5.57 % de estas interacciones. La variación de los HBps del dímero es proporcional a la de sus cadenas. A Tm el dímero mantiene el 92.07 % de sus HBps. A 400 K se notan más los efectos de la energía calorífica, pues provoca que los residuos polares expuestos al solvente vibren y redistribuyan sus cargas rompiendo estas interacciones, dando lugar a la formación de HBps poco estables y de corta duración.

Área superficial accesible al solvente

El $SASA_P$ aumenta 0.032 % desde 298 a 400 K, indicando que el núcleo de la proteína es altamente hidrófobo permitiendo al dímero aumentar su resistencia a temperaturas elevadas. Lo anterior concuerda con los análisis de SS, ya que las α-hélices comienzan a perderse a partir de 400 K. En el análisis del $SASA_{NP}$ se observa un aumento del 15.41 % en la exposición de los residuos hidrófobos al solvente debido al aumento de la entropía conformacional, es decir, al sobrepasar la Tm el núcleo hidrófobo pierde su efecto de plegamiento en la proteína. Esto indica que casi todos los residuos polares ya están expuestos al solvente desde su estado conformacional nativo.

Puentes salinos

En el monómero se forman 6 SB mientras que en el dímero se forman 19 puentes salinos (Tabla 1), 12 de estos se forman en la interfase entre las cadenas A y B y 9 de ellos se mantienen arriba de la Tm. Además, conforme aumenta la temperatura la formación de redes salinas incrementa, observándose la formación de tríadas y tétradas. Los puentes salinos más estables son aquellos que se forman en la interfase en las hélices α2 de ambas cadenas, que aumentan su frecuencia conforme lo hace la temperatura. También, se observan puentes salinos muy estables que se encuentran en estructuras que, de acuerdo con el análisis de SS, se pierden con el aumento de la temperatura, indicando que estos SB se mantienen estables espacialmente, aunque la proteína haya perdido funcionalidad. Comparando estos resultados con los del monómero se observa que en el dímero predomina la formación de puentes salinos intermoleculares y que estos tienden a conservarse a pesar del aumento de la temperatura, e inclusive forman redes como tétradas y tríadas. En el monómero se observa que estas interacciones tienden a perderse de forma constante con el aumento de la temperatura.

Tabla 1. Promedios (μ) y desviaciones estándar (σ) de las frecuencias de los SB_T y SB_I encontrados en $(rHMfA)_2$ durante las trayectorias a las 5 temperaturas de estudio. Las letras A y B indican la cadena de las SS. Los pares de residuos en negrita son aquellos SB que se mantienen en todas las temperaturas, los μ ≥ 0.3 se marcan en rojo, los recuadros rojos indican redes de SB y los SB en color azul se forman en la interfase.

	298 K		313 K		348 K		377 K		400 K			
Pares de residuos	μ	σ	μ	σ	μ	σ	μ	σ	μ	σ	SS	SB
Arg11(A)-Glu3(B)	0.458	0.467	0.629	0.412	0.000	0.000	0.044	0.010	0.114	0.031	$α1_A$---N_B	(SB_T)
Arg11(A)-Glu34(B)	**0.194**	**0.177**	**0.152**	**0.225**	**0.403**	**0.206**	**0.446**	**0.144**	**0.346**	**0.017**	**$α1_A$---$α2_B$**	**(SB_T)**
Arg11(A)-Glu38(B)	0.020	0.022	0.010	0.013	0.245	0.323	0.394	0.161	0.325	0.053	$α1_A$---$α2_B$	(SB_T)
Arg11(B)-Glu3(A)	0.879	0.054	0.717	0.073	0.516	0.347	0.295	0.111	0.147	0.065	$α1_B$---N_A	(SB_T)
Arg11(B)-Glu34(A)	0.028	0.038	0.238	0.111	0.416	0.265	0.492	0.114	0.438	0.176	$α1_B$---$α2_A$	(SB_T)
Arg11(B)-Glu38(A)	0.002	0.002	0.014	0.008	0.222	0.314	0.367	0.171	0.474	0.223	$α1_B$---$α2_A$	(SB_T)
Arg26(A)-Asp23(A)	**0.610**	**0.266**	**0.445**	**0.424**	**0.619**	**0.145**	**0.684**	**0.091**	**0.358**	**0.352**	**$α2_A$---$α2_A$**	**(SB_I)**
Arg26(B)-Asp23(B)	0.570	0.497	0.574	0.226	0.672	0.057	0.000	0.000	0.642	0.027	$α2_B$---$α2_B$	(SB_I)
Arg65(B)-Glu62(B)	0.190	0.069	0.129	0.093	0.060	0.020	0.186	0.050	0.223	0.044	$α3_B$---$α3_B$	(SB_I)
Arg65(B)-Glu35(A)	**0.602**	**0.102**	**0.537**	**0.242**	**0.411**	**0.042**	**0.519**	**0.079**	**0.404**	**0.161**	**$α3_B$---$α2_A$**	**(SB_T)**
Arg65(B)-Glu39(A)	**0.234**	**0.254**	**0.441**	**0.361**	**0.688**	**0.083**	**0.439**	**0.044**	**0.344**	**0.084**	**$α3_B$---$α2_A$**	**(SB_T)**
Arg65(A)-Glu62(A)	0.310	0.160	0.160	0.162	0.093	0.034	0.266	0.066	0.335	0.080	$α3_A$---$α3_A$	(SB_I)
Arg65(A)-Glu35(B)	0.705	0.154	0.000	0.000	0.507	0.444	0.635	0.070	0.677	0.012	$α3_A$---$α2_B$	(SB_T)
Arg65(A)-Glu39(B)	**0.154**	**0.159**	**0.411**	**0.423**	**0.417**	**0.364**	**0.496**	**0.060**	**0.445**	**0.078**	**$α3_A$---$α2_B$**	**(SB_T)**
Arg53(A)-Glu59(A)	**0.413**	**0.180**	**0.409**	**0.015**	**0.370**	**0.023**	**0.297**	**0.027**	**0.310**	**0.030**	**$β2_A$---$α3_A$**	**(SB_T)**
Arg53(B)-Glu59(B)	0.102	0.176	0.196	0.170	0.195	0.076	0.072	0.125	0.060	0.105	$β2_B$---$α3_B$	(SB_T)
Glu19(B)-Lys54(A)	0.471	0.168	0.224	0.252	0.261	0.062	0.201	0.082	0.144	0.032	$β1_B$---$β2_A$	(SB_T)
Glu19(A)-Lys54(B)	**0.426**	**0.269**	**0.384**	**0.332**	**0.234**	**0.098**	**0.286**	**0.074**	**0.225**	**0.120**	**$β1_A$---$β2_B$**	**(SB_T)**
Glu43(A)-Lys46(A)	**0.452**	**0.395**	**0.656**	**0.052**	**0.742**	**0.009**	**0.502**	**0.435**	**0.540**	**0.468**	**$α2_A$---$α2_A$**	**(SB_I)**
Glu43(B)-Lys46(B)	**0.472**	**0.088**	**0.528**	**0.108**	**0.674**	**0.041**	**0.658**	**0.019**	**0.673**	**0.094**	**$α2_B$---$α2_B$**	**(SB_I)**

CONCLUSIONES

Los análisis estructurales y moleculares muestran que la termoestabilidad del dímero $(rHMfA)_2$ obedece a la formación de interacciones moleculares en la interfase. Estas interacciones son de tipo puentes de hidrógeno y puentes salinos que conforme aumenta la temperatura aumentan su frecuencia y su formación. Además, hay un aumento de residuos no polares en el núcleo hidrófobo, indicando que los contactos hidrófobos aumentan. Los análisis estructurales indican que a temperaturas inferiores a la Tm el dímero y sus cadenas presentan poca fluctuación en sus estados conformacionales, que, en comparación con lo reportado para el monómero, éste comienza el proceso de desplegamiento desde 298 K.

REFERENCIAS

1. Brunk, C. F., & Martin, W. F. (2019). Archaeal Histone Contributions to the Origin of Eukaryotes. *Trends in microbiology*, *27*(8), 703–714. https://doi.org/10.1016/j.tim.2019.04.002

2. Laursen, S. P., Bowerman, S., & Luger, K. (2021). Archaea: The Final Frontier of Chromatin. *Journal of molecular biology*, *433*(6), 166791. https://doi.org/10.1016/j.jmb.2020.166791
3. Li, W. T., Grayling, R. A., Sandman, K., Edmondson, S., Shriver, J. W., & Reeve, J. N. (1998). Thermodynamic stability of archaeal histones. *Biochemistry*, *37*(30), 10563–10572. https://doi.org/10.1021/bi973006i
4. Ponce, M. (2022). Estudio de la estabilidad estructural y térmica de la proteína histona rHMfA de la arquea termófila Methanothermus fervidus por dinámica molecular. [Proyecto de Servicio Social: Estudios teóricos y experimentales de moléculas con actividad en sistemas biológicos, Departamento de Ciencias Naturales, UAM Cuajimalpa].
5. *Protein Data Bank. (2023). 1B67 CRYSTAL STRUCTURE OF THE HISTONE HMFA FROM METHANOTHERMUS FERVIDUS. https://www.rcsb.org/structure/1b67*
6. Razvi, A., & Scholtz, J. M. (2006). Lessons in stability from thermophilic proteins. *Protein Science*, *15*(7), 1569–1578. https://doi.org/10.1110/ps.062130306
7. Stevens, K. M., & Warnecke, T. (2023). Histone variants in archaea - An undiscovered country. *Seminars in cell & developmental biology*, *135*, 50–58. https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2022.02.016

CISQM-BIOQ-PO02

Protonación de grupos citosina y 5-metilcitosina en ADN de cadena sencilla y doble hebra

Julio C. González-Olvera[1*], Cyntia R. Flores-Juárez[1], Radovan Fiala[2], Reynaldo C. Pless[3]
[1]Universidad Tecnológica de Querétaro, Av. Pie de la Cuesta 2501, Nacional, 76148 Santiago de Querétaro, Querétaro, México.
[2]CEITEC-Central European Institute of Technology, Masaryk University, Kamenice 5, 625 00 Bohunice, Brno, República Checa.
[3]Centro de Investigación en Ciencia Aplicada y Tecnología Avanzada, Instituto Politécnico Nacional (CICATA-IPN), Unidad Querétaro, Cerro Blanco 141, Colinas del Cimatario, 76090 Santiago de Querétaro Querétaro, México.
julio.gonzalez@uteq.edu.mx

RESUMEN

Bajo condiciones fisiológicas, esto es, en soluciones acuosas neutrales a valores de pH alrededor de 7.0, las bases heterocíclicas del ADN se encuentran sin carga eléctrica. Si un protón es añadido a la posición N^3 de las bases citosina o 5-metilcitosina, resultando en un grupo cargado positivamente, el correspondiente puente de hidrógeno podría romperse, con la consecuente separación del par de bases. Por esta razón, existe un interés en conocer bajo que condiciones precisas estas nucleobases del ADN sufrirán protonación, produciendo la disociación de la estructura de doble hélice de este ácido nucleico. La protonación de los residuos de citosina y 5-metilcitosina en oligonucleótidos cortos de ADN, y en los pares de base guanina:citosina y guanina:5-metilcitosina en dobles cadenas cortas fue estudiada mediante titulaciones ácidas monitoreadas por absorción UV y resonancia magnética nuclear (RMN). En la situación de doble hélice, la protonación ocurre a valores de pH cercanos a 7.0, sin disrupción de la estructura general del dúplex, conduciendo a una configuración electrónica diferente en el heterociclo, con un carácter principalmente quinoidal más que seudoaromático. Las secuencias locales $T^{Me}CT$ y TCT mostraron una basicidad decreciente, en ese orden, demostrando la protonación de los pares de base guanina:5-metilcitosina y guanina:citosina en condiciones virtualmente neutrales. Esto significaría que en un contexto natural, el ADN de los mamíferos pudiera encontrarse mayormente protonizado en los mencionados pares de base, con el átomo de hidrógeno unido al sitio O^2 del grupo metilado sobresaliente en el surco menor de la hélice de ADN.

INTRODUCCIÓN

El ADN es un polímero lineal formado por una estricta alternancia de grupos fosfato y residuos de 2'-desoxirribosa, donde estos últimos se encuentran unidos a una de las cuatro bases heterocíclicas canónicas del ADN, a saber adenina, citosina, guanina, y timina. En condiciones fisiológicas, este ácido nucleico adopta la estructura secundaria de doble hélice antiparalela, mediante la unión, por puentes de hidrógeno, de las grupos base adenina:timina, A:T, y guanina:citosina, G:C, conocidos como pares de bases que se emparejan siguiendo esa complementaridad. La función biológica principal del ADN radica en ser el repositorio de la información genética que los seres vivos utilizan para la síntesis de las proteínas, las cuales llevarán a cabo diferentes funciones en el organismo. Las bases heterocíclicas del ADN pueden presentar ionización ácido-base en dependencia del pH, la temperatura y la fuerza iónica del medio acuoso, ya sea recibiendo un protón (protonación), o perdiéndolo (desprotonación), modificando las propiedades de las bases involucradas en la formación de los enlaces de hidrógeno que estabilizan el dúplex de ADN, así como las interacciones de algunas proteínas con este biopolímero. Por esta razón, el conocimiento detallado de los procesos de protonación/desprotonación en las nucleobases, en particular la citosina y la 5-metilcitosina, resultan de interés biológico.

Aunque la ionización por ganancia de un protón para grupos base protonizables, como la adenina y citosina, generalmente ocurre en medios moderadamente ácidos, entre pH 5.0 y pH 3.0 (González-Olvera, et al., 2018; Sorokin et al, 1986; Nikolova et al., 2011), en algunos casos específicos, ésta ha sido reportada alrededor de condiciones neutrales. En la subunidad ribosomal 50S del organismo *Haloarcula marismortui* fue demostrado que la adenina en la posición A-2486 se protoniza en el sitio N^3 de ese heterociclo, a un valor de pH por encima de 6.0 (Nissen et al., 2000), mientras que una protonación similar ocurre en la posición A-2451 del ribosoma en *E. Coli*, a un pH cercano a 7.6 (Muth et al., 2000). Por otra parte, residuos de citosina protonizados fueron encontrados en estructuras terciarias tipo i (Wright et al., 2017), a pH 7.4 aproximadamente, conduciendo a la formación de pares de bases tipo Hoogsteen $G:C^+$, $I:C^+$ y $A:C^+$ (Rangadurai et al., 2019), produciendo geometrías alteradas en el estibamiento de las bases, dentro de la estructura de doble hélice del ADN (Dasari y Mallik, 2018). En este trabajo se presentan resultados que demuestran la protonación de los pares de bases citosina:guanina y 5-metilcitosina:guanina en condiciones virtualmente neutrales para oligonucléotidos modelo de diferentes tamaños y secuencias, verificando la postulación que la carga positiva reside en la posición O^2 del heterociclo púrico (González-Olvera, et al., 2022.

MATERIALES Y MÉTODOS

Los reactivos utilizados en este trabajo se utilizaron como fueron recibidos, sin ningún tratamiento o purificación previa. Las soluciones utilizadas para las titulaciones potenciométricas fueron preparadas con HCl, a 35 %, y NaOH ambos obtenidos de Penta, mientras que soluciones de NaCl, Fluka, y de D_2O, eurosi-top, se emplearon para el ajuste de la fuerza iónica de las soluciones y la preparación de las muestras para los ensayos de RMN, respectivamente. Los oligonucleótidos de ADN empleados fueron adquiridos de *Integrated DNA Technologies* (IDT), con un desalado estándar y sin purificación adicional. Para el caso de experimentos que requieran la formación del dúplex de ADN, los oligonucleótidos se alinearon llevando las muestras a temperaturas por encima de 40 °C, y se dejaron alcanzar la temperatura ambiente (cerca de 20 °C) por aproximadamente 2 horas.
Las titulaciones potenciométricas fueron monitoreadas por espectrofotometría UV y resonancia magnética nuclear ^1H (RMN ^1H), a concentraciones de 0.01 mM y 0.5 mM de oligonucleótidos, respectivamente. En el primer caso, un espectrofotométro Perkin-Elmer, modelo Lambda 25, de doble haz fue utilizado para medir la absorbancia de las soluciones de trabajo, en volúmenes de 2.5 ml contenidos en celdas de cuarzo de 1 cm de paso, registrando las absorbancias a ocho diferentes longitudes de onda, i.e., 280 nm y 260 nm. Para el análisis de las muestras por RMN ^1H, se prepararon muestras de 0.5 mL, con solvente $H_2O:D_2O$ (90:10, v/v). Los espectros fueron registrados mediante un espectrómetro de 600 MHz, marca Bruker, modelo Advance III HD, equipado con una probeta criogénica de cuádruple resonancia ($_1H$, $_{13}C$, $_{15}N$ y $_{31}P$). Los datos fueron procesados y evaluados mediante el software *TopSpin*, proporcionado por Bruker. Para el registro de los cambios químicos en los espectros de RMN unidimensionales, el ácido trimetilsilil propanoico fue utilizado como referencia interna.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Inicialmente, la protonación de los grupos citosina y 5-metilcitosina en oligonucleótidos modelo en solución acuosa, con estructuras de cadena sencilla y doble hebra, fue monitoreada por absorción UV, a 15°C y 0.05 M de NaCl. Los oligonucleótidos ensayados fueron los 17-meros con secuencias d-GTATTAATCTATTTATG (Oligo 1) y d-GTATTAAT^{Me}CTATTTATG (Oligo 2), con la única diferencia en la base central siendo la citosina y 5-metilcitosina, respectivamente. La posición de las nucleobases de interés en posición central del oligómero permite monitorear las transiciones por protonación de manera más clara. Los perfiles UV de la titulación son mostrados en la Fig. 1, ya sea para la situación de cadena sencilla o dúplex. La razón de absorbancias fue aplicada para evitar fluctuaciones producidas por la adición de alícuotas del agente titulante.

En cadena sencilla, las transiciones correspondientes a la protonación de los grupos citosina y 5-metilcitosina ocurren por debajo de pH neutral, con puntos medios de pH 6.4 y pH 5.5, respectivamente (Fig. 1), lo cual coincide con la mayor basicidad de la citosina metilada en comparación con ese grupo sin modificación. En la situación de ADN en cadenas sencillas cortas, la protonación de los grupos púricos de interés ocurre mayormente en el ambiente moderadamente ácido, de forma similar a los valores reportados previamente (González-Olvera, 2018). En la situación de doble cadena, los duplexes de los oligómeros Oligo 1 y Oligo 2 muestran la parte final de una transición decreciente notable a pH neutral, la cual puede ser atribuida a la protonación de los residuos heterocíclicos de interés (Fig. 1**(b)**). El sentido opuesto de esa transición, la cual generalmente ocurre de manera creciente, como se aprecia después de pH 5.0 en esas mismas curvas, sugiere que el protón adquirido reside en una posición diferente de N^3 en los grupos púricos. La titulación del dúplex formado por los 16-meros d-GTATTAATTATTTATG (Oligo 1 u Oligo 2 sin base central de interés) y d-CATAAATAATTAATAC (cadena complementaria al 16-mero anterior) muestra cambios menores a medida que la solución se acidifica, indicando que las transiciones de los otros duplexes se atribuyen a la protonación de las bases centrales de interés (Fig. 1**(b)**).

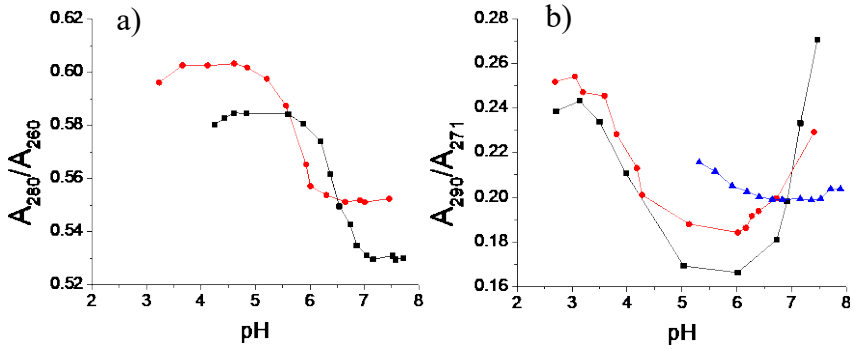


Fig.1. Curvas de titulación UV para los oligonucleótidos ensayados, a 15°C y 0.05 M de NaCl. **(a)** oligonucleótidos en cadena sencilla. Cuadros negros: d-GTATTAAT^{Me}CTATTTATG y círculos rojos: d-GTATTAATCTATTTATG. **(b)** Oligonucleótidos en duplex. Cuadros negros: d-GTATTAAT^{Me}CTATTTATG:d-CATAAATAGATTAATAC; círculos rojos: d-GTATTAATCTATTTATG:d-CATAAATAGATTAATAC; y triángulos azules: d-GTATTAATTATTTATG: d-CATAAATAATTAATAC.

Para el monitoreo de la protonación de las nucleobases de interés por RMN ^{1}H, el tamaño de los oligómeros modelo fue reducido a diez nucleótidos, debido a la posibilidad de traslape de señales en los espectros resultantes que pudiera hacer más difícil el seguimiento de las señales en las titulaciones. Las secuencias seleccionadas fueron los decámeros d-AAT^{Me}CTAGATT (Oligo 3) y d-AATCTAGATT (Oligo 4), junto con la cadena complementaria ambos, a saber d-TTAGATCTAA (Oligo 5). Antes de iniciar con las titulaciones potenciométricas mediante esta técnica espectroscópica, la asignación de las resonancias a los grupos base que conforman los oligonucleótidos modelo fue llevada a cabo mediante la interpretación de los espectros bidimensionales registrados para el análisis de las muestras por la espectroscopia nuclear de efecto Overhauser (NOESY, por sus siglas en inglés *Nuclear Overhauser Espectroscopy*); un ejemplo de los espectros y las correspondientes asignaciones para el Oligo 3 se presenta en la Fig. 2. Para verificar estas asignaciones se utilizaron los espectros de protón unidimensionales para los contextos de hebra sencilla y doble cadena (datos no mostrados), ya que algunas de las nucleobases muestran cambios en los desplazamientos químicos al cambiar de una estructura a otra.

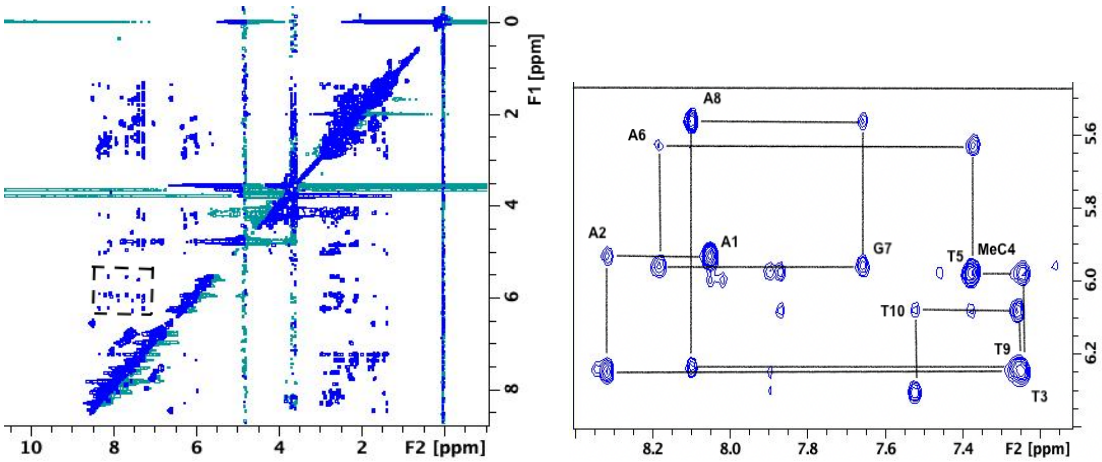


Fig. 2. Espectro NOESY en el cuadrante que correlaciona los protones H/H1' para el oligómero 5'-$dA_1A_2T_3{}^{Me}C_4T_5A_6G_7A_8T_9T_{10}$-3', a 25 °C, 0.05 M de NaCl y pH 7.56. (izquierda). En el panel izquierdo se muestra la sección del recuadro con líneas punteadas del espectro NOESY, junto con la asignación de las resonancias correspondientes (Tomados de *Supplementary Material*, González-Olvera et al., 2022) .

La señal producida por el protón seudoaromático H6 de los grupos citosina y 5-metilcitosina en los decámeros de cadena sencilla ensayados fue la más clara para monitorear la protonación de ambas nucleobases, a medida que el pH de la solución se movía hacia el regimen ácido (Fig. 3**(a)**). Ambas transiciones de ionización son claras y se encuentran cerca de pH neutral, de manera similar al comportamiento observado en el caso del 17-mero titulado por espectrofotometría UV (Fig. 1**(a)**). Las variaciones menores que se presentan en los puntos medios de los procesos de protonación pudieran deberse a la diferencia de concentración del ADN y tamaño de los modelos ensayados que se utilizaron en ambas técnicas de análisis.

En la situación de doble hebra, para los oligonucleótidos Oligo 3 y Oligo 4, el protón H8 del grupo guanina fue utilizado para seguir la transición de protonación, mientras que el protón H2 de la adenina fue empleado para el Oligo 5 (Fig. 3**(b)**-**(d)**). En este caso, las curvas de titulación no pudieron ser incluidas en una sola gráfica debido a la diferencia marcada entre los valores de los desplazamientos químicos correspondientes a cada dúplex, así como a la extensión del intervalo donde sucede la transición de protonación de las nucleobases. En la Fig. 3(b) se muestra el perfil de titulación para el dúplex d-AAT^{Me}CTAGATT:d-TTAGATCTAA, en el cual se observa que la transición inicia a valores de pH por arriba de 7.0, y un comportamiento similar se aprecia también para el modelo d-AATCTAGATT:d-TTAGATCTAA (Fig. 3**(c)**), que contiene la base de interés sin metilar. Estos resultados indican que una proporción considerable de grupos base 5-metilcitosina y citosina se encuentran protonizados en la neutralidad. Como un control de comparación se ensayo el dúplex del octámero autocomplementario d-AATTAATT:d-TTAATTAA, en el cual se observa una transición en el ambiente moderadamente ácido, atribuible a la protonación de residuos de adenina. Esta última transición era de esperarse debido a que los grupos adenina tienen un caracter menos básico que los de citosina o 5-metilcitosina (González-Olvera et al., 2018).

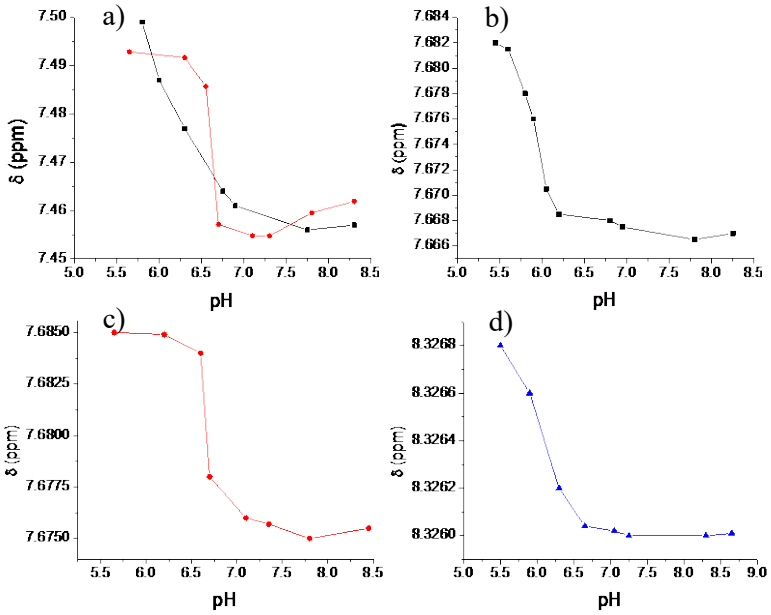


Fig. 3. Curvas de titulación monitoreadas por RMN ^{1}H para: **(a)** d-AAT^{Me}CTAGATT y d-AATCTAGATT, en cadena sencilla y solución acuosa; **(b)** d-AAT^{Me}CTAGATT:d-TTAGATCTAA; **(c)** d-AAT^{Me}CTAGATT:d-TTAGATCTAA; y **(d)** d-AATTAATT:d-TTAATTAA, en solución acuosa, a 20 °C y 0.1 M de NaCl. Las titulaciones se llevaron a acabo a 25 °C y 0.05 M de NaCl, con excepción del dúplex en **(d)**: 0.15 M de NaCl y 3 °C.

CONCLUSIONES

Modelos cortos de ADN en cadena sencilla y doble hélice fueron titulados en medios cercanos a la neutralidad, utilizando las técnicas de absorción UV y RMN ^{1}H, con el objetivo de estudiar la protonación de grupos base citosina y 5-metilcitosina. A pesar de las diferencias en cuanto concentración, por un factor de 50, y tamaño de los oligonuleótidos analito se observó que las transiciones de protonación de los grupos base de interés ocurren, en una parte importante, en valores de cercanos a 7.0. En estudios anteriores se pudo determinar que los pares de base internucleotídicos C:G y ^{Me}C:G, en un ambiente acuoso y baja fuerza iónica, no se rompen a pesar de que una de las bases se encuentra con una carga local positiva en la posición O^2 del heterociclo, generada por los procesos de protonación correspondientes (González-Olvera et al., 2022). Aunque los modelos de ADN de doble hélice aquí empleados son relativamente cortos para representar lo que sucede realmente en el contexto biológico, esta primera aproximación sugiere la presencia de bases protonizadas en el ADN que pudiera tener implicaciones en la interacción de este biopolímero con otras moléculas, tales como las proteínas. Consecuentemente, se requiere un trabajo posterior que estudie modelos de mayor tamaño y con secuencias genómicas, por ejemplo tramos de ADN con alto contenido de pares de bases C:G y/o ^{Me}C:G para contextualizar estos resultados en el entorno biológico.

REFERENCIAS

1. Dasari, S., y Mallik, B. S. (2018). Association of nucleobases in hydrated ionic liquid from biased molecular dynamics simulations. *The Journal of Physical Chemistry B*, 122, 9635–9645. https://doi.org/10.1021/acs.jpcb.8b05778.

2. González-Olvera, J. C., Durec, M., Marek, R., Fiala, R., Morales-García, M. J., González-Jasso, E., y Pless, R. C. (2018). Protonation of Nucleobases in Single- and Double-Stranded DNA. *ChemBioChem*, 19, 2088–2098. https://doi.org/10.1002/cbic.201800310.
3. González-Olvera, J. C., Fiala, R., y Pless, R. C. (2022). Protonation of Guanine:5-Methylcytosine and Guanine:Cytosine Base Pairs in Duplex Oligodeoxyribonucleotides. *ChemistrySelect*, 7, Article e202200835 https://doi.org/10.1002/slct.202200835.
4. Nikolova, E. N., Kim, E., Wise, A. A., O'Brien, P. J., Andricioaei, I., y Al Hashimi, H. M. (2011). Transient Hoogsteen Base Pairs in Canonical Duplex DNA. *Nature*, 470, 498–502. https://doi.org/10.1038/nature09775.
5. Nissen, P., Hansen, J., Ban, N., Moore, P. B., y Steitz, T. A. (2000). The structural basis of ribosome activity in peptide bond synthesis. *Science*, 289, 920–930. https://doi.org/10.1126/science.289.5481.920.
6. Muth, G. W., Ortoleva-Donnelly, L., y Strobel, S. A. (2000). A Single Adenosine with a Neutral pK_a in the Ribosomal Peptidyl Transferase Center. *Science*, 289, 947–950. https://doi.org/10.1126/science.289.5481.947.
7. Rangadurai, A., Kremser, J., Shi, H., Kreutz, C., Al-Hashimi, H. M. (2019). Direct evidence for (G)O6···H_2-N4(C)$^+$ hydrogen bonding in transient G(*syn*)-C$^+$ and G(*syn*)-m^{5}C$^+$ Hoogsteen base pairs in duplex DNA from cytosine amino nitrogen off-resonance $R_{1\rho}$ relaxation dispersion measurements. *Journal of Magnetic Resonance*, 308:106589. https://doi.org/10.1016/j.jmr.2019.106589.
8. Sorokin, V.A., Gladchenko, G. O., y Valeev, V. A. (1986). DNA protonation at low ionic strength of solution. *Die Makromolekulare Chemie*, 187, 1053–1063. https://doi.org/10.1002/macp.1986.021870502.
9. Wright, E. P., Huppert, J. L., y Waller, Z. A. E. (2017). Identification of multiple genomic DNA sequences which form i-motif structures at neutral pH. *Nucleic Acids Research*, 45, 2951—2959. https://doi.org/10.1093/nar/gkx090.

CISQM-BIOQ-PO03

Un análisis transcriptómico y proteómico revelan nuevas toxinas en el coral de fuego *Millepora alcicornis*

Norma Olguín-López[1,2]*, Víctor Hugo Hérnández-Elizárraga[1], Jesús Eduardo Vega-Tamayo[1], César Ibarra-Alvarado[3], Alejandra Rojas-Molina[3]*
[1]Posgrado en Ciencias Químico-Biológicas, Facultad de Química, Universidad Autónoma de Querétaro, Cerro de las Campanas S/N, C.P. 76010 Querétaro, Qro., México
[2]División Química y Energías Renovables. Universidad Tecnológica de San Juan del Río. Av La Palma No 125 Vista Hermosa, 76800 San Juan del Río, Qro.
[3]Laboratorio de Investigación Química y Farmacológica de Productos Naturales, Facultad de Química, Universidad Autónoma de Querétaro, Cerro de las Campanas S/N, C.P. 76010 Querétaro, Qro., México.
normitaolguin@gmail.com

RESUMEN

Las especies de *Millepora* o "corales de fuego" infligen una dolorosa reacción punzante en los humanos cuando se tocan. Aunque se han caracterizado cientos de toxinas orgánicas y polipeptídicas de anémonas de mar y medusas, existen pocos estudios de la diversidad de toxinas sintetizadas por los corales de fuego. En el presente estudio, se realizó un análisis transcriptómico de *Millepora alcicornis*, en el cual, se identificaron varias proteínas que muestran una secuencia de aminoácidos similar a toxinas. Además, mediante zimografía en gel, se demostró que el proteoma soluble de los nematocistos de este organismo induce efectos hemolíticos, proteolíticos y de fosfolipasa A2. La compleja variedad de toxinas que se identificaron en *M. alcicornis*, algunas de las cuales se reportan por primera vez en "corales de fuego", brindan una nueva visión de la riqueza estructural de las toxinas de cnidarias y su distribución entre especies.

REFERENCIAS

1. Ambrosino, L., Tangherlini, M., Colantuono, C., Esposito, A., Sangiovanni, M., Miralto, M., Sansone, C., & Chiusano, M. L. (2019). Bioinformatics for Marine Products: An Overview of Resources, Bottlenecks, and Perspectives. Marine Drugs, 17(10), Article 10. https://doi.org/10.3390/md17100576.
2. Anthony, K. R. N. (2016). Coral Reefs Under Climate Change and Ocean Acidification: Challenges and Opportunities for Management and Policy. Annual Review of Environment and Resources, 41(1), 59-81. https://doi.org/10.1146/annurev-environ-110615-085610.
3. Balasubramanian, P. G., Beckmann, A., Warnken, U., Schnölzer, M., Schüler, A., Bornberg-Bauer, E., Holstein, T. W., & Özbek, S. (2012). Proteome of Hydra Nematocyst. Journal of Biological Chemistry, 287(13), 9672-9681. https://doi.org/10.1074/jbc.M111.328203.
4. Banerjee, P., Mandhare, A., & Bagalkote, V. (2022). Marine natural products as source of new drugs: An updated patent review (July 2018-July 2021). Expert opinion on therapeutic patents, 1-47.
5. Barbier, E. B., Hacker, S. D., Kennedy, C., Koch, E. W., Stier, A. C., & Silliman, B. R. (2011). The value of estuarine and coastal ecosystem services. Ecological monographs, 81(2), 169-193.
6. Brandl, S. J., Rasher, D. B., Côté, I. M., Casey, J. M., Darling, E. S., Lefcheck, J. S., & Duffy, J. E. (2019). Coral reef ecosystem functioning: Eight core processes and the role of biodiversity. Frontiers in Ecology and the Environment, 17(8), 445-454.
7. D'Ambra, I., & Lauritano, C. (2020). A Review of Toxins from Cnidaria. Marine Drugs, 18(10), Article 10. https://doi.org/10.3390/md18100507.

8. García-Arredondo, A., Rojas-Molina, A., Ibarra-Alvarado, C., Lazcano-Pérez, F., Arreguín-Espinosa, R., & Sánchez-Rodríguez, J. (2016). Composition and biological activities of the aqueous extracts of three scleractinian corals from the Mexican Caribbean: Pseudodiploria strigosa, Porites astreoides and Siderastrea siderea. Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases, 22, 32. https://doi.org/10.1186/s40409-016-0087-2.
9. Hernández-Matehuala, R., Rojas-Molina, A., Vuelvas-Solórzano, A. A., Garcia-Arredondo, A., Alvarado, C. I., Olguín-López, N., & Aguilar, M. (2015). Cytolytic and systemic toxic effects induced by the aqueous extract of the fire coral Millepora alcicornis collected in the Mexican Caribbean and detection of two types of cytolisins. Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases, 21(1), 1.
10. Jaspars, M., Pascale, D. D., Andersen, J. H., Reyes, F., Crawford, A. D., & Ianora, A. (2016). The marine biodiscovery pipeline and ocean medicines of tomorrow. Journal of the Marine Biological Association of the United Kingdom, 96(1), 151-158. https://doi.org/10.1017/S0025315415002106.
11. Jouiaei, M., Yanagihara, A. A., Madio, B., Nevalainen, T. J., Alewood, P. F., & Fry, B. G. (2015). Ancient venom systems: A review on cnidaria toxins. Toxins, 7(6), 2251-2271.
12. Laguionie-Marchais, C., Allcock, A. L., Baker, B. J., Conneely, E.-A., Dietrick, S. G., Kearns, F., McKeever, K., Young, R. M., Sierra, C. A., & Soldatou, S. (2022). Not Drug-like, but Like Drugs: Cnidaria Natural Products. Marine drugs, 20(1), 42.
13. Li, T., Ding, T., & Li, J. (2017). Medicinal Purposes: Bioactive Metabolites from Marine-derived Organisms. Mini Reviews in Medicinal Chemistry. https://doi.org/10.2174/1389557517666170927113143.
14. Morabito, R., Condello, S., Currò, M., Marino, A., Ientile, R., & La Spada, G. (2012). Oxidative stress induced by crude venom from the jellyfish Pelagia noctiluca in neuronal-like differentiated SH-SY5Y cells. Toxicology in Vitro, 26(5), 694-699.
15. Newman, D. J., & Cragg, G. M. (2014). Marine-sourced anti-cancer and cancer pain control agents in clinical and late preclinical development. Marine drugs, 12(1), 255-278.
16. Olguín-López, N., Hérnandez-Elizárraga, V. H., Hernández-Matehuala, R., Cruz-Hernández, A., Guevara-González, R., Caballero-Pérez, J., Ibarra-Alvarado, C., & Rojas-Molina, A. (2019). Impact of El Niño-Southern Oscillation 2015-2016 on the soluble proteomic profile and cytolytic activity of Millepora alcicornis ("fire coral") from the Mexican Caribbean. PeerJ, 7, e6593. https://doi.org/10.7717/peerj.6593.
17. Özbek, S., Balasubramanian, P. G., & Holstein, T. W. (2009). Cnidocyst structure and the biomechanics of discharge. Toxicon, 54(8), 1038-1045.
18. Papon, N., Copp, B. R., & Courdavault, V. (2022). Marine drugs: Biology, pipelines, current and future prospects for production. Biotechnology advances, 54, 107871.
19. Rojas-Molina, A., García-Arredondo, A., Ibarra-Alvarado, C., & Bah, M. (2012). Millepora ("fire corals ") species: Toxinological studies until 2011. Advances in environmental research, 26, 133-148.
20. Ruiz-Ramos, D. V., Weil, E., & Schizas, N. V. (2014). Morphological and genetic evaluation of the hydrocoral Millepora species complex in the Caribbean. Zoological Studies, 53(1), 4.
21. Santhanam, R. (2020). Venomology of Marine Cnidarians. En R. Santhanam (Ed.), Biology and Ecology of Venomous Marine Cnidarians (pp. 287-320). Springer. https://doi.org/10.1007/978-981-15-1603-0_7.
22. Singh, V. K., Singh, J., & Saini, M. K. (2022). CORAL REEFS: A BRIEF REVIEW. Journal Punjab Academy of Sciences, 22(2), 32-39.

SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO, A.C.
"La química nos une"

UASLP
Universidad Autónoma de San Luis Potosí

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

CONAHCYT
CONSEJO NACIONAL DE HUMANIDADES CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS

Congreso Internacional de la
Sociedad Química de México 2023
Del 2 al 6 de octubre del 2023
"La Química: de México para el Mundo"

BTEC
Biotecnología

CENTENARIO DE LA AUTONOMÍA 2023

www.sqm.org.mx | congresos@sqm.org.mx

"La química nos une"

145 ANIVERSARIO FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

CISQM-BTEC-CE01

Evaluación de la actividad enzimática extracelular de bacterias aisladas de un cenote de la península de Yucatán mediante ensayos en placa de agar

Daniel Evangelista Hernández, Alejandra Prieto-Davó, Julian L. Wissner, Wendy Escobedo-Hinojosa
Unidad de Química en Sisal, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Puerto de abrigo s/n, 97356 Sisal, Yucatán, México.
318519393@quimica.unam.mx; wendyitzeleh@gmail.com

RESUMEN

Se han descubierto varios microorganismos que habitan las profundidades de los cenotes, específicamente en un cenote costero abierto ubicado dentro de la Reserva Estatal El Palmar en Yucatán, México. Se realizó un estudio de bioprospección para evaluar la actividad enzimática que estos microorganismos tienen para degradar sustratos importantes en su alimentación y supervivencia. También se busca utilizar las enzimas de bacterias marinas para encontrar aplicaciones industriales como biorremediación en el futuro. El objetivo de este estudio es realizar una base de datos agrupando cuatro cepas bacterianas marinas y compararlas entre sí con el fin de observar su actividad enzimática. La actividad de la amilasa, celulasa, quitinasa, gelatinasa, proteasa y lipasa se determinó en diferentes medios selectivos con un determinado sustrato. Esto permite distinguir el halo de degradación de cada una de las cepas recolectadas; asimismo, se puede notar que variando las condiciones operacionales como temperatura, salinidad y composición del medio se puede favorecer o afectar la actividad enzimática que la cepa bacteriana misma posee.

INTRODUCCIÓN

La búsqueda de nuevas especies de microorganismos ha sido esencial en la producción de antibióticos, anticancerígenos, fármacos, entre otros. Las industrias basadas en enzimas están ganando importancia sobre las industrias basadas en procedimientos químicos debido a la seguridad del proceso, el bajo costo de refinación, el alto rendimiento, el control eficiente del proceso y la naturaleza amigable. (Ejaz et al., 2021) Explorar los ambientes marinos ha sido una opción debido a que aún se desconoce en gran medida la biodiversidad marina de nuestro planeta, por lo que una opción viable son los cenotes de la península de Yucatán, esto debido a que no han sido explorados y se mantienen intactos de la actividad humana. Los cenotes pueden albergar una gran biodiversidad al tener condiciones distintas como la salinidad, la temperatura, el contenido de minerales, la presión o la iluminación lo que influye sustancialmente en las diferencias entre las enzimas sintetizadas por los microorganismos marinos y terrestres. (González et al., 2020) En la actualidad el estudio de microorganismos marinos es nuevo y posee información limitada, por lo que investigaciones en torno a ellos es de gran relevancia. Una tarea importante ha sido la identificación y aplicación de microorganismos marinos con actividad enzimática del tipo amilasa, celulasa, quitinasa, gelatinasa, proteasa y lipasa.

La α-amilasa es muy predominante en el género *Bacillus* donde tiene un potencial en varios procesos industriales como en las áreas alimentaria, de fermentación, textil y papelera. Algunas características deseadas de la mayoría de las enzimas industriales son la termoestabilidad encontrada en organismos termófilos y las enzimas producidas por microorganismos halófilos al tener actividad óptima a altas salinidades para procesos industriales severos donde las soluciones salinas concentradas utilizadas inhibirían muchas conversiones enzimáticas. (De Souza & Magalhães, 2010) Las celulasas son más estables a altas temperaturas que otras enzimas que degradan la pared celular de las plantas, lo que las convierte en una mejor opción para aplicaciones industriales. La

celulasa bacteriana ofrece muchas ventajas como transferencia de masa facilitada, mayor actividad específica y más estabilidad. Las bacterias celulolíticas termotolerantes o termófilas más estudiadas son *Clostridium* spp., *Cellulomonas* spp., *Bacillus* spp. y *Acetivibrio cellulolyticus*. (Ejaz et al., 2021).

Las quitinasas son enzimas que pueden descomponer a la quitina en moléculas monoméricas y se utilizan en los sectores agroindustriales, la gestión de desechos marinos y el biocontrol de hongos patógenos e insectos dañinos. Las bacterias marinas también son una fuente importante de quitinasas y juegan un papel importante en el reciclaje de quitina en el medio acuático; estos incluyen, en particular, *Bacillus*, *Vibrio*, *Streptomyces*, *Actinomyces* y *Achromobacter*. También son las encargadas de producir las quitinasas extremófilas que pueden soportar condiciones extremas como altas concentraciones de sal, pH y temperaturas extremas, lo que las convierte en candidatas adecuadas para varios procesos industriales. (Poria et al., 2021)

Las enzimas lipolíticas microbianas catalizan la hidrólisis de sustratos de triacilglicerol de cadena larga, y son atractivas por su bajo costo de producción y facilidad en su manipulación. De igual manera tienen diversas aplicaciones en industrias como detergentes, combustibles, alimentos, panificación, pulpa, papel, grasas, aceites, síntesis orgánica, cuero y aplicación ambiental. Algunas especies microbianas reportadas para producir estas enzimas incluyen *Bacillus* sp., *Pseudomonas* sp., *Burkholderia* sp., y *Saccharomyces cerevisiae*. (Ramnath et al., 2017)

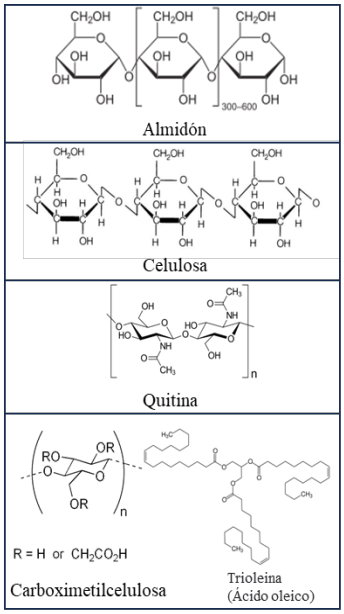


Fig. 1. Estructuras químicas de los sustratos en los ensayos de actividad enzimática.

MATERIALES Y MÉTODOS

Recolección e identificación de las cepas bacterianas marinas

En el 2021, las muestras se recolectaron del sedimento mediante buceo desde un cenote costero abierto, ubicado dentro de la Reserva Estatal El Palmar en Yucatán, México. Para el aislamiento de las cepas bacterianas se realizaron extendidos de las diluciones seriadas de las muestras en medio marino (A1m) y se incubaron durante 1-2 semanas. Por último, se subcultivaron colonias individuales hasta que se obtuvieron cultivos axénicos. La asignación taxonómica de las cepas bacterianas fue mediante el gen ADNr 16S mediante el kit Quick-DNA Fungal/Bacterial Microprep (Zymo Research, Irvine, EE. UU.) siguiendo las instrucciones del fabricante. (Vesty et al., 2017)

Detección de enzimas hidrolíticas e hidrolasas extracelulares

Para la detección cualitativa de enzimas extracelulares, los ensayos se realizaron en placas de agar utilizando una técnica de punto de gota e incubación a 27 °C y 37 °C durante 5 a 6 días. Las cepas utilizadas se obtuvieron de alícuotas criopreservadas. Las cepas utilizadas fueron: (374) *Bacillus cereus,* (375) *Bacillus pumilus*, (378) *Streptomyces ansochromogenes* y (420) *Solibacillus isronensis*. Se sembró una alícuota (5 µl) de cultivo de cada cepa en los medios apropiados. Todos los experimentos se realizaron por duplicado y se realizaron de acuerdo con los protocolos estándar que se describen a continuación. Los resultados se expresaron cualitativamente como niveles de actividades enzimáticas (NAE) que presentan los microorganismos aislados (actividad alta, actividad media, actividad baja y ninguna actividad) utilizando la fórmula NAE = diámetro de la zona de aclaramiento/diámetro de la colonia del microorganismo en milímetros. (González et al., 2020)

Actividad amilasa

La actividad amilasa se determinó en medio marino (A1m) que contenía (g/L): almidón soluble, 10; peptona, 2; extracto de levadura, 4; agar, 16; el agua utilizada fue destilada (1 duplicado) y agua marina previamente filtrada (1 duplicado). La hidrólisis del almidón se detectó inundando las placas con solución de yoduro de potasio y yodo (solución de yodo de Lugol). La zona clara alrededor de la colonia indica hidrólisis del almidón.

Actividad celulasa

La actividad de la celulasa se realizó en un medio a base de carboximetilcelulosa (CMC), que contenía (g/L): carboximetilcelulosa (CMC), 5; $NaNO_3$, 2; K_2HPO_4, 1; $MgSO_4$, 0.5; KCl, 0.5; peptona, 0.2; agar, 18; el agua utilizada fue destilada, o bien agua marina previamente filtrada. El halo claro alrededor de las colonias indica la actividad de la celulasa. (González et al., 2020)

Actividad quitinasa

La actividad de quitinasa se observó en medio quitina hidrosoluble que contenía (g/L): quitina soluble, 100; peptona, 0.2; extracto de levadura, 0.4; agar, 16; el agua utilizada fue destilada, o bien agua marina previamente filtrada. La zona clara alrededor de la colonia indica la actividad de la quitinasa. (Kawase et al., 2004)

Actividad gelatinasa

El ensayo de hidrólisis de gelatina se realizó en agar a base de gelatina, que contenía (g/L): gelatina, 12; extracto de levadura, 1; peptona, 4; agar, 18; el agua utilizada fue destilada, o bien agua marina previamente filtrada. La hidrólisis de la gelatina se detectó mediante un revelado con solución de $(NH_4)_2SO_4$ saturada (20 g de $(NH_4)_2SO_4$ y 50 mL de H_2O). La zona clara alrededor de la colonia indica hidrólisis de la gelatina. (González et al., 2020)

Actividad proteasa

La actividad proteolítica de las cepas se ensayó en placas de leche desnatada, que contenían (g/L): leche desnatada, 10; extracto de levadura, 1; agar, 20; el agua utilizada fue destilada, o bien agua marina previamente filtrada. Las zonas claras alrededor del crecimiento indica actividad de la proteasa. (Menasria et al., 2018)

Actividad lipasa

La actividad de la lipasa se determinó en placas de aceite de oliva, que contenían (g/L): Aceite de oliva, 10 mL; rojo de fenol, 0.1; $CaCl_2$, 1; agar, 16; el agua utilizada fue destilada, o bien agua marina previamente filtrada. Es muy importante calibrar el pH del medio 7.4 ± 0.05 con soluciones de HCl o NaOH. Las zonas claras alrededor del crecimiento indica actividad de la lipasa. (Ramnath et al., 2017)

Fig. 2. Metodología empleada en los ensayos de actividad enzimática de las cepas bacterianas marinas.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Las bacterias marinas producen enzimas activas de gran interés, las cuatro cepas bacterianas utilizadas mostraron la presencia de una enorme diversidad de enzimas extracelulares. La gelatinasa, quitinasa y proteasa son las enzimas que todas las cepas bacterianas presentan. En el caso de *Bacillus pumilus,* la cepa no presenta actividad tanto de amilasa o lipasa en agua destilada y marina. La cepa de *Solibacillus isronensis* no presenta actividad celulasa en agua marina al no haber halo de degradación alrededor de la colonia.

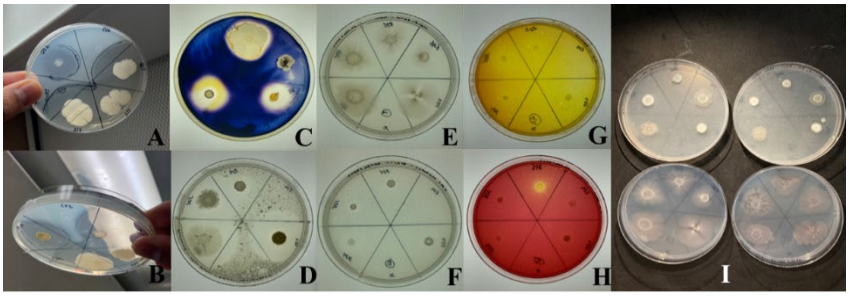


Fig. 3. Colonias de cepas bacterianas marinas cultivadas en placas de agar representativas donde se evaluaron las actividades enzimáticas mediante la zona de aclaramiento que muestra hidrólisis y crecimiento del cultivo. **(A)** Cepas marinas cultivadas en placa agar para determinar la actividad de la gelatinasa en agua dulce. **(B)** Cepas marinas cultivadas en placa agar para determinar la actividad de la gelatinasa en agua marina. **(C)** Cepas marinas cultivadas en placa agar para determinar la actividad de la amilasa en agua marina. **(D)** Cepas marinas cultivadas en placa agar para determinar la actividad de la proteasa en agua marina. **(E)** Cepas marinas cultivadas en placa agar para determinar la actividad de la quitinasa en agua dulce. **(F)** Cepas marinas cultivadas en placa agar para determinar la actividad de la celulasa en agua marina. **(G)** Cepas marinas cultivadas en placa agar para determinar la actividad de la lipasa en agua dulce. **(H)** Cepas marinas cultivadas en placa agar para determinar la actividad de la lipasa en agua marina. **(I)** Influencia de la salinidad del medio en el crecimiento de cepas marinas.

Se observó durante los ensayos la influencia del agua dulce y del agua salada en las cepas bacterianas. El agua salada limita la presencia de microorganismos intrusos y contaminación a comparación del agua destilada donde es más fácil el crecimiento de microorganismos no deseados, de igual manera, en presencia de agua dulce el fenotipo de las cepas bacterianas cambia al presentar un aumento de tamaño y forma respecto en el crecimiento en agua marina.

Tabla 1. Niveles de actividad enzimática de las cepas marinas respecto a la salinidad del agua y temperatura de incubación.

Enzima	Amilasa				Celulasa		Quitinasa				Gelatinasa				Proteasa				Lipasa	
Cepa	Agua Marina		Agua Destilada		Agua Marina		Agua Marina		Agua Destilada		Agua Marina		Agua Destilada		Agua Marina		Agua Destilada		Agua Marina	
	27°C	37°C	27°C	37°C	27°C	37°C	27°C	37°C	27°C	37°C	27°C	37°C	27°C	37°C	27°C	37°C	27°C	37°C	27°C	37°C
374																				
375																				
378																				
420																				

	Ninguna Actividad
	Actividad Baja
	Actividad Media
	Actividad Alta

En el estudio se descartó el ensayo de celulasa en agua dulce debido que no se puede visualizar el halo de degradación al no estar presente la salinidad que permite visualizarlo. Lo mismo sucedió con el medio lipasa en agua dulce puesto que necesita la sal marina para distinguir el vire de pH de rojo a amarillo.

Con base en la tabla 1, se compararon varios aspectos en los ensayos. En el ensayo de amilasa no hubo variación de la actividad enzimática por la salinidad o la temperatura. Lo mismo sucedió en el ensayo de actividad lipasa y celulasa. Las cepas de *Streptomyces ansochromogenes* y *Solibacillus isronensis* presentaron la mayor actividad amilasa de las cuatro cepas analizadas, mientras que la cepa de *Bacillus cereus* tuvo la mayor actividad celulasa.

Streptomyces ansochromogenes tuvo una mejor actividad quitinasa en agua marina a 27 °C. *Bacillus pumilus* presentó actividad más alta en condiciones de salinidad a 37 °C respecto a 27°C. *Streptomyces ansochromogenes* mostró alta actividad gelatinasa en agua marina, a diferencia que en agua destilada, mientras que *Solibacillus isronensis* mantuvo su actividad enzimática en todas las condiciones de los ensayos de gelatinasa.

En el ensayo de proteasa el uso de agua destilada disminuye la actividad de la enzima en las cepas marinas, excepto en *Streptomyces ansochromogenes* que mantiene la misma actividad en todas las condiciones. *Solibacillus isronensis* presenta alta actividad a 37 °C en agua marina respecto a 27°C. En la actividad lipasa la temperatura no afecta la actividad de la enzima.

CONCLUSIONES

La bioprospección de microorganismos marinos en cenotes permitirá conocer las condiciones de mayor actividad de enzimas extracelulares de las cepas marinas en los cenotes de Yucatán. Esto con el objetivo de aplicar estas cepas en la industria como alternativas verdes o en la biorremediación del ecosistema marinos para degradar moléculas más complejas, como por ejemplo para enfrentar la problemática de los arribazones del alga parda conocida como sargazo.

REFERENCIAS

1. Ejaz, U., Sohail, M., & Ghanemi, A. (2021). Cellulases: from bioactivity to a variety of industrial applications. Biomimetics, 6(3), 44. https://doi.org/10.3390/biomimetics6030044.
2. González, V. V., Vargas-Straube, M. J., Beys-Da-Silva, W. O., Santi, L., Valencia, P., Beltrametti, F., & Cámara, B. (2020). Enzyme bioprospection of Marine-Derived actinobacteria from the Chilean Coast and new insight in the mechanism of keratin degradation in streptomyces SP. G11C. Marine Drugs, 18(11), 537. https://doi.org/10.3390/md18110537.
3. De Souza, P., & Magalhães, P. O. (2010). Application of microbial A-amylase in industry - a review. Brazilian Journal of Microbiology, 41(4), 850-861. https://doi.org/10.1590/s1517-83822010000400004.
4. Menasria, T., Aguilera, M., Hocine, H., Benammar, L., Ayachi, A., Bachir, A. S., Dekak, A., & Monteoliva-Sánchez, M. (2018). Diversity and bioprospecting of extremely halophilic archaea isolated from Algerian arid and semi-arid Wetland ecosystems for halophilic-active hydrolytic enzymes. Microbiological Research, 207, 289-298. https://doi.org/10.1016/j.micres.2017.12.011.

5. Kawase, T., Saito, A., Sato, T., Kanai, R., Fujii, T., Nikaidou, N., Miyashita, K., & Watanabe, T. (2004). Distribution and phylogenetic analysis of family 19 chitinases in Actinobacteria. Applied and Environmental Microbiology, 70(2), 1135-1144. https://doi.org/10.1128/aem.70.2.1135-1144.2004.
6. Poria, V., Rana, A., Kumari, A., Grewal, J., Pranaw, K., & Singh, S. (2021). Current Perspectives on Chitinolytic Enzymes and their Agro-Industrial Applications. Biology, 10(12), 1319. https://doi.org/10.3390/biology10121319.
7. Ramnath, L., Sithole, B. B., & Govinden, R. (2017). Identification of lipolytic enzymes isolated from bacteria indigenous to eucalyptus wood species for application in the pulping industry. Biotechnology Reports, 15, 114-124. https://doi.org/10.1016/j.btre.2017.07.004.
8. Vesty, A., Biswas, K., Taylor, M. W., Gear, K., & Douglas, R. (2017). Evaluating the impact of DNA extraction method on the representation of human oral bacterial and fungal communities. PLOS ONE, 12(1), e0169877. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169877.

CISQM-BTEC-CP01

Desarrollo y caracterización de una nanoemulsión para encapsulación de acetogeninas

Rubén R. Córdova Espíritu[1], Gabriel Luna Bárcenas[2], Diego A. Bravo Alfaro[2], Hugo S. García[3], Francisco Villaseñor Ortega[1]

[1]Departamento de Ingeniería Bioquímica, Tecnológico Nacional de México en Celaya, Antonio García Cubas #600 esq. Av. Tecnológico, Celaya, Guanajuato, C.P. 38010, México.

[2]Departamento de nanomateriales, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, libramiento norponiente #2000 fracc. Real de Juriquilla, Santiago de Querétaro, Querétaro, C.P. 76230, México.

[3]Unidad de Investigación y Desarrollo de Alimentos, Tecnológico Nacional de México/Instituto Tecnológico de Veracruz, M.A. de Quevedo #2779, Col. Formando Hogar, Veracruz, Veracruz, C.P. 91897, México.

d2103017@itcelaya.edu.mx

RESUMEN

Las soluciones alternativas a la medicina para tratar y/o curar enfermedades como el cáncer se han vuelto un tema de búsqueda constante en diversas investigaciones en los últimos años, siendo los compuestos fitoquímicos una de estas alternativas de mayor interés. Los compuestos bioactivos que se han caracterizado por tener actividad citotóxica son las denominadas acetogeninas, las cuales se han encontrado en frutos, cáscara, hojas y semillas de la guanábana (*Annona muricata*).
Actualmente existen métodos convencionales para el tratamiento de cáncer que son muy agresivos, generando efectos secundarios en las personas que afectan significativamente su calidad de vida; actualmente las acetogeninas producidas por *A. muricata* son un tema de estudio de gran interés en el campo de la medicina y de la investigación de terapias alternativas, en específico contra el cáncer. Para la aplicación de los métodos convencionales para el tratamiento contra el cáncer, han surgido diversas estrategias, una de ellas mediante el uso de nanoacarreadores, los cuales son parte del denominado sistema de liberación controlada, de los cuales existen algunos estudios donde se demuestra su efectiva liberación a escala micro y nano, otorgando la posibilidad de un tratamiento eficaz contra el cáncer y brindar una mejor biodisponibilidad durante el tratamiento en base a la disminución de los efectos secundarios que son causados normalmente por los tratamientos convencionales, posibilitando mejor calidad de vida durante el tratamiento.
Se han obtenido nanoemulsiones con acetogeninas encapsuladas, por medio de metodologías de baja energía; los estudios de caracterización mediante dispersión de luz dinámica indicaron tamaños de partícula desde 14 - 26 nm, con un índice de polidispersidad de 0.06 - 0.2, siendo formulaciones óptimas acorde a otros estudios. Los análisis estadísticos indican que los sistemas son estables (prueba de Tukey con un nivel de significancia de $p<0.05$), además se realizó un diseño box behnken, para obtención de superficie de respuesta y con se realizaron pruebas de falta de ajuste, cuyo valor obtenido fue de 0.1267.

Palabras clave: Guanábana; acetogeninas; anticáncer; nanoemulsion; tamaño de partícula.

INTRODUCCIÓN

Guanábana (*Annona muricata*) ha sido considerada una fruta muy importante debido a su potencial como alimento nutracéutico, siendo apreciado alrededor de la región del Caribe. Es importante considerar los compuestos bioactivos contenidos en la guanábana (*A. muricata*). Por lo que es sugerido (Alali *et al*., 1999) que las acetogeninas anonáceas son agentes prometedores antitumorales, debido a que poseen bioactividades potenciales a través de la reducción de los niveles de ATP, ya que inhiben el complejo I de la mitochondria, lo que desencadena un proceso que tiene como resultado final la Muerte celular programada. Las acetogeninas muestran un efecto

antiproliferativo sobre líneas celulares cancerosas, aún en aquellas con multi-resistencia a las drogas; la guanábana produce acetogeninas en sus hojas y tallos, frutos y semillas.
En años recientes, la búsqueda de terapias alternativas al tratamiento del cáncer se ha vuelto de especial interés. Derivado de diversas tecnologías en la búsqueda de estrategias para combatir el cáncer, está la convergencia de la nanotecnología con otras disciplinas como las ciencias de los materiales, la biología celular y molecular, las ciencias farmacéuticas y la medicina ha resultado en toda una revolución tecnológica que se vislumbra como la de mayor impacto en el futuro, debido a sus potenciales aplicaciones en el diagnóstico y tratamiento de cáncer (Singh *et al*., 2019). Dando lugar así al concepto de nanomedicina, como la aplicación de la nanotecnología al diagnóstico, la prevención y el tratamiento de enfermedades y, en consecuencia, al entendimiento de los procesos patofisiológicos que intervienen en el origen y curso de una enfermedad determinada (Sabuj & Islam 2019).
En el presente trabajo experimental se propone el desarrollo de una nanoemulsión capaz de encapsular acetogeninas, mejorando la biodisponibilidad de este fitoquímico de interés médico, con el fin de generar conocimiento experimental sobre la viabilidad como nanoacarreador.

MATERIALES Y MÉTODOS

Los componentes de la nanoemulsión (fármaco, fase oleosa, surfactant y co-surfactante) son mezclados suavemente por agitación mecánica durante 20 minutos a temperatura ambiente. Finalmente, para la formación de las nanoemulsiones, cada formulación debe ser colocada en un vaso de precipitado con 20 mL de agua deionizada a temperatura ambiente, posteriormente fue colocada en una plancha de agitación magnética, usando 300 rpm durante 15 minutos (Bravo *et al*., 2022).
Una vez terminado el proceso de elaboración de nanoemulsiones, es necesario determinar el tamaño de partícula, índice de polidispersidad, con el fin de obtener la información de la viabilidad física de las nanopartículas, para ello se usa un equipo de medición por dispersión de luz dinámica (DLS). Para llevar a cabo las mediciones, se utiliza 1 mL de nanoemulsión y 1 mL de agua deionizada, filtrada con una unidad de ultra filtración de 0.22 micras. Posteriormente, la dilución de la nanoemulsión fue colocada en la celda de medición a una temperatura de 25 °C.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En el siguiente gráfico (Fig. 1) podemos observar los resultados de la caracterización de nanoemulsion mediante dispersión de luz dinámica, en el cual podemos verificar que el tamaño de partícula obtenido fue de 24.34 nm en promedio, con un índice de polidispersidad de 0.120, además de presentar una región de distribución de tipo monomodal.

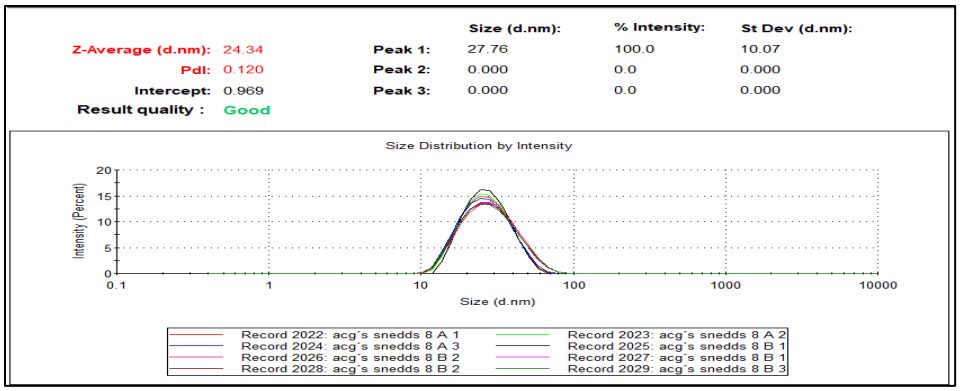


Fig. 1. Gráfico de caracterización mediante dispersión de luz dinámica de nanoemulsiones con acetogeninas.

Mediante el diseño estadístico de Box Behnken fueron obtenidos los diferentes tamaños de partícula, en un rango de 13 nm hasta 154 nm, como se puede apreciar en el gráfico de superficie de respuesta

(Fig. 2). Además, se realizó un diagrama pseudo ternario de fases (Fig. 3) el cual nos demuestra las regiones óptimas dentro del sistema de formulaciones.

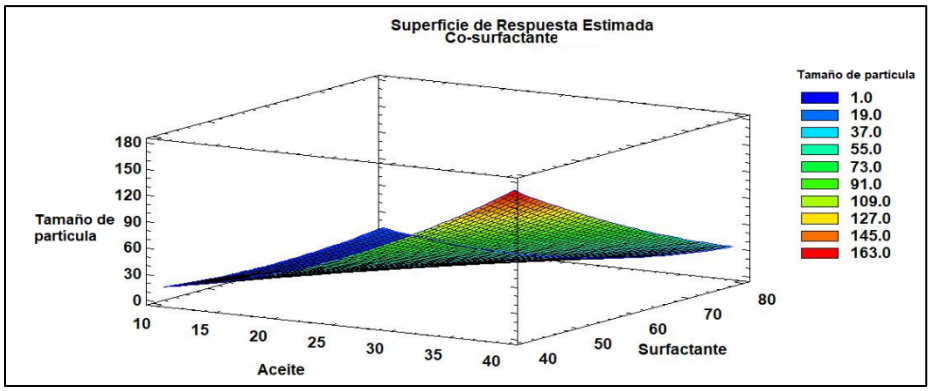


Fig. 2. Gráfico de superficie de respuesta de tamaño de partícula.

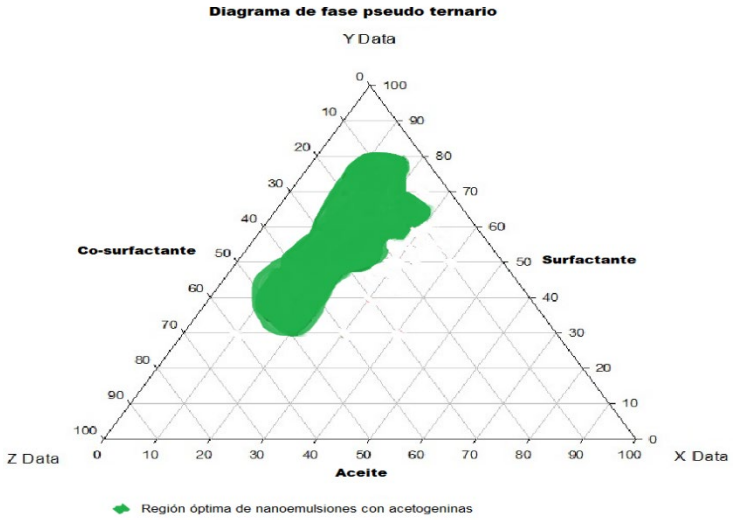


Fig. 3. Diagrama de fases pseudo ternario de nanoemulsiones con acetogeninas, podemos apreciar la región en verde que corresponde a la región óptima de las formulaciones realizadas y analizadas mediante dispersión de luz dinámica.

CONCLUSIONES

Es muy importante la fase oleosa para la elaboración de nanoemulsiones, ya que es un pre-requisito para la elaboración de éstas, además de que la fase oleosa influye directamente en el tamaño de partícula. Los tamaños de partícula obtenidos a partir de las formulaciones con y sin acetogeninas elaboradas cumplen estar dentro del rango de una nanoemulsión, por lo que pueden ser usadas para estudios posteriores. Los tamaños de partícula obtenidos están relacionados con los parámetros óptimos realizados en otros estudios de nanoemulsiones, por lo que pueden considerarse dentro de los rangos óptimos,

REFERENCIAS

1. Alali Q, Liu Xiao-Xi, McLaughlin Jerry, [1999]. Annonaceous acetogenins: Recent progress. Purdue University, West Layafette, Indiana. J. Nat. Prod. 1999, 62 504-540.

2. Bravo-Alfaro, D. A., Ochoa-Rodríguez, L. R., Villaseñor-Ortega, F., Luna-Barcenas, G., & García, H. S. (2022). Self-nanoemulsifying drug delivery system (SNEDDS) improves the oral bioavailability of betulinic acid. *Journal of Molecular Liquids*, *364*, 119946. https://doi.org/10.1016/j.molliq.2022.119946.
3. Sabuj, M.Z.R., Islam, N. [2020]. Nanophytomedicine: An Effective Way for Improving Drug Delivery and Bioavailability of Herbal Medicines. In: Beg, S., Barkat, M., Ahmad, F. [eds] Nanophytomedicine. Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-15-4909-0_4.
4. Singh, B., Hakkarainen, M., Singh, K., [2019]. Nanonutraceuticals. Taylor & Francis group. ISBN: 13:978-1-3511-3892-5.

CISQM-BTEC-CP02

Relación regulatoria de los niveles intracelulares del segundo mensajero c-di-AMP con la susceptibilidad o resistencia a diversos tipos de antibióticos

Víctor M. Ayala-García[1]*, Luz I. Valenzuela-García[2], Jesús Manuel Gutierrez-Alvarado[1], Norma Urtíz-Estrada[1], Marcelo Barraza-Salas[1], Maribel Cervantes-Flores[1], Mario Pedraza-Reyes[3]
[1]Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Juárez del Estado de Durango. Av. Veterinaria s/n. Circuito Universitario. Col. Valle del Sur. CP 34120. Durango, Dgo. MX.
[2]Centro de Investigación en Materiales Avanzados (CIMAV). Subsde Durango. Calle CIMAV. No. 110. Ejido Arroyo Seco. Durango, Dgo. MX.
[3]Departamento de Biología. Universidad de Guanajuato. Noria Alta. Guanajuato, Gto. MX.
victor.ayala@ujed.mx

RESUMEN

La resistencia bacteriana a los antibióticos es una dificultad que va en aumento y la aprobación de medicamentos de nueva generación para la mitigación de tales efectos es muy lenta. Muchas bacterias sintetizan antibióticos y otros metabolitos que proporcionan una ventaja selectiva en su hábitat natural permitiendo su proliferación. Variaciones de los niveles basales de metabolitos secundarios pueden inducirse al manipular los genes de interés con funciones metabólicas. Aquí se busca indagar si la baja producción del segundo mensajero c-di-AMP, está relacionada con los mecanismos que confieren resistencia o susceptibilidad a antibióticos inhibidores de la síntesis de la pared celular y la síntesis de proteínas en *Bacillus subtilis.* Para lograr una baja concentración de c-di-AMP, se sobreexpresó del gen *gdpP* cuyo producto tiene actividad de fosfodiesterasa específica para dicho segundo mensajero, permitiendo así una disminución en la síntesis de c-di-AMP y evaluando los posibles efectos sobre la resistencia a cloranfenicol, eritromicina, tetraciclina y rifampicina.

Palabras clave: c-di-AMP; resistencia a antibióticos; *Bacillus subtilis.*

INTRODUCCIÓN

Los mecanismos de resistencia bacteriana a antibióticos suelen ser diversos dentro de los que se destacan la presencia de plásmidos conteniendo genes que confieren resistencia, presencia de enzimas que modifican antibióticos, modificación en el blanco de acción del antibiótico, bombas expulsoras de drogas, etc. (Biomériux, 2023; Health Navigator, 2023). A través de las vías de señalización, los organismos pueden responder a los cambios de su entorno para lograr su supervivencia, estas respuestas implican ajustes en la actividad de las proteínas y enzimas alterando el contenido intracelular de sus productos metabólicos. Segundos mensajeros nucleotídicos están implicados en la señalización celular para la resistencia a antibióticos. Un segundo mensajero de importancia reciente es el di adenosín monofosfato cíclico, c-di-AMP, el cual es sintetizado principalmente en bacterias Grampositivas por ciclasas que contienen el dominio diadenilato cliclasa (DAC) y degradado por la fosfodiesterasa específica de c-di-AMP, GdpP (Fahmi, T., et al., 2017). Estas enzimas mantienen coordinadamente un balance intracelular de c-di-AMP para regular los procesos metabólicos en los que este participa. c-di-AMP está implicado en diversos procesos celulares bacterianos importantes como la homeostasis de la pared celular y la membrana, la regulación de los canales de iones de potasio, la reparación del daño del ADN y la esporulación (He, J., et al 2020). En este trabajo se estudió la relación en la disminución del contenido intracelular de c-di-AMP con la resistencia a diferentes tipos de antibióticos utilizando el organismo modelo no patógeno *B. subtilis.*

OBJETIVO GENERAL

Determinar el efecto de un bajo nivel celular del segundo mensajero c-di-AMP sobre la susceptibilidad o resistencia a diversos antibióticos en *B. subtilis.*

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Desregular la producción del segundo mensajero di nucleotídico c-di-AMP en una cepa de *B. subtilis* mediante la sobreexpresión de la fosfodiesterasa GdpP.
2. Verificar el efecto de un bajo contenido de c-di-AMP sobre la susceptibilidad o resistencia de *B.subtilis* a tetraciclina, kanamicina, eritromicina y rifampicina.

ESTRATEGIA EXPERIMENTAL Y RESULTADOS

Para la sobreexpresión del gen *gdpP* de *B. subtilis* y con ello la disminución del contenido de c-di-AMP, se generó una cepa conteniendo un plásmido recombinante conteniendo una copia completa del gen *gdpP* (pDR111-*Phs::gdpP*) capaz de integrarse en el locus neutro *amyE*. Dicha copia complementada de *gdpP* está bajo el control del promotor Phyperspank, el cual es inducible por IPTG, permitiendo con ello la activación en la expresión del gen de interés hasta que tal inductor es añadido al medio de cultivo. La correcta integración de la construcción genética en el locus *amyE* de *B. subtilis* fue corroborada molecularmente por PCR y de manera fenotípica en placas de medio LB suplementadas con almidón y teñidas con vapores de yodo a fin de corroborar la pérdida de función del gen *amyE* (Fig. 1). Tanto la cepa silvestre (WT), la sobreexpresante en el gen *gdpP* y una cepa carente del gen *gdpP* fueron evaluadas para determinar el efecto en la concentración de c-di-AMP con la resistencia a antibióticos.

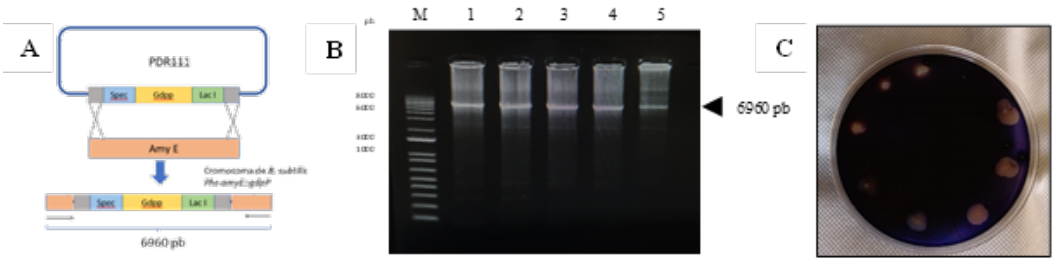


Fig. 1. Estrategia para la sobreexpresión de *gdpP* en *B. subtilis.* **(A)** Construcción del plásmido PDR111 con el fragmento del gen *gdpP* completo usado para transformar a *B. subtilis*. **(B)** Corroboración molecular por PCR de la inserción de la copia de *gdpP* en el locus *amyE*. **(C)** Corroboración fenotípica por prueba de amilasa evidenciando la perdida de la función del gen *amyE* mediante la incapacidad para procesar almidón.

Las cepas de *B. subtilis* 168 silvestre (WT), sobreexpresante en el gen *gdpP* (P*hs-amyE::gdpP*) y deficiente en *gdpP* (Δ*gdpP*) fueron preincubadas en 3mL de medio LB durante toda la noche a 37 °C y en agitación vigorosa a 250 rpm usando un incubador metabólico. A la mañana siguiente, se inoculó cada cepa por separado en un matraz de 125 mL conteniendo 25 mL de medio LB suplementado con antibióticos e IPTG en el caso donde fue necesario y llevadas a crecimiento exponencial hasta una densidad óptica 600 nm de 0.5. En este punto, alícuotas de 100 µL del cultivo de cada cepa se sembrarón por espatulación con asa de vidrio sobre placas de medio LB sólido suplementado con sensidiscos de concentraciones incrementales de rifampicina, eritromicina, tetraciclina y kanamicina. Los cultivos se incubaron durante toda la noche a 37 °C hasta observar para finalmente observar los halos de inhibición de cada concentración de antibiótico probada y realizando registros fotográficos de los resultados obtenidos (Fig. 2).

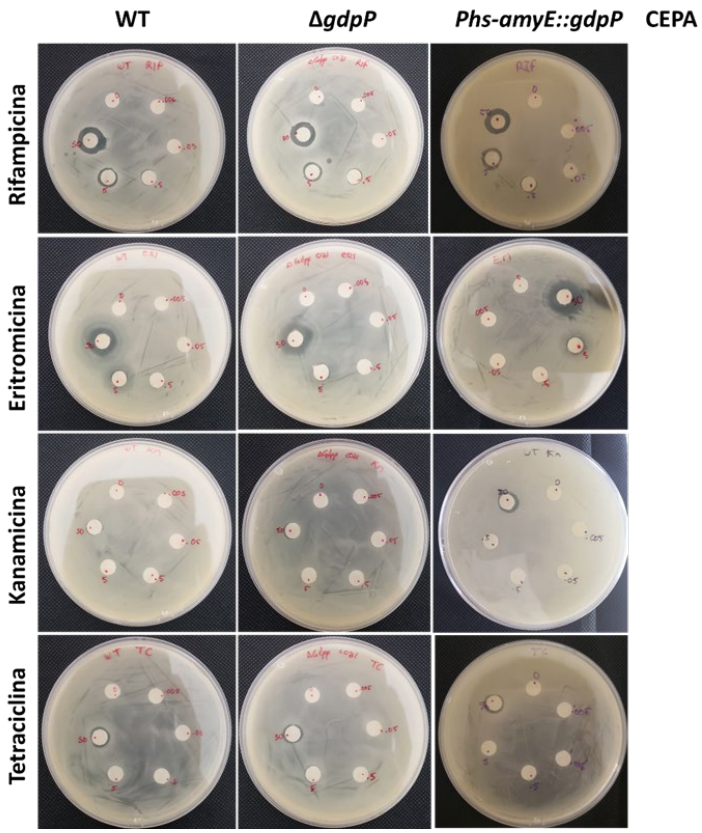


Fig. 2. Efecto de la concentración relativa de c-di-AMP en la susceptibilidad a distintos tipos de antibióticos. Cada una de las cepas en estudio fue sembrada en la totalidad de una caja Petri con medio LB suplementado con sensidiscos conteniendo concentraciones incrementales del antibiótico de interés: Rifampicina, Eritromicina, Kanamicina y Tetraciclina. Halos de inhibición fueron evaluados para establecer una relación del c-di-AMP con la susceptibilidad a cada antibiótico.

CONCLUSIONES

Diferencias importantes en la susceptibilidad a antibióticos de las cepas probadas fueron encontradas, al menos de forma cualitativa, al tratamiento con rifampicina, eritromicina y kanamicina, no así para el tratamiento con tetraciclina. Estas diferencias pueden ser atribuibles a la modificación en los niveles de c-di-AMP en las cepas genéticamente modificadas estudiadas y su posible interferencia con el mecanismo de acción de cada antibiótico particular. Un análisis cuantitativo está bajo seguimiento a fin de establecer un análisis estadístico de los resultados. Detalles mecanísticos sobre el mecanismo de interferencia entre c-di-AMP y el efecto de cada antibiotico debe ser abordado en futuras investigaciones.

AGRADECIMIENTOS

Proyecto financiado por SEP/PRODEP. UJED PTC-126. 511-6/2019.-7869 y COCYTED. 501-2020.

REFERENCIAS

1. Biomériux (2023, junio). What is antibiotic resistance? https://amr.biomerieux.com/en/about-amr/what-is-antibiotic-resistance/.

2. Fahmi, T., Port, G. C., & Cho, K. H. (2017). c-di-AMP: An Essential Molecule in the Signaling Pathways that Regulate the Viability and Virulence of Gram-Positive Bacteria. *Genes,* 8(8). https://doi.org/10.3390/genes8080197.
3. He, J., Yin, W., Galperin, M. Y., & Chou, S. H. (2020). Cyclic di-AMP, a second messenger of primary importance: tertiary structures and binding mechanisms. *Nucleic acids research*, *48*(6), 2807-2829.
4. Healt Navigator (2022). Antibiotics Resistance. https://healthnavigator.org.nz/medicines/a/antibiotic-resistance/.

CISQM-BTEC-CP03

Biosensor de célula completa generado en Bacillus subtilis para detección de As en suelo

Luz I. Valenzuela-García[1], María Teresa Alarcón Herrera[1], Víctor Manuel Ayala García[2], Lizeth Adriana Larreta Betancourt[1], Manuel Alejandro Gómez Simental[1,2], Luis Arturo Torres Castañón[1], Mario Pedraza Reyes[3]

[1]Centro de Investigación en Materiales Avanzados (CIMAV). Subsede Durango. Calle CIMAV. No. 110. Ejido Arroyo Seco. Durango, Dgo. MX.

[2]Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Juárez del Estado de Durango. Av. Veterinaria s/n. Circuito Universitario. Col. Valle del Sur. CP 34120. Durango, Dgo. MX.

[3]Departamento de Biología. Universidad de Guanajuato. Noria Alta. Guanajuato, Gto. MX.
luz.valenzuela@cimav.edu.mx

RESUMEN

El arsénico es un contaminante natural de agua y suelo, pero diversas actividades antropogénicas como la extracción de agua subterránea, la minería y el uso de agroquímicos han conducido a una mayor disponibilidad de este en el ambiente, representando un riesgo para la salud de la población por su presencia en agua de consumo humano, en agua de riego de cultivos y por su capacidad de bioacumularse en la cadena alimenticia resaltando la importancia de su monitoreo. En este proyecto se desarrolló un biosensor de célula completa en *Bacillus subtilis* (BsWCB) capaz de detectar arsénico inorgánico emitiendo una señal fluorescente. Para evaluar la funcionalidad del BsWCB en la detección de As en suelo se determinó la capacidad de emisión de fluorescencia por el BsWCB en un suelo de la ciudad de Durango con alto contenido de As. Los resultados de este estudio comprobaron la capacidad de sobrevivencia y respuesta del BsWCB en muestras ambientales con As.

INTRODUCCIÓN

El arsénico es considerado uno de los elementos contaminantes de agua y suelo que ocasiona graves problemas de salud como arsenicosis, cáncer, diabetes y problemas de neurodesarrollo en la población a nivel mundial (World Health Organization, 2011) debido a que no es detectable por los sentidos y es tóxico en bajas concentraciones. Este elemento puede encontrarse principalmente en los estados de oxidación de As(V) (arsenato) y As (III) (arsenito), siendo el As (III) más tóxico para humanos que el As(V) y las formas inorgánicas más tóxicas que las orgánicas (Huang et al., 2011). Aunado a la presencia natural de arsénico en el ambiente, algunas actividades antropogénicas han incrementado la disponibilidad de este elemento en agua y suelo (Genchi et al., 2022) debido a su uso en pesticidas, en suplementos alimenticios para ganancia de peso en ganadería, actividades mineras e industriales y por la extracción excesiva de agua subterránea.

La OMS reporta que alrededor de 140 millones de personas de más de 70 países consumen agua para beber con concentraciones mayores al límite permisible establecido por la OMS de 10 µg/L (OMS, 2022). En México se estima que al menos 1.5 millones de personas consumen agua con concentraciones de As por encima de los 25 µg/L que era la concentración máxima permitida hasta la modificación de la norma en 2021 para que gradualmente se disminuya hasta 10 µg/L (NOM 127-SSA1-2021). La presencia de As en suelo también representa un grave riesgo por el potencial de infiltración al agua subterránea, así como por la capacidad de translocarse a los cultivos y bioacumularse en la cadena alimenticia (Alam et al., 2021). En base a esto, la NOM 147 especifica límites máximos permisibles de 22 mg/kg en uso agrícola, residencial o comercial y de 260 mg/kg para suelos de uso industrial (NOM-147-SEMARNAT/ SSA1-2004). Sin embargo, existen regiones con alto grado de contaminación por este metaloide, entre estas se encuentra la región de Gómez

Palacio y el Valle de Guadiana en el Estado de Durango (Alarcón- Herrera et al., 2020; Camacho et al., 2011).
Las determinaciones de As más precisas actualmente requieren de equipos altamente especializados y costosos que involucran técnicas espectroscópicas de absorción, emisión o masas. Sin embargo, existen pocos laboratorios que puedan llevar a cabo estas determinaciones, por lo que la necesidad de monitoreo constante, bajo costo y de mayor accesibilidad a la población, ha abierto la puerta a los biosensores de célula completa, los cuales consisten en microorganismos capaces de detectar un elemento o compuesto y emitir una señal observable y cuantificable. En este proyecto se desarrolló un biosensor de arsénico en la bacteria de suelo *Bacillus subtilis*, capaz de emitir fluorescencia al detectar arsénico inorgánico en suelo (Valenzuela-García et al., 2023).

OBJETIVO GENERAL

Desarrollar un biosensor de célula completa en *Bacillus subtilis* para la detección de arsénico en suelo.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Generar una cepa de *B. subtilis* conteniendo una fusión traduccional P-*ars::gfp* (BsWCB-GFP) activable por arsénico inorgánico en suelo.
2. Probar *in vitro* la funcionalidad del biosensor (BsWCB-GFP) en presencia de arsénico.
3. Recolectar suelo de un sitio contaminado y cuantificarlo por espectrometría de absorción atómica.
4. Evaluar la respuesta del BsWCB-GFP ante suelo contaminado con As.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para la generación del biosensor de célula completa se utilizó a la cepa silvestre (168) de *B. subtilis*. A partir de ADN de este microorganismo se amplificó por PCR la región promotora del represor *arsR* (P-*asrR*), el cual es el regulador transcripcional del operón *arsRBC*, familia de genes involucrados en la resistencia a arsénico (Moore et al., 2005). El producto de amplificación se clonó en el vector pJET-1.2Blunt. Subsecuentemente, la región promotora P-*arsR* se subclonó en el plásmido autoreplicativo pAD123 (Valenzuela-García et al., 2023), que contiene una variante mejorada de la proteína verde fluorescente (GFPmut3a), generando así la fusión P*arsR::gfpmut3A*. Esta construcción se utilizó para transformar células competentes de la cepa 168 de *B. subtilis* utilizando técnicas estándar de biología molecular (Cutting y Vander Horn, 1990). Las transformantes se verificaron por análisis de restricción y secuenciación. La respuesta fluorescente de la cepa de *B. subtilis* generada se evaluó exponiendo cultivos en crecimiento exponencial ante diferentes concentraciones de As (III) durante 12 horas, monitoreando la señal por microscopia de fluorescencia y con el lector placas VARIOSKAN LUX. Posteriormente se probó la detección de arsénico en suelo para lo cual se crecieron cultivos de 25 mL del biosensor en ausencia o presencia de 2.5 g de suelo recolectado de un sitio contaminado en Durango, adicionalmente medio LB con suelo fue incubado con agitación a 250 rpm durante 24 horas previo a ser inoculado con la cepa del biosensor. Después de la incubación se separó el suelo por filtración y los extractos líquidos conteniendo el BsWCB-GFP fueron centrifugados y resuspendidos en TrisHCl 10 mM, previo a la cuantificación de fluorescencia en VARIOSKAN LUX.
La determinación de As en suelo se realizó haciendo digestión de acuerdo con el método 3051 de la EPA, usando un horno de digestión por microondas Mileston, Etos Easy y el análisis de estas digestiones se realizó mediante espectrometría de absorción atómica por horno de grafito (AAS).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para lograr obtener la cepa reportera de arsénico en *Bacillus subtilis*, se llevó a cabo el diseño de los oligonucleótidos, abarcando una región de 507 pb río arriba del gen *arsR*, con los cuales se realizó una reacción de PCR usando como templado DNA genómico de *B. subtilis* obteniendo una amplificación específica de 500 pb (Fig. 1**(A)**). El fragmento amplificado fue clonado en el vector de mantenimiento pJET1.2 blunt, verificando la construcción por análisis de restricción (Fig. 1**(B)**). Posteriormente para subclonar en el vector pAD123 se llevó a cabo restricción con las enzimas *Eco*RI y *Bam*HI, tanto en la construcción generada en pJET para liberar el fragmento *Pars*, como en el vector pAD123 para generar los sitios que permitirán la clonación dirigida en el vector. Los fragmentos purificados se ligaron y la construcción se replicó en *E.coli* XL10 Gold (Fig. 1**(C)**). La construcción fue comprobada mediante análisis de restricción con las enzimas *Eco*RI y *Bam*HI (Fig. 1**(D)**) observando la liberación del vector pAD123 (5938 pb) y del fragmento del promotor P*ars* (507 pb) (Fig. 1**(D)**), comprobando con ello la obtención de la construcción. Una vez corroborada la construcción, se procedió a transformar células competentes de *Bacillus subtilis*. A partir de las colonias transformantes, se llevó a cabo una PCR en colonia, con oligonucleótidos que alinean con el plásmido pAD123, el oligonucleótido directo alinea río arriba del sitio múltiple de clonación y el oligonucleótido reverso en una región interna del gen *gfp* amplificando ~900 pb si el vector contiene el fragmento clonado, o 404 pb si se trata del vector vacío (Fig. 1**(E)**).

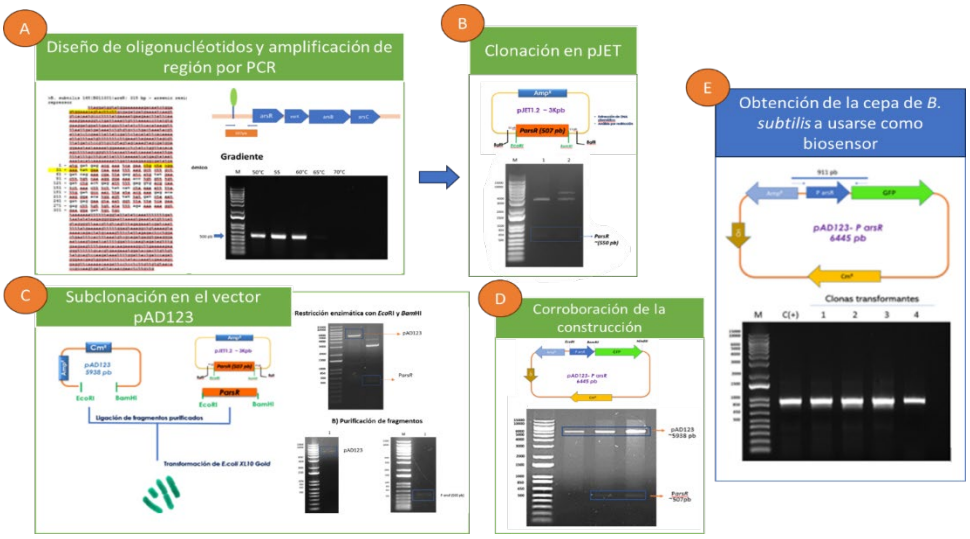


Fig. 1. Estrategia para la obtención de la cepa a usarse como biosensor de célula completa (BsWCB-GFP).

Con el fin de probar la funcionalidad del biosensor en presencia de arsénico se usó un cultivo de la cepa BsWCB-GFP en crecimiento exponencial para poner en contacto con diferentes concentraciones de As ya sea en medio líquido o sólido. Como se observa en la Fig. 2**(A)**, tanto los cultivos sembrados en placa como las pastillas celulares de los medios líquidos exhibieron fluorescencia al exponerse a luz UV (Fig. 2**(A)**). Adicionalmente la observación al microscopio corroboró la emisión de fluorescencia por la cepa BsWCB-GFP, la cual no fue observada en cultivos expuestos a As, pero portando el vector vacío (Fig 2**(B)**).

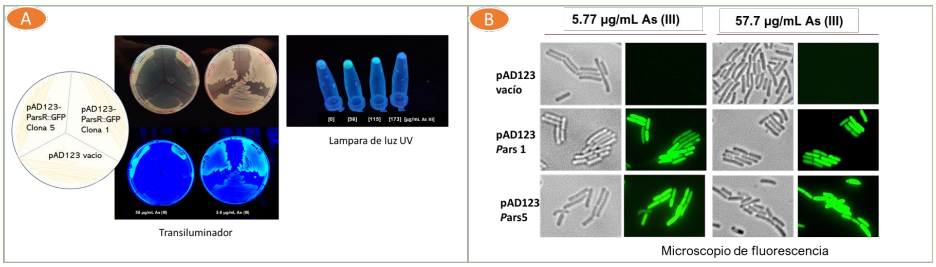


Fig. 2. Determinación de la inducción de fluorescencia por la detección de As por el (BsWCB-GFP). **(A)** Las placas Petri conteniendo arsenito a 10 y 100 µg/mL fueron divididas en tres partes para sembrar la cepa con el vector vacío y 2 clonas de *B. subtilis* portando la construcción pAD123-*Pars*::GFP. Una vez que se observó el tapete de crecimiento se expusieron a luz ultravioleta usando un transiluminador con luz UV. **(B)** Células de *B. subtilis* con el plásmido pAD123-*Pars*::GFP tratadas con As(III) durante 12 horas a las concentraciones de (0, 100, 200 y 300 µg/mL), colectadas por centrifugación y observadas con una lampara de luz UV.

Para probar la funcionalidad del As en suelo, se probó la capacidad de detección de As por incubar la cepa BsWCB-GFP directamente con el suelo (Suelo+WCB) y por incubar a la cepa BsWCB-GFP en la fracción soluble del suelo obtenida por poner en contacto el suelo con medio de crecimiento LB durante 12 horas (Solubilizado de suelo + WCB). Como resultado se observó que en ambas condiciones hubo inducción de fluorescencia, siendo mayor en el solubilizado del suelo puesto en contacto con el WCB (Fig. 3**(B)**). Esto posiblemente se deba a mayor interferencia por las partículas de suelo para evaluar la fluorescencia emitida por el biosensor, más que a una mayor solubilización de As. Sin embargo, para controlar estos parámetros se continua con la estandarización del protocolo para la estimación del As biodisponible en suelo.

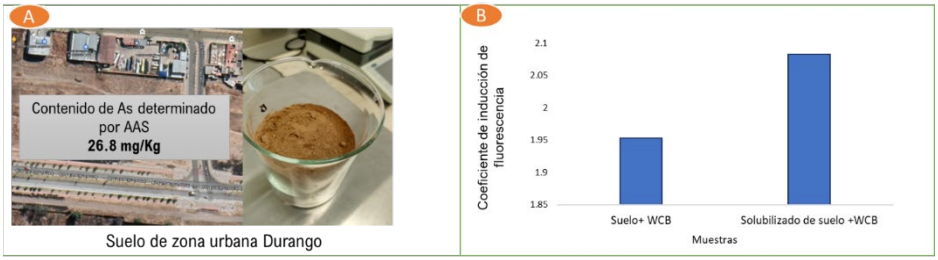


Fig. 3. Se colecto suelo urbano y se analizó por AAS. El suelo recolectado fue analizado por AAS para la determinación de As **(A)**, posteriormente este mismo suelo fue empleado para la evaluación del biosensor **(B)**.

CONCLUSIONES

Se logró obtener un biosensor de célula completa capaz de emitir fluorescencia en presencia de As inorgánico y de detectar el As presente en suelo recolectado de una zona urbana en Durango.
Se requiere adicional caracterización y estandarización del protocolo para lograr cuantificación de As en muestras ambientales por parte del biosensor obtenido (BsWCB-GFP).

REFERENCIAS

1. Alam, M. F., Villholth, K. G., & Podgorski, J. (2021). Human arsenic exposure risk via crop consumption and global trade from groundwater-irrigated areas. *Environmental Research Letters*, *16*(12), 124013. https://doi.org/10.1088/1748-9326/ac34bb.
2. Alarcón-Herrera, M. T., Martin-Alarcon, D. A., Gutiérrez, M., Reynoso-Cuevas, L., Martín-Domínguez, A., Olmos-Márquez, M. A., & Bundschuh, J. (2020). Co-occurrence, possible

origin, and health-risk assessment of arsenic and fluoride in drinking water sources in Mexico: Geographical data visualization. *Science of the Total Environment*, *698*, 134168. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.134168.

3. Camacho, L. M., Gutiérrez, M., Alarcón-Herrera, M. T., de Lourdes Villalba, M., & Deng, S. (2011). Occurrence and treatment of arsenic in groundwater and soil in northern Mexico and southwestern USA. *Chemosphere*, *83*(3), 211-225. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2010.12.067.
4. Cutting, S., & Vander Horn, P. (1990). Molecular biological methods for Bacillus. In John Wiley (Ed.), Molecular Biological Methods for Bacillus (pp. 27–74). John Wiley and Sons.
5. Genchi, G., Lauria, G., Catalano, A., Carocci, A., & Sinicropi, M. S. (2022). Arsenic: A Review on a Great Health Issue Worldwide. In Applied Sciences (Switzerland) 12 (12). https://doi.org/10.3390/app12126184.
6. Huang, J. H., Hu, K. N., & Decker, B. (2011). Organic arsenic in the soil environment: speciation, occurrence, transformation, and adsorption behavior. *Water, Air, & Soil Pollution*, *219*, 401-415. https://doi.org/10.1007/s11270-010-0716-2.
7. Moore, C. M., Gaballa, A., Hui, M., Ye, R. W., & Helmann, J. D. (2005). Genetic and physiological responses of Bacillus subtilis to metal ion stress. *Molecular microbiology*, *57*(1), 27-40. https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2005.04642.x.
8. NOM-127-SSA1-2021. Norma Oficial Mexicana NOM-127-SSA1-2021, Agua para uso y consumo humano. Límites permisibles de calidad de agua. Diario Oficial de la Federación https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5650705&fecha=02/05/2022&fbclid=IwAR2r2i-xdEoZLzKCpgSfjsiECf9NLidw4bbvwFPOEmOWpG4m0na#gsc.tab=0.
9. NOM-147-SEMARNAT/SSA1-2004. Norma Oficial Mexicana Que establece criterios para determinar las concentraciones de remediación de suelos contaminados por arsénico, bario, berilio, cadmio, cromo hexavalente, mercurio, níquel, plata, plomo, selenio, talio y/o vanadio. Diario Oficial de la Federación. https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=4964569&fecha=02/03/2007#gsc.tab=0.
10. OMS (2022). Organización Mundial de la Salud, Notas descriptivas, Arsénico. https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/arsenic.
11. Valenzuela-García, L. I., Alarcón-Herrera, M. T., Ayala-García, V. M., Barraza-Salas, M., Salas-Pacheco, J. M., Díaz-Valles, J. F., & Pedraza-Reyes, M. (2023). Design of a Whole-Cell Biosensor Based on Bacillus subtilis Spores and the Green Fluorescent Protein To Monitor Arsenic. Microbiology Spectrum. https://doi.org/10.1128/spectrum.00432-23.
12. World Health Organization (2011). Guidelines for Drinking-water Quality (Vol. 1, Issue 3). https://doi.org/10.1016/S1462-0758(00)00006-6.

CISQM-BTEC-CP04

Cribado virtual basado en ligando de Omeprazol y análogos contra la Triosa Fosfato Isomerasa de *Giardia lamblia*

José Miguel Quintero Solano[1], Timoteo Delgado Maldonado[1], Eyra Liliana Ortiz Pérez[1], Alonzo González González[1], Alfredo Juárez Saldivar[1], Lorenzo Ulises Osuna Martínez[2], Gildardo Rivera Sánchez[1*]

[1]Laboratorio de Biotecnología Farmacéutica, Centro de Biotecnología Genómica, Instituto Politécnico Nacional. Reynosa, Tamaulipas, México.

[2]Laboratorio de Investigación en Farmacia, Farmacobiología y Toxicobiología, Facultad de Ciencias Químico-Biológicas, Universidad Autónoma de Sinaloa. Ciudad Universitaria. Culiacán, Sinaloa, México.

ing.miguelq@gmail.com; gildardors@hotmail.com

RESUMEN

La giardiasis, una enfermedad desatendida que afecta principalmente a poblaciones de escasos recursos en países en desarrollo, es causada por el parásito *Giardia lamblia*. Aunque existen fármacos que muestran actividad contra el parásito, presentan efectos secundarios y se ha evidenciado resistencia a ellos. La Triosa Fosfato Isomerasa, una enzima clave en la vía glucolítica, ha sido propuesta como diana para el tratamiento de la giardiasis. Actualmente, los métodos basados en ligando son herramientas útiles, rápidas y accesibles para el desarrollo de fármacos. Con la finalidad de proponer y desarrollar nuevos agentes farmacológicos para combatir eficazmente esta enfermedad, se llevó a cabo un cribado virtual basado en ligando mediante acoplamiento molecular de las quimiotecas ZINC20, MolPort y ChemSpace para evaluar la afinidad y el perfil de interacciones con la Triosa Fosfato Isomerasa de *Giardia lamblia* y su selectividad. El compuesto ChemSpace(Sub)113 presentó un valor de afinidad de -9.167 kcal/mol e interacciones de interés compartidas con el fármaco de referencia.

INTRODUCCIÓN

Giardia lamblia es un parásito protozoo flagelado que causa en los seres humanos una infección conocida como giardiasis, enfermedad que se caracteriza por presentar un cuadro de diarrea, dolor abdominal, fiebre, inapetencia y náuseas, afectando a más de 70 millones de personas cada año (Currie et al., 2017; Ryan et al., 2019). La Organización Mundial de la Salud estima que desde el año 1988 hay más de 250 millones que han sido infectadas por este parásito, incluyendo infantes (Becerril Flores et al., 2014). La infección por *Giardia lamblia* es más frecuente en la población pediátrica que en la adulta, afectando mayormente a niños en la edad preescolar y escolar (Martínez Barrios et al., 2011). Al ser una enfermedad infecciosa que afecta principalmente a las poblaciones de escasos recursos y con un limitado acceso a la salud donde existe escasa sanidad y poca accesibilidad al tratamiento de aguas, en el año 2006 la giardiasis fue incluida dentro del catálogo de enfermedades desatendidas u olvidadas (Yaoyu y Xiao, 2011). Su metabolismo anaeróbico, similar al de los organismos procariontes, hace que sea especialmente sensible a ciertos fármacos bacterianos como los nitroimidazoles. Los fármacos empleados para tratar la giardiasis son principalmente Metronidazol, Nitazoxanida y Quinacrina, sin embargo, estos han sido empleados desde hace décadas y al ser fármacos que tienen como mecanismo de acción la formación de radicales tóxicos que al activarse inhiben la síntesis de ácidos nucleicos y ocasionan la pérdida de la estructura y ruptura de las cadenas de ADN, se han reportado efectos secundarios tras su uso como psicosis, náuseas, vómito, dolores de cabeza y malestar gastrointestinal (Riches et al., 2020), además de que se ha evidenciado resistencia a estos medicamentos mediante experimentos *in vitro*, lo que ha ocasionado la elevación en las dosis de los tratamientos y por consiguiente un aumento de efectos secundarios severos (Escobedo et al., 2016; Hemphill et al., 2019; López-Velázquez et al., 2019). Lo anterior subraya la imperiosa necesidad de investigar y desarrollar nuevos agentes farmacológicos con propiedades antigiardia que puedan ser efectivos en el tratamiento de dicha enfermedad.

Para combatir la giardiasis se ha propuesto como alternativa el diseño de fármacos que se dirijan específicamente a enzimas que son esenciales para el ciclo de vida de los parásitos (Eisenthal y Cornish-Bowden, 1998; Gardiner et al., 2009). En este sentido, las enzimas glucolíticas son buenas

dianas para el diseño de fármacos contra *G. lamblia*, ya que sus mitocondrias se han degenerado en estructuras que no llevan a cabo la fosforilación oxidativa y, por ende, el ATP proviene principalmente de la glucólisis (Schofield et al., 1991; Tovar et al., 2003). En este sentido, una de las enzimas clave dentro de la vía glucolítica es la Triosa Fosfato Isomerasa de *Giardia lamblia* (*Gl*TIM). La TIM es una enzima glucolítica que cataliza la interconversión entre gliceraldehido-3-fosfato y dihidroxiacetona fosfato. Casi todas las TIM reportadas son homodímeros en su forma activa como en *G. lamblia*, sin embargo, en algunos organismos procariontes la TIM existe como tetrámero. El mecanismo de inactivación propuesto es la desestabilización de la forma activa de la TIM, su forma homodimérica, mediante fármacos que se dirijan a su interfase. Esta diana ha sido empleada para el diseño de fármacos con éxito contra parásitos como *Entamoeba histolytica*, *Leishmania mexicana* y *Trypanosoma cruzi*, sin embargo, investigaciones en *G. lamblia* siguen siendo limitadas (Banerjee et al., 2009; Olivares-Illana et al., 2006; Rodríguez-Romero et al., 2002). Se ha reportado que inhibidores de la bomba de protones (PPIs) como el Omeprazol y sus análogos presentan actividad contra *Gl*TIM (García-Torres et al., 2016; Hernández-Ochoa et al., 2017). Distintos grupos de trabajo han reportado potenciales antiparasitarios mediante cribado virtual. Los métodos basados en ligando se fundamentan en que compuestos con una estructura similar presentarán una actividad igual o mejor y son métodos muy empleados en la actualidad para el descubrimiento de nuevos fármacos mediante un cribado rápido que permite de manera eficiente ahorrar tiempo y recursos (Enriquez-Flores et al., 2008; Enríquez-Flores et al., 2011; Juárez-saldivar et al., 2021; Vázquez-Jiménez et al., 2023). Partiendo de lo anterior, el presente trabajo consta de un cribado virtual basado en ligando, específicamente del Omeprazol y análogos mediante el principio de la bioisostería, de distintas quimiotecas disponibles mediante similitud y subestructura con la finalidad de encontrar estructuras con un potencial antigiardia igual o mejor que el Omeprazol contra la *Gl*TIM.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para llevar a cabo el cribado virtual basado en ligando, se dibujó la estructura del Omeprazol en el programa ChemDraw así como el diseño de 20 análogos mediante la sustitución de átomos y adición de enlaces en distintas zonas de la molécula que se emplearon para realizar búsqueda mediante similitud y subestructura en las quimiotecas de ZINC (ZINC20, https://zinc20.docking.org/ consultada el 23 de abril de 2023), MolPort (https://www.molport.com/shop/index consultada el 24 de abril de 2023) y ChemSpace (https://chem-space.com/ consultada el 25 de abril de 2023) Du et al., 2022; Irwin et al., 2020. Los resultados fueron agrupados por separado según la quimioteca y el criterio de búsqueda y eliminación de duplicados. Posteriormente, se obtuvo el cristal de *Gl*TIM de Protein Data Bank (PDB: 4BI7) al ser el de mayor resolución disponible (1.60 Å) y al encontrarse en su forma monomérica se modeló mediante Swissmodel (Waterhouse et al., 2018) para obtener el dímero del cristal y realizar el acoplamiento molecular sobre la interfase. Después, el cristal de la TIM se preparó para acoplamiento mediante el programa UCSF Chimera 1.16 por medio de la herramienta DockPrep. Para confirmar el potencial sitio de acción, se predijo mediante la herramienta DoGSiteScorer las potenciales interacciones compuestos activos reportados contra *Gl*TIM y la información fue corroborada mediante un acoplamiento molecular ciego mediante el servidor Achilles Blind Docking Server (Sánchez-Linares et al., 2012). Una vez confirmado el sitio de unión, se llevó a cabo una validación del acoplamiento molecular mediante la generación de Decoys o señuelos de 7 compuestos reportados como activos contra *Gl*TIM (Omeprazol, Lansoprazol, Esomeprazol, Pantoprazol, Rabeprazol, BHO2 y BHO3) mediante «Database Useful Decoys Enhanced» (DUD_E, https://dude.docking.org/ accesed consultada el 22 de abril de 2023) empleando la validación propuesta por Coimbra et al. Una vez validada la metodología, se definió a la caja de acoplamiento con las medidas de 32 x 30 x 32 Å centrada en la interfase del modelo del PDB 4BI7 en las coordenadas x = 21.075, y = 43.73, z = 87.95. El acoplamiento molecular se realizó mediante AutoDock vina 1.2.3. Se estableció como criterio de exclusión el punto de corte de la energía libre de unión (FEB) del Omeprazol como -6.898 kcal/mol. Aquellos compuestos que no tuviesen una FEB más favorable que el Omeprazol fueron excluidos. Posteriormente, basados en los potenciales residuos de interacción predichos, aquellos 10 compuestos que tuviesen una mayor cantidad de interacciones con residuos de interés fueron seleccionados para cada criterio de búsqueda y quimioteca. Estos fueron sometidos para evaluar su selectividad a *Gl*TIM mediante acoplamiento molecular contra la TIM humana (*Hs*TIM, PDB: 4POC). Esta selectividad fue evaluada según los criterios de inclusión y exclusión reportados por González-González et al, a través del cálculo de la distancia geométrica. Se seleccionó a los mejores 10 compuestos con la distancia geométrica más alta y se compararon las interacciones contra *Gl*TIM de dichos compuestos con las obtenidas por el Omeprazol.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De manera representativa se muestra en la Fig. 1 el cribado virtual desarrollado en el presente trabajo, mostrando los resultados de las tres quimiotecas para las búsquedas por similitud y subestructura del Omeprazol y 20 análogos. Se partió de un total de 6595 compuestos obtenidos para ambos criterios y un total de 2245 compuestos eliminando duplicados de los juegos de datos. Para la búsqueda por subestructura, solamente 174 compuestos tuvieron una FEB mejor que la del Omeprazol, mientras que para el criterio de subestructura 863.

Para la selección de los mejores compuestos según la cantidad de interacciones, la herramienta DoGSiteScorer predijo los residuos Ser44, Ala45, Ala64, Gln65, Asn66, Val67, Tyr68, Leu69, Glu70, Gly71, Asn72, Gly73, Ala74, Trp75, Thr76, Gly77, Glu78, Thr79, Met103, Gly104, y Glu105 como potenciales interacciones basado en los compuestos activos. Esto se confirmó mediante acoplamiento molecular ciego (véase Fig. 2). Vázquez-Jiménez et al. en su trabajo de investigación también reportaron sitios de interacción de interés mediante la misma herramienta y fue confirmada con un acoplamiento molecular ciego. Bajo este esquema llevaron a cabo su cribado virtual obteniendo como resultado, compuestos con actividad antileishmania contra la TIM de *Leishmania mexicana*.

Los mejores 30 compuestos por similitud y los mejores 30 compuestos por subestructura fueron evaluados contra *Hs*TIM para determinar su selectividad. Para ello, se procedió a realizar el cálculo de la distancia geométrica que se basa en la diferencia de las FEB de los compuestos contra *Gl*TIM comparadas con el compuesto control y contra *Hs*TIM comparados con la energía obtenida contra *Gl*TIM. González-González et al. reportan mediante esta evaluación compuestos potenciales a inactivar proteínas de interés de algunos agentes parásitos como *Trichomonas vaginalis, Fasciola hepatica* y *Trypanosoma* cruzi, este último teniendo como diana de interés su TIM. A través de su cribado virtual basado en ligando pudo determinarse mediante acoplamiento molecular, y dinámica molecular a los potenciales compuestos capaces de inactivar sus respectivas dianas. Basándonos en lo anterior, los mejores 10 compuestos con mayor distancia geométrica de ambos criterios de búsqueda fueron sometidos a un análisis de interacciones con el control Omeprazol buscando un perfil similar entre el control y los potenciales compuestos.

Como resultado, se identificó al compuesto 113 proveniente de ChemSpace mediante subestructura (ChemSpace(Sub)113) como el único que compartía interacciones de interés con el compuesto control Omeprazol (véase Fig. 3). Este compuesto presentó una FEB hacia *Gl*TIM de -9.167 kcal/mol y -6.267 kcal/mol contra *Hs*TIM. Se observó que la mayor parte de las interacciones, así como su tipo de interacción fueron similares y acorde a lo predicho anteriormente. Los residuos Arg99 y Lys113 fueron los únicos presentes en ambos que no se encontraban predichos. Sin embargo, Juárez-Saldívar et al. reportaron que estos residuos son potenciales dianas de interés para acoplamiento molecular contra la *Gl*TIM al reportar que mediante acoplamiento molecular el Omeprazol y los potenciales compuestos a inactivar dicha enzima que mostraron actividad *in vitro* presentaban interacciones con estos residuos, constando de esta manera que el compuesto ChemSpace(Sub)113 presenta un potencial para inactivar a *Gl*TIM.

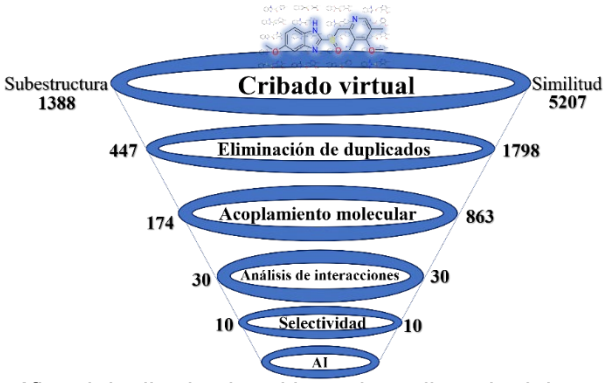


Fig. 1. Representación gráfica del cribado virtual basado en ligando del presente trabajo. AI: Análisis de interacciones.

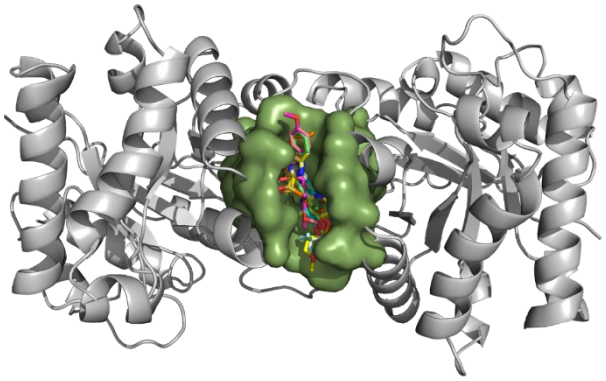


Fig. 2. Predicción del sitio de unión de los compuestos control. Potencial cavidad de unión de la Triosa Fosfato Isomerasa predicha se encuentra representada superficialmente (verde), en ella se encuentran los residuos predichos. Los compuestos control se encuentran superpuestos en la posición obtenida mediante el acoplamiento molecular ciego.

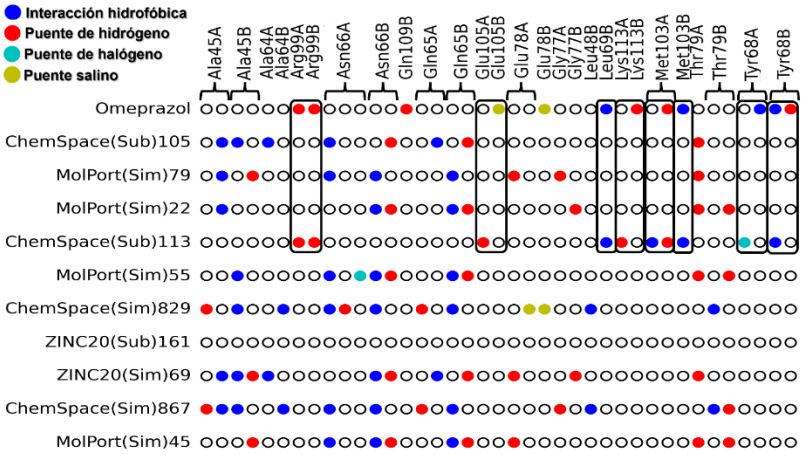


Fig. 3. Interacciones de los mejores 10 compuestos comparadas con el Omeprazol. De forma gráfica y comparativa se observan las interacciones de los compuestos en el acoplamiento molecular contra *G*ITIM. En la parte superior se representa al final de los residuos la cadena a la que pertenece el residuo en cuestión (A y B). El tipo de interacción viene representada por un código de color que se encuentra en la parte superior izquierda. Se remarca en recuadros negros las interacciones entre el compuesto control y el compuesto ChemSpace(Sub)113.

CONCLUSIONES

En el presente estudio de cribado virtual basado en ligando se ha identificado al compuesto ChemSpace(Sub)113 como un potencial inactivador de la *G*ITIM al compartir interacciones de interés con el compuesto control Omeprazol y ser de los mejores 10 compuestos que presentaron selectividad hacia dicha enzima, hacia como una FEB hacia *G*ITIM de -9.167 kcal/mol. Sin embargo, es importante resaltar que aunque el ChemSpace(Sub)113 ha mostrado un gran potencial, se requiere una validación experimental adicional para confirmar su actividad y afinidad hacia la enzima *G*ITIM.

REFERENCIAS

1. Banerjee, M., Balaram, H., & Balaram, P. (2009). Structural effects of a dimer interface mutation on catalytic activity of triosephosphate isomerase. The role of conserved residues and complementary mutations. The FEBS Journal, 276(15), 4169–4183. https://doi.org/10.1111/J.1742-4658.2009.07126.X.
2. Becerril Flores, M. A., Flores, B., Antonio, M., & Becerril Flores, M. A. (2014). Parasitología médica (4a. ed.). 442. https://books.google.com.ec/books?id=GUCEBgAAQBAJ%0Ahttps://books.google.com/books?id=GUCEBgAAQBAJ&pgis=1.

3. Coimbra, J. R. M., Baptista, S. J., Dinis, T. C. P., Silva, M. M. C., Moreira, P. I., Santos, A. E., & Salvador, J. A. R. (2020). Combining Virtual Screening Protocol and In Vitro Evaluation towards the Discovery of BACE1 Inhibitors. Biomolecules, 10(4). https://doi.org/10.3390/BIOM10040535.
4. Currie, S. L., Stephenson, N., Palmer, A. S., Jones, B. L., & Alexander, C. L. (2017). Under-reporting giardiasis: time to consider the public health implications. Epidemiology and Infection, 145(14), 3007. https://doi.org/10.1017/S0950268817001959.
5. Du, Y., Liu, X., Shah, N., Liu, S., Zhang, J., & Zhou, B. (2022). ChemSpacE: Interpretable and Interactive Chemical Space Exploration. https://doi.org/10.26434/CHEMRXIV-2022-X49MH-V3.
6. Eisenthal, R., & Cornish-Bowden, A. (1998). Prospects for Antiparasitic Drugs: THE CASE OF TRYPANOSOMA BRUCEI, THE CAUSATIVE AGENT OF AFRICAN SLEEPING SICKNESS. Journal of Biological Chemistry, 273(10), 5500–5505. https://doi.org/10.1074/JBC.273.10.5500.
7. Enriquez-Flores, S., Rodriguez-Romero, A., Hernandez-Alcantara, G., De la Mora-De la Mora, I., Gutierrez-Castrellon, P., Carvajal, K., Lopez-Velazquez, G., & Reyes-Vivas, H. (2008). Species-specific inhibition of Giardia lamblia triosephosphate isomerase by localized perturbation of the homodimer. Molecular and Biochemical Parasitology, 157(2), 179–186. https://doi.org/10.1016/J.MOLBIOPARA.2007.10.013.
8. Enríquez-Flores, S., Rodríguez-Romero, A., Hernández-Alcántara, G., Oria-Hernández, J., Gutiérrez-Castrellón, P., Pérez-Hernández, G., Mora, I. de la M. de la, Castillo-Villanueva, A., García-Torres, I., Méndez, S. T., Gómez-Manzo, S., Torres-Arroyo, A., López-Velázquez, G., & Reyes-Vivas, H. (2011). Determining the molecular mechanism of inactivation by chemical modification of triosephosphate isomerase from the human parasite Giardia lamblia: A study for antiparasitic drug design. Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics, 79(9), 2711–2724. https://doi.org/10.1002/PROT.23100.
9. Escobedo, A. A., Ballesteros, J., González-Fraile, E., & Almirall, P. (2016). A meta-analysis of the efficacy of albendazole compared with tinidazole as treatments for Giardia infections in children. Acta Tropica, 153, 120–127. https://doi.org/10.1016/J.ACTATROPICA.2015.09.023
10. García-Torres, I., De La Mora-De La Mora, I., Marcial-Quino, J., Gómez-Manzo, S., Vanoye-Carlo, A., Navarrete-Vázquez, G., Colín-Lozano, B., Gutiérrez-Castrellón, P., Sierra-Palacios, E., López-Velázquez, G., & Enríquez-Flores, S. (2016). Proton pump inhibitors drastically modify triosephosphate isomerase from Giardia lamblia at functional and structural levels, providing molecular leads in the design of new antigiardiasic drugs. Biochimica et Biophysica Acta, 1860(1 Pt A), 97–107. https://doi.org/10.1016/J.BBAGEN.2015.10.021.
11. Gardiner, D. L., Skinner-Adams, T. S., Brown, C. L., Andrews, K. T., Stack, C. M., McCarthy, J. S., Dalton, J. P., & Trenholme, K. R. (2009). Plasmodium falciparum: New molecular targets with potential for antimalarial drug development. Expert Review of Anti-Infective Therapy, 7(9), 1087–1098. https://doi.org/10.1586/ERI.09.93.
12. González-González, A., Méndez-Álvarez, D., Vázquez-Jiménez, L. K., Delgado-Maldonado, T., Ortiz-Pérez, E., Paz-González, A. D., Bandyopadhyay, D., & Rivera, G. (2023). Molecular docking and dynamic simulations of quinoxaline 1,4-di-N-oxide as inhibitors for targets from Trypanosoma cruzi, Trichomonas vaginalis, and Fasciola hepatica. Journal of Molecular Modeling 2023 29:6, 29(6), 1–25. https://doi.org/10.1007/S00894-023-05579-4.
13. Hemphill, A., Müller, N., & Müller, J. (2019). Comparative Pathobiology of the Intestinal Protozoan Parasites Giardia lamblia, Entamoeba histolytica, and Cryptosporidium parvum. Pathogens (Basel, Switzerland), 8(3). https://doi.org/10.3390/PATHOGENS8030116.
14. Hernández-Ochoa, B., Navarrete-Vázquez, G., Nava-Zuazo, C., Castillo-Villanueva, A., Méndez, S. T., Torres-Arroyo, A., Gómez-Manzo, S., Marcial-Quino, J., Ponce-Macotela, M., Rufino-González, Y., Martínez-Gordillo, M., Palencia-Hernández, G., Esturau-Escofet, N., Calderon-Jaimes, E., Oria-Hernández, J., & Reyes-Vivas, H. (2017). Novel giardicidal compounds bearing proton pump inhibitor scaffold proceeding through triosephosphate isomerase inactivation. Scientific Reports 2017 7:1, 7(1), 1–14. https://doi.org/10.1038/s41598-017-07612-y.
15. Irwin, J. J., Tang, K. G., Young, J., Dandarchuluun, C., Wong, B. R., Khurelbaatar, M., Moroz, Y. S., Mayfield, J., & Sayle, R. A. (2020). ZINC20 - A Free Ultralarge-Scale Chemical Database for Ligand Discovery. Journal of Chemical Information and Modeling, 60(12), 6065–6073. https://doi.org/10.1021/ACS.JCIM.0C00675/ASSET/IMAGES/LARGE/CI0C00675_0007.JPEG.

16. Juárez-saldivar, A., Barbosa-cabrera, E., Lara-ramírez, E. E., Paz-gonzález, A. D., Martínez-vázquez, A. V., Bocanegra-garcía, V., Palos, I., Campillo, N. E., & Rivera, G. (2021). Virtual screening of fda-approved drugs against triose phosphate isomerase from entamoeba histolytica and giardia lamblia identifies inhibitors of their trophozoite growth phase. International Journal of Molecular Sciences, 22(11), 5943. https://doi.org/10.3390/IJMS22115943/S1.
17. López-Velázquez, G., Fernández-Lainez, C., de la Mora-de la Mora, J. I., Caudillo de la Portilla, D., Reynoso-Robles, R., González-Maciel, A., Ridaura, C., García-Torres, I., Gutiérrez-Castrellón, P., Olivos-García, A., Flores-López, L. A., & Enríquez-Flores, S. (2019). On the molecular and cellular effects of omeprazole to further support its effectiveness as an antigiardial drug. Scientific Reports, 9(1). https://doi.org/10.1038/S41598-019-45529-W.
18. Martínez Barrios, E., Cerpa Gonzales, L., & Liu Cam, M. (2011). Prevalencia de Giardasis en guarderías infantiles de Tiabaya - Arequipa. Perú, 2006. Neotropical Helminthology, ISSN-e 1995-1043, Vol. 5, No. 2 (Julio-Diciembre), 2011, Págs. 257-264, 5(2), 257–264. https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3890179&info=resumen&idioma=ENG.
19. Olivares-Illana, V., Pérez-Montfort, R., López-Calahorra, F., Costas, M., Rodríguez-Romero, A., De Gómez-Puyou, M. T., & Puyou, A. G. (2006). Structural differences in triosephosphate isomerase from different species and discovery of a multitrypanosomatid inhibitor. Biochemistry, 45(8), 2556–2560. https://doi.org/10.1021/BI0522293/ASSET/IMAGES/MEDIUM/BI0522293N00001.GIF.
20. Riches, A., Hart, C. J. S., Trenholme, K. R., & Skinner-Adams, T. S. (2020). Anti- Giardia Drug Discovery: Current Status and Gut Feelings. Journal of Medicinal Chemistry, 63(22), 13330–13354.https://doi.org/10.1021/ACS.JMEDCHEM.0C00910/ASSET/IMAGES/MEDIUM/JM0C00910_0009.GIF.
21. Rodríguez-Romero, A., Hernández-Santoyo, A., Del Pozo Yauner, L., Kornhauser, A., & Fernández-Velasco, D. A. (2002). Structure and Inactivation of Triosephosphate Isomerase from Entamoeba histolytica. Journal of Molecular Biology, 322(4), 669–675. https://doi.org/10.1016/S0022-2836(02)00809-4.
22. Ryan, U., Hijjawi, N., Feng, Y., & Xiao, L. (2019). Giardia: an under-reported foodborne parasite. International Journal for Parasitology, 49(1), 1–11. https://doi.org/10.1016/J.IJPARA.2018.07.003.
23. Sánchez-Linares, I., Pérez-Sánchez, H., Cecilia, J. M., & García, J. M. (2012). High-Throughput parallel blind Virtual Screening using BINDSURF. BMC Bioinformatics, 13(SUPPL 1), 1–14. https://doi.org/10.1186/1471-2105-13-S14-S13/FIGURES/10.
24. Schofield, P. J., Edwards, M. R., & Kranz, P. (1991). Glucose metabolism in Giardia intestinalis. Molecular and Biochemical Parasitology, 45(1), 39–47. https://doi.org/10.1016/0166-6851(91)90025-2.
25. Tovar, J., León-Avila, G., Sánchez, L. B., Sutak, R., Tachezy, J., Van Der Giezen, M., Hernández, M., Müller, M., & Lucocq, J. M. (2003). Mitochondrial remnant organelles of Giardia function in iron-sulphur protein maturation. Nature, 426(6963), 172–176. https://doi.org/10.1038/NATURE01945.
26. Vázquez-Jiménez, L. K., Juárez-Saldivar, A., Chan-Bacab, M. J., Delgado-Maldonado, T., González-Morales, L. D., Palos, I., Ortiz-Pérez, E., Lara-Ramírez, E. E., Ramírez-Moreno, E., & Rivera, G. (2023). Virtual Screening of Benzimidazole Derivatives as Potential Triose Phosphate Isomerase Inhibitors with Biological Activity against Leishmania mexicana. Pharmaceuticals, 16(3), 390. https://doi.org/10.3390/PH16030390.
27. Waterhouse, A., Bertoni, M., Bienert, S., Studer, G., Tauriello, G., Gumienny, R., Heer, F. T., De Beer, T. A. P., Rempfer, C., Bordoli, L., Lepore, R., & Schwede, T. (2018). SWISS-MODEL: homology modelling of protein structures and complexes. Nucleic Acids Research, 46(W1), W296–W303. https://doi.org/10.1093/NAR/GKY427.
28. Yaoyu, F., & Xiao, L. (2011). Zoonotic potential and molecular epidemiology of Giardia species and giardiasis. Clinical Microbiology Reviews, 24(1), 110–140. https://doi.org/10.1128/CMR.00033-10.

CISQM-BTEC-CP05

Estudio *in vitro* de la combinación de cáscara de limón persa (*Citrus latifolia*) y aceites vegetales en emulsiones modelo a una temperatura de 52.5 °C, sobre *Listeria monocytogenes*

Trejo-Acosta, A.U., **Minor-Pérez, H.***
Tecnológico Nacional de México (TecNM), Tecnológico de Estudios Superiores de Ecatepec, División de Ingeniería Química y Bioquímica, Av. Tecnológico s/n Esq. Av. Carlos Hank González (Av. Central), Col. Valle de Anáhuac, C. P. 55210, Ecatepec de Morelos, Estado de México, México.
hminor@tese.edu.mx

RESUMEN

Los subproductos del limón persa (*Citrus latifola)* tienen compuestos con actividad biológica, *e.g.* actividad/capacidad antioxidante o antimicrobiana. Estos pueden emplearse como materia prima para el diseño de alimentos funcionales para mejorar propiedades nutricionales (como incremento de la concentración de vitaminas) o sensoriales (para proporcionar un sabor especifico a fruta de limón con el uso de la cáscara o el bagazo) o en el diseño y desarrollo de procesos de conservación. En este estudio se elaboraron emulsiones modelo ´(EM) con aceites vegetales (maíz, aguacate y olivo) y cáscara de limón persa (CLP) (*Citrus latifolia*) sometidas a un tratamiento térmico de subpasteurizacion de 52.5 °C/0-30 min, para el control significativo de *Listeria monocytogenes*. En los tres sistemas de estudio se observó una inhibición significativa (P<0.0001) de las poblaciones de *Listeria monocytogenes* en algunos tratamientos evaluados. Se observó un efecto significativo (P<0.0001) del modelo lineal propuesto sobre la variable respuesta (Log UFC/mL de *Listeria monocytogenes*). Los modelos describen la influencia de los factores investigados en forma independiente: CAC (concentración de aceite vegetal), TAC (tipo de aceite: aguacate, olivo y maíz) y Tiempo (T), así como el efecto de las interacciones (CAC*TAC, CAC*T, TAC*T, CAC*TAC*T). El análisis estadístico muestra un efecto significativo de la variable fija CAC y el T, así como de las interacciones CAC*TAC y CAC*TAC*T. El coeficiente de determinación para el modelo lineal de estudio en las condiciones experimentales evaluadas, indica que el 14.82 % de la variación total en la respuesta no puede ser explicado por los parámetros evaluados. Este comportamiento puede ser explicado debido a que conforme la cepa control es expuesta durante mayor tiempo a la temperatura de 52.5 °C, posiblemente tenga daño de estructuras celulares como su membrana, lo cual favorece su inactivación con la CLP. La prueba de Duncan muestra que hubo una inhibición significativa (P<0.05) de *Listeria monocytogenes* a una concentración de 2 % con los aceites de estudio y un tiempo de tratamiento térmico de 30 min. La cáscara de limón persa (*Citrus latifolia*) puede emplearse como materia prima para el diseño de procesos de conservación en alimentos funcionales.

INTRODUCCIÓN

México es uno de los principales productores a nivel mundial de frutas cítricas. El estudio de las frutas del género *Citrus* recibe actualmente mayor atención en las industrias de alimentos desde el enfoque de la economía circular. En general el rendimiento del jugo es menor a la mitad del peso de la fruta, por lo cual se producen elevadas cantidades de subproductos (Zulueta et al., 2006). La industrialización de frutas cítricas como el limón genera subproductos como la cáscara, semilla y bagazo, los cuales son considerados desperdicios. Los subproductos son utilizados en forma de pulpa congelada, melaza, aceites esenciales, antioxidantes, entre otros. Es conveniente evaluar estrategias para el uso estos subproductos por la condición de un mayor interés social en la conservación del medio ambiente. Las frutas del género *Citrus* como limón, naranja, mandarina, toronja o lima se caracterizan en general por su contenido de diversos compuestos como glucósidos de flavonona, vitamina C, carbohidratos simples como fructosa, glucosa y sacarosa o polisacáridos no amiláceos, que se conocen como fibra dietética. La pectina, es fibra dietética que constituye del 65 -70 % de la fibra total. La combinación de compuestos naturales con actividad antimicrobiana y

tratamientos térmicos de subpasteurización (*e.g.* 55 °C/30min) puede contribuir a mejorar el control microbiano de microorganismos de importancia en la inocuidad en los alimentos (Coronado-Herrera et al., 2006; Jay, 2011; Kabara y Marshal, 2005). Además, varios alimentos procesados o frescos consumidos por el ser humano tienen como componente los lípidos. Éstos tienen diversas funciones tecnológicas como proporcionar textura, aroma y sabor característicos. En relación al aspecto nutricional proporcionan vitaminas A, D, E y K y ácidos grasos indispensables (que el organismo humano no puede biosintetizar) como el ácido α-linolénico (18:3 n-3) y el ácido linóleico (18:2 n-6) (1,4). Sin embargo, es poca la información en relación al efecto de los ácidos grasos de cadena corta (< 8 átomos de carbono) o media sobre la inhibición de bacterias como *Listeria monocytogenes*. Uno de los sistemas biológicos de amplia aplicación en el procesado de alimentos son las emulsiones, Las emulsiones se componen de dos líquidos inmiscibles. Uno se dispersa en el otro, puede ser aceite o agua según sea el caso de la emulsión desarrollada. Se le conoce como fase discontinua o dispersa al líquido que compone las gotas dispersas En este estudio se tiene gotas de aceite dispersas en agua. Se trata de una emulsión aceite agua (O/W) (Nava y Villareal, 2019). El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de los aceites de aguacate, maíz y olivo, así como su combinación con cáscara de limón persa en condiciones de un tratamiento térmico de subpasteurización de 52.5 °C/0-30 min sobre la inhibición de *Listeria monocytogenes* en un sistema modelo de emulsión. Se realizó un análisis estadístico con las pruebas de ANOVA y Duncan para determinar los tratamientos significativamente diferentes.

METODOLOGÍA

Experimento 1

Los aceites de estudio fueron marcas comerciales, que se adquirieron en la "Central de Abastos" del Municipio de Ecatepec de Morelos, Estado de México. El aceite vegetal se filtró con membranas de acetato de celulosa (0.22 µm, Durapore® Membrane Filters Millipore). Estas muestras se almacenaron en recipientes ámbar a una temperatura de -20 ºC hasta su uso. *Listeria monocytogenes* NCTC 11994 pertenece a la colección microbiana de la Universidad de Murcia, España. Durante este estudio la cepa se conservó en crioviales a -30 ºC. La bacteria se creció en medio TSAYE (Tryptic Soy Broth, Bioxon, México) suplementado con 0.6 % de extracto de levadura para obtener el cultivo de estudio, con una concentración inicial aproximada de 8-9 ciclos logarítmicos. Se empleó un diseño completamente aleatorizado para evaluar el efecto de las variables fijas: concentración de aceite de aguacate (AA), aceite de maíz (AM) y aceite de olivo (AO) (0 %, 2 % y 4 %), tipo de aceite (AA, AM y AO) y tiempo (0 min, 7.5 min, 15 min, 22.5 min y 30 min). La variable respuesta fue Log UFC/mL de *Listeria monocytogenes*. En tubos Eppendorf estériles se agregó por separado volúmenes del aceite de estudio, el surfactante Tween 80 y el cultivo de *Listeria monocytogenes* (100 µL). Todos los tratamientos se sometieron agitación a 350 rpm en un vortex (Labnet, EUA) durante 1 min y posteriormente se mantuvieron en condiciones en calentamiento a 52.5 °C en un baño de temperatura controlada (Polystat Temperature Controller, Cole-Parmer, EUA) durante los tiempos de estudio. Las cuentas microbianas se realizaron con la técnica de gota en medio de cultivo TSA (Bevilacqua et al., 2013). En este estudio se evaluó la inhibición de las poblaciones de *Listeria monocytogenes*. La inhibición se estableció como las concentraciones bacterianas donde no se observó crecimiento significativo o donde hubo reducción significativa de las poblaciones de la bacteria de estudio con respecto a su concentración inicial.

Experimento 2

Se elaboraron emulsiones modelo aceite/agua en Tubos Eppendorf, empleando aceite comercial de maíz en concentraciones de [2 % y 6 %]. Cada emulsión estuvo adicionada de Tween 80 como surfactante, y cáscara de limón persa (*Citrus latifolia*) (0, 0.025 y 0.05 g/mL) como agente biológico inhibitorio. Se agregó por separado un volumen del aceite de estudio y posteriormente se agregó agua estéril hasta un volumen de 900 µL de cada emulsión. Finalmente se agregó un volumen de 100 µL del cultivo de estudio de *Listeria monocytogenes*. Los tratamientos fueron agitadas a 350 rpm en un Vortex (Labnet, EUA). Las emulsiones fueron sometidas a calentamiento a 52.5 °C en un baño de temperatura controlada (Polystat Temperature Controller, Cole-Parmer, EUA). A diferentes

tiempos: 0 min, 7.5 min, 15 min, 22.5 min y 30 min. Se realizaron las cuentas microbianas con la técnica de la gota (Miles y Misra, 1938) en medio TSBYE (Tryptic Soy Broth, Bioxon, México). Los resultados se sometieron a una ANOVA factorial y una comparación múltiple de medias con la prueba de DUNCAN, utilizando el paquete estadístico SPSS Statics 25, 201, USA.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las Tablas 1,2 y 3 muestran los resultados del análisis estadístico de ANOVA para el estudio sobre el control significativo de *Listeria monocytogenes* NCTC 11194 en sistemas modelo de los aceites: AA. AM y AO. En los tres sistemas de estudio se muestra una reducción (Fig. 1) en algunos tratamientos de estudio de las poblaciones de *Listeria monocytogenes*. Se observó en este modelo lineal de estudio, un efecto significativo (P<0.0001) de inhibición sobre la variable respuesta (Log UFC/mL de *Listeria monocytogenes* NCTC 11994). Los modelos describen la influencia de los factores investigados en forma independiente: CAC, TAC y Tiempo (T), así como el efecto de las interacciones (CAC*TAC, CAC*T, TAC*T, CAC*TAC*T) un efecto significativo de la variable fija CAC y el T, así como de las interacciones CAC*TAC y CAC*TAC*T (Tabla 2). El coeficiente de determinación para el modelo lineal de estudio en las condiciones experimentales evaluadas, indica que el 14.82 % de la variación total en la respuesta no puede ser explicado por los parámetros evaluados. Los valores Fo para los parámetros de cada modelo fueron útiles para explicar el grado de significancia de los efectos de las variables independientes y sus interacciones (Tabla 2). A la temperatura de 52.5 °C. El parámetro que tuvo un efecto mayor significativo fue el tiempo de estudio. El segundo parámetro más significativo fue la CAC. Esto significa que los cambios en CAC y el T a una temperatura de 52.5 °C tienen un efecto significativo de inhibición sobre *Listeria monocytogenes* NCTC 11994. Este comportamiento puede ser explicado debido a que conforme la cepa control es expuesta durante mayor tiempo a la temperatura de 52.5 °C posiblemente cause daño de estructuras celulares, como su membrana plasmática lo que favorece la posible actividad antimicrobiana de los componentes de los aceites vegetales (Zulueta et al. 2007). La prueba de Duncan (Tabla 3) muestra que hubo una inhibición significativa de *Listeria monocytogenes* a una concentración de 2 % y un tiempo de tratamiento térmico de 30 min. No hubo diferencia significativa (P<0.05) entre los tres tipos de aceite (AA. AM y AO) sobre la variable respuesta. Los resultados permiten sugerir que a la temperatura de subpasteurización de 52.5 °C y un tiempo de 30 min se puede obtener un control significativo de la bacteria control.

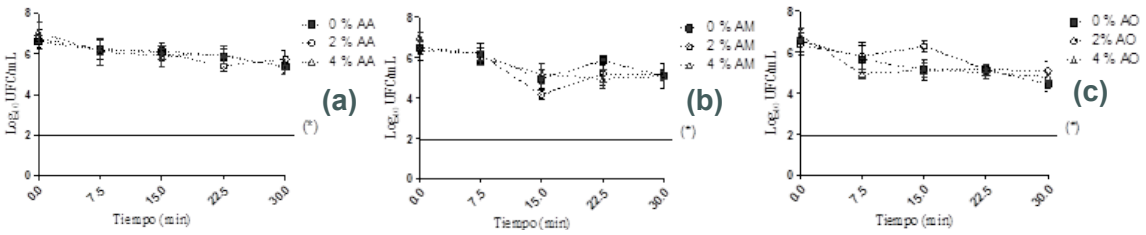


Fig. 1. Efecto de la concentración de aceite de aguacate **(a)**, maíz **(b)** y olivo **(c)** sobre *Listeria monocytogenes* NCTC 11994 a una temperatura de 52.5°C. (*) Límite de detección.

Tabla 1. ANOVA para el efecto de las variables fijas: concentración y tipo de aceite (aguacate, maíz y olivo) y el tiempo sobre la variable respuesta: Log UFC/mL de *Listeria monocytogenes* NCTC 11994 a la temperatura de 52.5 °C.

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrados medios	Valor de F	Pr > F
Modelo	44	41.94487660	0.95329265	5.99	0.0001
Error	45	7.16055750	0.15912350		
Total	89	49.10543410			
R-Square= 0.854180					

*Los valores de "Prob > F" menores que 0.050 indican que los parámetros evaluados son significativos.

Tabla 2. ANOVA para el efecto de las variables fijas: concentración de aceite (0 %, 2 % y 4 %), tipo de aceite (aguacate, maíz y olivo) y el tiempo (0 min, 7.5 min, 15 min, 22.5 min y 30 min) sobre la variable respuesta: Log UFC/mL de *Listeria monocytogenes* NCTC 11994 a la temperatura de 52.5 °C.

Fuente de variación	Valor de F	Pr > F
A-Concentración de aceite (%)	6.05	0.0047
B-Tipo de aceite (AA, AM, AO)	0.38	0.6865
C-Tiempo (min)	37.18	0.0001
A*B	1.67	0.1746
A*C	5.50	0.0001
B*C	1.52	0.1769
A*B*C	2.45	0.0094

*Los valores de "Prob > F" menores que 0.050 indican que los parámetros evaluados son significativos

Tabla 3. Prueba de Duncan para la comparación del efecto de la concentración y tipo de aceite y tiempo (min) sobre la variable respuesta de Log UFC/mL *Listeria monocytogenes*.

Temperatura: 55 °C								
CAC1 (0 %, 2% y 4%)	**Promedio (Log UFC/mL)**	**Prueba de Duncan***	**TAC2 (AA, AM y AO)**	**Promedio (Log UFC/mL)**	**Prueba de Duncan***	**Tiempo (0, 7.5, 15, 22.5 y 30 min)**	**Promedio (Log UFC/mL)**	**Prueba de Duncan***
0 %	5.9956	A	AA	5.8379	A	0 min	6.6975	A
4 %	5.7054	B	AM	5.7828	A	7.5 min	6.023	B
2 %	5.6687	B	AO	5.790	A	15 min	5.5159	C
						22.5 min	5.3656	C
						30 min	5.3583	C

[1]CAC: Concentración de aceite
[2]TAC: tipo de aceite, AA: aceite de aguacate, AM: aceite de maíz, AO: aceite de olivo
*Medias con la misma letra no son significativamente diferentes con una α = 0 0.05

En la Fig. 2**(a)** y **(b)** se muestran los resultados de las poblaciones de *Listeria monocytogenes* en las emulsiones modelo. El análisis estadístico muestra que los resultados experimentales se ajustaron a un modelo lineal, para el efecto de las variables fijas; CLP (0 g/mL, 0.025 g/mL y 0.05 g/mL), concentración de aceite de Maíz (2% y 6%) y el tiempo (0 min, 7.5 min, 15 min, 22.5 min y 30 min) sobre la variable respuesta (VR) Log UFC/mL de *Listeria monocytogenes*. El modelo describe la influencia de los factores investigados en forma independiente: Cáscara de limón persa (CLP), concentración de aceite de Maíz (CAM) y el tiempo de estudio (T), además del efecto de las interacciones (CLP*T, CAM*T, CLP*CAM y CLP*CAM*T). Se observó un efecto altamente significativo (P<0.000) del modelo de estudio sobre la variable respuesta. El análisis factorial muestra que la variable CLP tuvo un efecto significativo (P<0.000) sobre la VR. No se observó un efecto significativo (P>0.813) de la variable CAM sobre la VR, El coeficiente de determinación para el modelo lineal propuesto indica que el 17.36 % de la variación total en la respuesta no puede ser explicado por el modelo desarrollado. De acuerdo con la prueba de Duncan se observó una diferencia significativa (P<0.05) en la inhibición de *Listeria monocytogenes* en los tratamientos con CLP de 0.025 g/mL y 0.05 g/mL en comparación con la muestra control. La menor población bacteriana se observó a la concentración de CLP de 0.025 g/mL con 4.163 ciclos logarítmicos. En el tiempo de 30 min se observó una reducción significativa (P<0.05) con respecto a los otros tiempos de estudio. El modelo de estudio inhibió significativamente las poblaciones de *Listeria monocytogenes.*

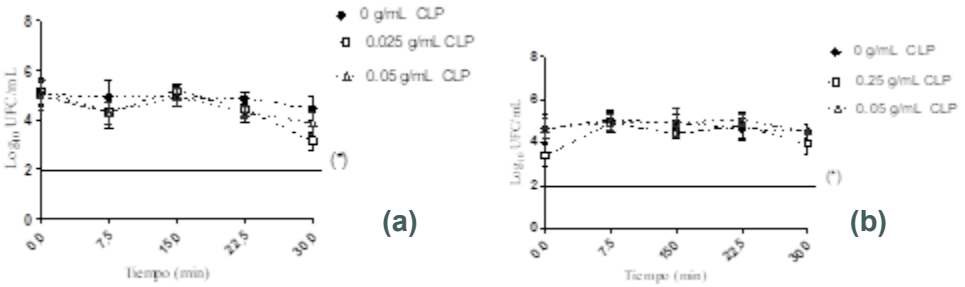


Fig. 2. Efecto de la concentración del aceite de maíz **(a)** 2 % y **(b)** 6 % y la CLP (0 g/mL, 0.025 g(mL y 0.06 g/mL) a una TSP de 52.5 °C en emulsiones modelo.

CONCLUSIONES

En el modelo de estudio se inhibió significativamente las poblaciones de *Listeria monocytogenes*. Los resultados experimentales permiten sugerir la aplicación de la CLP en el diseño de alimentos tratados térmicamente con la TSP de 52.5 °C. El mejor tratamiento para el control significativo de *Listeria monocytogenes* es a 52.5 °C, 2 % de aceite, 0.050 g de cáscara de limón, durante 30 min. Se sugiere evaluar la combinación de TSPs y la CLD en el diseño de alimentos funcionales modelo, por ejemplo, bebidas de vegetales que tengan en su composición de aceites con elevada concentración de ácido grasos esenciales,

REFERENCIAS

1. Coronado-Herrera, M., Vega y León, S., Gutiérrez-Tolentino, R., García-Fernández, B. y Díaz-Gónzalez. G. (2006). Los ácidos grasos omega-3 y omega-6: *Nutrición, bioquímica y salud*. REB. 25(3):72-96
2. Kabara, J.J. y Marshal, D.L. (2005). Medium-Chain Fatty Acids and Esters. En: Antimicrobials in food. Davidson, P.M., Sofos, J.N. y Branen, A.L. (Editores). Tercera Edición. Taylor & Francis
3. Zulueta, A., Esteve, M. J., Frasquet, I., y Frígola, A. (2007). Vitamin C, vitamin A, phenolic compounds and total antioxidant capacity of new fruit juice and skim milk mixture beverages marketed in Spain. *Food Chemistry*, 103(4), 1365-1374. doi: 10.1016/j.foodchem.2006.10.052
4. Bevilacqua, A., Speranza, B., Campaniello, D., Corbo, M. R., & Sinigaglia, M. (2013). Inhibition of spoiling yeasts of fruit juices through citrus extracts. *Journal of food protection*, 76(10), 1753-1760. doi: 10.4315/0362-028X.JFP-13-034
5. Miles, AA; Misra, SS, Irwin, JO (1938 Nov). "The estimation of the bactericidal power of the blood." *The Journal of hygiene*, 38 (6): 732–49.
6. Jay, J. (2011). Microbiología moderna de los alimentos. Capitulo 3. Editorial Acribia, Zaragoza, España.
7. Nava, H. A., & Villarreal, M. B. (2019). Emulsiones en alimentos y sus aplicaciones. Presencia Universitaria, 7(14), 64-73.

CISQM-BTEC-CP06

Determinación de fenoles totales y efecto de la combinación de cáscara de lima dulce (*Citrus limmeta*) y una temperatura de congelación de –5 °C, sobre *Listeria monocytogenes*

Gutiérrez-Islas, M.F., **Minor-Pérez, H.**
Tecnológico Nacional de México (TecNM), Tecnológico de Estudios Superiores de Ecatepec, División de Ingeniería Química y Bioquímica, Av. Tecnológico s/n Esq. Av. Carlos Hank Gónzalez (Av. Central), Col. Valle de Anáhuac, C. P. 55210, Ecatepec de Morelos, Estado de México, México.
hminor@tese.edu.mx

RESUMEN

El uso de conservadores naturales es una tendencia en la industria alimentaria con el objetivo de reducir la aplicación de conservadores sintetizados químicamente. Actualmente se realizan estudios sobre nuevos agentes antimicrobianos de origen natural, como los subproductos de frutos cítricos. Estos subproductos tienen compuestos con actividad antioxidante como los polifenoles. El uso de semillas, bagazo, cáscaras y hojas de cítricos como fuente de polifenoles y otros antioxidantes puede tener considerables beneficios económicos para los procesadores de alimentos. La cáscara de lima representa una fuente alternativa de antioxidantes naturales. La mayor parte de la industrialización y uso de los cítricos se realiza con la extracción de jugo, que representa más del 60 % de la producción total del peso de las frutas. Algunos estudios mencionan en diversos sistemas modelo de lima dulce la cuantificación de fenoles totales, flavonoides totales, hesperidina y ácido ascórbico en muestras de bagazo, jugo y semilla de lima dulce. Se sugiere que estos compuestos tienen actividad bactericida sobre *Escherichia coli* y *Staphylocccus aureus*. El objetivo de este estudio es evaluar la inhibición significativa de *Listeria monocytogenes* con cáscara de lima dulce (CLD) (*Citrus limmeta*) y el pH 5.0 en condiciones de congelación a una temperatura de –5 °C. Se empleó un diseño factorial para evaluar el efecto de las variables fijas: concentración de cáscara de lima dulce (CLD) 0, 0.075 y 0.15 g/mL; pH (5) y tiempo (0, 7, 14, 21 y 28 d). La variable respuesta fue Log UFC/mL de *Listeria monocytogenes*. Los resultados se sometieron a una ANOVA factorial y una comparación múltiple de medias con la prueba de Duncan, utilizando el paquete estadístico SPSS Statistics 25, 2017, USA. La mayor concentración de fenoles totales (mg de ácido gálico/mL) se obtuvo en los extractos metanólicos para las muestras de la CLD. La mayor concentración de FT se obtuvo en los tratamientos de CLD (160.681 µg de ácido gálico/mL) y la menor concentración en la semilla de lima dulce (10.145 µg de ácido gálico/mL) (prueba de Duncan). En el estudio sobre la inhibición de la bacteria control en los tratamientos de diferentes concentraciones de CLP, pH 5 y condiciones de almacenamiento a –5 °C, el análisis estadístico muestra un efecto significativo (P<0.000) sobre *Listeria monocytogenes* hasta alcanzar a los 23 d una población de 2.166 ciclos logarítmicos, con respecto a una población inicial de 6.664 ciclos logarítmicos (prueba de Duncan). La cáscara de lima dulce puede emplearse para el diseño de procesos de conservación para alimentos modelo.

INTRODUCCIÓN

Los frutos cítricos son una fuente de compuestos biológicamente activos, como vitaminas, carotenoides, compuestos fenólicos, flavanonas y antocianinas (Ordoñez-Gómez et al., 2018). La industrialización de los cítricos genera subproductos, como cáscaras y semillas, que se consideran desechos. La producción de jugo de cítricos es menos de la mitad del peso de la fruta y la cáscara en general se considera desperdicio. Sin embargo, se le puede dar un valor agregado debido a que contiene una variedad de compuestos biológicos que pueden ser utilizados en el diseño de alimentos (Tenorio-Domínguez, 2016). Los productos cítricos son una fuente de polifenoles con actividad antioxidante. El uso de las semillas, bagazo cáscara y hojas de cítricos como fuente de polifenoles y otros antioxidantes puede tener beneficios económicos para los procesadores de alimentos al contribuir a reducir el uso de los antioxidantes sintéticos. La mayor parte de la industrialización y uso

de los cítricos se encuentra en la extracción de jugo, que representa más del 60 % de la producción total de jugos (Pérez-Nájera et al., 2013). Los residuos que se obtienen de la obtención del jugo suelen ser cáscaras y bagazo, que representan alrededor del 50 % del peso total de la fruta (Pérez-Nájera et al .2013). *Listeria monocytogenes* es un microorganismo patógeno, que no forma esporas (ICMSF, 1996.), es una bacteria ubicua y tiene una resistencia a tratamientos térmicos, mayor a otras bacterias indicadoras (ICMSF, 1996). La bacteria provoca una Enfermedad Transmitida por Alimentos (ETA) conocida como listeriosis. Además, puede contaminar los alimentos en cualquier etapa de la cadena alimentaria. Hsouna et al., (2017) evaluaron la actividad del aceite esencial de la lima contra bacterias Gram positivas (*Bacillus cereus*, *Enterococcu*s, *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus*). El aceite esencial tiene dos componentes principales: limoneno (39.74 %) y β-pineno (25.44 %). Se encontró inhibición sobre bacterias Gram positivas como *Bacillus subtilis*, *Listeria monocytogenes* y *Micrococcus chrysogenum* y Gram negativas (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis* y *Klebsiella pneumoniae*). En los valores de Concentración Mínima Inhibitoria (CMI), se observó un efecto antibacteriano positivo: las bacterias Gram positivas son más sensibles al aceite de estudio, oscilando entre 0.039 a 1.25 mg/mL, mientras que las bacterias Gram negativas varía entre 0.625 y 2.5 mg/mL (CMI). Algunos estudios mencionan actividad antimicrobiana de extractos metanólicos, etanólicos o acuosos de jugo, bagazo o semilla de lima dulce (*Citrus limmeta*) y de lima (*Citrus reticulata*) sobre bacterias como *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphyloccus aureus* ATCC 29213, *Staphyloccus aureus*, *Pseudomonas aeruginosas*. *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* (Damián-Reyna et al., 2011; Unnisa, et al., 2012). Damian-Reyna et al. (2011) cuantificaron el contenido de fenoles totales, flavonoides totales, hesperidina y ácido ascórbico en muestras de bagazo, jugo y semilla de lima dulce. Estos autores sugieren que estos compuestos tienen actividad bactericida sobre *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*. El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de la cáscara de lima dulce (CLD) y pH 5.0 en condiciones de congelación a −5 °C sobre la inhibición de *Listeria monocytogenes*. Se realizó un análisis estadístico con las pruebas de ANOVA y Duncan para determinar los tratamientos significativamente diferentes.

METODOLOGÍA

Preparación de lima dulce (*Citrus limmeta*)

Las muestras de lima dulce (*Citrus limmeta*) se obtuvieron en la Central de Abastos de Ecatepec, Estado de México. Se desconoce la temporada y región de cultivo de la fruta. La fruta de lima dulce entera se pesó y se midió el largo y ancho. Se eliminaron las impurezas y las muestras de la fruta y las hojas se sometieron a un proceso de limpieza, lavado y desinfección por inmersión en una disolución de hipoclorito de sodio (5 %, v/v) y etanol (10 %, v/v) durante 30 s (Fukuzaki, 2006). Las muestras se dejaron a temperatura ambiente durante 12 h para la completa evaporación del etanol; se separó el jugo, la cáscara, el bagazo y la semilla con un cuchillo estéril. Las muestras de cáscara (Figuras 1 y 2), se sometieron a un proceso de secado a 40 °C durante 48 h en un horno de charolas (Felisa FE-294AD, México) y se tamizaron (tamiz No. 45) hasta alcanzar un tamaño de partícula de 0.42 mm. Se cuantificaron los pesos en base húmeda (bh) y base seca (bs) de los subproductos de bagazo, cáscara y semilla y se determinaron los rendimientos (Tabla 1). Se midió el volumen de jugo y su peso para determinar la densidad. Las fracciones obtenidas se guardaron en bolsas estériles de polietileno a una temperatura de −30 °C hasta su uso.

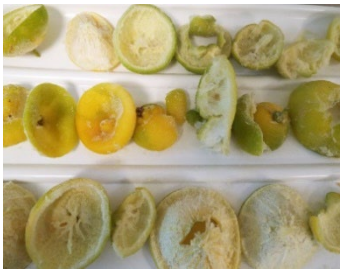


Fig. 1. Cáscara de lima dulce en base húmeda.

Fig. 2. Cáscara de lima dulce en base seca.

Tabla 1. Rendimiento del jugo, bagazo, cáscara y semilla de lima dulce (*Citrus limmeta*) en base húmeda (bh) y en base seca (bs).

Muestra	Peso (g)	Rendimiento (%)
Base húmeda		
Jugo (bh)	347.8	32.6600
Bagazo (bh)	316.7	29.3267
Cáscara (bh)	344.2	31.8733
Semilla (bh)	6.4	0.5926
		Total: 93.9992
Base seca		
Bagazo (bs)	28.1	2.6020
Cáscara (bs)	66.3	6.1394
Semilla (bs)	5.5	0.5093
		Total: 9.2507

Fenoles totales

Los fenoles totales se determinaron utilizando una modificación a la metodología reportada por Zheng y Wang, (2001) y Kraujalyte et al. (2015). Se pesaron 5 mg de la muestra en base seca (bs) de cáscara, bagazo, tallo, hoja, semilla de lima dulce (*Citrus limmeta*). Para la muestra de jugo se midió un volumen de 100 µL. Posteriormente se agregó 1 mL de metanol al 80 %, etanol o agua en tubos de vidrio ámbar para las muestras sólidas y 900 µL de los disolventes. Las muestras de estos extractos se dejaron reposar durante 24 h a temperatura ambiente.

DISEÑO EXPERIMENTAL Y ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO

Listeria monocytogenes NCTC 11994 pertenece a la colección microbiana de la Universidad de Murcia, España. Durante este estudio la cepa se conservó en crioviales a −30 ºC. Ésta se sembró por estría cruzada en medio TSAYE (Tryptic Soy Broth, Bioxon, México) suplementado con 0.6 % de extracto de levadura (w/v Bioxon, México) y 1.5 % de agar bacteriológico (w/v Bioxon, México). La muestra se incubó a 37 ºC por 24 h. Una colonia de la bacteria control se utilizó para inocular en caldo TSBYE (Tryptic Soy Broth, Bioxon, México) con 0.6 % de extracto de levadura (w/v Bioxon, México) y se incubó a 37 ºC por 12 h. Se tomaron 100 µL de este pre-cultivo para ser inoculados en 5 mL de TSBYE y la muestra se incubó durante 24 h 37 °C para obtener el cultivo de estudio. Se empleó un diseño factorial para evaluar el efecto de las variables fijas: concentración de cáscara de lima dulce (CLD) 0, 0.075 y 0.15 g/mL; pH 5 y tiempo (0, 7, 14, 21 y 28 d). La variable respuesta fue Log UFC/mL de *Listeria monocytogenes*. El control se realizó en agua estéril. Se realizaron dos repeticiones de estos tratamientos. Todos los tratamientos se mantuvieron en agitación a 350 rpm en un vórtex (Labnet, EUA) durante 1 min y se almacenaron en condiciones de congelación (−5 °C). Las cuentas microbianas se realizaron con la técnica de gota (Miles y Misra, 1938). Los resultados se sometieron a una ANOVA factorial y una comparación múltiple de medias con la prueba de Duncan, utilizando el paquete estadístico SPSS Statistics 25, 2017, USA. En este estudio se evaluó la inhibición de las poblaciones de *Listeria monocytogenes*. La inhibición se estableció como las concentraciones de CLD donde no se observó crecimiento significativo o donde hubo reducción significativa de las poblaciones de la bacteria control con respecto a su concentración inicial.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La Fig. 2 muestra que la mayor concentración de fenoles totales (mg de ácido gálico/mL) se obtuvo en los extractos metanólicos para las muestras de la CLD. El análisis estadístico de ANOVA para el estudio de la determinación de fenoles totales (FT) mostró que el modelo lineal de estudio tuvo un efecto significativo (P<0.000) sobre las variables fijas de estudio; tipo de subproducto, tipo de disolvente y la interacción. Se obtuvo un coeficiente de determinación de 0.999. La prueba de Duncan mostró una diferencia significativa (P<0.05) en la concentración de FT, para las muestras de semilla, tallo, bagazo, hoja, cáscara y jugo de lima dulce. La mayor concentración de FT se obtuvo

en los tratamientos con CLD (160.681 µg de ácido gálico/mL) y la menor concentración en la semilla de lima dulce (10.145 µg de ácido gálico/mL). En el estudio sobre los disolventes, se observó una mayor (P<0.05) concentración de FT en todos los extractos metanólicos. En estudios previos se ha determinado que la molécula modelo (ácido gálico) para determinar FT, tiene actividad antimicrobiana significativa sobre la inhibición de *Listeria monocytogenes*. En el estudio sobre la inhibición de esta bacteria en tratamientos de diferentes concentraciones de CLP, pH 5 y condiciones se almacenamiento a –5 °C, el análisis estadístico (Tabla 2) muestra que hubo un efecto significativo (P<0.000) sobre la inhibición de *Listeria monocytogenes* hasta alcanzar a los 23 d una población de 2.166 ciclos logarítmicos con respecto a la población inicial de 6.664 ciclos logarítmicos (prueba de Duncan). Además, se observó que la mayor inhibición (P<0.05) de la bacteria control se obtuvo con una concentración de CLD de 0.15 g/mL.

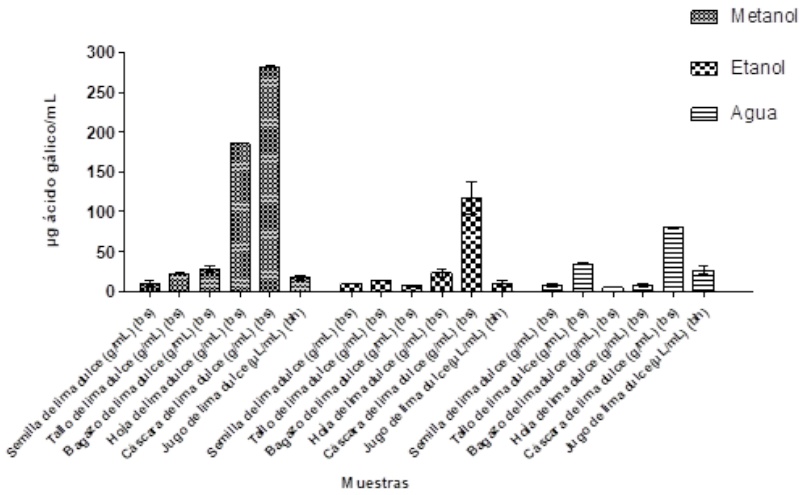


Fig. 2. Fenoles totales en jugo y subproductos de lima dulce (*Citrus limmeta*) (cáscara, tallo, semilla, hoja y bagazo) en extractos metánolicos (EM), etanólicos (EE) y acuosos (EA).

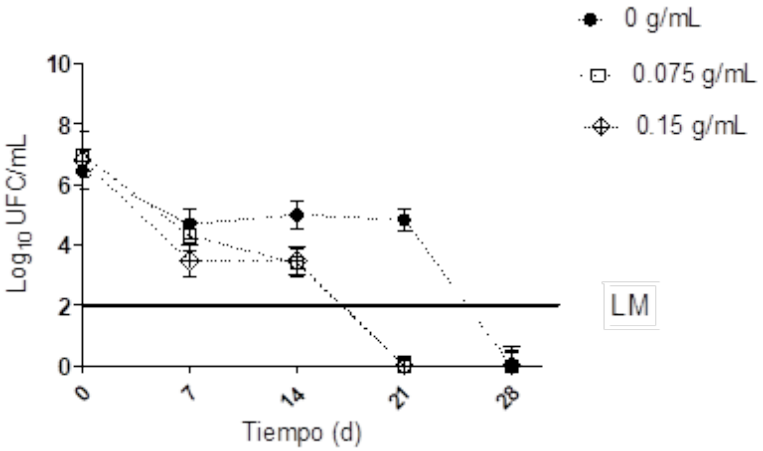


Fig. 2. Efecto del pH 5.0 sobre *Listeria monocytogenes* NCTC 11994 y la cáscara de lima dulce (*Citrus limmeta*) a una temperatura de congelación de –5 °C. LM: Límite de detección.

Tabla 2. ANOVA factorial para el efecto de las variables fijas: concentración de la cáscara de lima dulce (CLD) (0, 0.075 y 0.15 g/mL) y el tiempo sobre la variable respuesta: Log UFC/mL de *Listeria monocytogenes* NCTC 11994 en un sistema modelo a pH 5.0 y −5 °C.

Fuente de variación	Tipo III de suma de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrados medios	Valor de F	Sig.
Modelo corregido	184.324	14	13.166	114.322	0.000
Intersección	352.94	1	352.94	3064.634	0.000
Tiempo	148.184	4	37.046	321.676	0.000
Cáscara	11.084	2	5.542	48.121	0.000
Tiempo*Cáscara	25.056	8	3.132	27.195	0.000
Error	1.727	15	0.115		
Total	538.991	30			
Total corregido	186.051	29			
R-Square = 0.991					

*Los valores de "Prob > F" menores que 0.050 indican que los parámetros evaluados son significativos. Diseño: Intersección + Tiempo + CLD + Tiempo*CLD. Tiempo: 0,7, 14, 21 y 28 d; CLD (0, 0.075 y 0.15 g/mL).

CONCLUSIONES

En el modelo de estudio se inhibió significativamente las poblaciones de *Listeria monocytogenes*, posiblemente a la actividad antimicrobiana de los FT y otros compuestos como aceites esenciales Los resultados experimentales permiten sugerir la aplicación de la cáscara de lima dulce (*Citrus limmeta*) en el diseño de alimentos conservados a temperaturas de congelación, de −5 °C. El mejor tratamiento para el control significativo de *Listeria monocytogenes* es una concentración de CLD de 0.15 g/mL y un tiempo de almacenamiento de 21-23 d.

REFERENCIAS

1. Ordoñez-Gómez, E. S., Reátegui-Díaz, D. Villanueva-Tiburcio, J. E. (2018). Polifenoles totales y capacidad antioxidante en cáscara y hojas de doce cítricos. *Scientia Agropecuaria*, 9(1), 113-121.
2. Tenorio Domínguez, M. (2016). Flavonoides extraídos de la cascara de naranja tangelo (*Citrus reticulata* x *Citrus paradisi*) y su aplicación como antioxidante natural en el aceite vegetal sacha inchi (*Plukenetia volubilis*). Scientia Agropecuaria, 7(4), 419-431. http://dx.doi.org/10.17268/sci.agropecu.2016.04.07
3. Pérez-Nájera, V. C., Lugo-Cervantes, E. C., Gutiérrez-Lomelí, M., & Del-Toro-Sánchez, C. L. (2013). Extracción de compuestos fenólicos de la cáscara de lima (*Citrus limetta Risso*) y determinación de su actividad antioxidante. *Biotecnia*, 15(3), 18-22. https://doi.org/10.18633/bt.v15i3.153
4. Hsouna, A. B., Halima, N. B., Smaoui, S., & Hamdi, N. (2017). Citrus lemon essential oil: chemical composition, antioxidant and antimicrobial activities with its preservative effect against *Listeria monocytogenes* inoculated in minced beef meat. *Lipids in Health and Disease*, 16(1), 146. https://doi.org/10.1186/s12944-017-0487-5
5. Damián-Reyna, A. A., González-Hernández, J. C., Maya-Yescas, R., De Jesús Cortés-Penagos, C., & Del Carmen Chávez-Parga, M. (2017). Polyphenolic content and bactericidal effect of Mexican *Citrus limetta* and *Citrus reticulata*. *Journal of Food Science and Technology*, 54(2), 531-537. doi:10.1007/s13197-017-2498-7
6. Fukuzaki, S. (2006). Mechanisms of actions of sodium hypochlorite in cleaning and disinfection processes. *Biocontrol Science*, 11(4), 147-157.
7. Kraujalytė, V., Venskutonis, P. R., Pukalskas, A., Česonienė, L., & Daubaras, R. (2015). Antioxidant properties, phenolic composition and potentiometric sensor array evaluation of

commercial and new blueberry (*Vaccinium corymbosum*) and bog blueberry (*Vaccinium uliginosum*) genotypes. *Food Chemistry*,188,583-590.
8. Zheng, W., & Wang, S. Y. (2001). Antioxidant activity and phenolic compounds in selected herbs. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49(11), 5165-5170.
9. Miles, AA; Misra, SS, Irwin, JO (1938 Nov). The estimation of the bactericidal power of the blood. *The Journal of Hygiene*, 38 (6): 732–49.
10. ICMSF. 1996. Microorganismos de los alimentos: características de los patógenos microbianos. Editorial Acribia, Zaragoza (España), pp 165-174.

CISQM-BTEC-CP07

Expresión de una proteína recombinante His-FlgK de *Helicobacter pylori* con potencial inmunogénico

Juan Antonio Gutiérrez Sánchez, Juan Antonio Rojas Contreras, Maribel Cervantes Flores, Marcelo Barraza Salas, Víctor Manuel Ayala García, Aurora Martínez Romero, **Norma Urtiz Estrada***
Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Juárez del Estado de Durango. Av. Veterinaria S/N, C.P. 34120, Durango, Dgo., 2. Tecnológico Nacional de México/I. T. Durango. Blvd. Felipe Pescador 1830, Col. Nueva Vizcaya C.P. 34080, Durango, Dgo.
urtixnue@gmail.com

RESUMEN

Helicobacter pylori (*H. pylori*) se considera un factor de riesgo para el desarrollo de diversas afecciones gastrointestinales que pueden degenerar a un adenocarcinoma gástrico. Además, debido a la aparición de cepas multidrogoresistentes, *H. pylori* es considerado actualmente como un microorganismo emergente que amenaza seriamente la salud humana. El presente trabajo tuvo como objetivo producir una proteína recombinante con potencial antigénico que permita controlar la infección por *H. pylori.* Mediante un análisis inmunoinformático, fue seleccionado un marco de lectura abierto que codifica para la proteína altamente inmunogénica FlgK de *H. pylori*. El gen *flg*K fue amplificado mediante PCR a partir de la cepa *H. pylori* 26695, el producto fue clonado en el vector de expresión pET28a y transformado en el fondo genético *E.coli* BL21 (DE3), mediante ensayos de inducción se verificó el patrón de expresión de la proteína recombinante His-FlgK. La proteína recombinante His-FlgK fue solubilizada e identificada por inmunodetección, como un producto de 73 kDa.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*; inmunogénico; FlgK.

INTRODUCCIÓN

La colonización del estómago por la enterobacteria *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) se considera un factor de riesgo para el desarrollo de diversas afecciones gastrointestinales, incluyendo úlcera péptica, gastritis crónica y adenocarcinoma gástrico, además que es el proceso de colonización bacteria más común a nivel mundial, infectando a más de la mitad de la población mundial. *H. pylori* presenta resistencia a diversos medicamentos, por lo que ha sido considerada como una amenaza para la humanidad. El incremento de la resistencia a los antibióticos empleados en la terapia tradicional anti-H. pylori ha generado un creciente interés en el desarrollo de una vacuna efectiva, aunque todavía es un reto. Por lo tanto, se requiere de un diseño de vacuna inteligente, planificado y eficaz contra *H. pylori,* en el que la utilización de las herramientas bioinformáticas más avanzadas puede ser de gran ayuda para alcanzar este objetivo.

EXPOSICIÓN

La infección por *H. pylori* tiene una prevalencia global de más del 50 %, las principales enfermedades asociadas a esta infección son gastritis aguda y crónica, y que alrededor del 10 % desarrolla ulceras pépticas y cerca del 1-3 % de los pacientes con ulcera péptica desarrollan cáncer gástrico. En el estado de Durango se ha reportado (2012-2013) una prevalencia del 60 % de la infección por *H. pylori*. El presente trabajo se enfoca a la generación de una proteína recombinante con potencial inmunogénico contra *H. pylori*, como candidato para el desarrollo de una vacunas, mediante el uso de las herramientas inmunoinformáticas ProPred II, NetMHCII, ABCPred, TepiTool, HMMTOP, TMHMM, VaxiJen y CTCIP, se seleccionó la proteína FlgK de *H. pylori* y la secuencia primaria del gen *flg*K se utilizo para diseñar la estrategia experimental para obtener la proteína recombinante His-FlgK (descrito en materiales y métodos).

MATERIALES Y MÉTODOS

Amplificación del gen *flg*K mediante PCR

Para ello se utilizó el siguiente juego de oligonucleótidos:
Directo: FlgD-CATATGGGCGGAATCTTATCTTCACTCAACACTTC-NdeI
Reverso: FlgR-GTCGACTTATTGTTTAATCCCCAATAAAGTGTCTATCATCCG-SalI
La mezcla de reacción de la PCR se llevó a un volumen final de 25 µL; con las siguientes concentraciones: 0.5 µL de dNTPs 10 mM, 0.5 µL primer directo 24.75 nM, 0.5 µL primer reverso 25.25 nM, 0.25 µL GoTaq DNA polimerasa 5 U/µL, 2.5 µL Go Taq Colorless Reaction Buffer 5X, 1 µL de $MgCl_2$ 25 mM y 1 µL DNA templado 100 ng/µL. La amplificación del gen *flg*K se realizó en un termociclador SureCycler 8800 (Agilent Technologies), bajo las siguientes condiciones: un ciclo inicial a 95 °C/ 5 min por un ciclo, seguido de una desnaturalización a 95 °C/ 30 s, un alineamiento a 57.7 °C/ 30 seg y una extensión a 72 °C/ 1 min, por 30 ciclos y una extensión final a 72 °C/ 5 min por un ciclo. Los productos de PCR fueron analizados por electroforesis en gel de agarosa al 1 % (p/v) teñido con bromuro de etidio (BrEt) 0.5 µg/µL y visualizados en un fotodocumentador Chemidoc XS de BioRad. (Fig. 1)

Clonación y expresión del gen *flg*K

Se utilizaron los vectores pGEMT-Easy y el vector de expresión pET28a. Se realizó la ligación del vector pGEM-T Easy con el producto de PCR del gen homólogo *flg*K. La reacción de ligación se llevó a un volumen final de 10 µL con las siguientes concentraciones: 1 µL T4 DNA ligasa, 1 µL pGEM-T Easy, 5 µL 2x Rapid Ligation Buffer, T4 DNA ligase y 3 µL del producto de PCR. Los productos ligados después se transformaron en E. *coli* DH5a calcio-competente.

Subclonación del gen homólogo *flg*K en el vector de expresión pET28a

Se realizó la ligación del vector pET28a con el producto de PCR del gen homólogo *flg*K. La reacción de ligación se llevó a un volumen final de 10 µL con las siguientes concentraciones: 1 µL T4 DNA ligasa, 1 µL pET28a, 5 µL 2x Rapid Ligation Buffer, T4 DNA ligase y 3 µL del producto de PCR del gen flgK. Los productos ligados después se transformaron en bacterias *E. coli* DH5a calcio-competentes y posteriormente en *E. coli* BL21 (DE3) calcio-competentes.

Expresión de FlgK-HIS6 en E. coli BL21 (DE3)

La cepa *E. coli* BL21 (DE3) transformada con el plásmido recombinante pET28aHflgKkm se cultivó en 4 mL de medio LB líquido durante toda la noche en agitación a 200 rpm a una temperatura de 37°C, suplementado con 4 µL de Kanamicina (50 µg/mL). De este se tomó 1mL y se añadió a 25 mL de medio LB líquido sin antibiótico, incubándose en agitación a 200 rpm y 37°C, hasta alcanzar una lectura de 0.5 a una densidad óptica de 600 nm, la cual se midió con ayuda del espectrofotómetro (6305 UV/Vis Spectrophotometer, JENWAY) antes calibrado a 600 nm.
Una vez alcanzada la lectura el cultivo de dividió en volúmenes iguales, un cultivo fue utilizado como control sin inducir y el segundo cultivo fue utilizado para el ensayo de inducción del gen homólogo flgK, el cual fue realizado como se describe a continuación; se añadieron diferentes concentraciones de isopropil-β-D-1-tiogalactopiranósido (IPTG) a los diferentes inóculos. Las concentraciones utilizadas fueron 0.25 mM, 0.5 mM y 1 mM de IPTG. Se incubaron a 37°C en agitación a 250 rpm, esto por 5 h, en cada hora se tomaron alícuotas de 1.5 mL en microtubos estériles. Posteriormente las alícuotas fueron centrifugadas a 14 000 rpm durante 5 min, posteriormente se eliminó el sobrenadante y la pastilla de células se lavó con Tris 50 mM NaCl 300 mM pH 8.0, esta operación se repitió dos veces.
El análisis de las muestras de proteínas se realizó en geles de poliacrilamida al 10 % en condiciones desnaturalizantes (SDS-PAGE), en el sistema de electroforesis Mini Protean® Tetra Cell, 4-Gel System de BIO RAD ™. El gel separador y espaciador fue preparado utilizando cristales de 1.00 mm de grosor los cuales fueron colocados en el equipo de preparación, posteriormente se prepararon las soluciones de la matriz de acrilamida como sigue; una solución de acrilamida-bisacrilamida 30 %. El gel separador contenía, Tris-HCl 1.5 M (pH 8.8), SDS 20 %, persulfato de amonio 3 % y TEMED

0,03 %. El gel espaciador se preparó a una concentración del 4 % de acrilamida incluyendo Tris 0.5 M (pH 6.8), SDS 20 %, persulfato de amonio 3 % y TEMED 0.04 %.
Una vez preparada la cámara de electroforesis, se procesaron las muestras para su análisis del perfil de proteínas de la siguiente manera; a la pastilla de células previamente lavadas se añadió 30 ml de buffer de lisis (SDS 20 %, glicerol 50 %, azul de bromofenol 0.05 %, Tris-HCl 0.5 M a pH 6.8 y β-mercaptoetanol) y se desnaturalizaron a 100 °C en baño María por 5 min, posteriormente se tomaron de 14 a 25 mL de las muestras y se cargaron en cada pozo del gel concentrador, se ajustaron los volúmenes de la cámara para realizar la corrida con regulador de corrida (Tris base 25 mM, glicina 190 mM y SDS 20 %), se cerró la cámara de electroforesis y se aplicó corriente eléctrica a un voltaje constante de 100 V por aproximadamente 2 h.
Posteriormente los geles fueron sometidos a tinción con la solución para teñir (45 mL de metanol, 10 mL de ácido acético, 0.3 gr de azul de Coomasie y agua) durante toda la noche en agitación contante y se destiñeron con una solución compuesta de 45 mL de metanol, 10 mL de ácido acético y agua, durante 6 horas en agitación constante.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Una vez comprobada la construcción de FlgK-HIS6 en la cepa *E. coli* BL21 (DE3), se realizó una inducción a pequeña escala para la expresión de la proteína His-FlgK recombínate. Mediante SDS-PAGE al 10 % se verificó el patrón de expresión diferencial de la proteína FlgK recombinante, se probaron diferentes condiciones de inducción con IPTG para la producción de la proteína recombinante His-FlgK. Las condiciones utilizadas fueron concentraciones de IPTG a 0.25 mM, 0.5 Mm y 1 mM, se tomaron alícuotas desde el tiempo 0 hasta el tiempo 5. Como control negativo se utilizó la cepa *E. coli* BL21 (DE3) sin transformar.
La inducción de la proteína recombinante His-FlgK se observó en los cinco tiempos de inducción y con las diferentes concentraciones de IPTG. Sin embargo, la condición en donde se observa una mayor producción de la proteína His-FlgK recombinante es a una concentración de 0.5 mM de IPTG con una incubación de dos horas a 37 °C (Fig. 2)

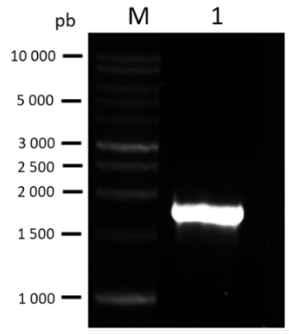


Figura 1. Amplificación del gen homólogo *flgK*. El producto de PCR se corrió en una electroforesis en gel de agarosa al 1% (p/v) teñido con BrEt 0.5 µg/mL. Carril M: Marcador de ADN de 1Kb. Carril 1: Gen *flgK* de 1818 pb.

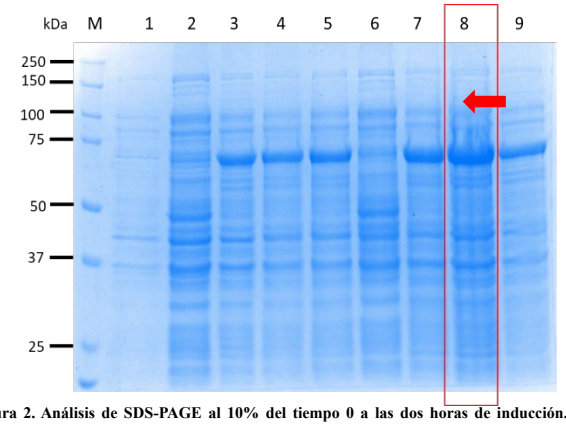


Figura 2. Análisis de SDS-PAGE al 10% del tiempo 0 a las dos horas de inducción. Carril M: Marcador de peso molecular de 250 kDa. Carril 1: Inicio de la inducción. Carril 2: FlgK-HIS_6 sin inductor una hora de inducción. Carril 3: FlgK-HIS_6 con 0.25 mM de IPTG, una hora de inducción. Carril 4: FlgK-HIS_6 con 0.5 mM de IPTG, una hora de inducción. Carril 5: FlgK-HIS_6 con 1 mM de IPTG, una hora de inducción. Carril 6: FlgK-HIS_6 sin inductor dos horas de inducción. Carril 7: FlgK-HIS_6 con 0.25 mM de IPTG, dos horas de inducción. Carril 8: FlgK-HIS_6 con 0.5 mM de IPTG, con dos horas de inducción. Carril 9: FlgK-HIS_6 con 1 mM de IPTG, con dos horas de inducción. En el gel podemos observar la producción de la proteína recombínate FlgK-HIS_6, en los carriles del 3 al 5 y del 7 al 9, señalada con una flecha roja y en un recuadro rojo donde se observa la mayor producción de la proteína recombinante.

CONCLUSIONES

Se obtuvo la expresión diferencial de la proteína recombinante His-FlgK y se establecieron las condiciones ideales para su expresión. La proteína recombinante His-FlgK fue solubilizada e identificada por inmunodetección, como un producto de 73 kDa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ahmad, M., Navarro, R., Diaz, A., Anillo, M. R. R., Navarro-Quiroz, E., España-Puccini, P., & Olave-Jaller, V. (2017). Análisis y predición de epitopes T y B en proteínas de Helicobacter pylori. Salud Uninorte, 33(3). https://www.proquest.com/openview/4d2156ceab3effcf4a466ecaff0e486e/1?pq-origsite=gscholar&cbl=2027436.
2. Bagnoli, F., Moschioni, M., Donati, C., Dimitrovska, V., Ferlenghi, I., Facciotti, C., Muzzi, A., Giusti, F., Emolo, C., Sinisi, A., Hilleringmann, M., Pansegrau, W., Censini, S., Rappuoli, R., Covacci, A., Masignani, V., & Barocchi, M. A. (2008). A second pilus type in Streptococcus pneumoniae is prevalent in emerging serotypes and mediates adhesion to host cells. Journal of Bacteriology, 190(15), 5480–5492. https://doi.org/10.1128/JB.00384-08.
3. Blanchard, T. G., & Czinn, S. J. (2015). Current Status and Prospects for a Helicobacter pylori Vaccine. Gastroenterology Clinics of North America, 44(3), 677–689. https://doi.org/10.1016/j.gtc.2015.05.013.
4. Bosques-Padilla, F. J., Remes-Troche, J. M., González-Huezo, M. S., Pérez-Pérez, G., Torres-López, J., Abdo-Francis, J. M., Bielsa-Fernandez, M. V., Camargo, M. C., Esquivel-Ayanegui, F., Garza-González, E., Hernández-Guerrero, A. I., Herrera-Goepfert, R., Huerta-Iga, F. M., Leal-Herrera, Y., Lopéz-Colombo, A., Ortiz-Olvera, N. X., Riquelme-Pérez, A., Sampieri, C. L., Uscanga-Domínguez, L. F., & Velarde-Ruiz Velasco, J. A. (2018). IV consenso mexicano sobre Helicobacter pylori. 83(3), 325–341. https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2018.05.003.
5. Cervantes-García, E. (2016). Helicobacter pylori: mecanismos de patogenicidad. Revista Latinoamericana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio, 69, 100–109.
6. Chehelgerdi, M., & Doosti, A. (2020). Effect of the cagW-based gene vaccine on the immunologic properties of BALB/c mouse: an efficient candidate for Helicobacter pylori DNA vaccine. Journal of Nanobiotechnology, 18(1), 63. https://doi.org/10.1186/s12951-020-00618-1.
7. Chen, J., Li, N., & She, F. (2014). Helicobacter pylori outer inflammatory protein DNA vaccine-loaded bacterial ghost enhances immune protective efficacy in C57BL/6 mice. Vaccine, 32(46), 6054–6060. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.09.014.
8. de la Garza-Ramos M. Tamez-Guerra P. & Lucio-Sauceda Urrutia-Baca V Gómez-Flores, R. (2019). Enfoque inmunoinformático para diseñar una nueva vacuna oral basada en epítopos contra Helicobacter pylori. Revista de Ciencias Farmaceúticas y Biomedicina, (ISSN: 2448-8380), 31–31.
9. Dunne, C., Dolan, B., & Clyne, M. (2014). Factors that mediate colonization of the human stomach by Helicobacter pylori. World Journal of Gastroenterology: WJG, 20(19), 5610–5624. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i19.5610.
10. E Silva, R. de F., Ferreira, L. F. G. R., Hernandes, M. Z., de Brito, M. E. F., de Oliveira, B. C., da Silva, A. A., de-Melo-Neto, O. P., Rezende, A. M., & Pereira, V. R. A. (2016). Combination of in silico methods in the search for potential CD4(+) and CD8(+) T cell epitopes in the proteome of Leishmania braziliensis. Frontiers in Immunology, 7, 327. https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00327.
11. González López, L., & Rodríguez González, B. L. (2011). Patogénesis de la infeccion por Helicobacter pylori. Revista Cubana de Medicina, , 50(4), 441–452.
12. Gonzalez S, M. S. (2019). Caracterización molecular de aislados clínicos de Helicobacter pylori mediante PCR de los genes 16S ribosomal y babB. Universidad Juarez del Estado de Durango.
13. Gonzalez Silva, M. S. (2022). EXPRESIÓN, PURIFICACIÓN Y CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DE UNA VARIANTE DE VacA DE Helicobacter pylori. Universidad Juarez del Estado de Durango.
14. Grimm, S. K., & Ackerman, M. E. (2013). Vaccine design: emerging concepts and renewed optimism. Current Opinion in Biotechnology, 24(6), 1078–1088. https://doi.org/10.1016/j.copbio.2013.02.015.

15. Hasanzadeh, L., Ghaznavi-Rad, E., Soufian, S., Farjadi, V., & Abtahi, H. (2013). Expression and antigenic evaluation of VacA antigenic fragment of Helicobacter pylori. Iranian Journal of Basic Medical Sciences, 16(7), 835–840. https://doi.org/10.22038/ijbms.2013.1118
16. Jouimyi, M. R., Bounder, G., Essaidi, I., Boura, H., Zerouali, K., Lebrazi, H., Kettani, A., & Maachi, F. (2020). Molecular docking of a set of flavonoid compounds with Helicobacter pylori virulence factors CagA and VacA. Journal of Herbmed Pharmacology, 9(4), 412–419. https://doi.org/10.34172/jhp.2020.52.
17. Kumar, N., Albert, M. J., Al Abkal, H., Siddique, I., & Ahmed, N. (2017). What constitutes an Arabian Helicobacter pylori? Lessons from comparative genomics. Helicobacter, 22(1), e12323. https://doi.org/10.1111/hel.12323.
18. Kusters, J. G., van Vliet, A. H. M., & Kuipers, E. J. (2006). Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. Clinical Microbiology Reviews, 19(3), 449–490. https://doi.org/10.1128/CMR.00054-05.
19. Ladrón-de-Guevara, L., Bornstein-Quevedo, L., González-Huezo, S., Castañeda-Romero, B., Costa, F. G., & di Silvio-López, M. (2019). Helicobacter pylori eradication in Mexico with a levofloxacin-based scheme versus standard triple therapy: Results from an open-label, randomized, noninferiority phase IIIb trial. Revista de Gastroenterología de México (English Edition), 84(3), 274–283. https://doi.org/10.1016/j.rgmxen.2018.09.006.
20. Lara Icaza, J. D., Castro, T. T., & Fuenmayor Boscán, A. (2020). Helicobacter Pylori, esquemas de tratamiento y su efectividad en la actualidad. RECIAMUC, 4(4), 113–124. https://doi.org/10.26820/reciamuc/4.(4).diciembre.2020.113-124.
21. Li, X., Xing, Y., Guo, L., Lv, X., Song, H., & Xi, T. (2014). Oral immunization with recombinantLactococcus lactisdelivering a multi-epitope antigen CTB-UE attenuatesHelicobacter pyloriinfection in mice. Pathogens and Disease, 72(1), 78–86. https://doi.org/10.1111/2049-632x.12173.
22. Meza, M. B. (2019). DESARROLLO DE UNA VACUNA MULTI-EPÍTOPO, MULTI-ANTÍGENO Y MULTIESTADO CONTRA LA INFECCIÓN DE Helicobacter pylori. Centro de Investigaciones Biológicas del Noroeste, S.C.
23. Meza, B., Ascencio, F., Sierra-Beltrán, A. P., Torres, J., & Angulo, C. (2017). A novel design of a multi-antigenic, multistage and multi-epitope vaccine against Helicobacter pylori: An in silico approach. Infection, Genetics and Evolution: Journal of Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics in Infectious Diseases, 49, 309–317. https://doi.org/10.1016/j.meegid.2017.02.007.
24. Mohammad, N., Karsabet, M. T., Amani, J., Ardjmand, A., Zadeh, M. R., Gholi, M. K., Saffari, M., & Ghasemi, A. (2016). In silico design of a chimeric protein containing antigenic fragments of Helicobacter pylori; A bioinformatic approach. The Open Microbiology Journal, 10(1), 97–112. https://doi.org/10.2174/1874285801610010097.
25. Morales, M., & Andrés, F. (2019). Helicobacter pylori: La historia de una bacteria muy peculiar [Universidad de Sevilla, Sevilla.]. https://idus.us.es/handle/11441/94135.
26. Morcillo-Muñoz, J. A., Regino-Otero, W. A., & Gómez Zuleta, M. A. (2018). Helicobacter pylori: ¿cómo mejorar las terapias de erradicación? Revista Colombiana de Gastroenterologia, 33(4), 437. https://doi.org/10.22516/25007440.314.
27. Murray, P. R., Azzi, A., Pfaller, M. A., & y Rosenthal, K. S. (2017). Microbiología médica.
28. Ramis, I. B., Fonseca, T. L., de Moraes, E. P., Fernandes, M. S., Mendoza-Sassi, R., Rodrigues, O., Juliano, C. R. V., Scaini, C. J., & da Silva, P. E. A. (2010). Molecular Basis of pathogenicity in Helicobacter pylori clinical isolates. Journal of Clinical Microbiology, 48(10), 3776–3778. https://doi.org/10.1128/JCM.00472-10.
29. Tomb, J. F., White, O., Kerlavage, A. R., Clayton, R. A., Sutton, G. G., Fleischmann, R. D., Ketchum, K. A., Klenk, H. P., Gill, S., Dougherty, B. A., Nelson, K., Quackenbush, J., Zhou, L., Kirkness, E. F., Peterson, S., Loftus, B., Richardson, D., Dodson, R., Khalak, H. G., … Venter, J. C. (1997). The complete genome sequence of the gastric pathogen Helicobacter pylori. Nature, 388(6642), 539–547. https://doi.org/10.1038/41483.

30. Torres Jiménez, F., & Torres Bayona, C. (2016). Fisiopatología molecular en la infección por Helicobacter pylori. Salud Uninorte, 32(3), 500–512. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-55522016000300013.
31. Veleceda, X., & Buela-Salazar, L. M. (2020). Helicobacter pylori: factores de virulencia e infección. Revista Estudiantil CEUS (Ciencia Estudiantil Unidad de Salud), 2(2), 21–26. https://ceus.ucacue.edu.ec/index.php/ceus/article/view/23.
32. Venero-Fernández, S. J., Ávila-Ochoa, I., Menocal-Herredia, L., Caraballo-Sánchez, Y., Rosado-García, F. M., Suárez-Medina, R., Varona-Pérez, P., Fogarty, A. W., & National History of Wheezing in Cuba (HINASIC) Study Group. (2020). Prevalencia y factores asociados a infección por Helicobacter pylori en preescolares de La Habana, Cuba. Estudio de base poblacional. Revista de Gastroenterología de México (English Edition), 85(2), 151–159. https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2019.03.010.
33. Villalba Montero, L. F., Pantoja Espinosa, A. L., Garcíadel Risco, F. L., Paternina Ricardo, S. V., & Arroyo Salgado, B. J. (2022). Helicobacter pylori: novedades, genes de virulencia y resistencia a los antibióticos en Colombia. Medicina UPB, 41(1), 51–60. https://doi.org/10.18566/medupb.v41n1.a07.
34. Wu, J.-J., Sheu, B.-S., Huang, A.-H., Lin, S.-T., & Yang, H.-B. (2006). Characterization of flgK gene and FlgK protein required for H. pylori colonization--from cloning to clinical relevance. World Journal of Gastroenterology: WJG, 12(25), 3989–3993. https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i25.3989.
35. Yang, J., Dai, L.-X., Pan, X., Wang, H., Li, B., Zhu, J., Li, M.-Y., Shi, X.-L., & Wang, B.-N. (2015). Protection against Helicobacter pylori infection in BALB/c mice by oral administration of multi-epitope vaccine of CTB-UreI-UreB. Pathogens and Disease, 73(5), 73. https://doi.org/10.1093/femspd/ftv026.

CISQM-BTEC-PO01

Hidrólisis química-enzimática de cáscara de semilla de vaina de mezquite (*Prosopis laevigata*)

Silvana Vázquez Maldonado[1], Elizabeth González Escamilla[1], Luis Díaz-Batalla[2], María del Rocío Ramírez Vargas[3], Alejandro Téllez-Jurado[3], Rogelio Pérez-Cadena[1*]
[1]Ingeniería en Energía, Universidad Politécnica Metropolitana de Hidalgo, Boulevard Acceso a Tolcayuca No. 1009, ExHacienda de San Javier, C.P. 43860, Tolcayuca, Hidalgo, México.
[2]Ingeniería Agroindustrial, Universidad Politécnica de Francisco I. Madero, Tepatepec, C.P. 42660 Hidalgo, México.
[3]Laboratorio de Agrobiotecnología, Universidad Politécnica de Pachuca, Zempoala, Hidalgo, México.
203110275@upmh.edu.mx; roperez@upmh.edu.mx

RESUMEN

Cáscara de semilla de vaina de mezquite fue triturada y separada por # de malla (16, 30 y 50). Al tamaño de malla se evaluó simultáneamente el efecto del tiempo de hidrólisis (10, 20 y 30 min), y la concentración de ácido sulfúrico (0, 0.25 y 0.5 N) en la liberación de azúcares reductores totales (ART). Adicionalmente, se evaluó el efecto de la hidrólisis enzimática sobre la fracción sólida obtenida del pretratamiento (FSP) con el tamaño de partícula de malla 50 y sobre el hidrolizado obtenido del pretratamiento (HP) con las enzimas endo-1, 4-β-xilanasa y β-glucanasa. Las comparaciones de los resultados en los diferentes tratamientos se realizaron mediante un análisis de ANOVA para un diseño factorial 3k. Se encontró que el tamaño de partícula obtenido con una malla #50 aumentó la liberación de azúcares reductores durante el pretratamiento de 3.19 a 17.49 g/L al aumentar el tiempo de reacción de 10 a 30 minutos. Mientras que los experimentos con un tamaño de malla #30, el cambio de ART fue de 5.45 g/L a 15.96 g/L en los tratamientos de 10 y 30 minutos respectivamente. Los datos fueron analizados usando el software Desing Expert para determinar el grado de significancia de cada uno de los factores evaluados. Se determinó que para la muestra FSP a partir de las 31 h de tratamiento enzimático no se encontró una diferencia estadística con respecto a los valores obtenidos hasta el final del estudio obteniéndose 79.46 g/L. Mientras que para HP se observó que a partir de las 54 h no se encontró una diferencia en la cantidad de ART liberados obteniéndose hasta 113.37 g/L durante el tratamiento enzimático.

INTRODUCCIÓN

El uso de la biomasa lignocelulósica como alternativa sostenible incluye todo tipo de desechos agrícolas, así como: fibras, residuos de madera, cultivos energéticos, cultivos de rotación breve, desechos forestales y residuos de papel (Betiku & Taiwo, 2015; Chen et al., 2014; Vasić et al., 2021). Actualmente, la biomasa lignocelulósica ha mostrado grandes beneficios ambientales como la reducción de emisiones de gases de efecto invernadero y la mitigación del cambio climático (Huang et al., 2022).

Dependiendo del tipo de biomasa, los materiales lignocelulósicos contienen cantidades variadas de celulosa y hemicelulosa (Mankar et al., 2021). Y estos pueden ser rápidamente hidrolizados con ácido o base, o con enzimas hemicelulasas (Petersson et al., 2007). Para ello, el uso de pretratamientos químicos con ácidos sulfúrico, clorhídrico, nítrico, fosfórico y el acético son los más habituales (Zhou et al., 2021). El medio ácido ataca los polisacáridos especialmente la hemicelulosa que es más fácil de hidrolizar en comparación con la celulosa (Cardona et al., 2010). Como resultado del pretratamiento, el residuo lignocelulósico en los materiales pretratados todavía limita la conversión completa de carbohidratos en sus mono azúcares (Huang et al., 2022). Por lo que se requiere un cóctel de enzimas degradantes lignocelulósicas que incluya celulasas y hemicelulasas principalmente (Agrawal et al., 2021).

El género Prosopis, (mezquite); es un árbol considerado como el recurso leñoso por excelencia (Corona-Castuera et al., 1997). Como producto no maderable, el mezquite posee un fruto llamado

vaina de mezquite, utilizado como alimento para diversos tipos de ganado, mientras que como alimento humano se consumen las vainas en forma de harinas o bebidas fermentadas (Rodríguez Sauceda et al., 2014). Las vainas de mezquite pueden ser fragmentadas mecánicamente para obtener el exocarpo, que es la capa externa que recubre la parte esponjosa conocida como mesocarpo, mientras que el edocarpo o capa interna dura es la que protege a la semilla (Peña-Avelino et al., 2014). El endocarpo está compuesto de polisacáridos celulósicos (40 %) y lignina (17 %) como componentes principales en P. glandulosa (Pasiecznik et al., 2001). En el presente trabajo se evaluó el efecto de la hidrólisis química e hidrólisis enzimática sobre la cáscara de la vaina de mezquite en la obtención de azúcares reductores para la fermentación.

MATERIALES Y MÉTODOS

Obtención de la muestra

La cáscara de vaina de mezquite se obtuvo de la Universidad Politécnica de Francisco I. Madero. La muestra fue previamente tratada para la eliminación de los azúcares residual de la pulpa. Una muestra de 500 g fue triturada en un molino comercial y separado por tamaño de malla 16, 30 y 50 (1180, 600, 300 µm para el tamaño de partícula). La harina fue almacenada en bolsas de plástico y mantenidos en un espacio seco hasta su uso.

Hidrólisis química

A partir de los tamaños de partícula obtenidos, la muestra se hidrolizó en matraces de 125 ml con un 10 % p/v de sólidos usando H_2SO_4 a una concentración de 0, 0.25, 0.5 N. Se evaluó simultáneamente el efecto del tiempo en la hidrólisis durante 10, 20 y 30 minutos a 121°C. Después del pretratamiento las unidades experimentales fueron neutralizadas con NaOH, centrifugadas a 4000 rpm durante 5 min y posteriormente se separó el sobrenadante del filtrado. Cada experimento se realizó por triplicado. La concentración de azúcares reductores totales (ART) fue determinada en la fracción líquida usando el método de ácido dinitrosalicílico descrito por Miller, (1959), se usó glucosa como estándar a una concentración de 2 g/L.

Hidrólisis enzimática

Se evaluó el efecto de la hidrólisis enzimática sobre la fracción sólida obtenida del pretratamiento (FSP) y sobre el hidrolizado obtenido del pretratamiento (HP) en la muestra de malla #50, durante 20 minutos a 121 °C con una concentración de ácido 0.5 N. Se utilizaron dos enzimas comerciales: endo-1, 4-β-xilanasa (Sigma®) (EC 3.2.1.8) y β-glucanasa (Sigma®) (EC 3.2.1.6) (Pérez-Cadena et al., 2021). Por triplicado se evaluó el efecto de la combinación de 50 y 25 Unidades de Actividad (UA)/mL respectivamente. El pH para la fracción HP se justó a 4.5 mientras que, para la fracción FSP fue suspendida en una solución de buffer de acetatos 0.01 mM a pH 4.5 con un contenido de 10 % p/v de sólidos. A cada unidad experimental se le adicionó 40 mg/mL de gentamicina para evitar contaminación por bacterias y se incubaron a 35 °C durante 96 h en un agitador orbital a 140 rpm. Durante la hidrólisis enzimática se tomaron muestras en tubos Eppendorf de 1.5 mL a intervalos regulares de tiempo. La muestra se desactivó en agua hirviendo durante 5 min, posteriormente se centrifugó a 10 000 rpm durante 5 min. El sobrenadante se filtró con un filtro 0.22 µm para determinar la concentración de ART (Liu et al., 2020).

Análisis estadístico

Las comparaciones de los resultados en los diferentes tratamientos se realizaron mediante un análisis de ANOVA para un diseño 3k en el cual las variables fueron codificadas como -1, 0 +1 para los diversos niveles; utilizados usando el software Desing Expert 13. Los datos se ajustaron a un modelo no lineal de segundo orden.

RESULTADOS

Efecto del tamaño de partícula, ácido y tiempo de reacción en la obtención de ART

El análisis de los factores evaluados mostró que el tamaño de partícula obtenido con una malla #50 afecto positivamente en la liberación de azúcares reductores durante el pretratamiento incrementando de 3.19 a 17.49 g/L al aumentar el tiempo de reacción de 10 a 30 min. Mientras que los experimentos con un tamaño de malla #30, liberó de 5.45 g/L a 15.96 g/L de ART en los tratamientos de 10 y 30 min respectivamente (figura 1B). Se sabe que el tamaño de partícula de la biomasa lignocelulósica juega un papel importante en la eficiencia del proceso de hidrólisis debido a que la reducción del tamaño de las partículas aumenta la relación entre el área superficial efectiva y el volumen (Alokika et al., 2021; Chundawat et al., 2007). En el presente trabajo, se observó que con un tiempo de 20 min se encontró una cantidad de ART de 17.64 (+2.17) g/L, el cual fue similar al obtenido a 30 min de reacción para la malla #50 (17.49+2.2 g/L). Por tanto, los mejores resultados observados en el aumento de ART se obtuvieron al utilizar un tamaño de partícula más pequeño. En un estudio reportado por Kumar et al., (2020) se evaluó tres tamaños de partícula y se determinó que el orden de degradación de hemicelulosa y lignina fue 400 > 850 > 1300 µm, confirmando que la capacidad de los tratamientos mejora con un tamaño de partícula más fino en residuos de plantas de sesamo.

Se observó un efecto positivo en la concentración de ácido sulfúrico sobre la cantidad de ART liberados durante el pretratamiento. Al aumentar de 0.25 a 0.5 N la concentración de ácido para el tamaño de partícula obtenido de la malla #16, se encontró que la concentración de ART aumento de 5 a 15 g/L respectivamente. Mientras que los tratamientos sin ácido no mostraron un aumento en la cantidad de ART, manteniéndose en un promedio de 1.8 g/L. Esto puede deberse a que la presión y temperatura no fueron suficientes para observar un efecto sobre el material lignocelulósico. Sarker et al., (2021) menciona que el uso agua caliente líquida en un pretratamiento fisicoquímico debe estar entre 170–230 °C con presiones de hasta 10 MPa para la hidrólisis de la hemicelulosa provocando que la celulosa sea más accesible.

Los resultados obtenidos con un tamaño de malla #30 mostraron un aumento en la concentración de ART de 8.11 g/L a 15 g/L (Figu. 1**(A)**). Resultados similares mostraron que la solubilización de glucano y xilano disminuyó de 17.7 a 8.5 % y de 89.7 a 73.9 % respectivamente con el tamaño de partícula de biomasa de 5 a 20 mm. Esto podría atribuirse a la disminución de la susceptibilidad a la hidrólisis ácida diluída con un aumento del tamaño de partícula de la biomasa, ya que la difusión del ácido a la biomasa podría haberse reducido con el aumento del tamaño de partícula (Kapoor et al., 2019).

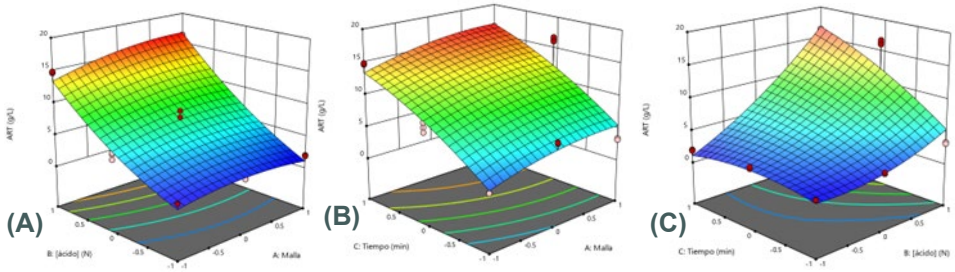


Fig. 1. Superficie de respuesta la obtención de ART para la interacción de entre las variables analizadas.

El efecto observado en la concentración de ácido sobre el tiempo de reacción se observó principalmente a 0.25 N a partir de los 20 minutos; aumentando desde los 3.5 g/L hasta los 14.7 g/L a en un tamaño de malla #16. Para un tamaño de malla #30 se encontró un aumento de ART de 8.11 g/L para un tratamiento con 30 min y 0.25 N, mientras que con un tratamiento a 20 min con una concentración de ácido 0.5 N se obtuvo un valor de 9.9 g/L de ART (Fig. 1**(C)**). Estudios previos han mostrado que el rendimiento de azúcar depende en gran medida de la temperatura, la concentración de ácido y el tiempo de reacción de tal forma que para procesos en elote con cagas mayores al 10

% de sólidos en temperaturas menores a 200°C para evitar la degradación de pentosas a 5-hidroximetilfurfual (Zhou et al., 2021).

Efecto de la hidrólisis química y enzimática sobre la cáscara de mezquite

El filtrado sólido obtenido del pretratamiento (FSP) y el hidrolizado obtenido del pretratamiento (HP) se ajustó a pH 4.5 y se sometieron a hidrólisis enzimática con endo-1, 4-β-xilanasa y β-glucanasa. Se determinó que para la muestra FSP a partir de las 31 h de tratamiento no se encontró una diferencia estadística con respecto a los valores obtenidos hasta el final del estudio obteniéndose 79.46 g/L. Mientras que para HP se observó que a partir de las 54 h no se encontró una diferencia en la cantidad de ART liberados obteniéndose hasta 113.37 g/L (Fig. 2).
Durante las primeras 31 horas de hidrólisis, se observó un aumento constante en la liberación de ART a una velocidad de 2.28 g/Lh para SFP mientras que la velocidad de liberación de ART para HP fue de 2.78 g/Lh. De acuerdo con Baksi et al., (2019), durante las etapas iniciales de la hidrólisis, la xilosa se libera a un ritmo mayor que la glucosa hasta que alcanza el equilibrio. Esto se debe principalmente a que la xilanasa, presente en el sistema enzimático ataca la hemicelulosa de la biomasa de manera eficiente y la hidroliza rápidamente durante las etapas iniciales de hidrólisis. Posteriormente las endoglucanasas (EC 3.2.1.4) atacan aleatoriamente las cadenas de celulosa exponiendo los extremos reductores y no reductores de la celulosa (Infanzón-Rodríguez et al., 2022).

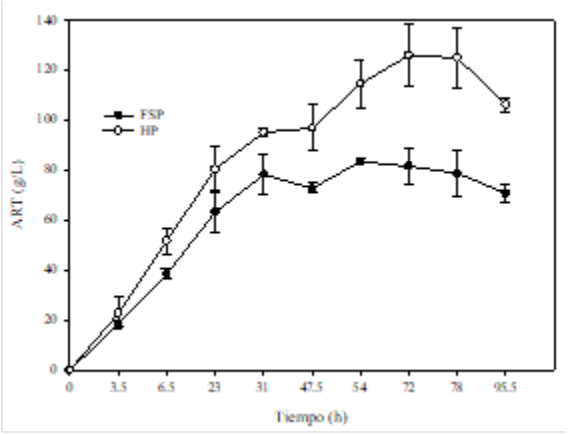


Fig. 2. Liberación de ART en la hidrólisis enzimática para la muestra SFP y HP.

CONCLUSIÓN

Las condiciones de pretratamiento durante 20 min a 121 °C a una concentración de 0.5 N de H_2SO_4 mostraron ser adecuadas para un tamaño de malla de #50 para evitar la formación de furfurales. Para los tratamientos enzimáticos con endo-1, 4-β-xilanasa y β-glucanasa, las muestras SFP y HP con un tiempo de hidrolisis de 31 y 51 h respectivamente fueron necesarias para tener un máximo en la cantidad de ART, liberándose hasta 113 g/L de ART para la muestra HP, y hasta 79.46 g/L para SFP, ambos tratamientos mostraron una velocidad de liberación de ART superior a 2.0 g/Lh.

REFERENCIAS

1. Agrawal, R., Verma, A., Singhania, R. R., Varjani, S., Di Dong, C., & Kumar Patel, A. (2021). Current understanding of the inhibition factors and their mechanism of action for the lignocellulosic biomass hydrolysis. Bioresource Technology, 332(February), 125042. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2021.125042.
2. Alokika, Anu, Kumar, A., Kumar, V., & Singh, B. (2021). Cellulosic and hemicellulosic fractions of sugarcane bagasse: Potential, challenges and future perspective. International Journal of Biological Macromolecules, 169, 564–582. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.12.175.
3. Baksi, S., Ball, A. K., Sarkar, U., Banerjee, D., Wentzel, A., Preisig, H. A., Kuniyal, J. C., Birgen, C., Saha, S., Wittgens, B., & Markussen, S. (2019). Efficacy of a novel sequential

enzymatic hydrolysis of lignocellulosic biomass and inhibition characteristics of monosugars. International Journal of Biological Macromolecules, 129, 634–644. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.01.188.

4. Betiku, E., & Taiwo, A. E. (2015). Modeling and optimization of bioethanol production from breadfruit starch hydrolyzate vis-??-vis response surface methodology and artificial neural network. Renewable Energy, 74, 87–94. https://doi.org/10.1016/j.renene.2014.07.054.
5. Cardona, C. A., Quintero, J. A., & Paz, I. C. (2010). Production of bioethanol from sugarcane bagasse: Status and perspectives. Bioresource Technology, 101(13), 4754–4766. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2009.10.097.
6. Chen, W., Shieh, J., Chou, P., & Huang, W. (2014). Bioethanol Production from Sugarcane Bagasse. Oriental Journal of Chemistry, 30(June 2008).
7. Chundawat, S. P. S., Venkatesh, B., & Dale, B. E. (2007). Effect of particle size based separation of milled corn stover on AFEX pretreatment and enzymatic digestibility. Biotechnology and Bioengineering, 96(2), 219–231. https://doi.org/10.1002/bit.21132.
8. Corona-Castuera, F., Gómez-Lorence, F., & Ramos-Ramírez, E. F. (1997). Análisis qímico proximal de la vaina de mezquite (Prosopis glandulosa var. Torreyana) en árboles podados y no podados, en diferentes etapas de fructificación. https://kipdf.com/analisis-quimico-proximal-de-la-vaina-del-mezquite_5ad3ba027f8b9abd828b45dc.html.
9. Huang, C., Jiang, X., Shen, X., Hu, J., Tang, W., Wu, X., Ragauskas, A., Jameel, H., Meng, X., & Yong, Q. (2022). Lignin-enzyme interaction: A roadblock for efficient enzymatic hydrolysis of lignocellulosics. Renewable and Sustainable Energy Reviews, 154, 111822. https://doi.org/10.1016/j.rser.2021.111822.
10. Infanzón-Rodríguez, M. I., Ragazzo-Sánchez, J. A., del Moral, S., Calderón-Santoyo, M., & Aguilar-Uscanga, M. G. (2022). Enzymatic hydrolysis of lignocellulosic biomass using native cellulase produced by Aspergillus niger ITV02 under liquid state fermentation. Biotechnology and Applied Biochemistry, 69(1), 198–208. https://doi.org/10.1002/bab.2097.
11. Kapoor, M., Semwal, S., Satlewal, A., Christopher, J., & Gupta, R. P. (2019). The impact of particle size of cellulosic residue and solid loadings on enzymatic hydrolysis with a mass balance. Fuel, 245(February), 514–520. https://doi.org/10.1016/j.fuel.2019.02.094
12. Kumar, P., Kumar, V., Kumar, S., Singh, J., & Kumar, P. (2020). Bioethanol production from sesame (Sesamum indicum L.) plant residue by combined physical, microbial and chemical pretreatments. Bioresource Technology, 297, 122484. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2019.122484.
13. Liu, W., Wu, R., Wang, B., Hu, Y., Hou, Q., Zhang, P., & Wu, R. (2020). Comparative study on different pretreatment on enzymatic hydrolysis of corncob residues. Bioresource Technology, 295, 122244. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2019.122244
14. Mankar, A. R., Pandey, A., Modak, A., & Pant, K. K. (2021). Pretreatment of lignocellulosic biomass: A review on recent advances. Bioresource Technology, 334(March), 125235. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2021.125235.
15. Miller, G. L. (1959). Use of Dinitrosalicylic Acid Reagent for Determination of Reducing Sugar. Analytical Chemistry, 31(3), 426–428. https://doi.org/10.1021/ac60147a030.
16. Pasiecznik, N. M., Felker, P., Harris, P. J. C., Harsh, L. N., Cruz, G., Tewari, J. C., Cadoret, K., & Maldonado, L. J. (2001). The Prosopis juliflora - Prosopis pallida Complex: A Monograph. In Scientist.
17. Peña-Avelino, L., Pinos-Rodríguez, J., Yáñez-Estrada, L., Juárez-Flores, B., Mejia, R., & Andrade-Zaldivar, H. (2014). Chemical composition and in vitro degradation of red and white mesquite (Prosopis laevigata) pods. South African Journal of Animal Science, 44(3), 298. https://doi.org/10.4314/sajas.v44i3.12.
18. Pérez-Cadena, R., Espinosa-Solares, T., Medina-Moreno, S. A., Martínez, A., Lizardi-Jiménez, M. A., & Téllez-Jurado, A. (2021). Effect of the age of Opuntia ficus-indica cladodes on the release of simple sugars. Biocatalysis and Agricultural Biotechnology, 33(April), 102010. https://doi.org/10.1016/j.bcab.2021.102010.
19. Rodríguez Sauceda, E. N., Rojo Martínez, G. E., Ramírez Valverde, B., Martínez Ruiz, R., Cong Hermida, M. de la C., Medina Torres, S. M., & Piña Ruiz, H. H. (2014). Análisis técnico

del árbol del mezquite (Prosopis laevigata Humb. & Bonpl. ex Willd.) en México. Ra Ximhai, 173–194. https://doi.org/10.35197/rx.10.01.e.2014.13.er.

20. Sarker, T. R., Pattnaik, F., Nanda, S., Dalai, A. K., Meda, V., & Naik, S. (2021). Hydrothermal pretreatment technologies for lignocellulosic biomass: A review of steam explosion and subcritical water hydrolysis. Chemosphere, 284(June), 131372. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.131372.
21. Vasić, K., Knez, Ž., & Leitgeb, M. (2021). Bioethanol Production by Enzymatic Hydrolysis from Different Lignocellulosic Sources. Molecules, 26(3), 753. https://doi.org/10.3390/molecules26030753.
22. Zhou, Z., Liu, D., & Zhao, X. (2021). Conversion of lignocellulose to biofuels and chemicals via sugar platform: An updated review on chemistry and mechanisms of acid hydrolysis of lignocellulose. Renewable and Sustainable Energy Reviews, 146(December 2020), 111169. https://doi.org/10.1016/j.rser.2021.111169.

CISQM-BTEC-PO03

Remoción de Cromo (VI) en Solución Acuosa por la Biomasa de la Gobernadora (*Larrea tridentata*)

María Fernanda García Luis, Jonathan Mauricio Hernández Ramírez, Alejandra Ramos Arteaga, Lizeth Sinaí Sánchez Lucio, Dalila Contreras Briones, Ismael Acosta Rodríguez*. Laboratorio de Micología Experimental. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Autónoma de San Luis Potosí.
iacosta@uaslp.mx; ferchit4.garcia@gmail.com

RESUMEN

La gobernadora (*Larrea tridentata* L.), es un arbusto perteneciente a la familia Zygophyllaceae, que se distribuye abundantemente en el norte del país, de la Península de Baja California a Tamaulipas e Hidalgo y crece en los sitios más secos del país, en terrenos planos, laderas, lomeríos bajos y en planicies aluviales, cuya importancia crece al descubrir sus diferentes propiedades y aplicaciones en la industria de agroquímicos y farmacéutica. Además, la contaminación por metales pesados es uno de los principales problemas ambientales. Estos elementos alteran el equilibrio de los ecosistemas al persistir indefinidamente en el medio ambiente, ya que no se degradan por medios biológicos o químicos. La causa principal de la contaminación por metales son las fuentes urbanas, siendo las operaciones industriales con un tratamiento deficiente o ausente de sus aguas residuales y desechos sólidos, su principal emisor, siendo el cromo hexavalente [Cr (VI)] un importante contaminante del agua. Por lo anterior, el objetivo de este trabajo fue determinar la capacidad de remoción de Cr (VI) por la biomasa de la corteza de la gobernadora, encontrando que 1 g de biomasa remueve 100 mg/L del metal a las 7 horas, pH 1.0, 28 ºC y 100 rpm, y a mayor temperatura es mayor la remoción, y si se incrementa la concentración del bioadsorbente, también aumenta la remoción del metal. Finalmente, 5 g de biomasa, eliminan el 100 % de Cr (VI) presente en agua (200 mg/L) y tierra (297 mg/g) contaminadas.

INTRODUCCIÓN

Actualmente, cada vez es más preocupante a nivel mundial la amenaza constante y progresiva que la contaminación representa para el medio ambiente, principalmente el acuático, reconociéndose entre los factores que atentan contra su calidad el vertimiento de residuos urbanos e industriales que contienen gran variedad de metales y metaloides. Además, la contaminación ambiental crece de manera vertiginosa, en paralelo, al desarrollo industrial y al aumento de la población, en especial, a lo largo del último siglo y medio. Ambos factores contribuyen a establecer un desequilibrio en el medioambiente y en los ecosistemas ante la presencia de contaminantes de diferentes características, como los agentes químicos (abonos sintéticos, derivados del plástico, disolventes, ácidos, pesticidas, etc.,), biológicos (desperdicios de numerosas fábricas, desagües que vierten líquidos tóxicos a la hidrosfera, serrín de la industria forestal) o físicos (radioactividad, energía electromagnética, y ruido, entre otros (Lira y cols., 2022). Por otro lado, el cromo hexavalente, también conocido como cromo VI (Cr^{6+}), es la forma tóxica del metal cromo, algunas formas menos tóxicas del metal ocurren naturalmente en el ambiente (suelo, rocas, polvo, plantas, y animales), se produce principalmente por procesos industriales como galvanoplastia, fabricación y soldadura de acero inoxidable, pigmentos y colorantes, revestimientos de superficies y curtido de pieles (Konradt y cols., 2023). Debido a lo anterior, el equilibrio del cromo en la naturaleza se ha roto por la alteración de su ciclo geoquímico, convirtiéndolo en un contaminante ambiental. El cromo presenta varios estados de oxidación, siendo los más estables (VI) y (III) (Las especies Cr (IV) y (V) son intermediarios en la óxido-reducción de las especies citadas, altamente inestables). El cromo hexavalente es un oxidante fuerte y es soluble en agua; es carcinogénico y mutagénico y sus iones cromato y dicromato pueden ser transportados al interior de las células inespecíficamente por los

transportadores de fosfatos y sulfatos. El Cr (III) es insoluble y no puede ser transportado al interior de las células. Además, se ha reportado que el Cr (VI) es un potente agente tóxico (Coreño Alonso y cols., 2010).

Por otro lado, la *Larrea tridentata* es un arbusto que crece en las zonas áridas de México y en el sur de América. Comúnmente es conocida como Gobernadora; es un arbusto y planta aromática que alcanza de 1 a 2 metros de altura y sobrevive a condiciones de sequía. Contiene metabolitos importantes como flavonoides, lignanos fenólicos, saponinas, terpenos, esteroides, lípidos, vitaminas y minerales. Los usos coloquiales de este matorral son para litiasis, infecciones del tracto urinario, infecciones estomacales, infertilidad femenina, reumatismo, artritis y diabetes; esto se debe a sus propiedades antioxidantes, antitumorales, protector neuronal, hepatoprotector, antiviral, antifúngico, antiparasitario y antibacteriano (Herrera Medina y cols., 2021; Vázquez-López y cols., 2022). También, se ha reportado la capacidad de la biomasa de esta planta de acumular y remover metales pesados (Gardea Torresdey y cols., 1996; 2001), por lo que el objetivo de este trabajo fue determinar la capacidad de remoción de Cr (VI) por la biomasa de la corteza de la gobernadora (*L. tridentata*).

MATERIALES Y MÉTODOS

La biomasa se obtuvo a partir de la corteza de la planta gobernadora (*L. tridentata*), adquirida en el mercado República de la ciudad capital de San Luis Potosí, S.L.P. entre los meses de julio-agosto de 2021. Para la obtención de la biomasa, la planta se lavó 24 horas con EDTA al 10 % (p/v), y después 72 horas con agua tridesionizada en agitación constante, con cambios del agua cada 12 horas. Posteriormente, se hirvió 1 hora, para eliminar los restos de materia orgánica, se secó a 80 °C, durante 48 horas en un horno bacteriológico, se molió en licuadora hasta pulverización y se guardó en frascos ámbar hasta su uso. Se trabajó con 100 mL de una solución de 100 mg/L de Cr (VI) obtenida por dilución de una solución patrón de 1 g/L preparada en agua tridesionizada a partir de $K_2Cr_2O_7$. Se ajustó el pH de la dilución a analizar con H_2SO_4 1 M y/o NaOH 1 M, antes de adicionarla a la biomasa. La concentración de Cromo (VI) en solución acuosa se determinó por el método colorimétrico de la difenilcarbazida (Greenberg y cols., 2003. Todos los experimentos se realizaron 3 veces y por duplicado.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En este trabajo, se encontró que 1 g de la biomasa analizada, remueve 100 mg/L del metal a las 7 horas de incubación, pH 1.0, 28 °C y 100 rpm (Ver Fig. 1), si se aumenta la concentración de la biomasa, también aumenta la capacidad de remoción de este, pues se elimina el 100 % del metal a las 4 horas de incubación con 4 g de la biomasa analizada (Ver Fig. 2). También se analizó la capacidad de esta biomasa para eliminar el metal de desechos industriales, adaptando un ensayo de biorremediación en solución acuosa, incubando 5 g de biomasa con 5 g de tierra no estéril, contaminada con 297 mg Cromo (VI)/g de tierra y 195 mL de agua contaminada con 200 mg de Cromo (VI), (ajustados), obtenidos de una tenería de la ciudad de León, Guanajuato, resuspendiendo la tierra en agua tridesionizada a 28 °C y 100 rpm, observando que después de 8 y 10 días de incubación se remueve totalmente la concentración del metal de la muestras de agua y tierra contaminadas, (Ver Fig. 3). Los datos obtenidos en este trabajo coinciden con algunos reportes de la literatura donde se utilizan diferentes biomasas naturales (bacterias, hongos y levaduras aislados de sitios contaminados con el mismo metal, y otras biomasas obtenidas de los desechos de diferentes frutos y plantas, entre los que se encuentran: la remoción de cobre (II), plomo (II), cadmio (II), zinc (II), cromo (III), cromo (VI) y níquel (II) por la misma biomasa de *L. tridentata* (Gardea Torresdey y cols., 1998; 2001), la captura de elementos traza por las hojas de *L. tridentata* (Sims y cols., 2019), la concentración de arsénico, cadmio (II), cobre (II) y plomo (II) en diferentes tejidos de *L. tridentata* en el Paso, Texas (Mackay y cols., 1998), la remoción de plomo (II) y níquel con biomasas lignocelulósicas (Quiñones y cols., 2013), y la remoción de cromo (VI por la biomasa de la

cáscara de maní (Bouchemal y cols., 2023) y la adsorción de naranja de metilo y Cromo (VI) por las hojas del melón amargo (*Momordica charantia* L) (Shahab y cols., 2022).

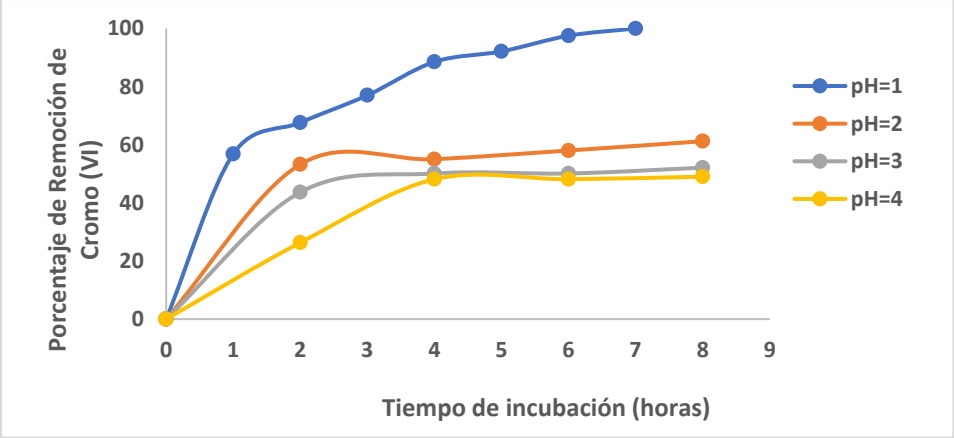


Fig. 1. Efecto del tiempo de incubación y pH sobre la remoción de 100 mg/L de Cromo (VI). 1g de biomasa. 100 rpm. 28 °C.

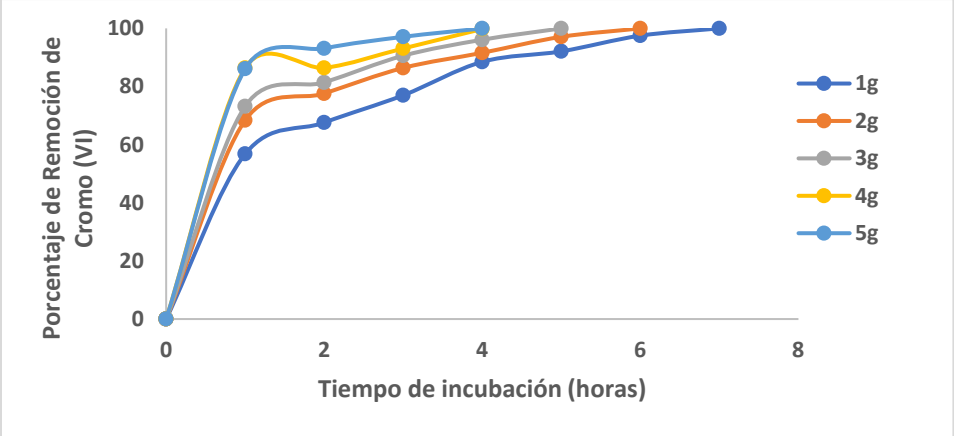


Fig. 2. Efecto de la concentración de la biomasa sobre la remoción de 100 mg/L de cromo (VI). pH 1.0. 100 rpm. 28 °C.

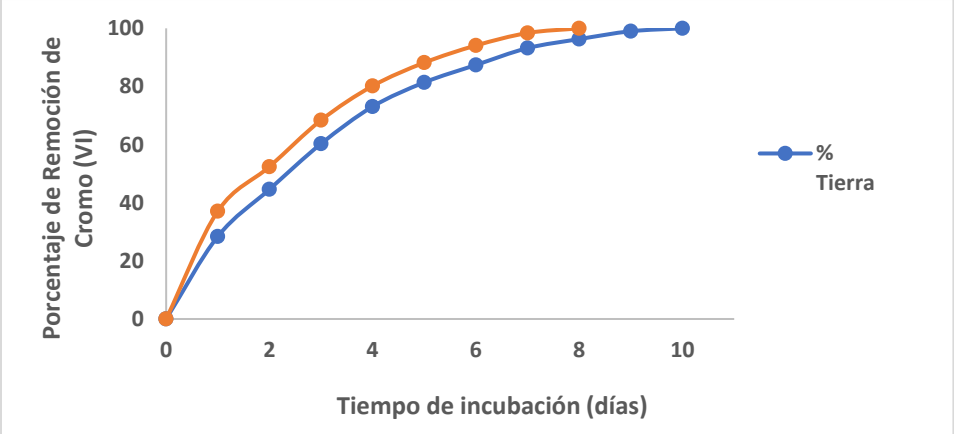


Fig. 3. Biorremediación de tierra y agua contaminadas con 297 mg Cr (VI)/g de tierra (pH 6.2), y 200 mg/L de agua contaminada (pH 8.6). 5 g de biomasa. 100 rpm. 28 °C.

CONCLUSIONES

Recientemente, se ha estudiado la capacidad de remoción de diferentes metales pesados de sitios contaminados por materiales de bajo costo, con resultados prometedores. Entre estos adsorbentes se encuentran microorganismos muertos, minerales arcillosos, desechos agrícolas, desechos industriales y otros materiales. En este trabajo, se analizó la capacidad de eliminación de Cromo (VI) por la biomasa de la gobernadora (*L. tridentata*), en solución acuosa con las siguientes conclusiones:

1. La biomasa analizada remueve 100 mg/L de Cr (VI) a las 7 horas de incubación, con 1 g de biomasa, pH 1.0 y 100 rpm.
2. A mayor concentración de la biomasa, es mayor la eficiencia de remoción.
3. En los ensayos de biorremediación, se encontró que la biomasa analizada (5 g) remueve eficientemente el metal a partir de tierra y aguas contaminadas con Cromo (VI), a los 8 y 10 días de incubación, por lo que, su aplicación es viable para el tratamiento de ésta, además, la biomasa utilizada es natural, de obtención y manejo fácil y costo accesible.

REFERENCIAS

1. Bouchemala, N., Boumechhour, F., Issolah, I.E., y Itbaren, H. (2023). Biosorption of toxic hexavalent chromium(VI) in aqueous solution by peanut shell biomass: equilibrium and kinetic studies. Desalination and Water Treatment. 286(2023), 150-159. doi: 10.5004/dwt.2023.29311.
2. Coreño Alonso, AS., Tomasini Campocosio, A., y Peyna López, G. 2020. Cromo. lo bueno y lo malo, los inicios de una historia. Revista Enlace Químico. Universidad de Guanajuato. 7(2), 44-54. No 04-2010-101813383300-102.
3. Gardea-Torresdey, J.L., Arteaga, S., Tiemann, K.J., Chianelli, R., Pingitore, N., y Mackay, W. (2001). Absorption of copper (II) by creosote Bush (*Larrea tridentata*): use of atomic and X-ray absorption spectroscopy. Environmental Toxicology and Chemistry. 20(11), 2572–2579. doi: 10.1897/1551-5028(2001)020<2572:aocibc>2.0.co;2.
4. Gardea-Torresdey, J.L., Hernández, A., Tiemann, K.J., Bibb, J., y O. Rodriguez, O. (1998). Adsorption of toxic metal ions from solution by inactivated cells of *Larrea tridentata* (creosote Bush). Journal of Hazardous Substance Research. 1, 1-18. https://doi.org/10.4148/1090-7025.1002.
5. Gardea-Torresdey, J.L., Polette, L., Arteaga, S., Tiemann, K.J., Bibb J., y Gonzalez, J.H. (1996). Determination of the content of hazardous heavy metals in *Larrea tridentata* (creosote bush) grown around a contaminated area. In Erickson LR, Tillison DL, Grant SC, McDonald JP, eds, Proceedings, 11th Annual U.S. Environmental Protection Agency Conference on Hazardous Waste Research, Albuquerque, NM, USA, pp 660–669. CONF-9605266- Journal ID: ISSN 1054-8564; TRN: IM9707%%180.
6. Greenberg, A.E., Clesceri, L.S., y A.D. Eaton, A.D. (1993). Standard methods for the examination of water and wastewater. 18a ed. American Public Health Association, Washington, D.C. 3, pp. 58-3.60, 187-190.
7. Herrera-Medina, R.E., Álvarez-Fuentes, G., Contreras-Servín, C., y García-López, J.C. (2021). Creosote Bush (*Larrea tridentata*) Phytochemical Traits and its Different uses: A Review. Journal of Applied Life Sciences International. 24(2): 34-45. Article No. JALSI.67455 ISSN: 2394-1103.
8. Konradt, N., Dillmann, S., Becker, J., Schroden, D., Rohns, H.P., Wagner, C., Müller, U., Konradt, D., Janknecht, P., Hobby, R., ElSherbiny, I.M.A., y Panglisch, S. (2023). Removal of Chromium Species from Low-Contaminated Raw Water by Different Drinking Water Treatment Processes. Water. 15(516), 1-22. https://doi.org/10.3390/w15030516.
9. Lira, M.M.A., Bernal, S.P.F., Castro, C.C.J., Ramos, P.M.M., Lira, M.J.S., Ottoni, J.R., Borosky, M., y Passarini, M.R.Z. (2022). Filamentous fungi from textile effluent and their

potential application for bioremediation process. Annals of the Brazilian Academy of Sciences. 94(2), 1-12. e20201020 DOI 10.1590/0001-3765202220201020.

10. Mackay, W., Mena, R., Pingitore, N.E., Redetzke, K., Freeman, C.E., Newman, H., Gardea, J., y Navarro, H. 1998. Seasonal changes in concentration and distribution of heavy metals in creosote Bush, *Larrea tridentata* (Zygophyllaceae), tissues in the El Paso, TX/Ciudad Juárez Mexico Area. SIDA, Contributions to Botany. 18(1), 287-296. https://www.jstor.org/stable/41967307.
11. Quiñones, E., Tejada, C., Arcia, C., y Ruiz, V. (2013). Remoción de plomo y níquel en soluciones acuosas usando biomasas lignocelulósicas: Una Revisión. Rev. U.D.C.A Act. & Div. Cient. 16(2), 479-489. DOI: https://doi.org/10.31910/rudca.01234226.
12. Shahab, M.R., Yaseen, H.M., Manzoor, Q., Saleem, A., Sajid, A., Malik, Q.M., y Ahmed, S. (2022). Adsorption of methyl orange and chromium (VI) using Momordica charantia L. leaves: a dual functional material for environmental remediation. Journal of the Iranian Chemical Society. 20, 577-590. https://doi.org/10.1007/s13738-022-02690-w.
13. Sims, D.B., Collumb, Ch.J., Hudson, A.C., y Walton, D.J. 2019. Uptake of Trace Elements in Leaves of the Larrea Tridentata (DC.) Coville in Desert Washes of an Arid Environment. Environments. 6(6), 1-15. https://doi.org/10.3390/environments6060058.
14. Vázquez-López, N.A., Cruz-Jiménez, G., Obregón-Herrera, A., Ruiz-Baca, E., Pedraza-Reyes, M., López-Romero, E., Cuéllar-Cruz, M. (2022). Identification of Secondary Metabolites from Mexican Plants with Antifungal Activity against Pathogenic *Candida* Species. Hindawi Journal of Chemistry. Volume 2022, Article ID 8631284, 19 pages https://doi.org/10.1155/2022/8631284.

CISQM-BTEC-PO04

Remoción de Cromo (VI) en Solución Acuosa por la Biomasa de la Cáscara de Sandía (*Citrulus lanatus*)

María Fernanda García Luis[1], Alejandra Ramos Arteaga[1], Lizeth Sinaí Sánchez Lucío[1], Adriana Rodríguez Pérez[2], Juan Fernando Cárdenas González[2], Ismael Acosta Rodríguez[1*]
[1]Laboratorio de Micología Experimental. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Autónoma de San Luis Potosí.
[2]Centro de Investigación y Extensión de la Zona Media El Balandran. Universidad Autónoma de San Luís Potosí. Río Verde. San Luis Potosí.
iacosta@uaslp.mx; ferchit4.garcia@gmail.com

RESUMEN

La sandia es una fruta muy apreciada por su sabor y por la cantidad de agua que contiene, por lo que es un producto muy demandado, aunque cierta parte del residuo (corteza) y la cáscara, producidos por el consumo de sandía son arrojados a tiraderos y rellenos sanitarios provocando un problema medio ambiental, por lo que la utilización de estos residuos es una opción para la reducción de la carga contaminante y una oportunidad para la obtención de biomasa de estos desechos, para la eliminación de metales pesados de ambientes contaminados, los cuales están directamente relacionados con los riesgos a la salud de los seres vivos, a la contaminación de los suelos, toxicidad en las plantas y los efectos negativos sobre la calidad de los recursos naturales y al medio ambiente. Estos riesgos están relacionados con la toxicidad específica de cada metal, la bioacumulación, persistencia y no biodegradabilidad, siendo el mayor peligro su acumulación en las plantas y su transferencia al humano y los animales.
Por otro lado, la sandía (*Citrullus lanatus*), es una planta tropical, herbácea rastrera perteneciente a la familia de las Cucurbitáceas, que se propaga principalmente por semillas y se desarrolla mejor en áreas cálidas. Mientras que la pulpa de la fruta se consume, las cascaras y semillas a menudo se desechan. El mercado mundial en continuo crecimiento de las principales frutas tropicales, actualmente se estima en 85 millones de toneladas, de las cuales aproximadamente la mitad se pierde o se desperdicia a lo largo de toda la cadena de procesamiento, por lo que es necesario el desarrollo de procesos novedosos para la conversión de estos subproductos en productos de valor agregado podría proporcionar una forma viable de gestionar este problema de residuos, y tratar de utilizarlos en actividades que beneficien al mundo, por ejemplo, su uso como bioadsorbentes para la eliminación de contaminantes peligrosos y/o tóxicos de los diferentes sitios contaminados (Vinhas y cols., 2021). Por lo que el objetivo de este trabajo fue determinar la capacidad de remoción de Cr (VI) por la biomasa de la cáscara de sandía, encontrando que 1 g de biomasa remueve 100 mg/L del metal a las 7 horas, pH 1.0, 28 °C y 100 rpm, y a mayor temperatura es mayor la remoción, y si se aumenta la concentración del metal, se reduce la capacidad de remoción de este, pues se elimina el 37.1 % a las 10 horas a 28 °C, aunque a 60°C se remueve 1 g/L a los 105 minutos. Si se incrementa la concentración del bioadsorbente, también aumenta la remoción del metal. Finalmente, 5 g de biomasa, eliminan el 100 % de Cr (VI) presente en tierra (100 mg/g) y agua (100 mg/L) contaminadas de manera natural.

INTRODUCCIÓN

El desproporcionado crecimiento industrial y demográfico en la mayoría de los países del mundo, ha llevado a la contaminación de recursos hídricos superficiales y subterráneos a través de la acumulación de varios contaminantes en diferentes formas químicas. Debido a que gran parte de la población consume agua subterránea sin tratar en los países en desarrollo y subdesarrollados, por lo que la contaminación del agua tanto superficial como subterránea representa una amenaza grave y directa para sus consumidores (Acharyya y cols., 2023). El cromo es un contaminante de los

diferentes nichos acuáticos, tiene orígenes geogénicos (manipulación química de minerales que contienen este metal), y antropogénicos (galvanoplastia, producción de colorantes y tintes, la curtiduría), presenta un desafío para las partes interesadas involucradas en la gestión de los recursos de aguas subterráneas. El cromo tiene dos estados de oxidación: cromo trivalente (Cr III) y hexavalente (Cr VI), siendo este último el más tóxico debido a su solubilidad en agua y alta reactividad, particularmente a pH ácido y, por lo tanto, puede entrar en las células. Se ha reportado que puede afectar el ADN causando varios tipos de cáncer, mientras que el Cr (III) es menos tóxico para el medio ambiente (Tello-Galarreta y cols., 2023). Por lo que actualmente, se han realizado diferentes investigaciones para la implementación de diferentes métodos eficientes, económicos y beneficiosos para la eliminación de éste y otros metales pesados de las aguas contaminadas, por lo que el objetivo de este trabajo fue determinar la capacidad de remoción de Cr (VI) por la biomasa de la cáscara de sandía (*C. lanatus*).

MATERIALES Y MÉTODOS

La biomasa se obtuvo a partir de la cáscara de sandia (*C. lanatus*), adquirido en el mercado República de la ciudad capital de San Luis Potosí, S.L.P. entre los meses de julio-agosto de 2022. Para la obtención de la biomasa, la cáscara se lavó 24 horas con EDTA al 10 % (p/v), y después 72 horas con agua tridesionizada en agitación constante, con cambios del agua cada 12 horas. Posteriormente, se hirvió 1 hora, para eliminar los restos de materia orgánica, se secó a 80 °C, durante 48 horas en un horno bacteriológico, se molió en licuadora hasta pulverización y se guardó en frascos ámbar hasta su uso. Se trabajó con 100 mL de una solución de 100 mg/L de Cr (VI) obtenida por dilución de una solución patrón de 1 g/L preparada en agua tridesionizada a partir de $K_2Cr_2O_7$ (Marca Analit). Se ajustó el pH de la dilución a analizar con H_2SO_4 1 M y/o NaOH 1 M, antes de adicionarla a la biomasa. La concentración de Cromo (VI) en solución acuosa se determinó por el método colorimétrico de la difenilcarbazida (Greenberg y cols., 2003. Todos los experimentos se realizaron 3 veces y por duplicado.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En este trabajo, se encontró que 1 g de la biomasa analizada, remueve 100 mg/L del metal a las 7 horas de incubación, pH 1.0, 28 °C y 100 rpm (Ver Fig. 1), si se aumenta la concentración del metal, se reduce la capacidad de remoción de éste, pues se elimina el 37.1 % a las 10 horas a 28 °C, aunque a 60 °C se remueve 1 g/L a los 105 minutos (Ver Fig. 2). Con objeto de analizar el posible uso de la biomasa para eliminar Cromo (VI) de desechos industriales, se adaptó un ensayo de biorremediación en solución acuosa, incubando la biomasa con tierra no estéril, contaminada con 100 mg Cromo (VI)/g de tierra y 100 mL de agua contaminada con 100 mg de Cromo (VI), (ajustados), resuspendiendo la tierra en agua tridesionizada a 28 °C y 100 rpm, observando que después de 4 días de incubación se remueve totalmente la concentración del metal de la muestras de tierra y agua contaminadas, sin cambios significativos en el contenido de Cromo total durante el experimento (datos no mostrados) (Ver Fig. 3). Los datos obtenidos en este trabajo coinciden con algunos reportes de la literatura donde se utilizan diferentes biomasas naturales (bacterias, hongos y levaduras aislados de sitios contaminados con el mismo metal), y otras biomasas obtenidas de los desechos de diferentes frutos y plantas, entre los que se encuentran: la remoción de Cromo (VI) en solución acuosa por la biomasa modificada de la cáscara de arroz (*Oriza sativa* L.) (Boros-Lajszner y cols., 2023; Rodríguez Pérez y cols., 2022), con carbón activado de melón (*Cucumis melo*) (El-Kasssimi y cols., 2023), la bioadsorción de cromo (VI) por las biomasas de marango y plátano (Badessa y cols., 2020), la remoción de diferentes metales pesados por *Aspergillus tubingensis* MERV4 de aguas residuales industriales (Alzahrani and El-Gendy, 2019), la biorremediación de sitios contaminados con mercurio (II) por hongos endofíticos (Pietro Souza et al., 2020)., y la remoción de diferentes metales pesados y otros contaminates por la misma biomasa (Giwa y cols., 2013; Üner y cols., 2016).

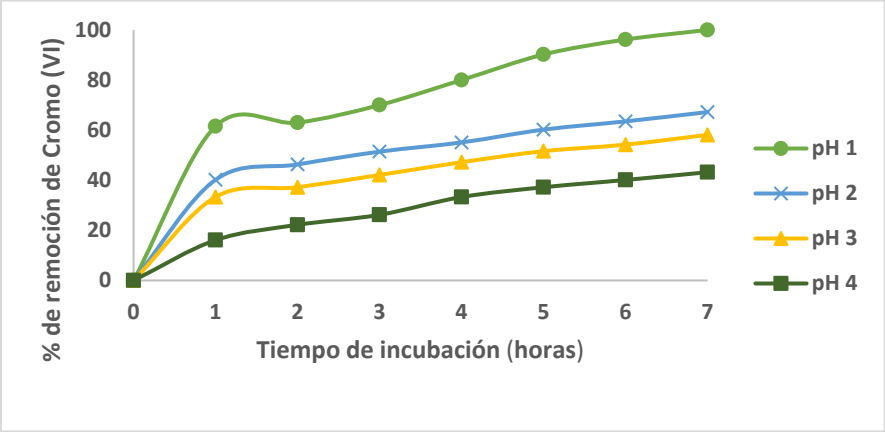


Fig. 1. Efecto del tiempo de incubación y pH sobre la remoción de 100 mg/L de Cromo (VI). 1g de biomasa. 100 rpm. 28 °C.

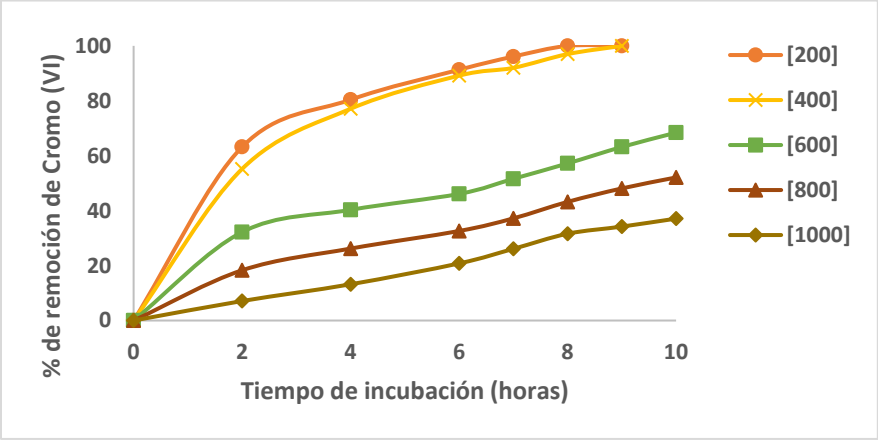


Fig. 2. Efecto de la concentración de Cromo (VI) sobre la remoción de éste. 1g de biomasa. pH 1.0. 100 rpm. 28 °C.

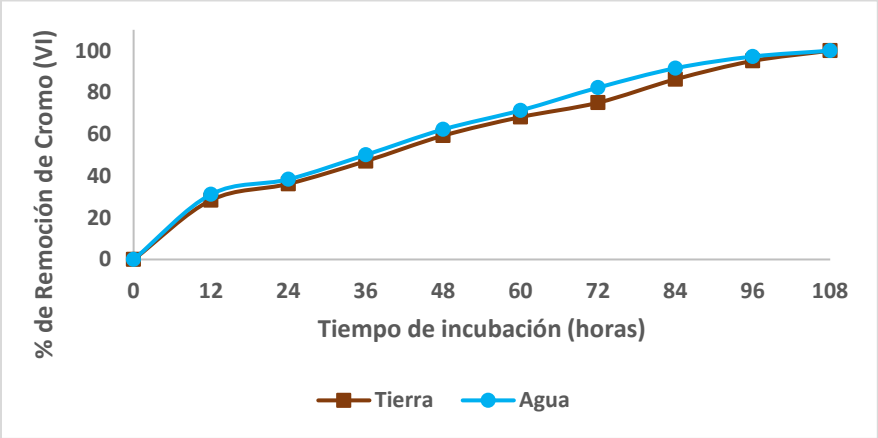


Fig. 3. Biorremediación de tierra y agua contaminadas con 100 mg Cr (VI)/g de tierra (pH 6.2), y 100 mg/L de agua contaminada (pH 8.6). 5 g de biomasa. 100 rpm. 28 °C.

CONCLUSIONES

Recientemente, se ha estudiado la capacidad de remoción de diferentes metales pesados de sitios contaminados por materiales de bajo costo, con resultados prometedores. Entre estos adsorbentes se encuentran microorganismos muertos, minerales arcillosos, desechos agrícolas, desechos industriales y otros materiales. En este trabajo, la capacidad de eliminación de Cromo (VI) por la biomasa de la cáscara de sandía (*C. lanatus*), en solución acuosa con las siguientes conclusiones:

1. La biomasa analizada remueve 100 mg/L de Cr (VI) a las 7 horas de incubación, con 1 g de biomasa, pH 1.0 y 100 rpm.
2. A menor concentración de metal, es mayor la eficiencia de remoción.
3. En los ensayos de biorremediación, se encontró que la biomasa analizada (5 g) remueve eficientemente el metal a partir de tierra y aguas contaminadas con Cromo (VI), por lo tanto, su aplicación es viable para el tratamiento de ésta, además, la biomasa utilizada es natural, de obtención y manejo fácil y costo accesible.

REFERENCIAS

1. Acharyya, S., Das, A., y T. P. Thaker, T.P. (2023). Remediation processes of hexavalent chromium from groundwater: a short review. AQUA—Water Infrastructure, Ecosystems and Society, 72(5), 648-662. No 5. doi: 10.2166/aqua.2023.123.
2. Alzahrani, N.H., y El-Gendy, M.M.A.A. (2019). Torerance and removal of Zinc (II) and Mercury (II) by dead biomass of *Aspergillus tubingensis* MERV4. Journal of Industrial Pollution Control. 35(1):2251-2257. www.icontrolpollution.com.
3. Badessa, T.S., Wakuma, E., Yimer, A.M. (2020). Bio-sorption for efective removal of chromium(VI) from wastewater using *Moringa stenopetala* seed powder (MSSP) and banana peel powder (BPP). BMC Chemistry.14(719, 1-12. https://doi.org/10.1186/s13065-020-00724-z
4. Boros-Lajszner, E., Wyszkowska, J., y Kucharski, J. (2023). Evaluation and Assessment of Trivalent and Hexavalent Chromium on *Avena sativa* and Soil Enzymes. Molecules. 28(4693, 1-18. https:// doi.org/10.3390/molecules28124693.
5. El Kassimi, A., Naboulsi, A., Yazid, H., Achour, Y., Regti, A., El Himr, M. (2023). Adsorption of chromium (VI) on low-cost adsorbents derived from agricultural waste material: a comparative study and experimental design. International Journal of Environmental Analytical Chemistry. Corpus. 258662719. DOI: 10.1080/03067319.2023.2200141.
6. Giwa, A.A., Bello, I.A., Oladipo, M.A., y Adeoye, D.O. (2013). Removal of Cadmium from Waste-water by Adsorption Using the Husk of Melon (*Citrullus lanatus*) Seed. International Journal of Basic and Applied Science. 02(01), 110-123. https://www.researchgate.net/publication/273380468.
7. Greenberg, A.E., Clesceri, L.S., y A.D. Eaton, A.D. (1993). Standard methods for the examination of water and wastewater. 18a ed. American Public Health Association, Washington, D.C. 3, pp. 58-3.60, 187-190.
8. Rodríguez Pérez, A., Pacheco Castillo, N., Tovar Oviedo, J., Martínez Juárez, V.M., Acosta Rodríguez, I., Muñoz Morales, A., y Cárdenas González, J.F. (2022). Remoción de Cromo (VI) en solución acuosa por la biomasa modificada de la cáscara de arroz (*Oriza sativa* L.). Tecnología y Ciencias del Agua. Instituto Mexicano de Tecnología del Agua. 13(3), 478-502. ID. 2733. http://www.revistatyca.org.mx. DOI: 10.24850/j-tyca-2022-03-10.
9. Pietro-Souza, W., de Campos Pereira, F., Souza Mello, I., Stachack, F.F., Terezo, A.J., Nunes da Cunha, C., White, J.F., Li, H., Soares, M.A. (2020). Mercury resistance and bioremediation mediated by endophytic fungi. Chemosphere. 240(124874): https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.124874.
10. Tello-Galarreta, F.A., Durand-Paz, J.H., Rojas-Villacorta, W., Cabanillas-Chirinos, L., De La Cruz-Noriega, M., Nazario-Naveda, R., Benites, S.M., y Rojas-Flores, S. (2023). In Vitro

Effect of Molasses Concentration, pH, and Time on Chromium Removal by *Trichoderma* spp. from the Effluents of a Peruvian Tannery. Processes 11(1557), 1-11. https://doi.org/10.3390/pr11051557.

11. Üner, O., Geçgel, Ü., y Bayrak, Y. (2016). Adsorption of Methylene Blue by an Efficient Activated Carbon Prepared from Citrullus lanatus Rind: Kinetic, Isotherm, Thermodynamic, and Mechanism Analysis. Water Air Soil Pollution. 227(247), 1-15. DOI 10.1007/s11270-016-2949-1.
12. Vinhas, A.S., Sousa, C., Matos, C., Moutinho, C., y Vinha, A.S. (2021). Valorization of watermelon fruits (*Citrulus lanatus*) byporducts: phytochemical and biofunctional properties with emphasis on reent trends and advances. WORLD JOURNAL OF ADVANCE HEALTHCARE RESEARCH. 5(1), 302-309. www.wjahr.com.

CISQM-BTEC-PO05

Evaluación de la Degradación de Diclofenaco Sódico mediante Células Libres e Inmovilizadas de *Trametes Versicolor*

Mcthaell Izabyuth Madrid Hernández, Mayola García Rivero*
TecNM: Tecnológico de Estudios Superiores de Ecatepec, División de Ingeniería Química y Bioquímica, Av. Tecnológico S/N, Valle de Anáhuac, 55210 Ecatepec de Morelos, Méx.
202210757@tese.edu.mx; *mgarcia@tese.edu.mx

RESUMEN

El diclofenaco (DCF) es un contaminante emergente de' gran importancia por sus efectos tóxicos. Su remoción de las aguas residuales mediante el uso métodos convencionales es poco eficiente, en contra parte los tratamientos biológicos pueden ser una opción más eficaz. Dentro de las posibles soluciones de este invisible pero gran problema se encuentran los hongos de pudrición blanca que producen enzimas lignolíticas capaces de degradar diversos productos farmacéuticos. Sin embargo, poco se sabe la degradación del DCF por hongos lignolíticos, por lo cual en este trabajo se realizaron ensayos cinéticos para determinar el porcentaje de degradación de DFC en diferentes intervalos de tiempo, utilizando células de Trametes versicolor libres e inmovilizados en esponja de poliuretano (EPU). Los resultados obtenidos demostraron que el hongo Trametes versicolor, tiene la capacidad para degradar el DFC y que el porcentaje de degradación es mayor cuando el hongo se encuentra inmovilizado. Se determino que mayor porcentaje de degradación se alcanza a partir de las 48 horas tanto en biomasa inmovilizada como libre.

INTRODUCCIÓN

La presencia de productos farmacéuticos en efluentes de plantas de tratamiento de aguas residuales y cuerpos de agua representa serios riesgos debido a la resistencia a la degradación bacteriana y toxicidad hacia organismos acuáticos. Los productos farmacéuticos se consideran contaminantes emergentes (CE) porque aún se desconocen sus efectos ambientales y ecotoxicológicos, y no existen pautas o estándares de descarga para estos microcontaminantes en el ambiente (Martinez, 2018; Luo, 2014). Entre estos compuestos destacan fármacos como el diclofenaco (DCF). Aunque la OMS afirma que el DFC en bajas concentraciones no representa ningún riesgo para la salud humana, se ha demostrado que puede causar daños en los organismos acuáticos y no acuáticos e incluso matar a algunas especies. En organismos acuáticos, se confirmado que el DCF causa daño renal y hepático (Collins, 1997). En las últimas décadas se ha confirmado la presencia de DCF en el medio ambiente debido al manejo inadecuado de los desechos de la industria farmacéutica principalmente.

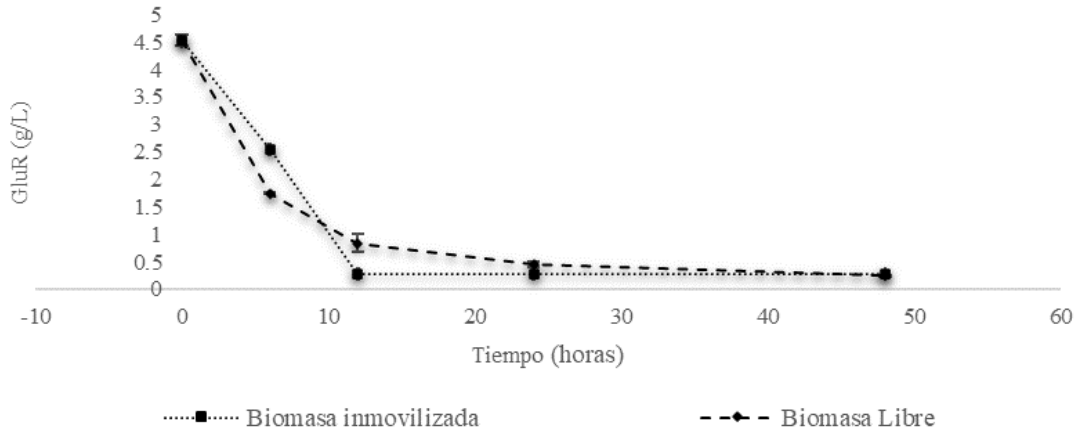
En los sistemas convencionales de tratamiento de agua residual se elimina alrededor del 30-70% del DCF. El excedente de DCF no eliminado tiene como destino final los cuerpos de agua, donde se concentra una cantidad importante del fármaco. Para mitigar este impacto ambiental, se requieren métodos de tratamiento más efectivos para la eliminación de este fármaco y otros CE con un impacto ambiental de importancia. Una buena opción para este fin, son los hongos de pudrición blanca como Trametes versicolor, que mediante sus enzimas lignolíticas, metabolizan el DCF y lo transforman en moléculas más pequeñas, inocuas o menos tóxicas para los ecosistemas (Garbisu, 2002). Sin embargo, es poco lo que se sabe del proceso de degradación de DCF por este microorganismo, por lo que es importante estudiar dicho proceso para poder establecer sistemas de tratamiento adecuados. El presente trabajo busca determinar la cinética de degradación de la concentración del DFC en la degradación por T. versicolor, así como evaluar la actividad enzimática lignolítica producida comparando entre células libres e inmovilizadas.

METODOLOGÍA

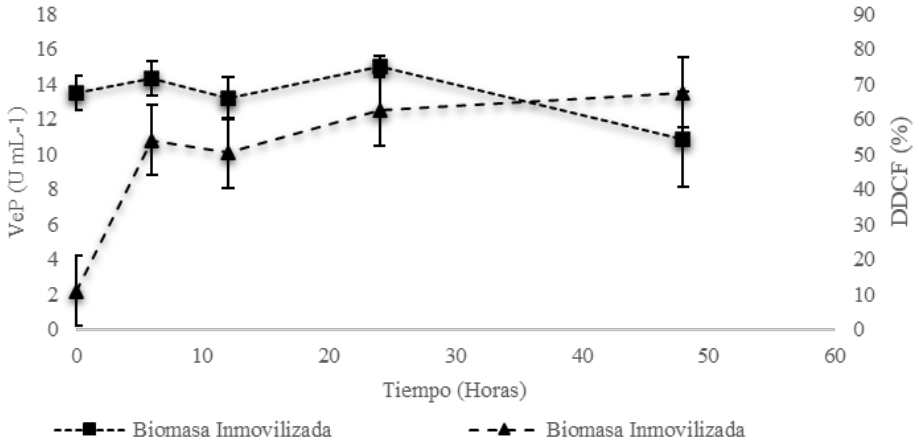
En los ensayos de degradación del DCF, se utilizó la cepa de Trametes versicolor CBDD-1051 en forma de pellets. Ambas formas de biomasa se produjeron en matraces Erlenmeyer de 125 mL, que contenían 50 mL de medio Sabouraud (glucosa, 20 gL-1; peptona de caseína, 10 gL-1) a pH 4.5 y dos discos de micelio del hongo; para el cultivo inmovilizado se agregaron 10 cubos de espuma de poliuretano (EPU). Los matraces se incubaron a 25 °C durante 10 días a 150 rpm (Domínguez, 2018). Los ensayos de degradación se realizaron en matraces Erlenmeyer que contenían diclofenaco (100.0 mg mL-1), 50 mL de medio Radha (compuesto en gL-1 por: glucosa, 5; KH2PO4, 2; NH4Cl, 0.5; $MgSO_4•_7H_2O$, 0.1; $CaCl_2•2H_2O$, 0.1) y 10 mL de solución de elementos traza (gL-1 contiene: $MnSO_4$, 0.5; $FeSO_4•7H_2O$,0.1; $ZnSO_4•7H_2O$, 0.1) (Gómez, 2018). Los matraces se inocularon con los pellets o con la biomasa inmovilizada de T. versicolor y se incubaron a 25 °C a 150 rpm durante 0, 6, 12, 24 y 48 horas. En cada ensayo se determinó la biomasa producida por peso seco, la actividad enzimática de lacasas (Lacc), Manganeso peroxidasa (MnP), Lignina peroxidasa (LiP), versátil peroxidasa (VeP) (Gómez, 2018) y la glucosa residual (GluR) por DNS (Gómez, 2018). Para la cuantificación de DCF se utilizó un HPLC marca Agilent 1260 Infinity II con arreglo de diodos; columna C8 de 150x4.6 mm y 5µm; fase móvil agua: acetonitrilo (80:20). Se uso un método isocrático con un tiempo de corrida 10 min, longitud de onda 273 nm, flujo de 1.0 mL min-1, temperatura ambiente y volumen de inyección de 10 µL (USP 42, 2023).

RESULTADOS

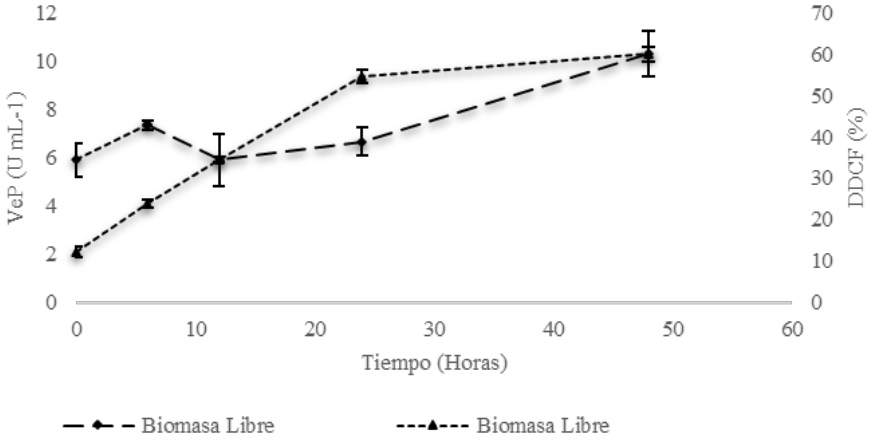
En las siguientes gráficas, se describen los resultados obtenidos durante la cinética de degradación de cultivo en el sistema con biomasa libre y biomasa inmovilizada en cubos de poliuretano. En ambos tipos de cultivo, la mayor degradación fue (alrededor del 60 %) a las 48 horas con una concentración de 100 mg/L. Aunque la tendencia de la respuesta fue similar en ambos tipos de cultivo, los resultados de degradación fueron ligeramente mayores con el hongo inmovilizado. Estos resultados indican que el DFC no mostró el efecto tóxico esperado para la concentración probada, pues se sabe que entre los medicamentos antinflamatorios el DCF tiene la toxicidad aguda más alta (Urrea, 2010). La degradación del DCF fue ligeramente mayor en el cultivo de células inmovilizadas lo cual puede explicarse por el efecto la mayor resistencia que ofrecen los sistemas inmovilizados a condiciones de estrés como pH, temperatura o presencia de sustancias tóxicas (Martinez, 2018), Cabe señalar que la degradación obtenida en este trabajo fue mayor a la reportada previamente (Gómez. 2018), además de que se trabajó con una concentración mayor de DCF.



Grafica 1. Resultados de glucosa residual en biomasa libre e inmovilizada.



Grafica 2. Resultados actividad enzimática de VeP y degradación de diclofenaco en biomasa inmovilizada.



Grafica 3. Resultados actividad enzimática de VeP y degradación de diclofenaco en biomasa libre.

En relación con la producción de enzimas, en los cultivos con biomasa libre se detectó la presencia de Lacc, Lip y VeP, dado que los resultados de Lacc, LiP están por debajo de los reportados, se omitieron dichos valores, siendo que VeP se produjo en mayor proporción. Por otro lado, en los cultivos con biomasa inmovilizada solo se detectó la VeP, cuya actividad es mayor a la obtenida con células libres. Consecuentemente, la degradación DFC se puede atribuir principalmente a la actividad enzimática de VeP, a diferencia de otros investigadores que señalan a la Lacc como la única enzima involucrada en la degradación del DCF (Gómez, 2018). A este respecto se puede señalar que la capacidad de producción de enzimas está asociada a la cepa utilizada y a las condiciones de cultivo (Hata, 2010), por lo cual las actividades enzimáticas y sus niveles pueden estar dentro de una amplia gama de combinaciones. De acuerdo con los resultados obtenidos, es posible esperar diferentes productos de degradación (Urrea, 2010) en cada uno de los cultivos, aspecto que será estudiado en las etapas posteriores de la investigación que se está desarrollando. Es también importante considerar que la disponibilidad del DFC en cada cultivo podría afectar al patrón de degradación y actividad enzimática.

Con respecto a la glucosa residual, se observa un comportamiento similar en ambos cultivos, aunque fue más rápido el consumo con células inmovilizadas Este patrón sobre el resultado de la glucosa residual podría estar relacionado con el probable efecto tóxico del DCF y con los ajustes metabólicos que necesita hacer T. versicolor para mantenerse en esas condiciones de cultivo. Por ejemplo, se sabe que la producción de las enzimas es influenciada por el medio la composición del medio de

cultivo, por los compuestos presentes, en este caso el DFC, y por la forma de crecimiento del hongo (Urrea, 2010).

CONCLUSIÓN

En ambos tipos de cultivos, la degradación del DFC muestra una tendencia clara con respecto a la concentración inicial. La participación de las enzimas juega un papel importante en este proceso ya que podemos observar que en el cultivo con células libres tenemos la presencia de más enzimas que las cuantificadas en el cultivo con células inmovilizadas. El uso de hongos de lignolíticos presenta una gran oportunidad para la limpieza de aguas o suelos contaminados por CE, ya que T. versicolor fue capaz de transformar o degradar el diclofenaco y se esperaría que pueda hacerlo con diversas moléculas de contaminantes.

REFERENCIAS

1. Martínez-Costa, J.I. & Rubio, M.I. & Ramos, Roberto. (2018). Degradation of Emerging Contaminants Diclofenac, Sulfamethoxazole, Trimethoprim and Carbamazepine by Bentonite and Vermiculite at a Pilot Solar Compound Parabolic Collector. Catalysis Today. 341. 10.1016/j.cattod.2018.07.021
2. Luo Y, Guo W, Ngo HH, Nghiem LD, Hai FI, Zhang J, Liang S, Wang XC. A review on the occurrence of micropollutants in the aquatic environment and their fate and removal during wastewater treatment. Sci Total Environ. 2014 Mar 1;473-474:619-41. doi: 10.1016/j.scitotenv.2013.12.065. Epub 2014 Jan 4. PMID: 24394371.
3. Collins PJ, Dobson A. Regulation of Laccase Gene Transcription in Trametes versicolor. Appl Environ Microbiol 1997; 63: 3444-50.
4. GARBISU, C., AMÉZAGA, I. & Alkorta, I. Biorremediación y ecología [en línea]. Ecosistemas, Revista Científica y Técnica de Ecología y Medio Ambiente, 2002.
5. Domínguez. M (2018). Estudio de la producción de enzimas y la decoloración de Negro reactivo 5 por Trametes versicolor. Tesis de maestría, Tecnológico de Estudios Superiores de Ecatepec.
6. Lemus-Gómez, L.E., Martínez-Trujillo, M.A., Membrillo-Venegas, I. and García-Rivero, M. 2018. Performance analysis of azo dye decolorization by immobilized Trametes versicolor in a sequencing batch reactor. Environmental Engineering science 35(12):1322-1328. https://doi.org/10.1089/ees.2018.0033.
7. USP 42 NF 37 Capitulo < 1320> Diclofenac Sodium. https://doi.org/10.31003/USPNF_M24962_04_01.
8. Marco-Urrea, E., Pérez-Trujillo, M., Cruz-Morató, C., Caminal, G., & Vicent, T. (2010). Degradation of the drug sodium diclofenac by Trametes versicolor pellets and identification of some intermediates by NMR. Journal of Hazardous Materials, 176(1–3), 836–842. https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2009.11.112.
9. Hata T, Kawai S, Okamura H, Nishida T. Removal of diclofenac and mefenamic acid by the white rot fungus Phanerochaete sordida YK-624 and identification of their metabolites after fungal transformation. Biodegradation. 2010 Sep;21(5):681-9. doi: 10.1007/s10532-010-9334-3. Epub 2010 Feb 2. PMID: 20127144.
10. Fent, K., Weston, A., & Caminada, D. (2006). Ecotoxicology of human pharmaceuticals. Aqua Toxicol. 76(2):122-159.
11. Alanis, A.V. (2011). Evaluación de la toxicidad producida por diclofenaco sobre daphnia magna.

CISQM-BTEC-PO06

Producción de butanol y caproato a partir de celulosa empleando la evolución adaptativa sobre una comunidad fermentativa

Diana González-Tenorio, Karol Dudek, Idania Valdez-Vazquez,
Unidad Académica Juriquilla, Instituto de Ingeniería, Universidad Nacional Autónoma de México,
Blvd. Juriquilla 3001, Querétaro 76230, México.
IValdezV@iingen.unam.mx

RESUMEN

Este estudio aplicó la evolución adaptativa en laboratorio a una comunidad microbiana natural formada por bacterias fermentadores y bacterias degradantes para aumentar la producción de butanol. La evolución adaptativa consistió en que la comunidad microbiana parental se enriqueció con butanol gradualmente para cuatro reactores en lote con concentraciones iniciales: 0, 0.25, 0.50, 1.0 y 2.0 g/L y un blanco (concentración de 0 g/L durante toda la experimentación) empleando como sustrato rastrojos de maíz pretratado mediante cuatro etapas. Finalizada, la evolución adaptativa la comunidad microbiana con la mayor concentración de butanol inicial de 2.0 g/L produjo 13,8 g /L de butanol en el cuarto día, sin embargo, esta concentración disminuye al séptimo día. Adicionalmente finalizada la fermentación se produjo el ácido graso de cadena media (AGCM) caproato a una concentración de 7.5 g/ L procedente de la condensación de alcoholes (etanol/butanol) con ácidos grasos de cadena corta. Posteriormente mediante el análisis de los microorganismos se determinó que estaban presentes comunidades encargadas de la producción de alcoholes y AGCM.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dragosits, M., Mattanovich, D. (2013) Adaptive laboratory evolution – principles and applications for biotechnology. Microbial Cell Factories 12, 64. https://doi.org/10.1186/1475-2859-12-64.
2. Lee, S. Y., Park, J. H., Jang, S. H., Nielsen, L. K., (2008). Fermentative butanol production by Clostridia. Biotechnology and bioengineering, 101(2), 209–228. https://doi.org/10.1002/bit.22003.
3. González-Tenorio, D., Muñoz-Páez, K. & Valdez-Vazquez, I. (2022). Butanol production coupled with acidogenesis and CO2 conversion for improved carbon utilization. Biomass Conversion and Biorefinery. 10.1007/s13399-020-00805-y.
4. González-Tenorio, D. & Dudek, K. & Valdez-Vazquez, I. (2023). Butanol and caproate production by consolidated bioprocess after adaptive evolution of a fermentative microbial community. Biofuels Bioproducts and Biorefining. 17. 10.1002/bbb.2516.
5. Halan, B., Vassilev, I., Lang, K., Schmid, A., & Buehler, K. (2017). Growth of Pseudomonas taiwanensis VLB120ΔC biofilms in the presence of n-butanol. Microbial biotechnology, 10(4), 745–755. https://doi.org/10.1111/1751-7915.12413.
6. Selvakumar P., Beula I. J., Kavitha S., Karthik V., Mohamed B. A., Gizaw D. G., Sivashanmugam P., Aminabhavi T. M, (2023) Recent advances in consolidated bioprocessing for conversion of lignocellulosic biomass into bioethanol – A review, Chemical Engineering Journal, 453, Part 1,139783, https://doi.org/10.1016/j.cej.2022.139783.

CISQM-BTEC-PO08

Glicerol deshidrogenasa GldA de *E. coli* BW25113 muestra una afinidad inesperada hacia los derivados de *cis*-dihidrocatecol

Wendy Escobedo-Hinojosa[1*], María Agustina Vila[2], Julian L. Wissner[1,3], Natalie Härterich[3], Philip Horz[3], César Iglesias[2], Bernhard Hauer[3]

[1]Unidad de Química en Sisal, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Puerto de abrigo s/n, 97356 Sisal, Yucatán, México.

[2]Laboratorio de Biocatálisis y Biotransformaciones, Departamento de Química Orgánica y Departamento de Biociencias, Facultad de Química Universidad de la República, Av. General Flores 2124, CP 11800 Montevideo, Uruguay.

[3]Institute of Technical Biochemistry, University of Stuttgart, Allmandring 31, 70569 Stuttgart, Germany.

*wendyitzeleh@quimica.unam.mx

RESUMEN

Glicerol deshidrogenasa (GldA) de *Escherichia coli,* cataliza de manera natural la oxidación del glicerol a dihidroxiacetona. Además, GldA muestra promiscuidad hacia alcoholes de cadena corta C_2-C_4. Aquí demostramos que GldA puede aceptar alcoholes más voluminosos de cadena C_6-C_8 de lo que se anticipaba anteriormente. La sobreexpresión del gen gldA en *E. coli* BW25113 Δ*gldA* mostró una alta eficiencia en la conversión de 2 mM de los compuestos: *cis*-dihidrocatetecol, *cis*-(1*S*, 2*R*)-3-metilciclohexa-3,5-dien-1,2-diol y *cis*-(1*S*, 2*R*)-3-etilciclohexa-3,5-dien-1,2-diol, en 2.04 ± 0.21 mM de catecol, 0.62 ± 0.11 mM de 3-metilcatecol y 0.16 ± 0.02 mM de 3-etilcatecol, respectivamente. Estudios *in silico* sobre el sitio activo de GldA revelaron una disminución en la formación de productos a medida que aumentaba la demanda estérica del sustrato. Estos resultados son de gran interés para las fábricas celulares basadas en *E. coli* que expresan dioxigenasas de hierro no hemo Rieske, ya que GldA puede degradar productos valiosos como los *cis*-dihidrocatetecoles, generados biocatalíticamente en *E. coli.*

INTRODUCCIÓN

La bacteria *Escherichia coli* (*E. coli*) tiene la capacidad de utilizar glicerol como única fuente de carbono (Clomburg et al., 2022). Bajo condiciones anaeróbicas, el primer paso de la metabolización del glicerol implica la glicerol deshidrogenasa dependiente de NAD^+ (GldA; EC 1.1.1.6), que cataliza la oxidación reversible del glicerol a dihidroxiacetona (Piattoni et al., 2013). Además del glicerol como sustrato, se ha descubierto que GldA muestra afinidad promiscua hacia varios dióles de C2-C4 (Kelley & Dekker, 1984; Zhang et al., 2010). Hasta ahora, no se han reportado conversiones catalizadas por GldA de compuestos más grandes con más de cuatro átomos de carbono. Diversas cepas de *E. coli*, como JM109 (Vila et al., 2013), BL21(DE3) (Osifalujo et al., 2022) y BW25113 (Wissner, Escobedo-Hinojosa, et al., 2021), se utilizan con frecuencia para la expresión recombinante de genes de dioxigenasas de hierro no hemo Rieske (ROs), como por ejemplo la tolueno dioxigenasa (TDO) de *Pseudomonas putida* F1. Estas plataformas RO fueron diseñadas para catalizar la *cis*-dihidroxilación de compuestos aromáticos a los correspondientes *cis*-dihidrocatetecoles de alto valor agregado, que se utilizan comúnmente como sintones quirales en la síntesis de diversos productos naturales (Hudlicky, 2018). Sin embargo, recientemente describimos la degradación no anticipada del valioso compuesto cíclico quiral *cis*-dihidrocatetecol **1** a catecol **1a** por *E. coli* BW25113 (Wissner, Ludwig, et al., 2021). Por lo tanto, la utilización de la plataforma de células completas de *E. coli* BW25113 pAD18-TDO, personalizada para la producción de **1**, resultó sorprendentemente en un 71 % de **1a** como producto principal. Mediante el uso de la cepa deletada en gldA *E. coli* BW25113 Δ*gldA*, pudimos demostrar que la generación indeseada de **1a** se pudo abolir casi por completo, lo que indica fuertemente que GldA era la enzima principal responsable de la deshidrogenación de **1**. Sin embargo, no se han reportado estudios que exploren la expresión específica de GldA para la conversión de derivados de *cis*-dihidrocatetecol. Por lo tanto, en este

trabajo nos centramos en confirmar las observaciones clonando el gen codificante de *gldA* en un plásmido altamente modulable y utilizando un fondo genético limpio que carece de GldA para la expresión. Así, GldA se sobreexpresó en *E. coli* BW25113 Δ*gldA* utilizando el plásmido pBAD18, y se exploró su alcance de sustratos hacia *cis*-dioles de C_6-C_{10}, incluyendo *cis*-dihidrocatetecol **1** y sus derivados enantioméricamente puros **2**-**5** (Fig. 1). Este panel de sustratos permitió establecer una correlación entre la aceptación del sustrato y la demanda estérica (Escobedo-Hinojosa et al., 2023).

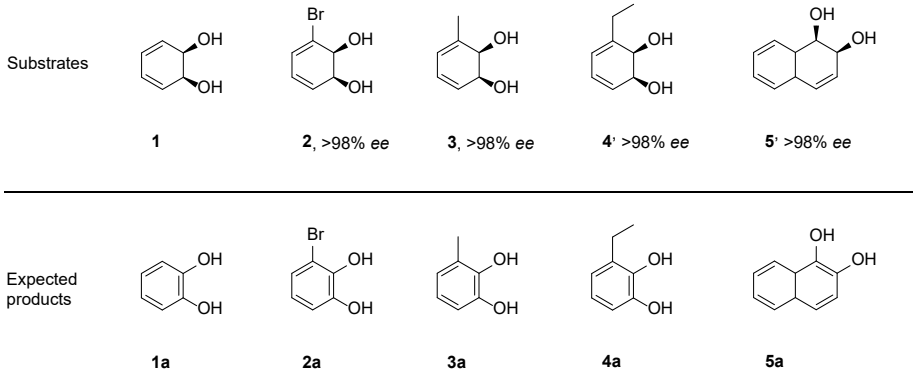


Fig. 1. Sustratos de *cis*-Dihidrocatecol empleados en este estudio (*cis*-dihidrocatécol **1**; *cis*-(1S,2S)-1,2-dihidroxi-3-bromociclohexa-3,5-dieno **2**; *cis*-(1S,2R)-3-metilciclohexa-3,5-dieno-1,2-diol **3**; *cis*-(1S,2R)-3-etilciclohexa-3,5-dieno-1,2-diol **4**; *cis*-(1R,2S)-1,2-dihidronaftaleno-1,2-diol **5**) y productos de biotransformación catalizados anticipados por GldA (catecol **1a**; 3-bromocatecol **2a**; 3-metilcatecol **3a**; 3-etilcatecol **4a**, 1,2-dihidroxinaftaleno **5a**).

MATERIALES Y MÉTODOS

La biosíntesis de los sustratos **1**-**5**, no están disponibles comercialmente, por lo que su biosíntesis se llevó a cabo utilizando TDO de *Pseudomonas putida* F1 como biocatalizador y los precursores aromáticos correspondientes como sustratos. Para verificar la estructura y pureza de los compuestos **1**-**5**, se realizaron análisis de RMN en un espectrómetro Bruker Avance 500 que opera a 500.15 y 125.76 MHz, para ^{1}H y ^{13}C, respectivamente. Los productos **2**, **3**, **4** y **5** se obtuvieron enantioméricamente puros. El vector de expresión pBAD18-GldA se construyó utilizando el plásmido pBAD18-TDO (Wissner, Ludwig, et al., 2021) como vector para albergar la glicerol deshidrogenasa GldA de *E. coli* BW25113. Para generar el inserto de GldA, se utilizó el ADN genómico de *E. coli* BW25113 y se utilizó la polimerasa KOD-HS para realizar todas las reacciones en cadena de la polimerasa (PCR) siguiendo el protocolo descrito por el proveedor (Novagen, Madison, EE. UU.). El plásmido pBAD18 se amplificó mediante PCR por extensión con sobrelape y se ligaron con el inserto siguiendo el protocolo de ensamble de Gibson (Gibson, 2011). El plásmido resultante se transformó en células químiocompetentes de *E. coli* XL 1 Blue y se extrajo el plásmido utilizando el kit de miniprep de plásmidos Zyppy (Zymo research, Tustin, EE. UU.). El plásmido resultante se analizó mediante electroforesis en gel y se sometió a secuenciación de Sanger (GATC-Biotech, Konstanz, DE) para evaluar la posición correcta del inserto y la amplificación correcta en términos de secuencia y longitud.

Para la producción de proteínas, se sembraron células de *E. coli* BW25113 Δ*gldA* competentes químicamente que albergaban el sistema vectorial pBAD18-GldA en placas de agar que contenían ampicilina. Para la sobreexpresión de proteínas se utilizó medio TB, inoculado con un precultivo de *E. coli* BW25113 Δ*gldA* pBAD18-GldA en medio LB y se incubó a 37 °C hasta alcanzar una OD_{600} de 0,5. Se añadió L-arabinosa para inducir la producción de proteínas y se incubaron los cultivos a 37 °C durante 20 horas. A continuación, las células se recolectaron mediante centrifugación y se realizó un SDS-PAGE para verificar la sobreexpresión de GldA.

Para la semipurificación, los pellets de células se resuspendieron en un tampón de fosfato de potasio (pH 7,4) y se rompieron en hielo mediante oscilación sónica. Posteriormente, se eliminaron los restos celulares mediante centrifugación y el lisado celular se sometió a un choque térmico en un baño de agua durante 30 minutos a 60 °C, tras lo cual se eliminaron los compuestos celulares

desnaturalizados mediante centrifugación. El sobrenadante de GldA se transfirió a microtubos de reacción y se añadió NAD^+. Las biotransformaciones se iniciaron mediante la adición de cada uno de los sustratos correspondientes **1**-**5** a una concentración final de sustrato de 2 mM y se incubaron durante 20 horas a 30 °C. A continuación, las mezclas de reacción se extrajeron 1:1 con MTBE y se analizaron mediante HPLC-DAD. Cada reacción se realizó en triplicado biológico. Para las biotransformaciones de células completas, los pellets de células se resuspendieron en fosfato de potasio y la reacción se inició mediante la adición de los sustratos **1**-**5** a una concentración final de 2 mM y se incubaron a 30 °C durante diferentes tiempos (0 min, 5 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 20 h). Las mezclas de reacción se extrajeron 1:1 con MTBE y se analizaron mediante HPLC-DAD.
El acoplamiento se realizó con la estructura cristalina refinada de GldA utilizando el software AutoDock Vina (v.1.2.0) con parámetros predeterminados. Las posiciones con un RMSD inferior a 2,5 Å se agruparon juntas y cada grupo se representó por la posición con la energía de unión más baja. Se analizó cada grupo obtenido por AutoDock Vina para cada sustrato utilizado en la oxidación, considerando diferentes parámetros como la energía de unión y las distancias relevantes (O_1/O_2 a Zn^{2+} y C_4 del anillo de NAD^+ a C-OH).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para las biotransformaciones iniciales con sustratos **1**-**5**, el sobrenadante semipurificado de lisados de células sometidas a choque térmico se incubó con 2 mM de sustrato **1**, **2**, **3**, **4** o **5**, durante 20 h. La biotransformación mediada por GldA del compuesto **1** produjo 2.05±0.14 mM de **1a** como único producto, destacando, como se mencionó anteriormente, que de hecho GldA es la enzima principal responsable de la degradación del compuesto **1** en *E. coli* BW25113 (Wissner, Ludwig, et al., 2021). En cuanto al alcance del sustrato para el panel probado, los compuestos **3** y **4** fueron aceptados como sustratos por GldA y las biotransformaciones produjeron como únicos productos 0.23±0.07 mM de **3a** y 0.02±0.01 mM de **4a**, respectivamente, mientras que los compuestos **2** y **5** no fueron aceptados como sustratos por GldA en absoluto.
Además, se realizaron biotransformaciones con células enteras de *E. coli* que contenían pBAD18-GldA y se incubaron con 2 mM de **1**, **2**, **3**, **4** o **5** durante 0, 5, 30 minutos y durante 1, 2, 4, 20 horas (Fig. 2)

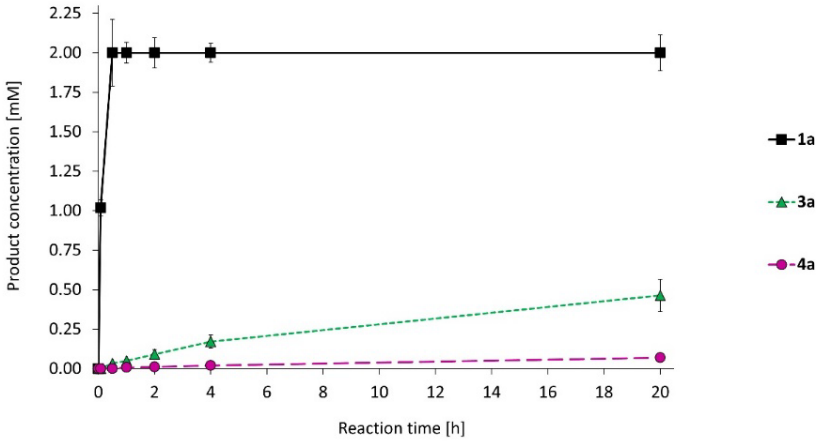


Fig. 2. Formación de productos mediante la biotransformación de células enteras de sustratos **1**, **3** y **4**, produciendo los correspondientes catecoles **1a** (cuadrado negro, línea sólida), **3a** (triángulo verde, línea punteada cuadrada) y **4a** (círculo morado, línea larga discontinua), respectivamente. Las biotransformaciones se realizaron con células en reposo de *E. coli* BW25113 Δ*gldA* pBAD18-GldA y 2 mM del sustrato correspondiente, incubadas a 30 °C durante 0, 5, 30 minutos y durante 1, 2, 4, 20 horas. Cada punto muestra el valor medio de triplicados biológicos y la desviación estándar correspondiente.

Para la producción de *cis*-dihidrocatecoles con *E. coli* recombinante que alberga ROs, la plataforma BW25113 Δ*gldA* demostró reducir, pero no inhibir completamente la deshidrogenación de los

compuestos **1**, **3** y **4**. Por lo tanto, para prevenir la deshidrogenación de los *cis*-dihidrocatecoles en *E. coli,* se deben identificar y eliminar las deshidrogenasas responsables. Sin embargo, especialmente para la producción de **1** y **3**, BW25113 Δ*gldA* resultó ser de gran valor, reduciendo la deshidrogenación de **1** del 71 % al 1% y de **3** del 6 % al 3 % en reacciones realizadas en un lapso de tiempo de 20 horas (Wissner, Ludwig, et al., 2021).
Para profundizar en nuestra comprensión de los datos experimentales, realizamos un análisis *in silico* del sitio activo de GldA con los sustratos probados **1**-**5**. En comparación con los otros sustratos **2**-**5**, el sustrato **1** es el único para el cual las tres distancias son menores a 4.5 Å (Tabla 3), lo que explica la destacada formación de producto de **1a** (Fig. 3).

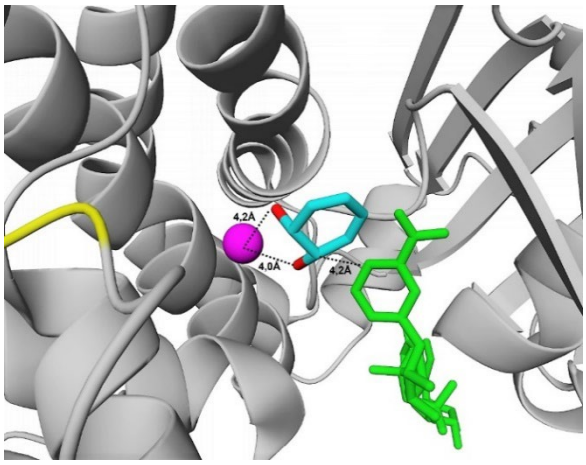


Fig. 3. Mejor posición de acoplamiento para el sustrato **1** en el sitio activo de GldA. El *cis*-dihidrocatecol está representado en azul claro con los átomos de oxígeno en rojo; El Zn^{2+} catalítico se representa en magenta y el cofactor NAD^+ en verde. Las distancias se dan en Å.

En el caso del sustrato **2**, el sustituyente bromo se acomoda en un bolsillo estrecho, lo que provoca una distorsión del sustrato y, por lo tanto, un alargamiento de la distancia entre el Zn^{2+} y O_1 y O_2 por encima de 5.4 Å. Por lo tanto, no se puede lograr una conformación reactiva para el sustrato **2**, lo que resulta en la falta de formación de producto detectable. Los sustratos **3** y **4** presentan una posición similar en el sitio activo en comparación con el sustrato **1**. Además, las distancias del Zn2+ catalítico a ambos átomos de oxígeno de los sustratos **3** y **4** son mayores que para el sustrato **1**, con distancias entre 4.6 y 5.1 Å, lo que explica la disminución sustancial en la formación de los productos correspondientes. Las posiciones de acoplamiento para el sustrato **5** colocan ambos átomos de oxígeno en la dirección opuesta al Zn^{2+} catalítico. Por lo tanto, una conformación reactiva implicaría una rotación de **5**, lo cual está estéricamente impedido por la presencia del cofactor NAD+, lo que hace que la reacción no sea factible.

Tabla 1. Resultados de las mejores poses de acoplamiento para los sustratos **1**-**5**. Se indican las distancias en Å desde el Zn^{2+} catalítico hasta el primer átomo de oxígeno (O_1) del sustrato, desde el Zn^{2+} catalítico hasta el segundo átomo de oxígeno (O_2) del sustrato, y desde el carbono C_4 del anillo de NAD^+ hasta el átomo de carbono más cercano del sustrato que lleva un grupo hidroxilo (C-OH).

Substrate	Distance Zn^{2+} to O_1 [Å]	Distance Zn^{2+} to O_2 [Å]	Distance C_4 of NAD^+ ring to C-OH [Å]
1	4.2	4.0	4.2
2	5.4	6.4	4.0
3	4.9	4.6	4.1
4	5.1	5.0	3.8
5	*	*	3.7

*Átomo de oxígeno no está frente al átomo de Zn^{2+} catalítico. Por lo tanto, no se puede determinar la distancia.

CONCLUSIONES

Estudios previos han demostrado la conversión de moléculas de C_2-C_4 por GldA (Kelley y Dekker, 1984; Zhang et al., 2010), una enzima principalmente involucrada en el catabolismo de glicerol. En este estudio, revelamos que los *cis*-dioles de C_6-C_8 más grandes no solo son aceptados, sino que también se convierten por completo, como en el caso del sustrato **1**. Además, los estudios de acoplamiento mostraron datos sobre la disminución de la actividad de GldA con el aumento del tamaño del sustrato, de acuerdo con los hallazgos experimentales. De esta manera, los factores clave para la viabilidad de la reacción son las distancias entre O_1 y O_2 del sustrato al Zn^{2+} y entre el C_4 del anillo de NAD^+ y el C-OH más cercano del sustrato, lo cual concuerda con el mecanismo propuesto previamente para GldA.
Finalmente, diversas cepas de *E. coli* que albergan ROs como TDO se utilizan actualmente para producir valiosos *cis*-dihidrocatecoles, como los sustratos **1**-**5**. Sin embargo, en el presente estudio pudimos demostrar que GldA de *E. coli* es capaz de convertir un panel de compuestos C_6-C_8 de este tipo, lo cual afecta negativamente el rendimiento de estos sistemas recombinantes de RO (Escobedo-Hinojosa et al., 2023).

REFERENCIAS

1. Clomburg, J. M., Cintolesi, A., & Gonzalez, R. (2022). In silico and in vivo analyses reveal key metabolic pathways enabling the fermentative utilization of glycerol in Escherichia coli. Microbial Biotechnology, 15(1), 289–304. https://doi.org/10.1111/1751-7915.13938.
2. Escobedo-Hinojosa, W., Vila, M. A., Wissner, J. L., Härterich, N., Horz, P., Iglesias, C., & Hauer, B. (2023). Exploring the substrate scope of glycerol dehydrogenase GldA from E. coli BW25113 towards cis-dihydrocatechol derivatives. Journal of Biotechnology, 366(February), 19–24. https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2023.02.010.
3. Gibson, D. G. (2011). Enzymatic assembly of overlapping DNA fragments. Methods in Enzymology, 498, 349–361. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385120-8.00015-2.
4. Hudlicky, T. (2018). Benefits of Unconventional Methods in the Total Synthesis of Natural Products. ACS Omega, 3(12), 17326–17340. https://doi.org/10.1021/acsomega.8b02994.
5. Kelley, J. J., & Dekker, E. E. (1984). D-1-Amino-2-propanol : NAD+ Oxidoreductase. The Journal of Biological Chemistry, 259(4), 2124–2129.
6. Osifalujo, E. A., Preston-Herrera, C., Betts, P. C., Satterwhite, L. R., & Froese, J. T. (2022). Improving Toluene Dioxygenase Activity for Ester-Functionalized Substrates through Enzyme Engineering. ChemistrySelect, 7(11). https://doi.org/10.1002/slct.202200753.
7. Trott, O., & Olson, A. J. (2009). AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. Journal of Computational Chemistry, 31(2), 455–461. https://doi.org/10.1002/jcc.21334.
8. Vila, M. A., Brovetto, M., Gamenara, D., Bracco, P., Zinola, G., Seoane, G., Rodríguez, S., & Carrera, I. (2013). Production of cis-1,2-dihydrocatechols of high synthetic value by whole-cell fermentation using Escherichia coli JM109 (pDTG601): A detailed study. Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic, 96, 14–20. https://doi.org/10.1016/j.molcatb.2013.06.003.
9. Wissner, J. L., Escobedo-Hinojosa, W., Vogel, A., & Hauer, B. (2021). An engineered toluene dioxygenase for a single step biocatalytical production of (-)-(1S,2R)-cis-1,2-dihydro-1,2-naphthalenediol. Journal of Biotechnology, 326(September 2020), 37–39. https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2020.12.007.
10. Wissner, J. L., Ludwig, J., Escobedo-Hinojosa, W., & Hauer, B. (2021). An enhanced toluene dioxygenase platform for the production of cis-1,2-dihydrocatechol in Escherichia coli BW25113 lacking glycerol dehydrogenase activity. Journal of Biotechnology, 325, 380–388. https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2020.09.012.
11. Zhang, H., Lountos, G. T., Ching, C. B., & Jiang, R. (2010). Engineering of glycerol dehydrogenase for improved activity towards 1, 3-butanediol. Applied Microbiology and Biotechnology, 88(1), 117–124. https://doi.org/10.1007/s00253-010-2735-8.

CISQM-BTEC-PO09

Emergencia y desarrollo de la plántula de chile serrano (*Capsicum annuum* L.) aprovechando hidrogeles superabsorbentes de goma arábiga de acacia

Mariana Rojas Bravo[1], Rolando Rueda Luna[1], Mirian Romero Hernández[1], Monserrat Esmeralda Saucedo Salazar[2], María Teresa Zayas Pérez[1]
[1]Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, 14 sur y Av. San Claudio, Ciudad Universitaria, Col. Jardines de San Manuel, C.P. 72570, Puebla, Pue., México.
[2]Centro de Investigación en Química Aplicada. Av. Enrique Reyna H. 140, San José de los Cerritos, C.P. 25294, Saltillo, Coah., México.
mariana.rojasbravo@viep.com.mx

RESUMEN

Se elaboraron hidrogeles superabsorbentes (HS) a partir de goma arábiga/agar nutritivo/poliacrilamida (GA/AN/PAM) asistida por radiación de microondas. En la reacción de entrecruzamiento se analizó la concentración de goma arábiga/agar nutritivo (GA/AN) y se determinaron estudios de hinchamiento. El hidrogel con mayor de porcentaje de hinchamiento se caracterizó por espectroscopía Infrarroja y Microscopía Electrónica de Barrido (MEB). Se llevó a cabo la comparación entre el HS de mayor porcentaje de hinchamiento obtenido y un hidrogel comercial de poliacrilamida (PAM comercial) con peat moss para la producción de plántulas de chile serrano híbrido a través de algunas variables fenológicas. Los resultados mostraron que la emergencia de las plántulas se favoreció cuando fue aplicado PAM comercial, mientras que con HS se tuvieron mejores resultados para las variables fenológicas restantes en comparación con la aplicación del PAM comercial con diferencia estadísticamente significativa.

INTRODUCCIÓN

Con la finalidad de optimizar el agua, una tecnología aplicada que está adquiriendo mayor importancia en el área agrícola es el uso de polímeros o hidrogeles superabsorbentes, que son materiales capaces de absorber y retener cantidades extremadamente grandes de un líquido en relación a su propia masa, ofrecen una alta distribución y retención de agua en el suelo, menor pérdida por filtración y son amigables con el medio ambiente. Los biopolímeros naturales tienen como ventaja que al provenir de fuentes naturales reducen el uso de materiales fósiles y la degradación en el medio ambiente por microorganismos causan menos impacto ambiental. Entre tanto, el cultivo de chile se encuentra dentro de las especies hortícolas de gran significancia en México por su versatilidad y su alto consumo (FAO, 2020). El chile serrano es importante en la cultura culinaria regional, por lo que el conocer los factores que influyen en su germinación y desarrollo permiten su aprovechamiento sustentable (Prado *et al*, 2015).

MATERIALES Y MÉTODOS

Los hidrogeles basados en goma arábiga se prepararon modificando la síntesis reportada por Hasija *et al*. (2018). La síntesis de entrecruzamiento se llevó a cabo con diferentes proporciones de alimentación (0.25, 0.50, 0.75, 1.00 1.25 y 1.50g) de GA/AN. La reacción de entrecruzamiento fue asistida por radiación de microondas para obtener hidrogeles con un mayor porcentaje de absorción y retención de agua, y fueron caracterizados por su comportamiento de hinchamiento. El hidrogel superabsorbente con mayor % de hinchamiento fue caracterizado por espectroscopia IR y SEM. Se empleó un espectrómetro de Reflectancia Total Atenuada (ATR-FTIR), modelo ALPHA II Platinum, marca Bruker y para SEM se uso un equipo AEM FEI Quanta200 3D. El hidrogel superabsorbente de GA/AN/PAM con mayor % de hinchamiento fue utilizado en el cultivo y desarrollo de chile serrano en invernadero, con un arreglo factorial de 2x3 en chile serrano híbrido con dos hidrogeles (HS e hidrogel comercial) en ambos casos se utilizaron dosis de 2.5, 3.5 y 4.5g mezclados con 1 kg de sustrato peat moss, respectivamente, y se colocaron en charolas de germinación de poliestireno con 200 cavidades. El diseño experimental fue completamente al azar considerando el testigo con tres

repeticiones durante 75 días. Las variables fenológicas determinadas fueron: porcentaje de emergencia, número de hojas, altura de las plántulas, longitud de raíz, ancho de tallo, micronutrientes y macronutrientes. El experimento se llevó a cabo con un total de 7 tratamientos, como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Distribución de tratamientos con biopolímero entrecruzado e hidrogel comercial para chile serrano híbrido (*Capsicum annuum* L.).

Tratamiento	Simbología
Testigo	TH
Hidrogel sintetizado 0.25 %	HS1
Hidrogel sintetizado 0.35 %	HS2
Hidrogel sintetizado 0.45 %	HS3
Hidrogel comercial 0.25 %	HC1
Hidrogel comercial 0.35 %	HC2
Hidrogel comercial 0.45 %	HC3

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Los hidrogeles superabsorbentes sintetizados de composición GA/AN con 1.25g (HGS-1.25) obtuvieron la mayor capacidad de hidratación (1257 %) a los 455 minutos como se observa en la Fig. 1. Los espectros infrarrojos del HGS-1.25 mostrados en la Fig. 2 presentan una banda amplia de 3388.76 (A) a 3270.13 cm^{-1} (B) relacionados a bandas vibración de estiramiento de O-H y N-H características de una amida primaria de la estructura de PAM y GA, respectivamente, la banda a 2901.03 cm^{-1} (C) se le apropia al estiramiento de C-H de galactosa, arabinosa y ramnosa, y C-H de aldehído de la GA. En cuanto a la banda que aparece a 1642.36 cm^{-1} (D) es atribuida al estiramiento simétrico del enlace carbonilo C=O (poli-AM). Se confirma aún más la formación del hidrogel con la banda a 1370.23 cm^{-1} (E) representa la flexión en el plano del grupo amida -NH a partir del entrecruzante (MBA). La tensión de la banda a 1041.83 cm^{-1} (F) está asociada con la flexión C-H de los alquenos del polisacárido. Por último, la señal a 933.82 cm^{-1} (G) relacionado a 3,6- puentes de galactosa anhidro de la estructura del agar. El estudio realizado por SEM señalado en la Fig. 3, identificó la morfología del xerogel, en donde se reveló la formación de redes con una estructura no planar y una amplia distribución en el tamaño de poro, encontrándose en un intervalo de 0.069-1.079 mm. Entre los tratamientos aplicados para estimular las variables fenológicas establecidas en las plántulas se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p<0.05$) evidenciadas en la Tabla 2. Los porcentajes de emergencia en el día 5, 8 y 12, tuvieron la mayor respuesta con PAM comercial al 0.25 % en chile serrano híbrido con valores de 3.50, 44.17 y 99.50 %, respectivamente. Para las variables fenológicas restantes que fueron evaluadas durante los 75 días y reportadas únicamente al día 75, el hidrogel sintetizado (HS) al 0.35% tuvo mayor efecto, en donde la variable número de hojas encontró valores de 6.00 hojas, para altura de la plántula alcanzó una máxima de 17.86 cm y longitud de raíz de 97.76 mm, el diámetro de tallo mostró un valor de 2.61mm. Con relación a los micronutrientes, los valores en la plántula de chile serrano híbrido fueron de 169.58, 17.06 y 294.97 ppm de Fe, Mn, y Zn, respectivamente, en macronutrientes los valores de N, P y K fueron superiores con valores de 2.54, 0.17 y 2.56 %, respectivamente, estos resultados, sugieren que la presencia del polímero para el abastecimiento de agua y nutrientes está disponible constantemente, mientras que sin polímero, los nutrientes están disponibles de manera inmediata pudiendo agotarse por filtración, evaporación, entre otros.

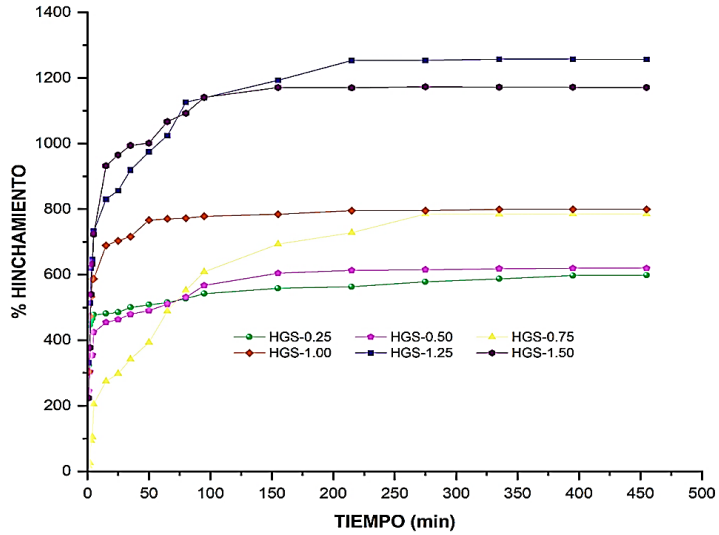


Fig. 1. Isoterma de hinchamiento de hidrogeles sintetizados HGS con variación en la cadena principal a 455 min.

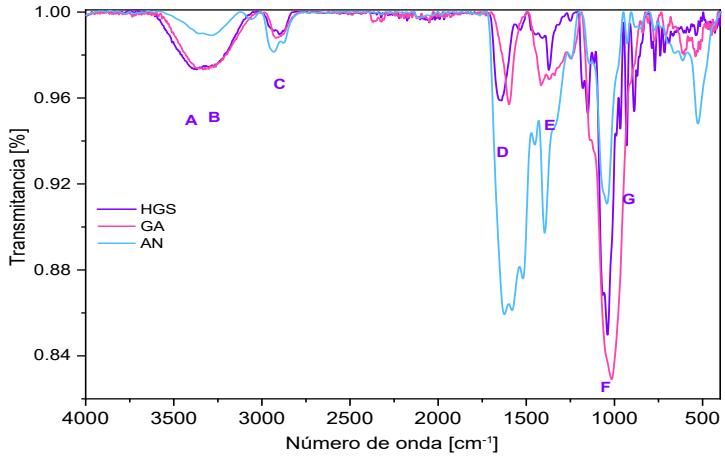


Fig. 2. Espectros infrarrojos de GA, AN y HGS-1.25.

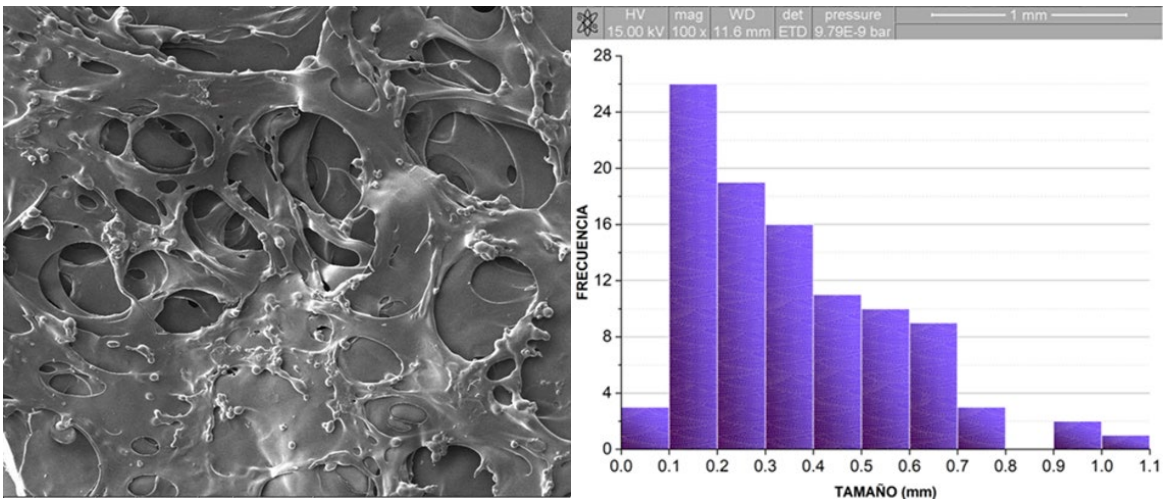


Fig. 3. Micrografía SEM del xerogel HGS-1.25.

Tabla 2. Comparación de medias para las variables fenológicas establecidas en plántulas de chile serrano híbrido con diferentes tratamientos.

Día	Variable fenológica		TH	HS1	HS2	HS3	HC1	HC2	HC3
5	Emergencia (%)		0_b	0_b	0_b	0_b	3.50 ± 0.73_a	0_b	0_b
8			37.33 ± 1.06_d	38.00 ± 0.73_{cd}	41.83 ± 1.48_b	39.5 ± 2.91_c	44.17 ± 1.75_a	41.83 ± 1.35_b	41.67 ± 0.24_b
12			93.67 ± 0.64_c	99.00 ± 0.64_{bc}	99.17 ± 0.24_{bc}	98.17 ± 0.2_{bc}	99.50± 0.42_a	98.83 ± 0.73_{bc}	98.67 ± 0.2_{bc}
75	Número de hojas		5.00 ± 1.42_c	5.83 ± 0.92_b	6.00 ± 0.49_a	5.50 ± 0.51_c	5.20 ± 0.59_c	5.72 ± 0.83_b	5.72 ± 0.67_b
	Longitud de raíz (mm)		83.66 ± 7.75_c	93.72 ± 6.92_{ab}	97.76 ± 2.01_a	88.67 ± 8.74_a	84.44 ± 8.84_{bc}	92.20 ± 6.71_{abc}	87.05 ± 7.71_{bc}
	Diámetro de tallo (mm)		2.49 ± 0.01_{ab}	2.53 ± 0.05_a	2.61 ± 0.02_a	2.50 ± 0.15_{ab}	2.40 ± 0.00_b	2.57 ± 0.10_a	2.40 ± 0.00_b
	Altura de plántula (cm)		13.85 ± 0.55_d	16.25 ± 0.41_b	17.86 ± 0.33_a	16.06 ± 0.33_b	14.05 ± 0.35_d	14.56 ± 0.41_c	14.19 ± 0.35_{cd}
	Micronutrientes (ppm)	Fe	117.22 ± 3.52_d	169.44 ± 2.14_a	169.58 ± 8.80_a	141.11 ± 4.92_b	136.11 ± 8.44_c	134.44 ± 3.52_c	131.67 ± 7.00_c
		Mn	10.56 ± 0.81_d	17.00 ± 1.01_a	17.06 ± 0.58_a	14.82 ± 0.17_b	12.22 ± 0.90_c	14.67 ± 0.28_b	12.22 ± 0.81_c
		Zn	47.04 ±4.09_g	262.36 ± 6.26_b	294.97 ± 7.31_a	191.64 ±12.16 $_c$	162.27 ± 6.40_d	131.17 ± 3.15_e	65.57 ±1.60_f
	Macronutrientes (%)	N	1.93 ± 0.07_d	2.11 ± 0.05_c	2.54 ± 0.01_a	2.36 ± 0.01_b	2.00 ± 0.06_c	2.31 ± 0.09_b	1.93 ± 0.01_d
		P	0.09 ± 0.00_b	0.12 ± 0.00_b	0.17 ± 0.00_a	0.09 ± 0.00_b	0.09 ± 0.00_b	0.12 ± 0.00_b	0.09 ± 0.00_b
		K	2.22 ± 0.04_c	2.47 ± 0.10_b	2.56 ± 0.02_a	2.54 ± 0.08_a	2.37 ± 0.03_c	2.38 ± 0.04_c	2.27 ± 0.07_c

Las medias que no comparten una letra son significativamente diferentes.

CONCLUSIONES

Se obtuvieron hidrogeles superabsorbentes reticulados basados en GA/AN/PAM con variación en la concentración de GA/AN, mediante radiación asistida por microondas. El análisis de hinchamiento reveló que los hidrogeles con concentraciones de GA/AN de 1.25g alcanzaron un porcentaje de hinchamiento de 1257 en un tiempo máximo de hidratación de 455 min. Los espectros IR mostraron nuevas bandas de absorción, verificando la obtención de hidrogeles superabsorbentes. La técnica de MEB permitió determinar que el tamaño de los poros es heterogéneo. En el caso de los tratamientos aplicados para evaluar las características agronómicas establecidas en plántulas de

chile serrano se evidenció que si existe diferencia estadísticamente significativa ($p<0.05$) entre las distintas dosis (0.25, 0.35, 0.45 %) y tipo de hidrogel (HS y PAM comercial). Se demostró que los tratamientos sobresalientes a los 75 días fueron con hidrogel sintetizado (HS) al 3.5 %, en chile serrano híbrido en número de hojas, longitud de raíz, diámetro de tallo, altura de plántula, micronutrientes y macronutrientes, mientras que el tratamiento con hidrogel comercial al 0.25 % resaltó mayores valores en porcentaje de emergencia.

REFERENCIAS

1. FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations). (2020). Cultivos. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura.
2. Prado, G., Lagunes, L. D. C., García, E., Bautista, C. D. C., Camacho, W., Mirafuentes, F., y Aguilar, V. H. (2015). Seed germination of wild chili peppers in response to pre-germination treatments. *Ecosistemas y recursos agropecuarios*, 2(5), 139-149
3. Hasija, V., Sharma, K., Kumar, V., Sharma, S., & Sharma, V. (2018). Green synthesis of agar/Gum Arabic based superabsorbent as an alternative for irrigation in agriculture. Vacuum, 157, 458-464.

CISQM-BTEC-PO10

Diversidad enzimática identificada en bacterias Gram-positivas aisladas de un cenote maya

Julian L. Wissner, José Carlos Parada-Fabián, Norma Angélica Márquez-Velázquez, Wendy Escobedo-Hinojosa, Alejandra Prieto-Davó*
Unidad de Química en Sisal, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Puerto de abrigo s/n, 97356 Sisal, Yucatán, México.
*apdavo@unam.mx

RESUMEN

Los cenotes son formaciones geológicas características y únicas de la Península de Yucatán que exhiben una notable pero inexplorada, biodiversidad de microorganismos. Este estudio se centró en la caracterización de bacterias Gram-positivas de los filos Actinobacteria y Firmicutes, que fueron aisladas de muestras de sedimentos de un cenote costero en Yucatán. Estas cepas se examinaron y compararon en cuanto a su potencial para producir seis enzimas hidrolíticas extracelulares de interés biotecnológico. Además, se probó la actividad antimicrobiana de extractos crudos obtenidos de estas cepas contra dos cepas de bacterias patógenas, *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*. La bioprospección realizada en este estudio sugiere que estas cepas aisladas tienen el potencial de ser aplicadas para nuevas aplicaciones biotecnológicas, especialmente en la producción de enzimas extracelulares con estabilidad a alta temperatura y salinidad, así como en la generación de compuestos antimicrobianos.

CISQM-BTEC-PO11

Detección molecular de biocatalizadores tipo prenil transferasa en bacterias marinas de la península de Yucatán

Fatima Navarro Cetina[a], Amayrani Jiménez Escobar[a], Alejandra Prieto-Davó, Julian Lewin Wissner, Wendy Escobedo-Hinojosa[*]
Unidad de Química en Sisal, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Puerto de abrigo s/n, 97356 Sisal, Yucatán, México.
[a]Estos autores contribuyeron equitativamente en esta investigación
fatima.navarro.cetina@gmail.com; *wendyitzeleh@gmail.com

RESUMEN

Es importante caracterizar la diversidad microbiana existente en los ecosistemas marinos de la península de Yucatán debido al creciente interés de identificar nuevas fuentes de enzimas involucradas en la generación de productos naturales bioactivos. Las enzimas indol prenil transferasas son de amplio interés en el ámbito farmacéutico debido a que transfieren grupos alílicos prenilo, lo que incrementa la bioactividad de las moléculas. El Laboratorio de Productos Naturales Marinos de la unidad de Química en Sisal, cuenta con una colección de bacterias aisladas de diferentes ecosistemas marinos. La asignación taxonómica de cepas selectas se realizó mediante la amplificación del gen 16S ribosomal (ADNr 16S) y secuenciación de Sanger. El análisis bioinformático de las secuencias obtenidas permitió la identificación de cuatro cepas de actinomicetos que albergan genes putativos codificantes para preniltransferasas. Se está trabajando en la detección molecular dirigida de las prenil transferasas candidatas mediante la amplificación de estas, empleando diferentes oligonucleótidos degenerados.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad las enzimas se emplean frecuentemente en la industria farmacéutica con el fin de desarrollar procesos de fabricación sostenibles y amigables con el ambiente. Por lo anterior, hay un interés creciente por descubrir nuevas enzimas, o catalizadores biológicos para el desarrollo de las rutas quimioenzimaticas requeridas para la producción de fármacos a escala industrial (Sun, H., et al, 2017). En este sentido, los microorganismos de origen marino han sido de gran interés para la búsqueda de nuevos productos naturales debido a las condiciones singulares en las que se desarrollan. Los ecosistemas marinos de la península de Yucatán representan una fuente poco estudiada y que podría albergar una gran diversidad de nuevos productos naturales bioactivos con potencial biotecnológico (Parera-Valadez, Y., et al, 2019).

Las prenil transferasas son enzimas que transfieren grupos alílicos prenilo a diferentes moléculas aceptoras. Por ejemplo, las indol prenil transferasas catalizan la prenilación de L-triptófano, indoles y otros sustratos estructuralmente similares para producir una amplia diversidad de productos naturales con propiedades biológicas de utilidad en el ambito médico (Botta, B., et al, 2005; Li, S-M., 2010). Un ejemplo destacable de indol prenil transferasas de origen marino con potencial biotecnológico es la enzima CymD (Fig. 1 **(A)**), del actinomiceto *Salinispora arenicola*, la cual fue recientemente identificada como la primera indol prenil transferasa de origen bacteriano (Schultz, A., et al, 2010; Qian, Q., et al, 2012; Roose, B., y Christianson, D., 2019). CymD prenila el sustrato L-triptófano previo a la incorporación del mismo en péptidos cíclicos lo que tras una cascada biosintética genera el compuesto antiinflamatorio ciclomarina y el antibiótico ciclomarazina (Schultz, A., et al, 2008). La prenilación catalizada por CymD involucra una ionización inicial del DMAPP para formar un carbocatión de dimetilalilo para después ser atacado en el carbón terciario nucleofílicamente por el nitrógeno indólico, asistido por una deprotonación ya sea antes o durante el proceso de formación del enlace de C-N (Fig. 1**(B)**), (Qian, Q., et al, 2012).

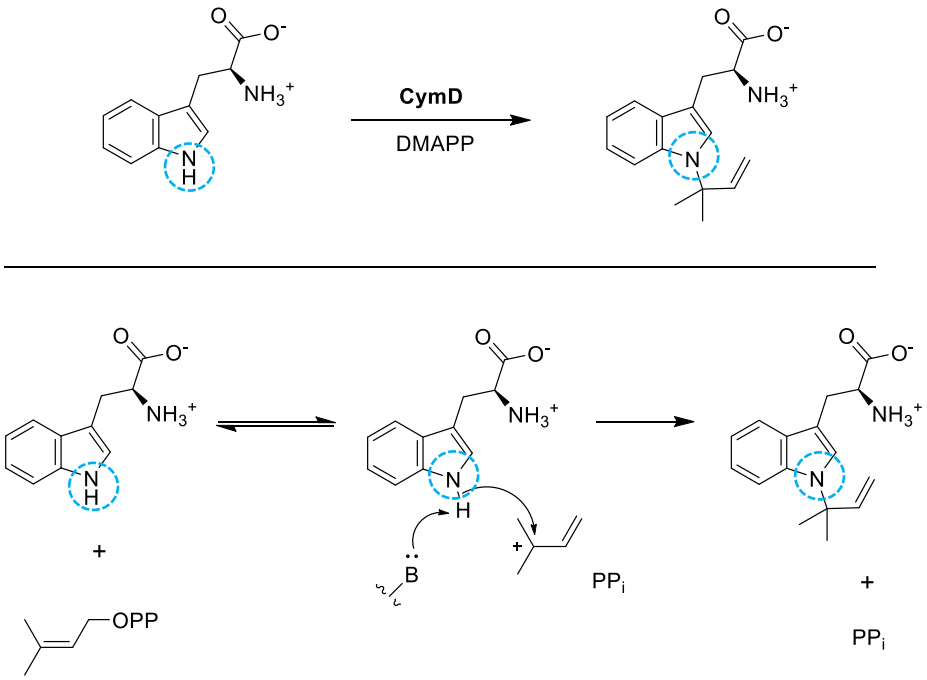


Fig. 1. (A) Reacción de prenilación catalizada por CymD de *S. arenicola*, empleando la porción indólica del L-triptófano como sustrato. **(B)** Mecanismo de reacción de N-prenilación por CymD del L-triptófano.

Los grupos prenilo están presentes en una amplia variedad de productos naturales bioactivos (Tello, M., et al, 2008). Se ha descrito que la prenilación mejora varias de las propiedades farmacológicas deseables, confiriendo una mayor bioactividad en comparación con el mismo núcleo molecular sin la prenilación, mayormente debido a un incremento en la afinidad con membranas biológicas e interacciones con blancos celulares (Botta, B., et al, 2005).
El descubrimiento de nuevas enzimas prenil transferasa en bacterias aisladas de los ecosistemas marinos de la península de Yucatán permitirá determinar su potencial para la producción de metabolitos de interés biotecnológico para la industria farmacéutica. Adicionalmente, la identificación de secuencias homólogas de CymD permitirá la expresión de las mismas en plataformas de expresión heteróloga aplicables para la generación de compuestos bioactivos. Esto contribuirá en el futuro con alternativas para cubrir la creciente necesidad de desarrollar agentes terapeuticos novedosos y efectivos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se reactivaron cepas selectas criopreservadas de la colección del "Laboratorio de Productos Naturales Marinos" de la Unidad de Química en Sisal, Yucatán, las cuales provienen de ecosistemas marinos de la Península de Yucatán. Las cepas reactivadas se incubaron a 27 °C por 14 días aproximadamente, esto depende del crecimiento y morfología de cada cepa.
Una vez que las cepas crecieran, se inocularon cultivos líquidos a partir de colonias aisladas, para obtener biomasa y extraer ADN genómico. Para comprobar la presencia y calidad del ADN se realizaron geles de electroforesis y posteriormente con el ADN obtenido se amplificó el gen completo 16S ADN ribosomal. Por último, para verificar la presencia de productos de PCR, también se realizaron geles de electroforesis y finalmente se purificó el producto amplicón. Los amplicones se secuenciaron mediante la técnica de Sanger y las secuencias se analizaron para generar las asignaciones taxonómicas. Se buscaron homólogos del CymD en cada una de las cepas a las que

se les pudo hacer la asignación taxonómica. Se seleccionaron homólogos con similitud superior al 80 %.

Se está trabajando en la detección molecular dirigida de amplicones de prenil tranferasas. Los amplicones obtenidos se secuenciarán mediante la técnica de Sanger para llevar a cabo su análisis bioinformático. Para la anotación de las secuencias obtenidas se empleará el software SnapGene by Dotmatics. El parón de restricción de las secuencias se obtendrá con ayuda de la plataforma https://pga.mgh.harvard.edu/web_apps/web_map/start. Las secuencias que se obtengan se analizarán mediante BLAST (https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi) para encontrar regiones de similitud entre secuencias biológicas. Se realizará la predicción de la estructura de las proteínas empleando la herramienta AlphaFold (https://alphafold.ebi.ac.uk/), para generar los modelados 3D basados en sus secuencias de aminoácidos, lo que aportará información sobre la función y plegamiento de las proteínas obtenidas. Se harán predicciones de hidrofobicidad de las proteínas mediante la plataforma TMHMM (https://services.healthtech.dtu.dk/services/TMHMM-2.0/) para predecir su solubilidad y determinar si son una opción prometedora para su clonación en plásmidos de expresión para evaluar su funcionalidad en futuras investigaciones.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

De la colección de bacterias criopreservadas se identificaron cuatro cepas de actinomicetos (Gram positivos) que codifican genes putativos para homólogos del indol prenil transferasa CymD. Las asignaciones taxonómicas revelaron que se las cepas pertenecen a los géneros Streptomyces y Nocardia.

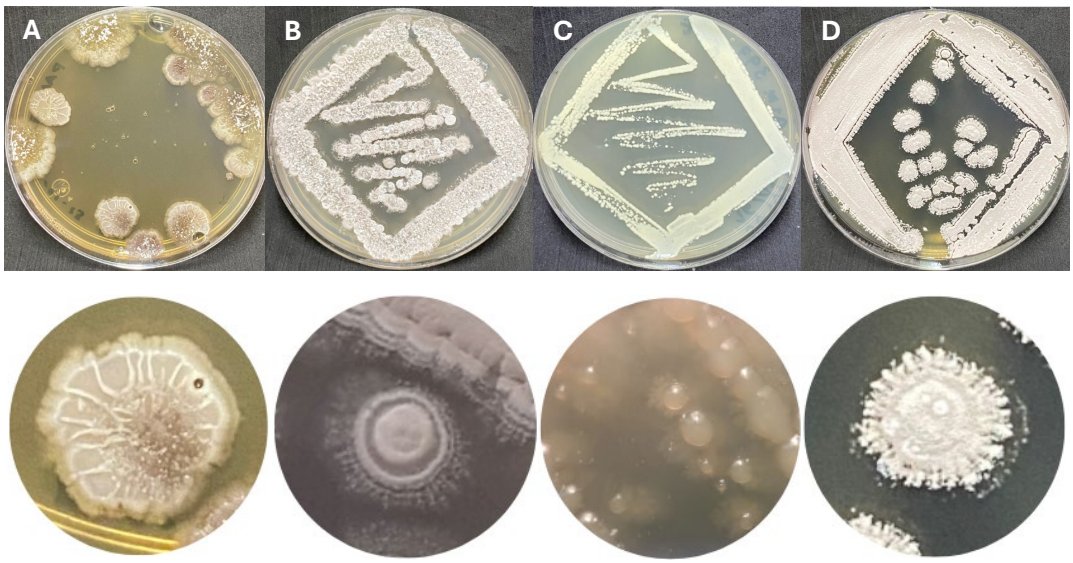


Fig. 2. Apariencia macroscópica y colonial de las cepas identificadas que albergan genes putativos que codifican para homólogos de la prenil transferasa CymD. **(A)** cepa PAM 354, **(B)** cepa PAM 366, **(C)** cepa PAM 397 y **(D)** cepa PAM 410

La asignación taxónomica que logró gracias a que se estableció un protocolo adaptado para el aislamiento de ADN de este tipo de microorganismos ambientales. Como se puede observar en la Fig. 3**(A)**, se obtuvo ADN en cantidades sustanciales y de buena calidad y el ampliación del gen 16S ribosomal obtenido (Fig. 3**(B)**) fue enviado a secuenciación para su análisis bioinformático y confirmar la presencia de las enzimas prenil transferasa y posteriormente continuar con el modelado estructural de los biocatalizadores y caracterización.

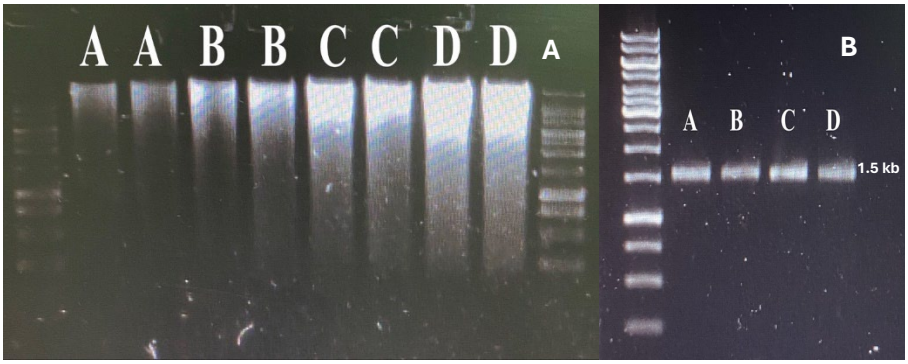


Fig. 3. Análisis electroforético. **1**: Verificación de la calidad del ADN de las cepas identificadas que albergan genes putativos que codifican para homólogos de la prenil transferasa CymD. De izquierda a derecha se muestran por duplicado las muestras de ADN obtenidas: **(A)** PAM 354, **(B)** PAM 366, **(C)** PAM 397 y **(D)** PAM 410. El bandeado flanqueante es el marcador de peso molecular. **2**: Amplicones de 1.5 kb del gen 16S ribosomal de las cepas **(A)** PAM 354, **(B)** PAM 366, **(C)** PAM 397 y **(D)** PAM 410.

CONCLUSIÓN

Los avances alcanzados indican que la colección de bacterias del Laboratorio de Productos Naturales Marinos de La Unidad de Química en Sisal contiene bacterias ambientales aisladas de ecosistemas marinos con alta probabilidad de albergar prenil transferasas en su genoma. Se detectaron cuatro cepas de actinomicetos, específicamente de los géneros Streptomyces y Nocardia, que contienen genes putativos que codifican para homólogos de CymD. Es importante verificar la presencia de dichos genes mediante su detección molecular dirigida empleando oligonucleotidos degenerados y específicos para su amplificación por PCR. La secuenciación de los amplicones que se obtengan y el análisis de su secuencia permitirá llevar a cabo la generación de modelos tridimensionales y de estudios de acoplamiento molecular. El objetivo final es determinar la factibilidad de expresar heterólogamente a las prenil transferasas homólogas de CymD identificadas, para su aplicación biotecnológica.

REFERENCIAS

1. Sun, H., Zhang, H., Ang, E. y Zhao, H. (2017). Biocatalysis for the synthesis of pharmaceuticals and pharmaceutical intermediates. *Bioorganic & Medicinal Chemistry, 26*, 1275–1284.
2. Parera-Valadez, Y., Yam-Puc, A., López-Aguiar, L., Borges-Argáez, R., Figueroa-Saldivar, M., Cáceres-Farfán, M., Márquez-Velázquez, N. y Prieto-Davó, A. (2019). Ecological Strategies Behind the Selection of Cultivable Actinomycete Strains from the Yucatan Peninsula for the Discovery of Secondary Metabolites with Antibiotic Activity. *Microb. Ecol.*, *77*, 839–851.
3. Botta, B., Delle-Monache, G., Menendez, P. y Boffi, A. (2005). Novel prenyltransferase enzymes as a tool for flavonoid prenylation. *Trends in Pharmacological Sciences*, 26(12), 606-608.
4. Li, S-M. (2010). Prenylated indole derivatives from fungi: structure diversity, biological activities, biosynthesis and chemoenzymatic synthesis. *Nat. Prod. Rep*, 27, 57−78.
5. Schultz, A. W., Lewis, C. A., Luzung, M. R., Baran, P. S. y Moore, B. S. (2010). Functional characterization of the cyclomarin/cyclomarazine prenyltransferase CymD directs the biosynthesis of unnatural cyclic peptides. *Journal of natural products*, 73(3), 373–377.
6. Qian, Q., Schultz, A. W., Moore, B. S. y Tanner, M. E. (2012). Mechanistic Studies on CymD: A Tryptophan Reverse *N*-Prenyltransferase. *Biochemistry*, 51(39), 7733–7739.

7. Roose, B. W. y Christianson, D. W. (2019). Structural Basis of Tryptophan Reverse N-Prenylation Catalyzed by CymD. *Biochemistry*, 58, 3232–3242.
8. Schultz, A. W., Oh, D.C., Carney, J. R., Williamson, R. T., Udwary, D. W., Jensen, P. R., Gould, S., Fenical, W. y Moore, B. S. (2008). Biosynthesis and structures of cyclomarins and cyclomarazines, prenylated cyclic peptides of marine actinobacterial origin. *J Am Chem Soc.*, 2;130(13):4507-16.
9. Tello, M., Kuzuyama, T., Heide, L., Noel, J. y Richard, S. (2008). The ABBA family of aromatic prenyltransferases: broadening natural product diversity. *Cellular and molecular life sciences*: CMLS, 65(10).

SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO, A.C.
"La química nos une"

UASLP
Universidad Autónoma de San Luis Potosí

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

CONAHCYT
CONSEJO NACIONAL DE HUMANIDADES CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS

Congreso Internacional de la
Sociedad Química de México 2023
Del 2 al 6 de octubre del 2023
"La Química: de México para el Mundo"

CATL
Catálisis

CENTENARIO DE LA AUTONOMÍA 2023

www.sqm.org.mx | congresos@sqm.org.mx

"La química nos une"

145 ANIVERSARIO FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

CISQM-CATL-CE01

Compuestos organometálicos de iridio (I) con ligantes carbeno *N*-heterocíclicos y fosfina fluorada y su actividad catalítica en transferencia de hidrógeno

Garcia Areola Daniel, Rivera Martínez María Guillermina*
Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. Universidad Nacional Autónoma de México.
Av. Primero de Mayo S/N, Sta. María Guadalupe las Torres, 54740 Cuautitlán Izcalli, Méx.
Daniel.qunam@gmail.com, grm@unam.mx*

RESUMEN

Se sintetizaron dos complejos organometálicos de iridio (I) con fosfina fluorada y distintos carbenos *N*-heterocíclicos [Ir(COD)(CNH-R)($P(C_6H_5F)_3$]SO_3CF_3 (**1**) y ([Ir(COD)(CNH-R')($P(C_6H_5F)_3$)]SO_3CF_3 (**2**), donde CNH-R= carbeno *N* heterocíclico fluorado y CNH-R'= carbeno *N* heterocíclico no fluorado, mediante una reacción en dos etapas bajo atmósfera inerte. Se caracterizaron mediante RMN de ^{1}H, ^{31}P, ^{19}F, ^{13}C, COSY, espectrometría de masas, y análisis elemental. Además, se realizaron pruebas de actividad catalítica en la reacción de transferencia de hidrógeno en acetofenona con los complejos sintetizados con buenos resultados, el complejo con un ligante fluorado (**2**) es más activo que aquel con dos ligantes fluorados (**1**).

INTRODUCCIÓN

La hidrogenación catalizada por metales es una forma muy útil y práctica para lograr la reducción de cetonas, produciendo alcoholes secundarios, siendo de gran interés en la industria del perfume, farmacéutica y agroquímica.[1]
La transferencia de hidrógeno se documentó por primera vez a mediados de 1920 y con los años cada vez se ha vuelto más popular ya que se requieren condiciones menos agresivas que en los métodos tradicionales de hidrogenación, así como la utilización de donadores de hidrógeno más baratos y sencillos de conseguir como el isopropanol, ácido fórmico[1] y glicerol usados comúnmente con una base fuerte como hidróxido o un alcóxido para activar la catálisis o mejorando su actividad (co-catalizador), representando una opción ambientalmente apropiada.[2]
De los inicios de la utilización de metales de transición en reacciones de transferencia de hidrógeno de cetonas se tienen registros de la utilización de iridio para la reducción de ciclohexanonas en isopropanol acuoso, posteriormente se observó la formación de un alcohol (1-feniletanol) proveniente de una cetona saturada en presencia de $RuCl_2(PPh_3)_3$ como catalizador, de estos inicios surgieron variantes y mejoras a los catalizadores y al añadir pequeñas cantidades de bases, aumentaba drásticamente la actividad catalítica.[1]
Particularmente la transferencia de hidrógeno a grupos cetonas usando isopropanol se establece como reacción de referencia para estudios de catálisis de compuestos organometálicos, se ha reportado que los compuestos de coordinación con iridio, rodio y rutenio muestran una gran efectividad en las reacciones de transferencia de hidrógeno. Dentro de estos compuestos es muy importante la naturaleza de los ligantes unidos a estos metales de transición ya que de estos dependerá la actividad catalítica del compuesto, para estas aplicaciones los ligantes diamino, fosfinas y aminoalcoholes son los más utilizados.[3]
Actualmente se ha empezado a utilizar los ligantes carbeno *N*-heterocíclicos para dichas reacciones de catálisis, ya que estos presentan un rendimiento comparable o incluso superior a los ligantes fosfina previamente establecidos. Se ha reportado que los ligantes NHC más comunes provienen de las sales de imidazol.[3]

Carbenos

Los carbenos son compuestos neutros con un carbono divalente, el cual contine 6 electrones en su capa de valencia, de los cuales surgían numerosas preguntas sobre estas especies, dentro de las cuales se encontraba su conFig.ción electrónica y su geometría, con el paso del tiempo se resolvieron estas preguntas ya que estas especies químicas se consideraban inestables y muy

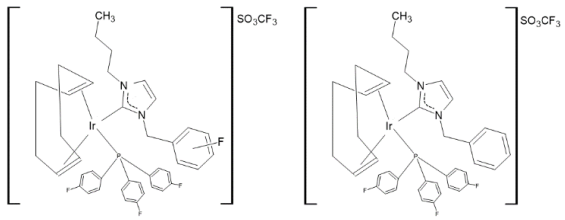
reactivas hasta que se lograron aislarse y caracterizarse. Se presentan dos variantes tanto en su multiplicidad y geometría, clasificándose en carbenos singuletes (electrones apareados, sp^2) y tripletes (electrones desapareados, sp), estos carbenos se pueden estabilizar de manera eficaz mediante la unión a metales de transición generando complejos de coordinación. De forma que se caracterizaran por la forma en la que se enlazaron al metal, se clasifican en 2 grupos: carbenos tipo Fisher (singulete) y carbenos tipo Schrock (triplete).[4]

Carbenos *N*-heterocíclicos

Los carbenos *N*-heterocíclicos son diaminocarbenos o bien carbenos singuletes incorporados a un heterociclo con al menos un átomo de nitrógeno. Estas especies químicas pueden ser consideradas como carbenos de Fisher especiales, ya que su unión metal-carbeno son fuertes donadores electrónicos con alta nucleofilicidad, formando enlaces estables con la mayoría de los metales, generando que sean inertes en el mayor de los casos.
Los carbenos más comunes son los diaminocarbenos cíclicos de cinco miembros, posicionando al carbeno entre los dos grupos amino, por lo cual este tipo de compuestos son muy utilizados como ligantes para complejos organometálicos de gran interés en la actividad catalítica de la transferencia de hidrógeno.[4]

METODOLOGÍA

El presente trabajo aborda la síntesis de dos compuestos organometálicos de iridio (I) con ligantes carbeno *N*-heterocíclicos y fosfina fluorada (imagen 1) y su actividad catalítica en reacciones de transferencia de hidrógeno.

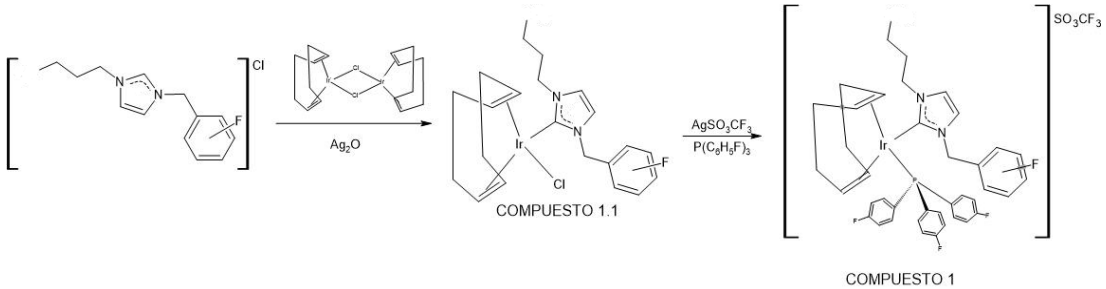


COMPUESTO 1 COMPUESTO 2

Imagen 1

Compuesto 1

La síntesis del compuesto consta de dos etapas, en forma similar a la publicada previamente[5]. En la primera se realiza la coordinación del ligante carbeno *N*-heterocíclico al iridio y por último en una segunda etapa la coordinación de la fosfina al complejo (esquema 1).



COMPUESTO 1.1 COMPUESTO 1

Esquema 1

PRIMERA ETAPA. Se seca el disolvente diclorometano con hidruro de calcio bajo reflujo de dos horas. Se coloca 0.3335 g (0.866 mmol) de bromuro de 1-butil-3-(pentaflurobencil) imidazolio en un matraz Schlenk (bajo atmósfera inerte) con diclorometano seco, después se agregan 0.1545 g (2.59 mmol) de cloruro de sodio dejándolo en agitación constante por 30 minutos, se filtra vía cánula bajo

atmósfera inerte, y se adiciona 0.1031 g (0.44485 mmol) de óxido de plata en agitación constante, para ello se cubre el matraz evitando la interacción con la luz, la agitación se mantiene durante una hora o cambio de coloración, posteriormente se filtra con celita y se adicionan 0.27 g (0.38989 mmol) del dímero cloro(1,5-ciclooctadieno)iridio(I) dejando por una hora y quince minutos la reacción en agitación constante, la reacción se sigue mediante cromatografía de capa fina.
Se realiza la concentración del compuesto en el rotavapor y se purifica mediante cromatografía en columna, utilizando como eluyente acetona:hexano 1:10 al inicio, a mitad de la columna se cambia el eluyente a 1:1. La fracción principal que se obtiene corresponde al organometal 1.1 (1-butil-3-(pentafluorobencil)imidazolin-2-ilideno) cloro (1,5-ciclooctadieno) iridio(I).
SEGUNDA ETAPA. En una línea Schlenk se conecta un matraz Schlenk con 0.4302g (0.673 mmol) del compuesto 1.1 y 0.1639 g (0.63151 mmol) de triflato de plata, se utiliza diclorometano seco como disolvente, la reacción se mantiene en agitación constante durante diez minutos, terminado el tiempo se filtra con cánula y se agregan 0.2242 g (0.694 mmol) de tri(*p*-fluorofenil)fosfina, la reacción continúa con agitación constante a temperatura ambiente durante 30 minutos, se realiza seguimiento mediante cromatografía de capa fina. Se concentra en el rotavapor y se purifica mediante cromatografía en columna con eluyente hexano:acetona 2:1, seguido de una mezcla tolueno:hexano en proporción 5:5, obteniéndose así el compuesto **1** triflato de (1-butil-3-(pentafluorobencil)imidazolin-2-ilideno)(1,5-ciclooctadieno)tri(*p*-fluorofenil)fosfiniridio(I).

Compuesto 2

La síntesis es de forma muy similar al procedimiento del esquema 1, sólo se utiliza un carbeno no fluorado. En este caso, se tenía preparada la etapa 1 y 2 previamente en el laboratorio y sólo se realiza la tercera parte.
Se colocan 0.1867 g (0.340 mmol) de (1-butil-3-bencilimidazolin-2-ilideno)(1,5-ciclooctadieno)cloroiridio(I) en un matraz Schlenk bajo atmósfera inerte, se adiciona diclorometano seco y 0.0883g (0.33983 mmol) de triflato de plata, la reacción se mantiene en agitación constante durante diez minutos, posteriormente se filtra con cánula y se agregan 0.121 g (0.37494 mmol) de tri(*p*-fluorofenil)fosfina, se continúa con agitación constante a temperatura ambiente durante 40 minutos; la reacción se sigue por cromatografía en capa fina. Se concentra en el rotavapor, para su purificación se utiliza cromatografía en columna con eluyente hexano:acetona 2:1 y con la mezcla tolueno:hexano en proporción 5:5, obteniendo así el compuesto 2 triflato de (1-butil-3-bencilimidazolin-2-ilideno)(1,5-ciclooctadieno)tri(*p*-fluorofenil)fosfiniridio(I).

Actividad catalítica

Se realizan pruebas de actividad catalítica de los complejos **1 y 2** en la reacción de transferencia de hidrógeno. un matraz Schlenk con el catalizador, acetofenona, hidróxido de potasio e isopropanol seco (cantidades mostradas en la tabla 1), se mantienen en reflujo por 24 horas, se tomaron 4 muestras por cada reacción en los tiempos de 30, 60, 120 y 1440 minutos. Las muestras tomadas fueron analizadas mediante RMN de ^{1}H. Después de concentrar cada una de las mezclas de reacción, se realizó cromatografía en columna con un eluyente acetona:hexano 1:10, se obtuvo un aceite traslúcido el cual fue analizado mediante RMN de ^{1}H y espectrometría de gases-masas. Las reacciones se llevaron a cabo por triplicado.

Tabla 1. Cantidades utilizadas en las reacciones de catálisis.

Cantidades utilizadas	Catalizador (mmol)	Acetofenona (mmol)	KOH (mmol)	Isopropanol (mmol)
Complejo **1**	9.5324E-3	0.9192	2.34	260
Complejo **2**	0.0102	0.1002	0.2664	260

RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

La caracterización de los complejos **1 y 2** se realizó mediante RMN de ^{1}H, ^{31}P, ^{19}F, ^{13}C, COSY, espectrometría de masas y análisis elemental.
En la imagen 2 se muestran los espectros de RMN de ^{1}H de los complejos.

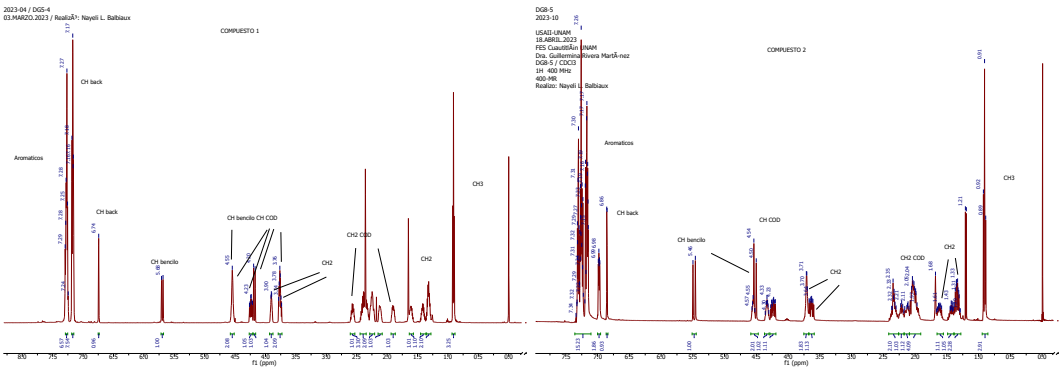


Imagen 2. RMN de ^{1}H.

Los resultados de la actividad catalítica en reacciones de transferencia de hidrógeno muestran que con el complejo **1** triflato de (1-butil-3-(pentafluorobencil)imidazolin-2-ilideno)(1,5-ciclooctadieno)tri(*p*-fluorofenil)fosfiniridio(I) presenta una menor actividad catalítica que el complejo **2** triflato de (1-butil-3-bencilimidazolin-2-ilideno)(1,5-ciclooctadieno)tri(*p*-fluorofenil)fosfiniridio(I). En la imagen 3 se muestran dos ejemplos de espectros de RMN de ^{1}H del seguimiento de reacción para cada uno de los complejos.

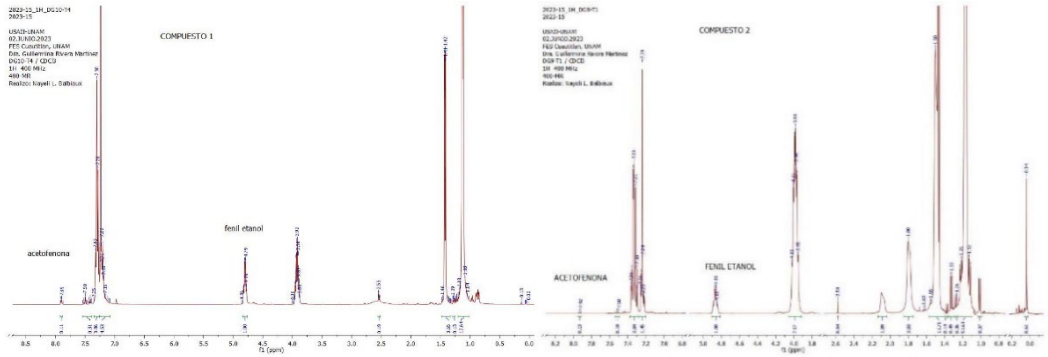


Imagen 3. Seguimiento de la actividad catalítica vía RMN ^{1}H

CONCLUSIONES

Los compuestos organometálicos triflato de (1-butil-3-(pentafluorobencil)imidazolin-2-ilideno)(1,5-ciclooctadieno)tri(*p*-fluorofenil)fosfiniridio(I) y triflato de (1-butil-3-bencilimidazolin-2-ilideno)(1,5-ciclooctadieno)tri(*p*-fluorofenil)fosfiniridio(I) fueron sintetizados y caracterizados completamente mediante espectroscopía convencional para este tipo de compuestos. Presentaron buenos resultados como catalizadores en la reacción de transferencia de hidrógeno de acetofenona.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guillena, G., Ramón, D. (2016). *Hydrogen transfer reactions.* Facultad de Ciencias Universidad de Alicante., Alicante, Spain. https://www.springer.com/series/14181.
2. Hamud González, I. (2018). *Hidrogenación de cetonas por transferencia de hidrogeno promovida por el sistema catalítico [Ru-(N,N)/KOH/2-PrOH].* [Tesis licenciatura, Universidad Nacional Autónoma de México].
3. Quiñonez-López, R. R., Cortes-Llamas, S. A., Estrada-Flores, J. R., Alvarado-Rodríguez, J. G., Blanco, O., Peregrina-Lucano, A. A., Becerra-Martínez, E., Rangel-Salas, I. I. (2023). Rhodium and iridium NHC complexes from chiral NHC precursors: synthesis, structure, transfer hydrogenation catalysis and method validation. *Polyhedron*, *236*, 116371. https://doi.org/10.1016/j.poly.2023.116371.

4. De Frémont, P., Marion, N., & Nolan, S. P. (2009). Carbenes: Synthesis, properties, and organometallic chemistry. Coordination Chemistry Reviews, 253(7-8), 862–892. doi:10.1016/j.ccr.2008.05.018.
5. Yreta Rivera, J. I. (2019). *Estudio del reconocimiento molecular en reacciones de transferencia de hidrogeno catalizadas por compuestos de iridio (I) catiónicos con ligantes carbeno N-heterocíclico.* [Tesis licenciatura, Universidad Nacional Autónoma de México].

CISQM-CATL-PO01

Complejos de medio sándwich de Ru(II) con ligandos triazenuro funcionalizados con *N*-heterociclos y sus propiedades catalíticas en la reducción de nitroarenos

Christian A. Romero-Soto[1], **Ana L. Iglesias**[2], Amor F. Velázquez-Ham[1], Juan P. Camarena-Díaz[1], Daniel Chávez[1], Erick Correa-Ayala[1], Jessica L. Gomez-Lopez[1], Gerardo Aguirre[1], Douglas B. Grotjahn[3], Arnold L. Rheingold[4], Miguel Parra-Hake[1], Valentín Miranda-Soto*[1]

[1]Tecnológico Nacional de México/Instituto Tecnológico de Tijuana. Blvd. Alberto Limón Padilla y Av. ITR de Tijuana S/N, Otay Mesa, 22500 Tijuana, B. C. México.

[2]Facultad de Ciencias de la Ingeniería y Tecnología (FCITEC). Universidad Autónoma de Baja California.
Blvd. Universitario No. 1000. Valle de las Palmas, 21500 Tijuana, B. C. México.

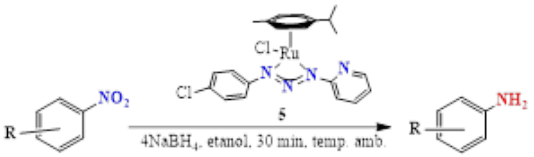
[3]Department of Chemistry and Biochemistry, San Diego State University. 5500 Campanile Drive San Diego, CA 92182-1030 (USA).

[4]Department of Chemistry and Biochemistry, University of California at San Diego. La Jolla, CA 92093-0385 (USA)

aiglesias@uabc.edu.mx, valentin.miranda@tectijuana.edu.mx

RESUMEN

Una serie de complejos de Ru(II) con fórmula [RuCl(triazenuro)*p*-cimeno] fueron sintetizados, y caracterizados por Resonancia Magnética Nuclear, Masas de alta resolución y difracción de rayos X. Estos complejos de rutenio (II) catalizan la reducción de nitroarenos en presencia de borohidruro de sodio en etanol a temperatura ambiente. El complejo **5** fue especialmente activo en la reducción de diversos nitroarenos, con grupos electrodonantes o electroatrayentes para obtener la amina deseada con buenos a excelentes rendimientos (80-100 %), bajo condiciones de reacción suaves.

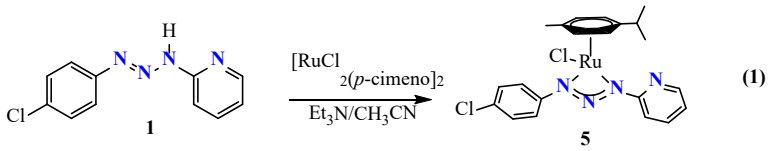


INTRODUCCIÓN

La reducción de nitroarenos para la obtención de anilinas, es un área de investigación vigente, dado que las arilaminas forman parte de la estructura de diversas moléculas orgánicas con aplicaciones en la industria farmacéutica y agroquímica entre otras.[1] Existen una gran variedad de protocolos para hidrogenación de nitroarenos como la reducción Béchamp;[2] estos procesos estequiométricos son cada vez menos atractivos económicamente, por los subproductos y altas temperaturas de reacción.[3] En contraste, la hidrogenación catalítica es una metodología verde para la reducción de nitroarenos.[4] Sin embargo, aunque la mayoría de los procesos catalíticos son heterogéneos que utilizan H_2 en el proceso de reducción, existen sistemas homogéneos con complejos de hierro,[5] cobalto,[6] y rutenio[7] entre otros. Dentro de los últimos, los complejos de medio sándwich [RuCl (*p*-cimeno)L] destacan por su empleo de $NaBH_4$ o alcoholes como fuente de hidrogeno.[8] Nuestro interés en la reducción de sustratos insaturados utilizando complejos de iridio, rodio y rutenio,[9] nos impulsó a explorar la reducción de diversos nitroarenos, utilizando catalizadores con la formula [RuCl(triazenuro)*p-cimeno*], donde el ligando triazenuro está funcionalizado con un grupo heterociclo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Los precursores de ligando funcionalizados con heterociclos como piridina **1** fueron sintetizados con el procedimiento tradicional de *N*-acoplamiento de sales de diazonio (ec 1).[10] Si bien este compuesto fue reportado anteriormente, su completa caracterización por técnicas espectroscópicas no se había realizado.[11]



El complejo **5** fue sintetizados a partir del precursor de ligando **1** con medio equivalente de [$RuCl_2$(*p-cimeno*)]$_2$ en acetonitrilo a temperatura ambiente en presencia de trietilamina, de acuerdo con la ecuación 1. El compuesto fue caracterizado por Resonancia Magnética Nuclear, Masas de alta Resolución y Difracción de Rayos X.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En la Fig. 1, se muestra el espectro ^{1}H de RMN del complejo **5**, el cual sugiere un ambiente quiral para el centro metálico, pues los protones del *p*-cimeno, aparecen como cuatro dobletes distintos, en la región de 5.48 y 6.07 ppm (J = 5.6 Hz). Asimismo, los -CH(C$\underline{H}_3$)$_2$ del *p*-cimeno son no equivalentes, con dos dobletes diferentes en 1.25 y 1.26 ppm (J = 6.4 y 6.9 Hz). El espectro de ^{13}C RMN corrobora la naturaleza asimétrica del complejo, pues encontramos seis señales para los carbonos del *p*-cimeno entre 79.8 y 103.1 ppm, así como los metilos diasterostopicos del grupo iPr, que aparecen en 22.7 y 23 ppm. El pico mas abundante en HRMS (ESI-TOF), para **5** está asociado con [M +H] en 503.0327.

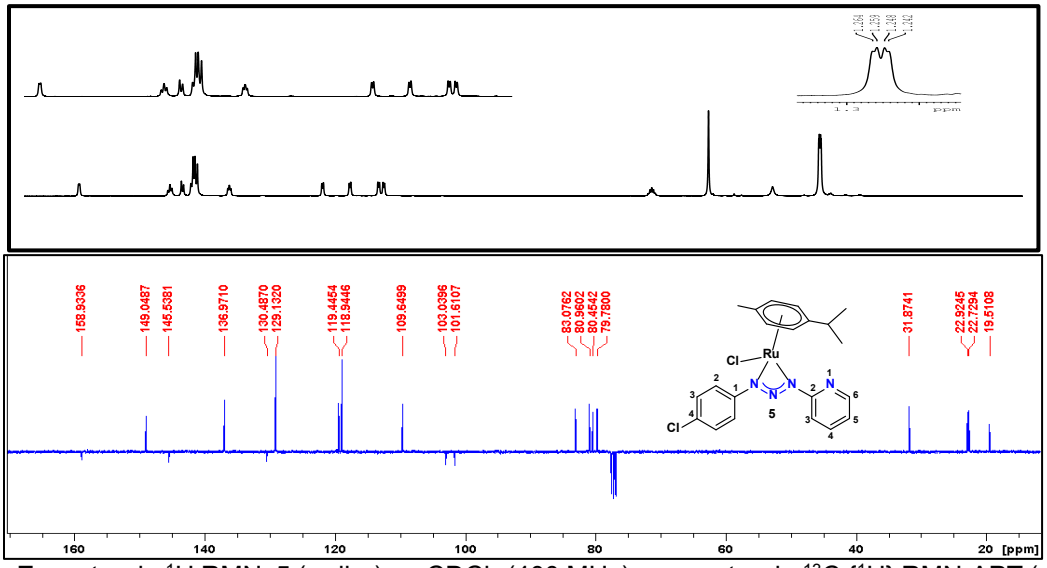


Fig. 1. Espectro de ^{1}H RMN **5** (arriba) en $CDCl_3$ (400 MHz) y espectro de ^{13}C {^{1}H} RMN-APT (abajo) en $CDCl_3$ (100 MHz).

La capacidad catalítica del complejos de Ru(II) **5** fue ensayada en la reducción de nitroarenos en presencia de $NaBH_4$, con nitrobenceno como sustrato modelo. El complejo **5**, es muy activo en la reducción del nitrobenceno a anilina (Tabla 1), con rendimientos excelentes del 98% en 30 min. No se observa reacción en el experimento de control sin el catalizador (Tabla 1, entradas 1 y 3). El empleo de [$RuCl_2$(*p-cimeno*)]$_2$.como catalizador dio un rendimiento de 11% de anilina. Los resultados anteriores no muestran una diferencia significativa en la actividad catalítica, sobre todo a los 60 min. Por lo tanto, otro sustrato modelo (4-aminonitrobenceno) fue utilizado. Adicionalmente, para evaluar el papel del heterociclo en la catálisis, los complejos **6** y **7** fueron introducidos como controles en la reacción de catálisis (Fig. 2).

Tabla 1. Evaluación de complejo **5** en la reducción de nitrobenceno.

Entrada	Catalizador	Tiempo (min)	Conversión % [a]
1	-	30	N.R
2	**5**	30	98
3	-	60	N.R
4	**$[RuCl_2(p\text{-cimeno})]_2$**	60	11
5	**5**	60	100

[a] Condiciones de reacción: nitrobenceno (0.3 mmol), Catalizador Ru (0.003 mmol), $NaBH_4$ (1.2 mmol), Etanol (2 mL), 25 °C, Rendimiento determinado por GC-MS.

El catalizador **5**, posee la mayor capacidad catalítica en la reducción del 4-amino-nitrobenceno a la correspondiente amina, en todos los tiempos de reacción (30, 60 y 90 min), comparado con los controles de Ru (II) **6** y **7** (Tabla 2, 1,4 y 7). Aunque la actividad de **5** fue menor comparada con la reducción de *p*-nitrobenceno.

Tabla 2. Evaluación de complejos **5-7** en la reducción de 4-amino-nitrobenceno.

Entrada	Catalizador	Tiempo (min)	Conversión %
1	**5**	30	45
2	**6**	30	22
3	**7**	30	33
4	**5**	60	88
5	**6**	60	56
6	**7**	60	53
7	**5**	90	100
8	**6**	90	70
9	**7**	90	75

Una posible explicación del comportamiento de los complejos **5-7** en la reducción del 4-aminonitrobenceno, puede estar asociado a su habilidad para formar hidruros metálicos con la protonación del triazenuro. Aunque no exploramos la formación de los hidruros con **5**, estos han sido reportados con complejos de Ir(III)Cp* con el ligante triazeno monofuncionalizado con pirazol.[9a-b] Una especie similar con el Ru-H con un ligando con un fragmento N-H, ha sido propuesto como un intermediario en la hidrogenación de nitroarenos mediante un mecanismo de esfera externa. Por lo tanto, ampliamos el alcance de la reducción catalítica con el complejo **5** (1 % mol), con una variedad de nitroarenos a temperatura ambiente, en presencia de 4 equivalente de $NaBH_4$. Sustituyente electrodonantes y electroatrayentes en el anillo aromático de diversos substratos, llevaron a los productos esperados en rendimientos excelentes del 78-100 % (Tabla 3)

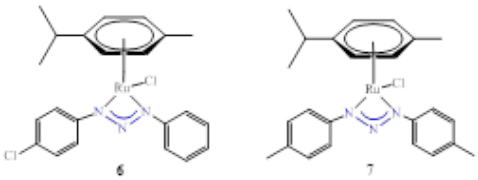
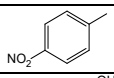
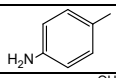
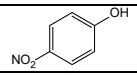
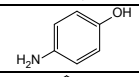
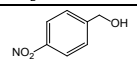
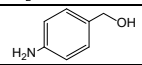
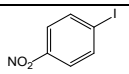
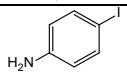
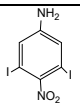
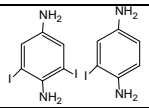
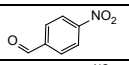
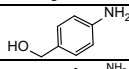
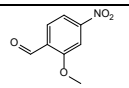
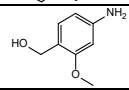
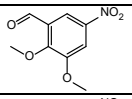
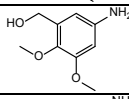
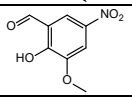
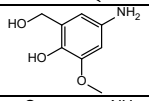
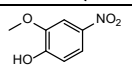
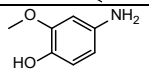
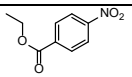
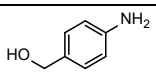
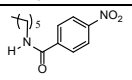
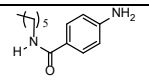
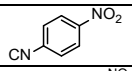
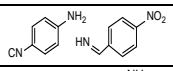
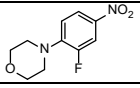
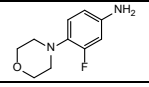


Fig. 2. Complejos de Ru(II) utilizados como control en la reducción de nitroarenos.

La reducción del grupo NO_2 en presencia de diversos grupos funcionales fue explorada. En el caso del aldehído, el grupo carbonilo se reduce junto con el grupo nitro, como se observa en otros sistemas catalíticos de Ru(II) *p-cimeno* (Table 3, entradas 6-9).[8a,b] El catalizador **5** fue capaz de reducir el grupo NO_2, en presencia de grupos metoxi y aldehído, con conversión del 100% del -CHO al alcohol correspondiente (Tabla 3, entradas 6-8), cuya reducción se atribuye a la presencia del $NaBH_4$ que se encuentra en exceso. Interesantemente, la presencia del grupo -OH en la posición *para* al grupo

-NO_2, lleva al mismo porcentaje de conversión (~80) de la correspondiente amina, sin importar el tipo de grupo funcional o el grado de sustitución del nitroareno. (Tabla 3, entradas 2, 9-10). En contraste, la reducción del grupo *p*-alcohol bencílico, procedió fácilmente a la amina correspondiente con una conversión > 99% (Tabla 3, entrada 3). Para los halonitrobencenos, el iodonitrobenceno fue reducido cuantitativamente a *p*-iodo-anilina en 30 min (Tabla 3, entrada 4). En cambio, la reacción con el substrato di-halogenado no fue quimioselectiva, pues se obtuvo una mezcla de la anilina dehidrohalogenada (20%) y del producto deseado (71 %) (Tabla 3, entrada 5). Asimismo, la reducción de nitroarenos se llevó a cabo en presencia de grupos éster, amida y ciano. El 4-nitrobenzoato de etilo fue generado *in-situ* de la reacción del p-amino-cloruro de benzoilo con etanol, la adición del complejo **5**, lleva a la conversión del 4-amino-alcohol bencílico en 57%; el 43% restante corresponde solo a la reducción del grupo éster, sin afectar al grupo nitro. En este caso ambos grupos funcionales son reducidos, al contrario de lo reportado por otros grupos.[8d]. Finalmente, el grupo nitro de la 4-(2-fluoro-4-nitrofenil)morfolina, un importante intermediario de la síntesis del antibiótico Linezolida, fue reducido con una conversión del 97 % (Tabla 3, entrada 14).

Tabla 3. Reducción de diversos nitroarenos con el catalizador **5**.

Entrada	Substrato	Producto	Rend. %
1			100
2			78
3			>99
4			>99
5			71/20
6			100
7			100
8			100
9			79 [b]
10			80 [b]
11			57 [c]
12			97
13			8/30
14			97

[a] Condiciones de reacción: nitroareno (0.3 mmol), catalizador **5** (0.003 mmol), $NaBH_4$ (1.2 mmol), etanol (2 mL), Temperatura ambiente. Rendimiento determinado por GC-MS. **[b]** Rendimiento Aislado. **[c]** 95 % conversión a 4-Aminobenzil alcohol termina a los 120 min.

CONCLUSIONES

Los complejos **5-7** fueron evaluados en la reducción catalítica de nitroarenos. Asimismo, el complejo **5** con un anillo de piridina, fue especialmente activo en la reducción de un grupo diversos de substratos y tolerancia de grupos funcionales, para producir la amina deseada con rendimientos de buenos a excelentes; con condiciones de reacción muy suaves. La introducción de un *N*-heterociclo en la estructura del ligando, parece optimizar la actividad catalítica de los complejos, pues se obtuvo mayor rendimiento de productos, comparada con los complejos de control que no poseen heterociclos en su estructura.

FINANCIAMIENTO

Este trabajo fue financiado por el Tecnológico Nacional de México (TecNM, proyecto 6185.17P) y Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT, proyecto 167005). CARS, AFVH, JLGL y JPCM agradecen a CONACyT for beca de posgrado. Damos gracias a CONACyT por el equipamiento del ITT RMN, HRMS y difracción de Rayos X .

BIBLIOGRAFÍA

1. Travis, A. S. (2007). Manufacture and uses of the anilines: A vast array of processes and products. In *The Chemistry of Anilines*; Rapport, Z. Ed.; Patai Series: The Chemistry of Functional Groups (pp 715-782). Interscience Wiley
2. Wang, Z. Béchamp Reduction. (2010). In *Comprehensive Organic Names Reactions and Reagents* (pp. 284-287). John Wiley & Sons Inc.
3. Kadam, H. K.; Tilve, S. G. (2015). Advancement in methodologies for reduction of nitroarenes. *RSC Adv.*, *5*, 83391-83407. https://doi.org/10.1039/C5RA10076C
4. Romero, A. H. (2020). Reduction of Nitroarenes via Catalytic Transfer Hydrogenation Using Formic Acid as Hydrogen Source: A Comprehensive Review *Chemistry Select*, *5*, 13054-13075. https://doi.org/10.1002/slct.202002838.
5. Wienhofer, G.; Baseda-Kruger, M.; Ziebart, C.; Westerhaus, F. A.; Baumann, W.; Jackstell, R.; Junge, K.; Beller, M. (2013). Hydrogenation of nitroarenes using defined iron–phosphine catalysts. *Chem. Comm.*, *49*, 9089-9091. https://doi.org/10.1039/C3CC42983K.
6. Kumar, S.; Gupta, R. (2017). Cobalt Complexes Catalyze Reduction of Nitro Compounds: Mechanistic Studies. *Chemistry Select, 2*, 8197-8206. https://doi.org/10.1002/slct.201701378.
7. a) Pachisia, S.; Kishan, R.; Yadav, S.; Gupta, R. (2021). Half-Sandwich Ruthenium Complexes of Amide-Phosphine Based Ligands: H-Bonding Cavity Assisted Binding and Reduction of Nitro-substrates. *Inorg. Chem.*, *60*, 2009-2022. https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.0c03505; b) Saha, R.; Mukherjee, A.; Bhattacharya, S. (2020). Heteroleptic 1, 4-Diazabutadiene Complexes of Ruthenium: Synthesis, Characterization and Utilization in Catalytic Transfer Hydrogenation. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 4539-4548. https://doi.org/10.1002/ejic.202000859.
8. a) Jia, W-G.; Wang, Z-B.; Zhi, X-T.; Han, J-Q; Sun, Y. (2017). Syntheses, characterization and catalytic activities of half-sandwich ruthenium complexes with naphthalene-based Schiff base ligands. *J. Coord. Chem. 70*, 848-858. https://doi.org/10.1080/00958972.2017.1284322; b) Jia, W-G; Zhang, T.; Xie, D.; Xu, Q-T.; Ling, S.; Zhang, Q. (2016). Half-sandwich cycloruthenated complexes from aryloxazolines: synthesis, structures, and catalytic activities. *Dalton Trans*, *45*, 14230-14237. https://doi.org/10.1039/C6DT02734B; c) Jia, W-G.; Zhang, H.; Zhang, T.; Xie, D.; Ling, S.; Sheng, E-H. (2016). Half-sandwich ruthenium complexes with Schiff-base ligands: Syntheses, characterization, and catalytic activities for the reduction of nitroarenes. *Organometallics*, *35*, 503-512. https://doi.org/10.1021/acs.organomet.5b00933; d) Yao, Z-J.; Zhu, J-W.; Lin, N.; Qiao, X-C.; Deng, W. (2019). Catalytic hydrogenation of carbonyl and nitro compounds using an [N, O]-chelate half-sandwich ruthenium catalyst. *Dalton Trans. 48*, 7158-7166. https://doi.org/10.1039/C8DT02677G.

9. a) Medrano-Castillo, L. J.; Collazo-Flores, M. A.; Camarena-Díaz, J. P.; Correa-Ayala, E.; Chávez, D.; Grotjahn, D. B.; Rheingold, A. L.; Miranda-Soto, V.; Parra-Hake, M. (2020). Base-free transfer hydrogenation of aryl-ketones, alkyl-ketones and alkenones catalyzed by an IrIIICp* complex bearing a triazenide ligand functionalized with pyrazole. *Inorg. Chim. Acta*, *507*, 119551; https://doi.org/10.1016/j.ica.2020.119551; b) Camarena-Díaz, J. P.; Iglesias, A. L.; Chávez, D.; Aguirre, G.; Grotjahn, D. B.; Rheingold, A. L.; Parra-Hake, M.; Miranda-Soto, V. (2019). Rh(III)Cp* and Ir(III)Cp* Complexes of 1-[(4-Methyl)phenyl]-3-[(2-methyl-4′-R)imidazol-1-yl]triazenide (R = t-Bu or H): Synthesis, Structure, and Catalytic Activity. *Organometallics 38*, 844-851. https://doi.org/10.1021/acs.organomet.8b00834.; c) Correa-Ayala, E.; Campos-Alvarado, C.; Chávez, D.; Morales-Morales, D.; Hernández-Ortega, S.; García, J. J.; Flores-Álamo, M.; Miranda-Soto, V.; Parra-Hake, M. (2017).RutheniumII(p-cymene) complexes bearing ligands of the type 1-[2′-(methoxycarbonyl)phenyl]-3-[4′-X-phenyl]triazenide (X = F, Cl, Br, I): Synthesis, structure and catalytic activity. *Inorg. Chim. Acta*, *466*, 510-519. https://doi.org/10.1016/j.ica.2017.06.064.
10. a) Chichibábin, A. E.; Persitz, R. L. (1925). *J. Russ. Phys. Chem. Soc*., *57*, 301-304; b) Vernin, G.; Siv, C.; Metzger, J.; Párkányi, C. (1977). *Synthesis*, *10*, 691-693. https://doi.org/10.1055/s-1977-24536.
11. Messmer, A.; Gelléri, A.; Hajós, G. (1986). Synthesis and nitrogen elimination of 3-aryltetrazolo (1,5-a) pyridinium salts and its angular benzenologues: Formation of n-arylamino-α-pyridones.-quinolones and phenanthrolines. *Tetrahedron*, *42*, 4827-4836. https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)82063-9.

CISQM-CATL-PO03

Degradación de pet posconsumo empleando catalizadores a base de zinc y níquel obtenidos de hidrotalcitas

Edgardo Meza-Fuentes[*], Javier Morelos-Batista, Édgar Peláez-Taborda
Grupo de Estudios en Materiales y Combustibles, Universidad de Cartagena, Colombia.
emezaf@unicartagena.edu.co

RESUMEN

El poli(tereftalato de etileno) (PET) es uno de los polímeros que genera mayor cantidad de residuos debido a su uso extensivo en bebidas liquidas y a la resistencia intrínseca de este tipo de materiales, lo que lo convierte en uno de los polímeros más contaminantes. Existen varios métodos de reciclaje del PET, siendo los principales el mecánico y el químico. En este trabajo se realizó la despolimerización de PET usando el método de glicolisis y catalizadores de zinc-magnesio y níquel-magnesio obtenidos por calcinación de solidos del tipo hidrotalcita. Todos los sólidos catalizadores presentaron estructuras mesoporosas y áreas superficiales específicas altas en los sólidos de níquel calcinados a bajas temperaturas y el sólido conteniendo zinc calcinado a 600 °C. Se observo que el zinc es más activo para la reacción de glicolisis. Al incrementarse la temperatura de reacción, el porcentaje de despolimerización aumentó, alcanzándose un 100 % de degradación y de selectividad al monómero BHET al conducir la reacción a 200 °C.

INTRODUCCIÓN

Uno de los polímeros más usados en la industria alimenticia es el poli(tereftalato de etileno) (PET), hecho que conduce a la producción de una gran cantidad de residuos de material después de su uso. El PET no crea peligro directo para el medio ambiente, sin embargo, su significativa presencia en las basuras, sumado a la alta resistencia a los agentes biológicos y atmosféricos lo hacen ser un material nocivo (Baliga, 198; Meza, 2020).

A pesar de que en la actualidad se están aplicando en todo el mundo procesos para el reciclaje del PET post-consumo con buenos resultados económicos, es importante resaltar que la mayoría de estos son de tipo mecánico, con el inconveniente de que este método de reciclaje proporciona poco valor agregado a los nuevos productos y no puede ser aplicado a todo tipo de residuos de PET, ya que el reciclaje físico no es aplicable efectivamente al PET demasiado sucio o con demasiados colorantes y aditivos provenientes de los alimentos o productos empacados (Chabert, 2014).

El PET es un tipo de polímero termoplástico semicristalino, perteneciente a la familia de los poliésteres saturados (Chabert, 2014; Baliga, 1989; Meza, 2020). Los productos de este polímero tienen las características de ser brillantes, poseer alta resistencia al impacto y cierre hermético, son ligeros y transparentes, no alteran las propiedades del contenido y no son tóxicos (Chabert, 2014; Baliga, 1989). En la actualidad, el PET es ampliamente utilizado en la fabricación de fibras, películas, embalaje de alimentos, y especialmente en botellas de refrescos; además, goza de aplicaciones muy amplias, debido a sus excelentes propiedades térmicas y mecánicas para reemplazar las botellas de policloruro de vinilo y de vidrio (Chabert, 2014).

El PET es sintetizado comúnmente por reacción del ácido tereftálico (TA) y etilenglicol (EG), o tereftalato de dimetilo (DMT) y etilenglicol (EG), en una relación molar que varía de 1:2,0 a 1:2,5. Ambos esquemas de polimerización forman en primer lugar el monómero bis-(2-Hidroxietil) tereftalato (BHET), que luego se polimeriza a través de policondensación liberando etilenglicol (EG) (Chabert, 2014; Baliga, 1989; Khalaf, 2012)

Existen varios métodos de reciclaje del PET siendo los principales el reciclaje mecánico, el reciclaje para aprovechamiento energético y el reciclaje químico; este último se puede llevar a cabo mediante los procesos de hidrólisis, aminólisis, amonólisis, metanólisis, glicólisis, entre otros (Baliga, 1989; Khalaf, 2012). La despolimerización química del PET vía glicolisis permite obtener monómeros que pueden ser utilizados en la síntesis de nuevos polímeros. En la glicólisis ocurre la inserción de un diol en la cadena del PET para producir el bis-2-hidroxietiltereftalato (BHET) como uno de los productos principales de la reacción, el cual es la base principal para la síntesis de nuevos polímeros.

En este trabajo se realizó la despolimerización de PET-posconsumo a través de reacción de glicolisis, empleando catalizadores a base de Zn-Mg-Al y Ni-Mg-Al, obtenidos por la calcinación de solidos con la estructura del tipo hidrotalcita.

MATERIALES Y MÉTODOS

En este trabajo se utilizaron catalizadores previamente sintetizados a partir de hidrotalcitas, las cuales fueron caracterizadas por difracción de rayos X y espectroscopia infrarroja. Las hidrotalcitas usadas contienen en su estructura los metales divalentes níquel/magnesio y zinc /magnesio en una relación 1:1 y aluminio como metal trivalente en una relación 1:1:1 con respecto a los metales divalentes, además del anión carbonato como compensador de la carga. La preparación de los catalizadores consistió en la calcinación en atmosfera de aire de las hidrotalcitas a 400, 500 y 600 °C, durante 4 horas, obteniendo los sólidos que se identificaron como NiMgAl y ZnMgAl.
El comportamiento térmico en atmosfera de aire de las hidrotalcitas se estudió por análisis termogravimétrico y calorimetría diferencial de barrido, mientras que los sólidos calcinados fueron caracterizados por difracción de rayos X, medida del área superficial especifica por el método BET y porosimetría por el método BJH.
Para el tratamiento del PET post-consumo se reciclaron botellas usadas, las cuales fueron lavadas para eliminar residuos. Posteriormente las botellas fueron secadas a temperatura ambiente durante 24 horas, cortadas en secciones pequeñas y reducidas en un molino granulador. La degradación vía glicólisis del PET fue realizada en un reactor con agitación constante de 100 rpm, en el cual se agregaron 30 gramos de politereftalato de etileno (PET), 0,05 gramos del catalizador y 150 mL de etilenglicol (EG). El proceso de degradación se realizó durante 3 horas a las temperaturas de 180, 190 y 200 °C. El producto de la reacción se filtró en caliente para separar el PET sin degradar; posteriormente, se realizó un proceso de lavado con agua destilada fría y se dejó en refrigeración para agilizar la formación de los cristales del monómero formado.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La estructura del tipo hidrotalcita y las fases formadas por el proceso de calcinación fueron identificados por difracción de rayos X, siendo identificadas las fases NiO, MgO en todos los materiales calcinados conteniendo níquel y magnesio, y adicionalmente la fase $MgAl_2O_4$ en el sólido preparado a 600 °C. Para el caso de los sólidos a base de zinc se observaron picos correspondientes al ZnO y MgO.
La presencia de estos óxidos se debe a los procesos de descomposición que ocurrieron durante el proceso de calcinación. Los cuales se evidencian a través de las curvas de pérdida de masa de las hidrotalcita a base de NiMgAl y ZnMgAl, mostradas en la Fig. 1.

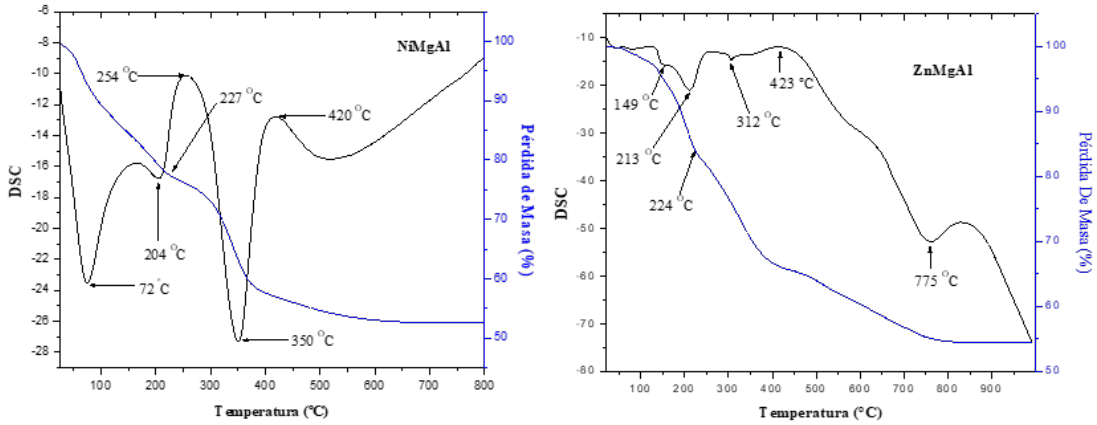


Fig. 1. TGA-DSC de los sólidos NiMgA y ZnMgAl sin calcinar.

Los dos precursores presentaron una perdida inicial de masa asociada a la perdida de agua fisisorbida hasta los 140-150 °C, seguido de la salida de moléculas de agua interlaminar y producto

del inicio de la descomposición de los grupos hidróxido presentes en los materiales, lo cual en conjunción con la descomposición de aniones carbonato condujo al colapso de la estructura del tipo hidrotalcita, hecho que se registró a 227 y 224 °C en los sólidos NiMgAl y ZnMgAl, respectivamente (Meza 2014, Meza 2020). La pérdida de masa consecutiva al colapso fue más pronunciada en el material conteniendo zinc, la cual se extendió hasta temperaturas superiores a 750 °C, producto de la formación de los oxidos de zinc (ZnO), magnesio (MgO) y el aluminato de magnesio ($MgAl_2O_4$) observado por DRX.

La Fig. 2 muestra las isotermas de adsorción-desorción de nitrógeno a 77 K de los sólidos calcinados. En el caso de los materiales conteniendo níquel se observó que aquellos calcinados a 400 y 500 °C presentaron curvas del tipo IV, correspondientes a solidos mesoporosos, con un loop de histéresis que indica la presencia de poros en forma de capilares, ocasionados por la aglomeración de las partículas esféricas que constituyen a estos materiales. En el caso del material calcinado a 600 °C, la isoterma de adsorción sugiere la presencia de macroporos, sin embargo, la presencia del fenómeno de histéresis, evidencia la presencia de mesoporos en este material. La magnitud del área superficial especifica de estos catalizadores, mostrados en la Tabla 1, muestran que el material calcinado a menor temperatura registro el mayor valor, con un radio de poro promedio inferior a 3,0 nm. Para el material preparado a 600 °C el valor del área fue del 92 m^2/g y el radio promedio de 13,8 nm, lo cual confirma que este material contiene mesoporos que por la forma de la histéresis presentan la forma de hendiduras formada por la aglomeración de partículas en forma de placas.

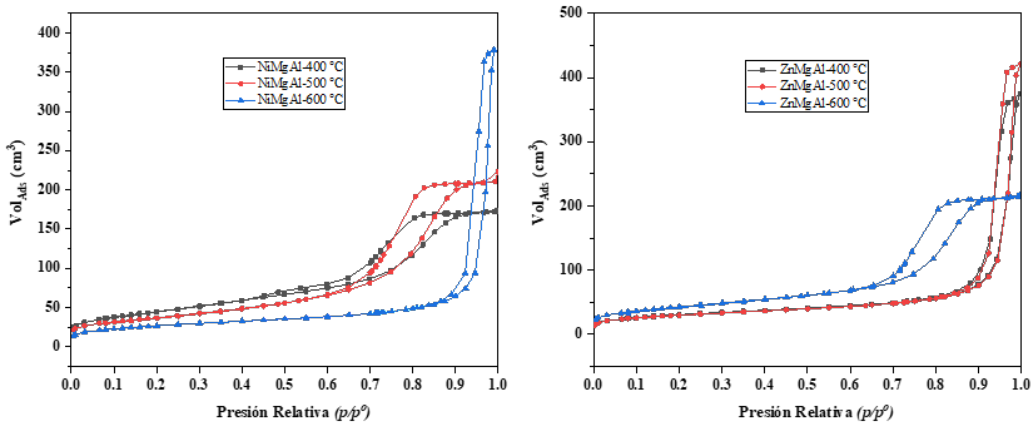


Fig. 2. Isoterma de adsorción-desorción de los sólidos ZnMgAl y NiMgAl, calcinados a 400 500 y 600 °C.

Las isotermas de los sólidos obtenidos al calcinar la muestra ZnMgAl (Fig. 2), muestran que los materiales obtenidos a 400 y 500 °C presentan un sistema de poros similar al obtenido por el sólido NiMgAl calcinado a 600 °C, además de exhibir áreas superficiales especificas próximas a 100 m^2/g, lo cual puede deberse a la rápida pérdida de masa registrada después del colapso de la estructura del tipo hidrotalcita. Para el material ZnMgAl preparado a 600 °C, la forma de la isoterma indica una estructura con mesoporos con forma de capilares, hecho que se confirma a través del menor valor de radio de poros registrado por este solido al ser comparado con los otros materiales conteniendo zinc.

Tabla 1. Valores del Área Superficial Específica (Sg) Radio promedio de Poro.

Sólidos	Sg (m2/g)	Rp (nm)
NiMgAl-400 °C	162	2,8
NiMgAl-500 °C	132	3,9
NiMgAl-600 °C	92	13,9
ZnMgAl-400 °C	105	11,7
ZnMgAl-500 °C	103	13,4
ZnMgAl-600 °C	151	3,7

La Tabla 2 contiene los porcentajes de degradación del PET obtenidos al usar la hidrotalcita a base de NiMgAl y los materiales calcinados. Observase que todos los materiales fueron activos para la degradación del PET, sin embargo, la reacción conducida a 180 °C produjo valores bajos de degradación, siendo notado un ligero aumento de la conversión en los catalizadores obtenidos a 500 y 600 °C. La depolimerización al conducir la reacción a 200 °C fue del 100 % en todos los catalizadores lo , cual puedo deberse a que en esta condición se ha alcanzado el punto de ebullición del solvente, lo que les permite a las moléculas de este, tener mayor energía cinética, lo que favorece las colisiones efectivas entre el solvente, el PET y la superficie de los catalizadores.

Tabla 2. Porcentajes de degradación del PET a 180 y 200 °C, obtenidos al usar catalizadores a base NiMgAl y sus derivados calcinados.

Sólido	Temperatura de reacción (°C)	Porcentaje de degradación (%)
NiMgAl	180	2,9
NiMgAl-400	180	3,6
NiMgAl-500	180	5,1
NiMgAl-600	180	5,8
NiMgAl-400	200	100,0
NiMgAl-500	200	100,0
NiMgAl-600	200	100,0

En la tabla 3 se observa que los sólidos conteniendo zinc son más activos que aquellos a base de níquel, alcanzándose valores más altos que los obtenidos al utilizar níquel a la temperatura de reacción de 180 °C. En el caso de estos materiales la reacción también fue conducida a 190 °C, notándose un aumento significativo de la actividad al incrementarse la temperatura, principalmente en el caso del solido obtenido a 600 °C, el cual exhibió la mayor área superficial específica. A la temperatura de 190 °C, posiblemente la actividad depende de factores texturales como el área y el radio de poros de los catalizadores, además de factores cinéticos y termodinámicos, lo que explicaría la mayor actividad del material ZnMgAl-600 a pesar de tener un radio de poro inferior al presentado por los materiales obtenidos a 400 y 500 °C, en los cuales el área y el radio de poros fueron similares, de la misma manera que los porcentajes de degradación del PET. La degradación del PET a 200 °C fue del 100 % en todas las reacciones, lo cual obedece a los mismos fenómenos registrados por los catalizadores a base de níquel, magnesio y aluminio.

Tabla 3. Porcentajes de degradación del PET a 180, 190 y 200 °C, obtenidos al usar catalizadores a base ZnMgAl y sus derivados calcinados.

Sólido	Temperatura de reacción (°C)	Porcentaje de degradación (%)
ZnMgAl	180	5,98 %
ZnMgAl-400	180	10,23 %
ZnMgAl-500	180	24,99 %
ZnMgAl-600	180	17,85 %
ZnMgAl-400	190	55,49 %
ZnMgAl-500	190	51,81 %
ZnMgAl-600	190	71,09 %
ZnMgAl-400	200	100 %
ZnMgAl-500	200	100 %
ZnMgAl-600	200	100 %

En la Fig. 3 se observa que los productos de la reacción a 200 °C, usando catalizadores a base de zinc mostraron un pico por calorimetría diferencial de barrido entre 110 y 118 °C, lo que indica un único producto de la reacción. El intervalo de temperatura del pico corresponde a la presencia del

monómero BHET, no siendo observados picos de dímeros que pueden generarse en el medio reaccionante (Lopez, 2010). Para los catalizadores a base de níquel, también se obtuvieron curvas de DSC que indican la presencia de un único monómero producto de la reacción a 200 °C, lo que indica que estos catalizadores también fueron selectivos para la reacción en estudio.

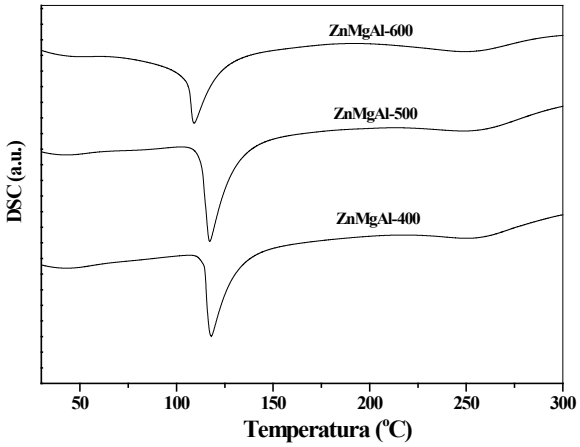


Fig 3. Curvas de DSC de los productos obtenidos por la degradación de PET a 200 °C, usando catalizadores a base de zinc.

CONCLUSIONES

Los catalizadores están constituidos a base de los óxidos de los cationes presentes en los precursores del tipo hidrotalcita, los cuales se formaron por el proceso de calcinación. Todos los sólidos contienen mesoporos en su estructura, destacándose que los sólidos a base de níquel presentaron las mayores áreas superficiales específicas al ser calcinados a las menores temperaturas, caso contrario a los materiales a base de zinc, en los que se observó que el catalizador ZnMgAl-600 tiene la mayor superficial específica. La reacción catalizada a 180 °C parece ser dependiente del diámetro promedio de poro de los catalizadores, observándose de igual forma que el zinc es más activo para la reacción de glicolisis. Al incrementarse la temperatura de reacción, el porcentaje de despolimerización aumentó, alcanzándose un 100 % de degradación a 200 °C en todos los materiales, resaltándose que todos los productos obtenidos a esta temperatura están constituidos de BHET, lo que indica que en esta condición de reacción todos los materiales fueron 100 % selectivos.

REFERENCIAS

1. Baliga, S., Wong, W. (1989). Depolymerization of poly(ethylene terephthalate) recycled from post-consumer soft-drink bottles. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 27, 2071-2082. https://doi.org/10.1002/pola.1989.080270625.
2. Chabert, C., Bounor, V., Mignard, N., Cassagnau, P. (2014). Formation of new alkyl functionalized poly(ethylene terephthalate) oligomers through exchange reactions with titanium alkoxides in melt conditions. *Polymer Degradation and Stability*, 102, 122-131. https://doi.org/10.1016/j.polymdegradstab.2014.01.030.
3. Khalaf, H., Hasan, O. (2012). Effect of quaternary ammonium salt as a phase transfer catalyst for the microwave depolymerization of polyethyleneterephthalate waste bottles. *Chemical Engineering Journal*, 192, 45-48. http://dx.doi.org/10.1016/j.cej.2012.03.081.
4. López-Fonseca, R., Duque-Ingunza, I., de Rivasa, B., Arnaiz, S., Gutiérrez-Ortiz. (2010). Chemical recycling of post-consumer PET wastes by glycolysis in the presence of metal salts. *J. Polymer Degradation and Stability*, 95, 1022-1028. 10.1016/j.polymdegradstab.2010.03.007.

5. Meza-Fuentes, E., Rodríguez-Ruiz, J., Solano-Polo, C., Rangel, M., Faro, A. Monitoring the structural and textural changes of Ni-Zn-Al hydrotalcites under heating, *Thermochimica Acta*, 687 (2020) 1–9, doi: 10.1016/j.tca.2020.178594.
6. Meza, E., Cadete, F., Prakash, S., Faro, A., de Freitas, T., Mansur, J., Rangel, M. (2014). The effect of metal content on nickel-based catalysts obtained from hydrotalcites for WGSR in one step. *International Journal of Hydrogen Energy*, 39 815. https://doi.org/10.1016/j.ijhydene.2013.10.114.

CISQM-CATL-PO05

Evaluación catalítica de solidos a base de CeO_2-ZnNiAl en la degradación de pet-posconsumo vía glicolisis

Luis Gomez Valeta[1*], Edgardo Meza Fuentes[1], Johana Rodriguez Ruiz[2]
[1]Grupo de Estudios en Materiales y Combustibles, Universidad de Cartagena, Colombia.
[2]Centro para la Industria Petroquímica, Servicio Nacional de Aprendizaje-SENA.
lugova980310@gmail.com

RESUMEN

El reciclaje químico vía glicolisis se torna un proceso atractivo para la depolimerización de poli(tereftalato de etileno) es un método por el que se obtienen monómeros, dímeros y oligomeros de alta pureza que pueden ser utilizados como materia prima para la producción de nuevos materiales. Los procesos de glicolisis generalmente se realizan en presencia de catalizadores homogéneos cuya separación se dificulta cuando finaliza la reacción. En este sentido el uso de catalizadores heterogéneos resulta conveniente, estando los sólidos del tipo hidrotalcita entre los más adecuados para este fin, debido a sus propiedades y a la versatilidad de metales que pueden usarse para obtener catalizadores. En este trabajo se realizó la depolimerizacion de PET en presencia de catalizadores obtenidos a partir de la calcinación y adición de CeO_2 a hidrotalcitas del tipo Ni-Zn-Al y Ni-Mg-Al. Los porcentajes de depolimerización fueron cercanos al 100 % a 200 °C, lo cual muestra que los catalizadores presentan alta actividad catalítica. La temperatura de reacción y la composición de los catalizadores fueron las variables que más influyeron en la reacción de glicolisis.

INTRODUCCIÓN

Los plásticos son materiales altamente versátiles y ligeros que permiten ahorrar recursos y contribuir con la calidad de vida de las personas. Esta contribución se ve reflejada en que en la actualidad la mayoría de los materiales domésticos son a base de plástico, lo que permite que sean fáciles de manejar y obtener, además de que los plásticos tienen un ciclo de vida bastante extenso, lo que no permite que se dañen o que se deformen fácilmente en condiciones normales del ambiente. Existe muchos tipos de plásticos, cada uno de ellos con propiedades específicas y características tales como ligereza, propiedades aislantes, flexibilidad y una composición química a base de carbono que al final de su vida útil puede ser utilizada para obtener energía por procesos de combustión.
Entre los plásticos más comunes se encuentran: Poli(cloruro de Vinilo) (PVC), Poliestireno (PS), Polipropileno (PP), Polietileno de Alta Densidad (PEAD), Polietileno de Baja Densidad (PEBD) y Poli(Tereftalato de Etileno) (PET). Este último es un poliéster termoplástico con un intervalo de cristalinidad de 0 a 60 %, y ha sido parte importante del desarrollo de la vida humana en los últimos años **(**Saeid, 2005; Yang, 2002). El PET es ampliamente utilizado en la industria de bebidas carbonatadas, agua, producción de películas, fibras, empaques, y otras aplicaciones de origen técnico (Sanches, 2003; Goméz, 2016).
Los polímeros de origen sintético como el PET son sustancias que se caracterizan por tener una extensa vida útil y por no degradarse con facilidad al ser expuestos al medio ambiente, ya que mantienen sus propiedades físicas y químicas durante muchos años (Sánchez, 2011). Su producción a gran escala ha conducido a la humanidad a utilizarlo de una manera irresponsable, y esto en la actualidad ha generado una gran cantidad de residuos plásticos tipo PET debido a su acumulación en el medio ambiente (Welle, 2008; Khalaf, 2012).
Los materiales plásticos con el paso del tiempo han desplazado otro tipo de materiales convencionales como el vidrio y algunos metales, ocupando un lugar muy alto en la industrialización de la sociedad. Es por eso que se necesitan estrategias para el tratamiento de los residuos, siendo el reciclaje por métodos químicos y físicos una de las mejores opciones, considerando que cada uno de ellos conlleva a obtener productos con diferentes propiedades. El reciclaje químico es uno de los más utilizados ya que no perjudica al medio ambiente y tiene en cuenta los principios de desarrollo sostenible (Muñoz, 2016).

El PET ha tenido un gran auge y un gran posicionamiento en el mercado de las botellas y envases de cuerpos huecos, asumiendo gran parte del mercado del policloruro de vinilo (PVC), lo que ha marcado la tendencia mundial de su consumo, registrándose en los últimos 5 años un incremento de aproximadamente el 47.5 %. De esta cifra se enfatiza que el consumo mundial de botellas de PET tenía una participación cercana al 85 % para 1998, el cual se vio reducido a un 67 % en el 2000, producto de su incremento en otro tipo de aplicaciones como la construcción de dispositivos electrónicos y en la industria textil, entre otras **(**Sanches, 2003).
A consecuencia del impacto de los residuos plásticos se desea mejorar o disminuir los índices de contaminación ambiental de forma gradual, por este motivo en este trabajo se sintetizaron y evaluaron catalizadores con la capacidad de depolimerizar el PET.

MATERIALES Y MÉTODOS

En este trabajo se obtuvieron catalizadores a partir de hidrotalcitas que contienen en su estructura los metales divalentes Zn/Ni en las relaciones molares 2 y 1, y aluminio como metal trivalente. La preparación de los catalizadores consistió en la calcinación en atmosfera de aire de las hidrotalcitas a 500 °C y posterior impregnación con nitrato de cerio de forma a obtener 5,0 % de CeO_2 en la masa final de los catalizadores. La formación del oxido de cerio a partir del nitrato se efectuó por medio de una segunda calcinación de los materiales a 500 °C en atmosfera de aire.
Los sólidos calcinados fueron caracterizados por difracción de rayos X, medida del área superficial especifica por el método BET y porosimetría por el método BJH.
Para el tratamiento del PET post-consumo se reciclaron botellas usadas, las cuales fueron lavadas para eliminar residuos. Posteriormente las botellas fueron secadas a temperatura ambiente durante 24 horas, cortadas en secciones pequeñas y reducidas en un molino granulador. La degradación vía glicólisis del PET fue realizada en un reactor con agitación constante de 400 rpm, en el cual se agregaron diferentes cantidades de PET (30-40-50) gramos de politereftalato de etileno (PET), 0,05 gramos del catalizador y 250 mL de etilenglicol (EG). El proceso de degradación se realizó durante 3 horas a las temperaturas de 180, 190 y 200 °C. El producto de la reacción se filtró en caliente para separar el PET sin degradar; posteriormente, se realizó un proceso de lavado con agua destilada fría y se dejó en refrigeración para agilizar la formación y separación de los cristales del monómero formado.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En la Fig. 1 se muestran los difractogramas de rayos X de las hidrotalcitas y de los sólidos después de la impregnación de cerio, en los cuales se observan picos originados por la presencia de estructuras propias de hidróxidos dobles laminares (HDL). Siendo calculado el valor de 7.64 Å para el parámetro c en los dos materiales empleando el plano cristalográfico (0 0 3), y los valores del parámetro de celda *a* de 5.26 y 5.22 Å para $[Zn_{0.44}Ni_{0.22}Al_{0.33}(OH)_2](CO_3)_{0.165}$ y $[Zn_{0.33}Ni_{0.33}Al_{0.33}(OH)_2](CO_3)_{0.165}$ respectivamente. Adicionalmente se observaron picos de baja intensidad atribuibles a un pequeño porcentaje de gibsita en los materiales.

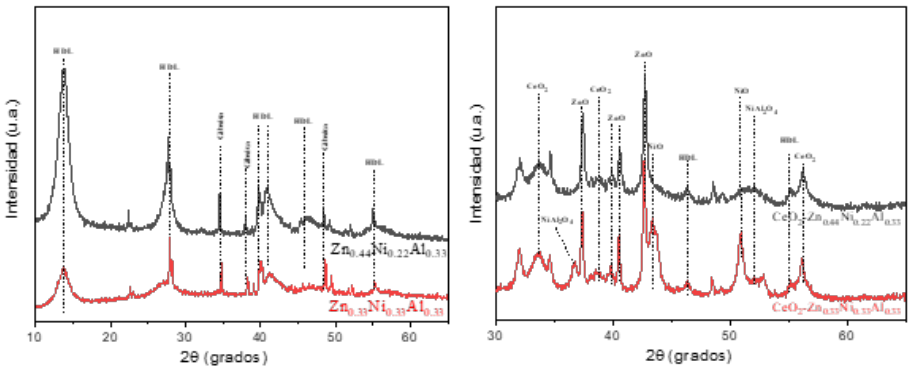


Fig 1. Difractogramas de rayos X de las hidrotalcitas y de los sólidos después de la impregnación con cerio.

Los procesos de calcinación condujeron a la formación de las fases oxido de níquel (NiO), óxido de zinc (ZnO) y aluminato de níquel en los materiales, además de la fase CeO_2 la cual origino picos correspondientes a los planos (*1 1 1*), (*2 0 0*) y (*3 1 1*) como se observa en la Fig. 2. La presencia del pico atribuible a la fase HDL puede deberse al efecto memoria que presentan los solidos obtenidos de precursores del tipo hidrotalcita.

El catalizador CeO_2-$Zn_{0.44}Ni_{0.22}Al_{0.33}$ presento una isoterma tipo IV, atribuida a los sólidos mesoporosos. Se puede observar en la gráfica que la histéresis corresponde a materiales con poros en forma de hendidura y un área superficial especifica de 42.4 y un radio de poro de 12.3 nm**.** El catalizador CeO_2-$Ni_{0.33}Zn_{0.33}Al_{0.33}$ mostro una isoterma de adsorción que es de tipo IV y una histéresis de tipo H_3 similar al otro catalizador. El área superficial especifica de este material es de 39.1 m^2/g y el radio de poro de 8,6 nm.

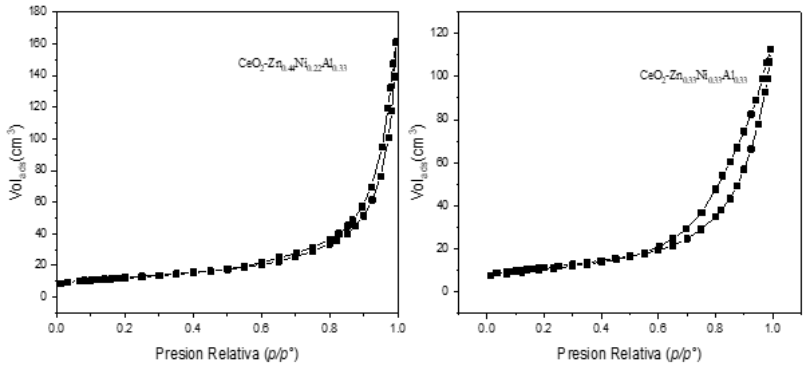


Fig 2. Isotermas de adsorción-desorción de N_2 de los sólidos CeO_2-$Zn_{0.44}Ni_{0.22}Al_{0.33}$ y CeO_2-$Ni_{0.33}Zn_{0.33}Al_{0.33}$

Todos los catalizadores presentaron actividad a todas las temperaturas, siendo observado que el aumento de la temperatura condujo al aumento de la actividad (Tabla 1). Estudios realizados previamente en el grupo de investigación, sobre catalizadores del tipo $Zn_{0.44}Ni_{0.22}Al_{0.33}$ y $Zn_{0.33}Ni_{0.33}Al_{0.33}$ sin cerio, usando 30 g de PET y 180 °C dieron conversiones de 40.0, 18.0 respectivamente. Estos valores son menores a los obtenidos en este trabajo, lo que indica que el CeO_2 conduce a mejorar la actividad de los materiales al conducir la reacción a 180 °C. Los dos catalizadores presentaron comportamientos parecidos. En el caso del material CeO_2-$Zn_{0.44}Ni_{0.22}Al_{0.33}$ se obtuvieron valores de conversión superiores en todas las condiciones de reacción a las presentadas con respecto al solido CeO_2-$Zn_{0.33}Ni_{0.33}Al_{0.33}$, excepto al emplear 50 g de PET y 200 °C.

Tabla 1. Porcentajes de conversión del PET usando los catalizadores CeO_2-$Zn_{0.44}Ni_{0.22}Al_{0.33}$ y CeO_2-$Zn_{0.33}Ni_{0.33}Al_{0.33}$.

Masa (g)	Temperatura de Reacción (°C)	Conversión (%) de PET $Zn_{0.44}Ni_{0.22}Al_{0.33}$	Conversión (%) de PET $Zn_{0.33}Ni_{0.33}Al_{0.33}$
30	160	16.7	9.6
30	180	79.3	56.3
30	200	99.2	94.4
40	160	6.9	1.2
40	180	65.2	45.1
40	200	97.0	94.4
50	160	12.5	2.0
50	180	59.5	38,7
50	200	83.3	91.2

Los productos obtenidos en la reacción a 200 °C empleando el catalizador CeO_2-$Zn_{0.44}Ni_{0.22}Al_{0.33}$ presentaron espectros FTIR similares, como se observa en la Fig. 3. En los espectros se observa

una banda ancha en torno a 3390 cm^{-1}, característica de vibraciones de estiramiento de los grupos (-OH) terminales presentes en el monómero bis(2- hidroxietiltereftalato de etileno) BHET).
En los espectros también se observa la presencia de grupos alquilo como metileno a través de las bandas a 2970 cm^{-1} y 2879 cm^{-1}, las cuales corresponden a los estiramientos simétricos y antisimétricos de los grupos -CH_2- presentes en la estructura. Adicionalmente para el grupo metileno se evidencio la presencia de modos vibracionales de deformación correspondientes a más de un grupo metileno en la estructura, cuyas señales se presentan entre 722 cm^{-1} y 727 cm^{-1}.

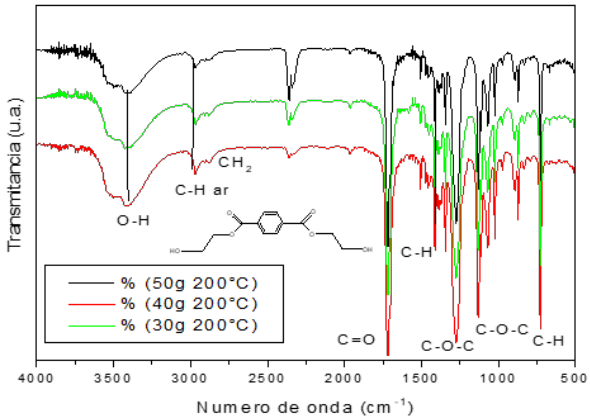


Fig 3. Espectros FTIR de los monómeros obtenidos a 200 °C empleando el catalizador CeO_2-$Zn_{0.44}Ni_{0.22}Al_{0.33}$.

En los espectros también se encuentra un pico cercano 1713 cm^{-1} atribuido al grupo carbonilo C=O presente en la estructura del monómero, los grupos esteres C=O-OR de ácidos aromáticos originaron dos bandas de absorción fuertes entre 1250 cm^{-1} y 1342 cm^{-1} y entre 1110 cm^{-1} y 1130 cm^{-1}, correspondientes a las vibraciones de estiramiento simétricos y asimétricos respectivamente.
La Fig. 4 contienen las curvas de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de los monómeros obtenidos con el catalizador CeO_2-$Zn_{0.44}Ni_{0.22}Al_{0.33}$ al realizar la reacción con 30 y 40 g de PET y 200 °C de temperatura, condiciones en las cuales se obtuvieron lo mayores porcentajes de degradación.

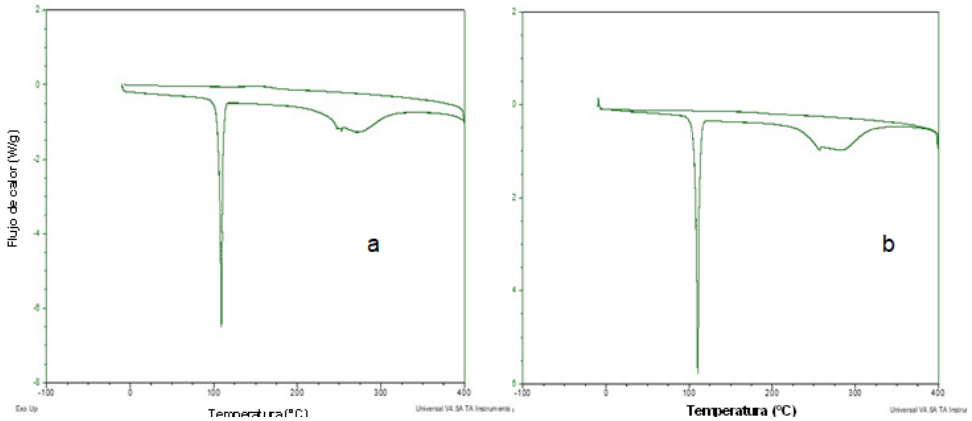


Fig 4. Curva de DSC del monómero obtenido al emplear el catalizador CeO2-$Zn_{0.44}Ni_{0.22}Al_{0.33}$, 30 **(a)** y 40 **(b)** g de PET y 200 °C de temperatura.

En los termogramas de DSC de los monómeros se puede observar un pico endotérmico a 110°C, el cual se debe transición térmica asociada a la fusión del monómero bis(2- hidroxietiltereftalato de etileno). En ninguno de los termogramas de los materiales analizados se presentaron picos asociados a transiciones térmicas de fusión producidas por dímeros que se pueden originar durante el proceso de despolimerización. Este hecho indica que la degradación del polímero fue completa, obteniéndose el monómero deseado (BHET). Los resultados de DSC y FTIR indican que el

catalizador $Zn_{0.44}Ni_{0.22}Al_{0.33}$ fue 100 % selectivo para la producción del monómero, no siendo observadas señales que indiquen la presencia de compuestos secundarios de la reacción, lo que indica que este catalizador es promisorio para su uso a mayor escala.

CONCLUSIONES

En todos los sólidos sin calcinar se observó la presencia de la fase hidrotalcita, lo cual indica que el método de preparación fue el adecuado para la obtención de estos sólidos. También se pudo observar que en cada uno de los sólidos después de la impregnación y posterior calcinación se generó la presencia del CeO_2. La calcinación o descomposición térmica genero la presencia de los óxidos de los metales con los cuales fueron sintetizados los precursores, siendo detectados por DRX las especies: ZnO, Al_2O_3 y NiO.

Los productos que se obtuvieron de la reacción revelaron la presencia del monómero BHET Bis(2-hidroxietiltereftalato), no siendo observados otros subproductos. Este hecho indica que los catalizadores fueron selectivos para la reacción en estudio.

El catalizador más activo al usar en las temperaturas de 160 y 180 °C fue CeO_2-$Zn_{0.44}Ni_{0.22}Al_{0.33}$, obteniéndose un porcentaje de degradación de 99.2 % al usar 30 de PET y una temperatura de reacción de 200 °C. El material CeO_2-$Zn_{0.33}Ni_{0.33}Al_{0.33}$ presento conversiones superiores al 90 % al conducir la reacción a 200 °C.

REFERENCIAS

1. Hachi Quintana, J. G., & Rodríguez Mejía, J. D. (2010). Estudio de factibilidad para reciclar envases plásticos de Polietileno Tereftalato (PET), en la ciudad de Guayaquil Tesis de Pregrado, Sede Guayaquil, Universidad Politecnica Salesiana de Ecuador.
2. Saeid, H. S.; Taheri, S.; Zadhoush, A.; Mehrabani-Zeinabad, (2005). A. Hydrolytic degradation of poly(ethylene terephthalate). *Journal. Applied. Polymer. Science* 39, 31-331.
3. Sánchez Mora, J. J. *Comportamiento térmico y mecánico del poli(etilén tereftalato)(PET)* modificado con resinas poliméricas basadas en bisfenol-A. (2003), Tesis doctoral,. Universitat Politècnica de Catalunya.
4. Welle, F. (2008) Decontamination efficiency of a new post-consumer poly (ethylene terephthalate) (PET) recycling concept. *Food Additives and Contaminants*, *25*(1), 123-131.
5. Muñoz, M., Altamiranda, C., Herrera, S. O., Meza, E., & Ruiza, J. R. (2016). Influencia de la composición de catalizadores Ni/Zn/Al tipo hidrotalcitas en la selectividad a bis-(2-hidroxietil) tereftalato en la reacción de glicolisis de PET post-consumo Congreso Iberoamericano de Catalisis.
6. Meza, E., Rodriguez, J., Pajaro, A., Faro, A., Silva, T. F., Mansur, J., & Rangel, M. C. (2015). Uso y caracterización de catalizadores de Cu/ZnO/Al_2O_3 para la reacción WGS. XXIV Congreso Iberoamericano de Catálisis.
7. Ferrer, V., Finol, D., González, V., Espina, F., Cauqui, M. Á., & Dominguez, F. (2015). Comportamiento redox y actividad catalítica de óxidos mixtos basados en CeO2 soportados sobre La_2O_3-Al_2O_3. *Avances en Química*, 10, 83-92.

CISQM-CATL-PO06

Reactividad de las ramas terminales de dendrímeros PAMAM-NH_2: aminólisis de 4-nitrofenilacetato

Elizabeth Alpizar Juárez, Paola Gómez-Tagle
Facultad de Química, Departamento de Química Inorgánica y Nuclear,
Universidad Nacional Autónoma de México.
elizab2122@gmail.com; pao@quimica.unam.mx

RESUMEN

En este trabajo se realizó un estudio cinético de la aminólisis de las ramas terminales amina de dendrímeros PAMAM-NH_2 hacia el éster modelo 4-nitrofenil acetato (NPA), para posteriormente poder analizar la reactividad de estos dendrímeros, es decir, evaluar si la reactividad de un dendrímero equivale a la suma de todas las ramas (dependiendo de su generación) o si hay una contribución adicional cuando estas conforman un dendrímero con lo cual se puede determinar su efecto supramolecular. En este estudio encontramos que no sólo el número grupos aminas es relevante, sino que hay factores adicionales contribuyendo a la reactividad. En particular, el pH no ha sido considerado aunque de éste depende el grado de protonación de las aminas terminales (sólo las aminas desprotonadas son grupos nucleofílicos) y además encontramos contribuciones por catálisis ácida general por parte de las aminas protonadas así como catálisis básica específica a valores de pH básico. Se cuantificaron las contribuciones individuales de las especies determinando las constantes de segundo orden para todas las especies que participan en el rompimiento de NPA a diferentes valores de pH.

INTRODUCCIÓN

El uso de catalizadores que funcionen en medios que sean amigables con el medio ambiente son de gran utilidad para facilitar procesos químicos, a lo largo del tiempo se han empleado enzimas naturales como los catalizadores por excelencia,[1,2] fijando enzimas a matrices sólidas[3] o poliméricas[4] pero son procesos de alto costo. Una solución alternativa es usar dendrímeros con sistemas químicos sencillos capaces de imitar el entorno proteico que poseen las enzimas alrededor del sitio activo que permita tener un medio con una menor cantidad de agua y se lleven a cabo interacciones intermoleculares que sean especificas con el sustrato.[5] En particular los dendrímeros PAMAM-NH_2, que son comercialmente disponibles, son más cercanos a un entorno proteico por tener enlaces amida alternados con porciones alifáticas, guardando cierta semejanza con las cadenas peptídicas. Estos dendrímeros al estar protonados como R–NH_3^+, promueven una estructura globular tridimensional con cavidades que pueden albergar a sustratos con cierto grado de hidrofobicidad y también podrían permitir proximidad y cierto grado de desolvatación facilitando, por ejemplo, la hidrólisis y degradación de triésteres fosfato, que se emplean como plaguicidas, son contaminantes y generalmente poco solubles en agua.

Sin embargo, para evaluar el efecto catalítico de los dendrímeros es necesario primero comprender la reactividad de cada rama terminal, que es tipo acetil-etiléndiamina, AcEn (Fig. 1) y si hay un efecto supramolecular por el hecho de que un número considerable de estas estén unidas conformando un dendrímero.

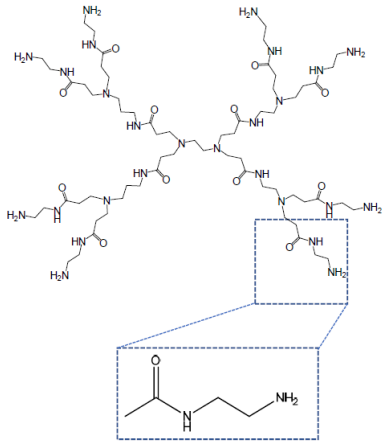


Fig. 1. Dendrímero PAMAM-NH_2 de generación 1, rama terminal de este dendrímero y acetil-etiléndiamina (AcEn) empleada.

Se ha reportado que los dendrímeros PAMAM –NH_2 causan por aminólisis la ruptura de ésteres carboxílicos con buenos grupos salientes como NPA (Fig. 2), en donde se analizan su reactividad sin considerar el grado de protonación de estos dendrímeros.

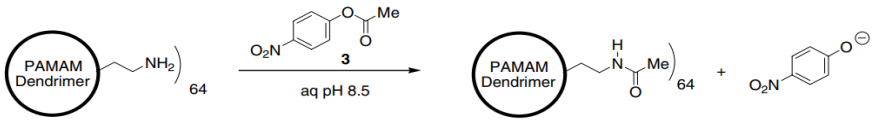


Fig. 2. Aminólisis de NPA con dendrímero PAMAM G4 a pH 8.5. Referencia 6.

Por otro lado, hay estudios que muestran que el grado de protonación, y por lo tanto el número de grupos amina nucleofílicos, depende del pH para dendrímeros PAMAM-NH_2 G0 a G4[7] y para los dendrímeros PAMAM-NH_2 G0 y G1 incluso se han asignado las microconstantes de protonación tomando en cuenta los factores estadísticos. Así, a pH 8.5 que se reporta la aminólisis de NPA por estos dendrímeros es necesario considerar que, hay una fracción importante de grupos amina primaria periféricas con valores de pK_a cercanos a 9.0 que están protonadas, más del 50% y por lo tanto no son nucleofílicas, y en general se tiende a sobreestimar el efecto catalítico de los dendrímeros.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se determinó la reactividad aminolítica hacia NPA de acetil-etilendiamina (AcEn) a diferentes valores de pH y en amplios intervalos de concentraciones entre 0.1 mM a 40 mM de la terminal para observar su dependencia con la constante observada a diferentes valores de pH amortiguados por buffers biológicos no coordinantes (MES, MOPS, CHES, CAPS) a 25° C. La aminólisis de NPA se monitoreósiguiendo por espectrofotometría UV-Vis por la formación del anión 4-nitrofenolato a 400 nm. Las constantes de velocidad de pseudo primer orden k_{obs} (s^{-1}) se obtuvieron ajustando los datos a una ecuación cinética integrada de primer orden o mediante velocidades iniciales.

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

En la Fig. 3 se muestran las gráficas obtenidas de k_{obs}(s^{-1}) a valores de pH de 6.5 a 9.5 aunque el estudio se realizó hasta pH 11.5. Como puede observarse, para algunos valores de pH la dependencia de la constante de rapidez en función de la concentración de AcEn es lineal, sin embargo, en otros tiende a ser cuadrática lo que indica que hay dos especies participando en la reacción y por lo tanto hay más contribuciones a considerar.

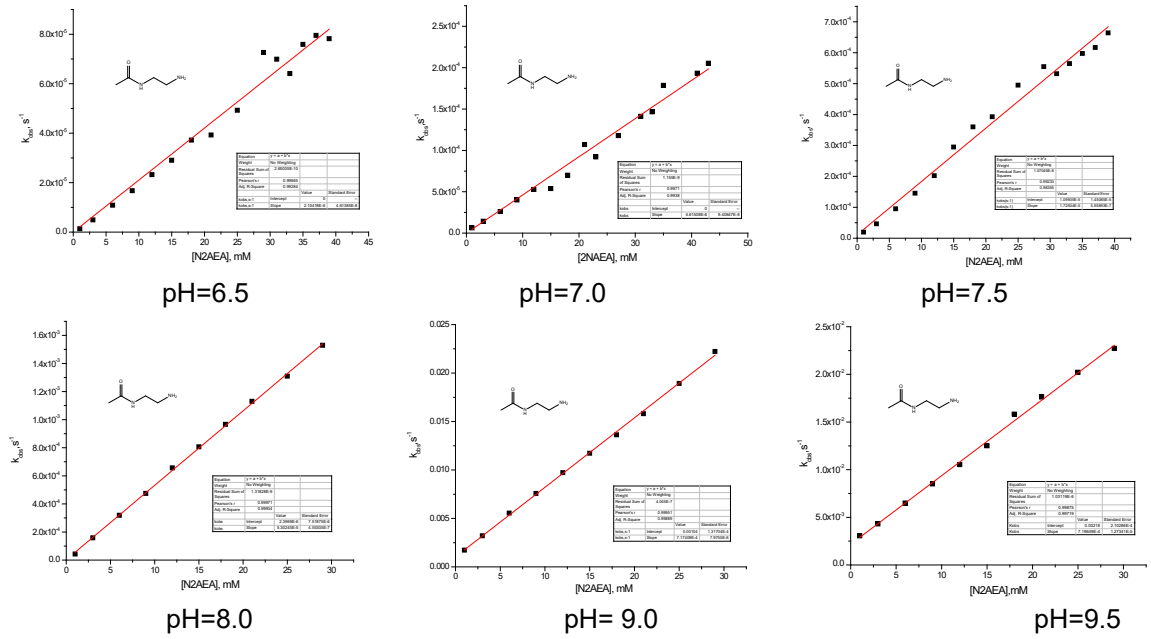


Fig. 3. Aminólisis de NPA con el AcEn en concentraciones de 0.1 a 40 mM y valores de pH de 6.5 a 9.5.

Para determinar las constantes individuales de segundo orden para cada especie, se realizó una correlación lineal múltiple con todos los datos obtenidos a diferentes valores de pH de acuerdo a la siguiente ecuación, en la que el primer y segundo término son la hidrólisis alcalina y por aminólisis y los términos tercero y cuarto son para la catálisis básica específica y la catálisis ácida general.

$$k_{obs}=k_{OH}[OH^-] + k_{NH2}[RNH_2] + k'[RNH_2][OH^-] + k''[RNH_2][RNH_3^+]$$

Así, se obtuvieron las contantes de segundo orden: 0.52 ± 0.03 $M^{-1}s^{-1}$ que corresponde a la aminólisis (-NH_2), 25.5 ± 3.9 $M^{-2}s^{-1}$ por catálisis acida general (-NH_2 y –NH_3^+), 182.6 ± 9.7 $M^{-2}s^{-1}$ por catálisis básica especifica (-NH_2 y OH^-) y finalmente 14.5 $M^{-1}s^{-1}$ por la hidrólisis alcalina del medio.

CONCLUSIONES

Para poder interpretar la reactividad que tienen los dendrímeros es importante considerar la catálisis acida general y básica general que existe dependiendo del valor de pH al cual se esté trabajando, ya que de esto dependerá como se encuentren las aminas terminales, es importe haber realizado este análisis para poder considerar el efecto que tienen los dendrímeros y los resultados publicados en los que no se ha considerado la influencia del pH en la reactividad, deben ser examinados nuevamente.

REFERENCIAS CITADAS

1. (a) T. Godfrey y J. Reichelet, *Industrial Enzymology. The application of Enzymes in Industry*. OSTI Gov. 1982. Estados Unidos; (b) W. Ahele (Editor), *Enzymes in Industry. Production and applications*. 3ª Edición Wiley-VCH **2007**. Alemania.
2. (a) F. H. Arnold, Innovation by Evolution: Bringing New Chemistry to Life (Nobel Lecture), *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, 58(41), 14420-14426; (b) P. A., Romero, F. H Arnold, *Nat. Cell Biol.,***2009**, 12, 866-876
3. J., Pan, S., Liu, H., Jia, J., Yang, M., Qin, T., Zhou, Z., Chen, X., Jia, T., Guo, *J. Catal.,* **2019**, 380, 83–90.

4. A. K., Verma, A. K., Srivastava, B., Singh, D., Shah, S., Shrivastava, C. P., Shinde, *Chemosphere*, **2013**, 90, 2254–2260.
5. (a) A.P. López Pacheco. *Tesis de maestría*, Universidad Nacional Autónoma de México, **2020**; (b) D. Méry, D. Astruc, *Coord. Chem. Rev.***2006**, 250, 1965–1979; (c) J. Kofoed, J.-L. Reymond, *Curr. Op. Chem. Biol*, **2005**, 9:656–664; (d) B. Helmsaand, J. M. J. Fréchet, *Adv. Synth. Catal*., **2006**,348, 1125–1148
6. L. J. Twyman, A. S. H. King, I. K. Martin, *Chem. Soc. Rev.*, **2002**, 31, 69–82.
7. J. Burnett et al., *Reactive & Functional Polymers*, **2006**, 66, 187–194.

SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO, A.C.
"La química nos une"

UASLP
Universidad Autónoma de San Luis Potosí

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

CONAHCYT
CONSEJO NACIONAL DE HUMANIDADES CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS

Congreso Internacional de la
Sociedad Química de México 2023
Del 2 al 6 de octubre del 2023
"La Química: de México para el Mundo"

ELEQ
Electroquímica

CENTENARIO DE LA AUTONOMÍA 2023

www.sqm.org.mx | congresos@sqm.org.mx

"La química nos une"

145 ANIVERSARIO FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

CISQM-ELEQ-CP01

Genosensor electroquímico para identificar la mutación 876 del gen *APC*

Jorge Alfredo Campoy Ramírez[1], Rosa Natali Pineda Cruces[2], Jacqueline Paola Martínez Mares[1], Isela Álvarez González[3], Eduardo Madrigal Bujaidar[3], Nikola Batina[4], Luis Fernando Garcia-Melo[4]*
[1]Universidad Autónoma de la Ciudad de México (Del valle).
[2]Hospital de Infectología Centro Médico Nacional «La Raza».
[3]Instituto Politécnico Nacional.
[4]Universidad Autónoma Metropolitana- Iztapalapa.
*electronicfer@hotmail.com

RESUMEN

Para la construcción de este genosensor se utilizaron electrodos de oro serigrafiados (SPGE) modificados con sondas de ADN y ácido11-mercaptoundecanoico (MUC), las cuales fueron inmovilizadas químicamente en la superficie de los electrodos de oro. Por tal motivo, tenemos una premisa donde las secuencias de ADN complementarias de poliposis *adenomatosa* coli (*APC*) se hibridaron en las sondas de ADN inmovilizadas al sensor, lo que permitió obtener una señal electroquímica cuantificable que registramos. Para potenciar la señal registrada, probamos los efectos de diferentes agentes intercalantes del ADN y variamos la temperatura de la reacción de hibridación para aumentar la sensibilidad y selectividad de nuestro genosensor. La cuantificación de estos cambios se llevó a cabo mediante voltamperometría cíclica (CV) utilizando la reacción redox de $[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$ sobre nuestro SPGE. El genosensor construido mostró una excelente respuesta para identificar el gen *APC* en un rango de concentración de 100 pM a 100 µM, con 43,92 pM como límite de detección en presencia de doxorrubicina como agente intercalante de ADN. La selectividad del dispositivo se probó utilizando una secuencia de ADN diferente del gen *APC*, que muestra una respuesta negativa. Teniendo en cuenta la importancia de las mutaciones *APC* en el desarrollo de tumores en los tejidos digestivo, urogenital y mamario, se desarrolló un genosensor electroquímico, que es de fácil manejo, disminuye el tiempo de respuesta y presenta un alto rendimiento; este dispositivo puede funcionar como una herramienta para la detección temprana del cáncer.

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las formas más comunes de tumores sólidos en el mundo, con altas tasas de mortalidad y morbilidad. La mayoría de los casos de CCR se inician por mutaciones en el gen supresor de tumores *APC*, el cual también está involucrado en el desarrollo de otros tipos de cáncer. Casi la mitad de la población desarrollará al menos un pólipo colónico adenomatoso benigno durante su vida, y menos del 3 % de esos casos desarrollarán cáncer colorrectal. Debido a que los síntomas son raros hasta etapas muy avanzadas, la mayoría de los casos pasan desapercibidos. El cáncer de colon se manifiesta como crecimientos polipoides que progresan a malignidad; las metástasis en los ganglios linfáticos, el hígado y los pulmones son la principal causa de muerte en pacientes con enfermedad avanzada.
Entendiendo la importancia de la mutación de *APC*, en este resumen se objeta el diseño y construcción de un genosensor nanoestructurado sensible capaz de detectar las secuencias específicas del gen *APC* para ser aplicado en el diagnóstico temprano de la carcinogénesis, lo que nos permitiría reducir las altas estadísticas de mortalidad y morbilidad.
Por ello recientemente los métodos basados en biosensores han irrumpido de manera importante en el campo del diagnóstico y sin duda están teniendo un gran impacto en la organización futura de los servicios de diagnóstico temprano, la ventaja que se tiene con los biosensores es que son tan eficientes como las técnicas moleculares de laboratorios de referencia, teniendo la superioridad de permitirnos un costo muy económico, una alta tasa de seguridad, el ahorro de tiempo imprescindible para los pacientes, la facilidad de ser accesibles para todos por su fácil manipulación y el no requerimiento de personal especializado.

MATERIALES Y MÉTODOS

Los oligonucleótidos de ADN se adquirieron de T4 oligo Company (Irapuato, Gto). Las soluciones madre de oligonucleótidos se prepararon con tampón TE (formado por Tris-HCl 10 mM y EDTA 1 mM, pH 8,0) y se almacenaron en un congelador a -20 °C hasta su uso. Se prepararon soluciones diluidas en PBS 0.01 M a pH 7.4 en un rango de 10^{-10} M a 10^{-4} M. Las secuencias de oligonucleótidos utilizadas en los experimentos fueron las siguientes:

- Secuencia de sonda (ssDNA): 5′-SH-$(CH_3)_6$ 5´-GGT GGA GAT CTG CAA ACC TC-3′
- Diana complementaria de *APC* (dsDNA): 5′-GAG GTT TGC AGA TCT CCA CC-3′
- Secuencia No Complementaria (sNC): 5′-GGT GGA GAT CTG CAA ACC TC-3′.

Para crear el genosensor se modificó el electrodo de trabajo en la sección de Au, la superficie se incubó durante 30 min, con 40 µL de secuencia de sonda tiolada (ssDNA) a 100 µM y MUC 1 µM (3:1) de concentración, diluido en solución salina tamponada con fosfato (PBS) 0.01 M. De esta forma, se modificó permanentemente con la capa MUCS (MUC + ssDNA = MUCS). En el proceso de detección, la superficie de Au modificada con MUCS se incubó en 40 µL de secuencia de ADN diana 100 µM. La reacción de hibridación con oligonucleótidos se llevó a cabo durante 30 min a temperatura ambiente. Luego, los electrodos se enjuagaron con SDS al 0,1% diluido en PBS, así como con agua Milli-Q para eliminar el material genético que no reaccionó. Una vez corroborado el funcionamiento del dispositivo, las superficies de los electrodos modificados con dsDNA/MUCS/Au se incubaron con los siguientes indicadores de hibridación (agentes intercalantes, IT): DOX (doxorrubicina), BE (bromuro de etidio), IP (ioduro de propidio), NA (naranja de acridina), HC (hoechst 33342) y AM (Azul de metileno). Para ello, las muestras se trataron con 10 µL de solución 20 µM las variantes de IT/0.01 M PBS, durante 20 min a temperatura ambiente en oscuridad. En todos los experimentos electroquímicos, la concentración del electrolito de apoyo fue 0,01 M PBS. Para maximizar la sensibilidad del genosensor, analizamos la influencia de la temperatura en la hibridación y examinamos su efecto a 20, 37, 40, 45, 50 y 55 °C durante un periodo de 30 min, en 40 µL que contenían 1 µM de secuencia de ADN diana, usando la incubadora de CO_2 automática (NU-4750) (NuAire, Plymouth, MN). Todas las mediciones electroquímicas se realizaron mediante CV a una velocidad de barrido de 50 mV/s, dentro de un rango de potencial de −400 mV a +500 mV y se utilizó el segundo barrido en sentido positivo. Las medidas de CV se realizaron con una gota de 150 µL de $[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$ a 2,5 mM 3-/4- diluido en PBS 0,01 M (pH 7,4).

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En la Fig. 1 se muestra los picos redox en el voltamograma cíclico obtenidos para la sonda al utilizar $[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$ en el SPGE sin modificar (a) o con la modificación MUCS/Au (b). En el caso del inciso (b) observamos una notable disminución del pico de corriente de $[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$, respecto de (a). La disminución del primer valor, correspondió a la altura máxima del pico anódico de MUCS/Au y en el proceso de los ensayos posteriores. Por lo tanto, cualquier disminución de este valor de pico anódico representaría un progreso de una reacción de hibridación, así como un aumento en la resistencia de la transferencia de los iones. Esta disminución puede estar relacionada con la capacidad no conductora de la superficie del electrodo modificada por oligonucleótidos. Además, la barrera MUC también evita el acceso de los iones de la sonda redox al electrodo de Au y, en consecuencia, la disminución de la corriente. Posteriormente, el dispositivo fue sometido a reacciones de hibridación con 10^{-6} M y 10^{-4} M del ADN diana (líneas (c) y (d)). En esta reacción, con respecto al valor de MUCS/Au, encontramos una reducción de corriente significativa a 10^{-6} M y 10^{-4} M de dsDNA/MUCS/Au. Tales resultados confirman que se llevó a cabo el proceso de hibridación. Las disminuciones observadas podrían explicarse como consecuencia del bloqueo de la superficie activa del electrodo, así como por el impedimento estérico posterior a la hibridación. Según la literatura otras posibilidades, dicho efecto puede estar relacionado con la inducción de cargas negativas en la capa del electrodo y por lo tanto la repulsión con los iones $[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$ cargados negativamente, lo que puede dar lugar a la repelencia de las especies redox en la superficie del electrodo. En este sentido, se demostró que las diferencias en el pico de corriente antes y después de las interacciones de ADN están relacionadas con la eficiencia de hibridación.

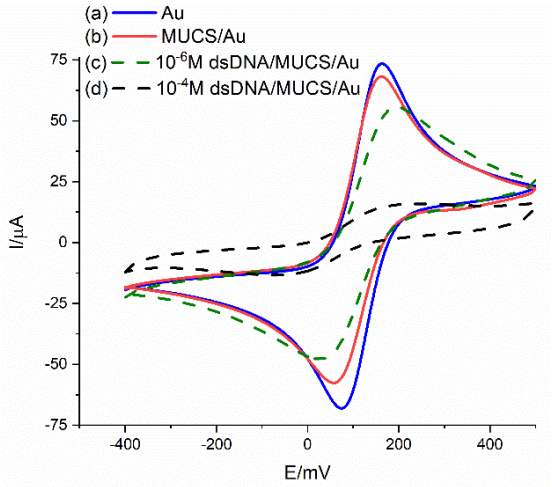


Fig. 1. Voltamogramas cíclicos obtenidos de la reacción redox de $[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$, **(a)** SPGE sin modificaciones, **(b)** SPGE modificado con MUCS/Au, **(c)** 10^{-6} M SPGE modificado con dsDNA/MUCS/Au, **(d)** 10^{-4} M SPGE modificado con dsDNA/MUCS/Au.

Una vez estandarizados los valores para el voltamograma de MUCS/Au y dsDNA/MUCS/Au en sus diferentes concertaciones, se encontró en la bibliografía que los agentes intercalantes TI. Aumentan la eficiencia de hibridación, probamos el efecto de estos productos químicos para mejorar la sensibilidad de nuestro genosensor. Por lo tanto, comparamos la respuesta electroquímica de la sonda 2,5 × 10^{-6} M $[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$ en el electrodo dsDNA/MUCS/Au en presencia de DOX, NA, IP, BE, HC y AM.
En la Fig. 2 se muestra el efecto inducido por los productos químicos intercalados en el ADN, respuesta electroquímica en % $I_{Relativa}$ valores cuando se utilizaron diferentes TI. Sin embargo, todos los IT probados inducen una disminución del pico anódico de dsDNA/MUCA/Au, lo que muestra claramente el efecto esperado de los agentes de intercalación en la reacción de hibridación de ADN.

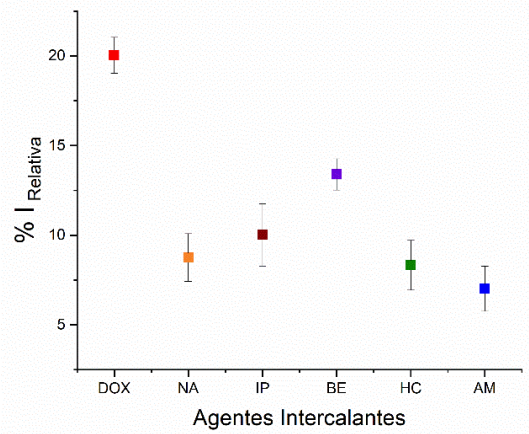


Fig. 2. Efectos de los agentes intercalantes (IT) sobre la reacción de hibridación del ADN a una concentración de 10^{-6}M. Se muestra el efecto de los agentes intercalantes: doxorrubicina (DOX), yoduro de propidio (IP), Höechst 33258 (HC), naranja de acridina (NA), bromuro de etidio (EB) y azul de metileno (AM) en la reacción de hibridación del ADN.

La Fig. 3 muestra el efecto de la temperatura de hibridación sobre la respuesta electroquímica del genosensor. Las barras azules indican una respuesta después de la reacción de hibridación en dsDNA/MUCS/Au a diferentes temperaturas que van desde 20°C a 55°C, sin la presencia de TI. El bloque máximo de la corriente pico anódica, expresado como % $I_{Relativa}$, se obtuvo a 50 °C

(24,28%). Este resultado indicó la mayor eficiencia de hibridación en el rango de temperaturas probado. Puede explicarse por una acumulación de cargas negativas en la capa del electrodo, tal resultado generado por ambos: la formación de los dúplex sonda-objetivo completamente hibridados y la inhibición de la transferencia de electrones en la superficie del electrodo.

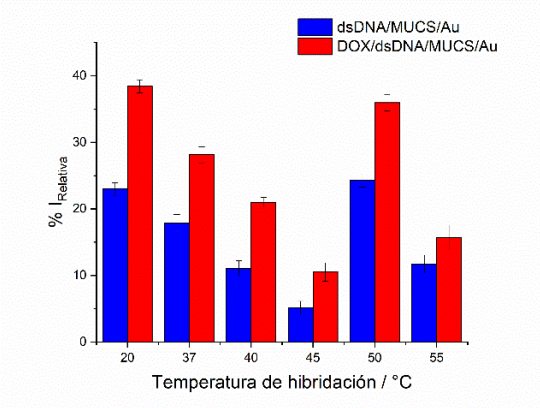


Fig. 3. Efecto de la temperatura en la reacción de hibridación del AND.

CONCLUSIONES

Se realizó un estudio detallado siguiendo bases electroquímicas para monitorear el proceso redox de $[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$ en el electrodo SPGE. Este enfoque nos permitió desarrollar un genosensor con la capacidad de identificar y medir la presencia de una mutación del gen *APC* a través de reacciones de hibridación en condiciones controladas. En el ensayo, SPGE se modificó con MUCS, y el cambio fue cuantitativamente concordante con un alto grado de selectividad y sensibilidad de nuestro dispositivo. El genosensor permitió la detección de una mutación de *APC* en un amplio rango de concentración. Este proceso se mejoró con el uso de agentes intercalantes, que servían como indicadores de la reacción de hibridación, particularmente con DOX, aumentando la sensibilidad del dispositivo operando a temperatura ambiente. Además, el uso de DOX no alteró la respuesta electroquímica al realizar la corrida de CV. El genosensor desarrollado es un dispositivo simple, accesible y estable, con una respuesta rápida y reproducibilidad satisfactoria. Por lo tanto, sería una excelente opción para estudios preclínicos relacionados con la carcinogénesis del gen *APC*, así como con otros diagnósticos de ADN u otros biomarcadores biológicos.

REFERENCIAS

1. M.J. Schell, M. Yang, J.K. Teer, F.Y. Lo, A. Madan, D. Coppola, A.N.A. Monteiro, M. V Nebozhyn, B. Yue, A. Loboda, G.A. Bien-Willner, D.M. Greenawalt, T.J. Yeatman, A multigene mutation classification of 468 colorectal cancers reveals a prognostic role for *APC*, Nat. Commun. 7 (2016) 11743. doi: https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1038/ncomms11743.
2. F. Yu, W. Cai, B. Jiang, L. Xu, S. Liu, S. Zhao A novel mutation of adenomatous polyposis coli (*APC*) gene results in the formation of supernumerary teeth J. Cell. Mol. Med., 22 (2018), pp. 152-162, 10.1111/jcmm.13303.
3. B.-Q. Li, P.-P. Liu, C.-H. Zhang Correlation between the methylation of *APC* gene promoter and colon cancer Oncol. Lett., 14 (2017), pp. 2315-2319, 10.3892/ol.2017.6455.
4. W. Hankey, W.L. Frankel, J. Groden Functions of the *APC* tumor suppressor protein dependent and independent of canonical WNT signaling: implications for therapeutic targeting Cancer Metastasis Rev., 37 (2018), pp. 159-172, 10.1007/s10555-017-9725-6.
5. E. Ayala-Calvillo, L.H. Mojica-Vázquez, A. García-Carrancá, L. González-Maya Wnt/β-catenin pathway activation and silencing of the *APC* gene in HPV-positive human cervical cancer-derived cells Mol. Med. Rep., 17 (2018), pp. 200-208, 10.3892/mmr.2017.7853.

6. X. Fu, J. Lin, F. Qin, Z. Yang, Y. Ding, Y. Zhang, L. Han, X. Zhu, Q. Zhang Lnc*APC* drives Wnt/β-catenin activation and liver TIC self-renewal through EZH2 mediated *APC* transcriptional inhibition Mol. Carcinog., 57 (2018), pp. 408-418, 10.1002/mc.22764.
7. P.E. Kobayashi, C.E. Fonseca-Alves, L.G. Rivera-Calderón, M. Carvalho, H. Kuasne, S.R. Rogatto, R. Laufer-Amorim Deregulation of E-cadherin, β-catenin, *APC* and Caveolin-1 expression occurs in canine prostate cancer and metastatic processes Res. Vet. Sci., 118 (2018), pp. 254-261, 10.1016/j.rvsc.2018.03.004.
8. X. Qian, L. Ruan *APC* gene promoter aberrant methylation in serum as a biomarker for breast cancer diagnosis: a meta-analysis Thorac. Cancer, 9 (2018), pp. 284-290, 10.1111/1759-7714.12580.
9. B. Wang, H. Song, H. Jiang, Y. Fu, X. Ding, C. Zhou Early diagnostic potential of *APC* hypermethylation in esophageal cancer Cancer Manag. Res., 10 (2018), pp. 181-198, 10.2147/CMAR.S148677.
10. N. Begam, K. Jamil, G.S. Raju Promoter epigenetics of *APC* gene and its implication in sporadic breast cancer patients from South Indian population, Gene Reports (2018), 10.1016/j.genrep.2018.04.004.
11. L. Zhang, J.W. Shay, Multiple roles of *APC* and its therapeutic implications in colorectal cancer, JNCI J. Natl. Cancer Inst. 109 (2017) djw332-djw332. doi: https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1093/jnci/djw332.

CISQM-ELEQ-CP02

Detección de la mutación del gen p53 utilizando un biosensor de ADN electroquímico

Jorge Alfredo Ramírez Campoy[1], Rosa Natali Pineda Cruces[2], Paulina Hernández Garces[5], Isela Álvarez González[3], Eduardo Madrigal Bujaidar[3], Miguel Morales Rodríguez[4], Norma Andrea Chagoya Pio[5], Luis Fernando Garcia-Melo[5], Nikola Batina[5]*
[1]Universidad Autónoma de la Ciudad de México.
[2]Hospital de Infectología Centro Médico Nacional «La Raza».
[3]Instituto Politécnico Nacional.
[4]Universidad Politécnica del Valle de México.
[5]Universidad Autónoma Metropolitana- Iztapalapa.
bani@xanum.uam.com

RESUMEN

La mutación en el gen p53 es uno de los cambios genéticos más frecuentes en tumores cancerígenos, representa el 60 % en los principales tipos de cáncer y el 80 % en algunos subtipos histológicos. La mayoría de los tumores que presentan esta mutación suelen ser más agresivos y con mayor capacidad metastática. La detección temprana de estas alteraciones genéticas puede ser una herramienta útil para la etiología, la patogénesis molecular, la evolución del cáncer y apoyar en el diagnóstico en etapas tempranas. Por tal motivo, la implementación de nuevos métodos para la detección de p53 resulta ser de gran importancia, en este sentido, el uso y aplicación de biosensores de DNA electroquímicos representan una de las mejores opciones debido a la alta sensibilidad y selectividad para identificar este tipo de alteración. Para desarrollar este genosensor, se modificó un electrodo de oro serigrafiado inmovilizando sobre el electrodo de trabajo una secuencia de sonda de DNA tiolado y el ácido 11-mercaptoundecanoico, con la finalidad de detectar su secuencia complementaria a través de la reacción de hibridación. Por otra parte, para aumentar la sensibilidad del dispositivo se utilizó doxorrubicina (Dox) como indicador de la reacción de hibridación. La construcción y desarrollo del genosensor fue evaluado electroquímicamente por voltamperometría cíclica (VC). El uso de Dox aumentó la capacidad de detección disminuyendo claramente la corriente, lo que permite tener mayor sensibilidad. El biosensor electroquímico de DNA detectó selectivamente la mutación del gen supresor p53, es decir, fue capaz de distinguir entre diferentes secuencias complementarias y no complementarias. Este genosensor es un método analítico que permitirá desempeñar un posible papel en el diagnostico oportuno debido a su excelente selectividad y tiempos de respuesta.

INTRODUCCIÓN

La mutación en el gen p53 es uno de los cambios genéticos más frecuentes en tumores cancerígenos, representa el 60% en los principales tipos de cáncer y el 80% en algunos subtipos histológicos. El resultado de estas alteraciones se refleja en la transcripción errónea de su proteína, que a su vez estimula la proliferación celular, disminuye la apoptosis, la autofagia, incrementa la angiogénesis, altera los procesos de los mircoRNA's y obteniendo como resultado la invasión de los ganglios linfáticos e induciendo la formación de metástasis. La detección temprana de estas alteraciones genéticas puede ser una herramienta útil para la etiología, la patogénesis molecular, la evolución del cáncer y apoyar en el diagnóstico en etapas tempranas. Habitualmente la detección es mediante determinación de anticuerpos circulantes, detección PCR (reacción en cadena de la polimerasa) y secuenciación, sin embargo, es un proceso demasiado costoso, tardado y requiere personal especializado. Por lo que se requiere un método analítico que tenga la suficiente sensibilidad para la detección del gen p53 mutado, una excelente opción es la generación de un biosensor electroquímico, los cuales son dispositivos analíticos compactos que se compone de un

elemento de un metabolito biológico, un bioreceptor, y un transductor que convierte la señal bioquímica en una señal medible. Actualmente, el uso de DNA como receptor, ofrece una oportunidad para establecer métodos de alta sensibilidad, rápidos y selectivos. Los transductores electroquímicos son una buena opción porque han mostrado la capacidad de detectar los cambios producidos en los electrodos al interaccionar con el DNA. Así, los biosensores electroquímicos de DNA son rápidos, portátiles, con alta sensibilidad y selectividad, bajo costo y además son susceptibles de miniaturización capaces de identificar a su cadena complementaria a través de la reacción de hibridación. Por tal motivo, el objetivo del presente trabajo fue desarrollar un genosensor altamente sensible para la detección de la mutación 175p2 del gen p53 empleando como un indicador de hibridación a doxorrubicina (Dox).

MATERIALES Y MÉTODOS.

Para la construcción del genosensor se emplearon electrodos serigrafiados, integrados por tres electrodos, un electrodo de trabajo de oro (Au), un electrodo de referencia (Ag/AgCl) y un electrodo auxiliar (Pt). El desarrollo del genosensor se plantó bajo el siguiente procedimiento

1. Au/MUCS: 10 µl de ácido 11-mercaptoundecanoico (1 µM, MUC) y 30 µl de DNA, sonda (100 µM, ssDNA).
2. Au/MUCS/dsDNA: cadena complementaria de la sonda de interés.
3. Au/MUCS/dsDNA/Dox: cadena complementaria de interés con el intercalante molecular Dox.

Para la detección de la mutación p53, primero se modificó un electrodo de oro serigrafiado inmovilizando 40µL de Au/MUCS durante 30 min a temperatura ambiente. Para detectar la secuencia complementaria correspondiente a la mutación p53 se adicionaron 40 µLde Au/MUCS/dsDNA y para potenciar la detección se adicionaron 10 µL de doxorrubicina (Dox) durante 20 min en oscuridad a temperatura ambiente. Todas las mediciones se realizaron mediante la técnica electroquímica de voltamperometría cíclica (CV). Para analizar la sensibilidad del genosensor, se realizaron pruebas con 40 µL de cadena complementaria especifica de la sonda cDNA y con cadenas no complementarias (ncDNA) a diferentes concentraciones, temperaturas, y tiempo de incubación.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La detección de la mutación del gen p53 se realizó mediante el ensayo electroquímico de CV. Se estableció un voltamograma de Au como referencia para comparar el pico de corriente anódica entre cada modificación (Fig. 1.) El valor máximo del electrodo de Au fue de 77 µA a 160 mV (Fig. 1**(a)**). Estos resultados demuestran que el proceso es eficiente en la transferencia de electrones de $[Fe(CN)_6]^{3-/-4}$. La Fig. 1**(b)** muestra el electrodo de Au modificado con MUCS y su pico anódico máximo en 69.46 µA a un potencial de 152 mV. La disminución en la corriente del pico redox $[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$ se debe a la formación de un sistema de monocapas autoensambladas entre MUC y ssDNA en la superficie del electrodo de trabajo. En la Fig. 1**(c)** se muestra la modificación de la superficie del electrodo con MUCS y de la sonda, se logra visualizar el proceso de hibridación mediante la disminución del pico, indicando que existe modificación en la superficie, sin embargo, se realizó otra reacción para mejorar la sensibilidad del sistema, para ello se empleó Dox, en esta medición se pudo visualizar que aumenta la detección de la mutación debido a que el agente molecular se intercala en la cadena de dsDNA y refleja un valor menor en el gráfico de CV respecto a las otras variables, por lo tanto indica una mejora significativa en la sensibilidad del electrodo Fig.1 **(d)**.

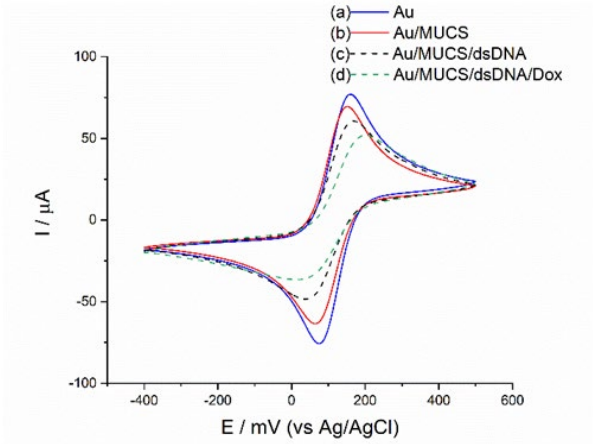


Fig. 1. Voltamperogramas cíclicos de electrodo de Au no modificado **(a)**, Au/MUCS modificado **(b)**, Au/MUCS/dsDNA **(c)**, Au/MUCS/dsDNA/Dox **(d)** realizado en 0,01 M de PBS (pH 7,4) 150 µL de reacción redox a 2,5 mM $[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$ a una velocidad de barrido de 50 mV/s.

Para optimizar la actividad electroquímica del biosensor se evaluó Au/MUCS con diferentes temperaturas de 20 °C, 30 °C, 37 °C, 40 °C, 45 °C, 50 °C y 55 °C, durante 30,40,50 y 60 min con y sin Dox. En la Fig. 2**(A)** (puntos color gris) se observa la hibridación en diferentes temperaturas. Los mejores resultados fueron a 20 °C y 55°C con una corriente de 49.51 % y 44.74 % $I_{Relativa}$. Estos resultados indican que el biosensor puede detectar de manera eficaz en ambas temperaturas. Para aumentar la sensibilidad se adicionó el intercalante Dox después de la reacción de hibridación a las temperaturas empleadas anteriormente (puntos color rojo), se observó que a 20 °C presenta mayor efecto producido por la capacidad de Dox para interactuar con las dobles cadenas de DNA, y así lograr prescindir del proceso térmico para futuros experimentos.

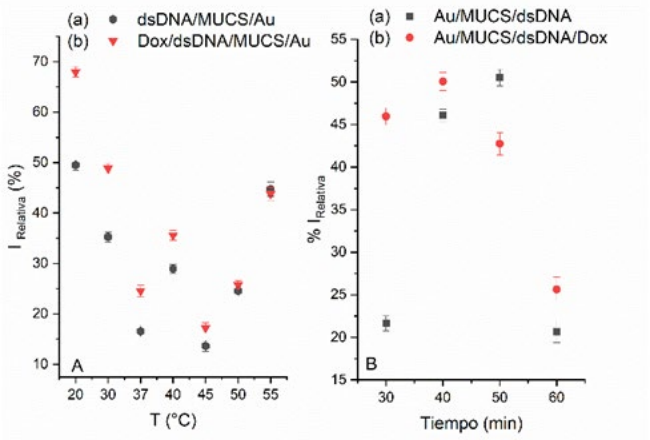


Fig. 2. Optimización de la actividad electroquímica del biosensor de DNA con diferentes temperaturas y tiempos de incubación.

En la Fig. 2**(B)** se observa el análisis de hibridación con y sin el intercalante molecular en diferentes tiempos de incubación de 30, 40, 50 y 60 min a temperatura ambiente. El biosensor identifica mayor respuesta de hibridación en 40 y 50 min (puntos color gris), con 46.09 y 50.51 % IRelativa, respectivamente en la reacción Au/MUCS/dsDNA. Para la reacción con Dox (puntos color rojo), Au/MUCS/dsDNA/Dox, el biosensor mostró una mayor respuesta a los 30 y 40 min; con una corriente de 45.95 y 50.04 % $I_{Relativa}$, respectivamente. Con base en estos resultados, se seleccionó 30 min como el tiempo de hibridación óptimo.

Para la selectividad de sondas, se realizó un ensayo de hibridación de la mutación 175p2, probando con la sonda especifica complementaria (cDNA) y con sondas no complementarias (nc1DNA nc2DNA y nc3DNA). Estas reacciones de hibridación se adicionaron sobre la superficie de los biosensores durante 30 min, a temperatura ambiente. Los resultados se observan en la Fig. 3, en donde se valida con un cambio de corriente, lo que indica alta detección de la secuencia de DNA complementaria, respecto a la no complementaria. Como indicador, se observa que el pico anódico máximo del electrodo de la reacción de Au/MUCS/dsDNA disminuyó 23.79 µA (puntos color gris) en comparación con la reacción de Au/MUCS (puntos color gris). Posteriormente se analizó el resultado de la reacción de hibridación con la cadena complementaria y Dox, se observó la disminución del pico con un valor de 32.75 µA (puntos color rojo).

En este sentido cuando la secuencia complementaria se hibrida selectivamente con la sonda de la mutación 175p2 que esta inmovilizada en el biosensor se puede observar una disminución en la corriente del pico anódico. Respecto a la hibridación no selectiva con las cadenas que no son complementarias al momento en que interactúan con la sonda de la mutación 175p2 que esta inmovilizada en el biosensor se visualiza un ligero cambio en la corriente del pico anódico. El ensayo de hibridación demostró que este biosensor es altamente selectivo porque únicamente se identificó una disminución significativa de la corriente en el pico anódico cuando se encuentra en presencia de su secuencia complementaria, con y sin Dox. Este dispositivo tiene la versatilidad de interactuar con diferentes oligonucleótidos y solo interactuar con su secuencia complementaria.

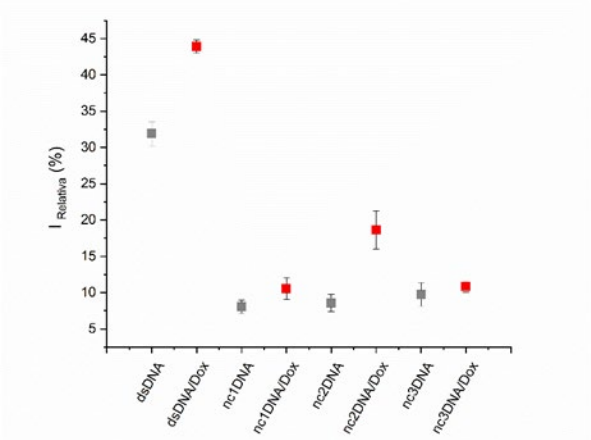


Fig. 3. Análisis de hibridación en el biosensor de DNA en presencia de secuencias complementarias y no complementarias (nc1DNA nc2DNA y nc3DNA).

CONCLUSIÓN

Se realizó un estudio sistemático y detallado, siguiendo las bases electroquímicas para desarrollar un genosensor capaz de indiciar y medir la presencia de la mutación 175p2 del gen p53 a través de reacciones de hibridación bajo condiciones bien definidas, de tal manera que al modificar el electrodo de trabajo con MUCS, se pudiera determinar cuantitativamente este tipo de alteraciones con un alto grado de selectividad y sensibilidad, reflejando así las características de este método analítico. Además, se estableció el tiempo detección de la mutación p53 en 30 minutos y se observó que las interferencias de otras cadenas complementarias no influyen en el resultado de las mediciones, logrando obtener un dispositivo de alta sensibilidad y selectividad para identificar la mutación 175p2 del gen p53. Bajo este contexto, el uso y aplicación de un biosensor que sea capaz de detectar este tipo de mutaciones representa una gran herramienta para el diagnóstico oportuno del cáncer.

REFERENCIAS

1. Cliffel, D. E., Zamborini, F. P., Gross, S. M., & Murray, R. W. (2000). Mercaptoammonium-Monolayer-Protected, Water-Soluble Gold, Silver, and Palladium Clusters. Langmuir, 16(25), 9699-9702. https://doi.org/10.1021/la000922f.
2. Dong, S. (2016). Nucleic Acid Biosensors: Recent Advances and Perspectives. Analytical Chemistry, 89(1), 189-215. https://doi.org/10.1021/acs.analchem.6b04190.
3. Garcia-Melo, L. F., Pio, N. A. C., Rodríguez, M. M., Madrigal-Bujaidar, E., Madrigal-Bujaidar, E., Álvarez-González, I., Cruces, R. N. P., & Batina, N. (2023). Detection of the p53 Gene Mutation Using an Ultra-sensitive and Highly Selective Electrochemical DNA Biosensor. Journal of the Mexican Chemical Society, 67(1), 33-45. https://doi.org/10.29356/jmcs.v67i1.1880.
4. Jain, K. K. (2005). Nanotechnology in clinical laboratory diagnostics. Clínica Chimica Acta, 358(1-2), 37-54. https://doi.org/10.1016/j.cccn.2005.03.014.
5. Jiao, X., Qin, B., You, P., Cai, J., & Zang, Y. (2018). The prognostic value of TP53 and its correlation with EGFR mutation in advanced non-small cell lung cancer, an analysis based on cBioPortal data base. Lung Cancer, 123, 70-75. https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.07.003.
6. Kosaka, T., Yatabe, Y., Onozato, R., Kuwano, H., & Mitsudomi, T. (2009). Prognostic Implication of EGFR, KRAS, and TP53 Gene Mutations in a Large Cohort of Japanese Patients with Surgically Treated Lung Adenocarcinoma. Journal of Thoracic Oncology, 4(1), 22-29. https://doi.org/10.1097/jto.0b013e3181914111.
7. Liu, Y., Chen, X., & Ma, Q. (2018). A novel amplified electrochemiluminescence biosensor based on Au NPs@PDA@CuInZnS QDs nanocomposites for ultrasensitive detection of p53 gene. Biosensors and Bioelectronics, 117, 240-245. https://doi.org/10.1016/j.bios.2018.06.023.
8. Lu, Y., Li, Z., Bai, Z., Li, Z., Ji, C., Wang, B., Yu, C. S., & Qiu, J. (2019). High energy-power Zn-ion hybrid supercapacitors enabled by layered B/N co-doped carbon cathode. Nano Energy, 66, 104132. https://doi.org/10.1016/j.nanoen.2019.104132.
9. Pissuwan, D., Niidome, T., & Cortie, M. B. (2011). The forthcoming applications of gold nanoparticles in drug and gene delivery systems. Journal of Controlled Release, 149(1), 65-71. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2009.12.006.
10. Rasanang, N. S., Nor, S. M., Karman, S. B., Zaman, W. S. W. K., Harun, S. W., & Arof, H. (2022). Characteristics of the 11-Mercaptoundecanoic Acid (11-MUA) Binding to Gold Surface as Self-Assembled Monolayer (SAM) for SPR based Biosensor. https://doi.org/10.1109/cspa55076.2022.9781966.
11. Su, Q., Xing, D., & Zhou, X. (2010). Magnetic beads based rolling circle amplification–electrochemiluminescence assay for highly sensitive detection of point mutation. Biosensors and Bioelectronics, 25(7), 1615-1621. https://doi.org/10.1016/j.bios.2009.11.025
12. Yang, F., Teves, S. S., Kemp, C. J., & Henikoff, S. (2014). Doxorubicin, DNA torsion, and chromatin dynamics. Acta, Rev. Cancer. 2014, 1845(1), 84-89. https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2013.12.002.

CISQM-ELEQ-CP03

Electrodegradación del Colorante Amarillo 4GN en una Celda de Flujo con Electrodos de Ti/Pt

Sara Andrea Álvarez Alvarado, Judith Amador-Hernández, Miguel Velázquez-Manzanares*
Facultad de Ciencias Químicas, Departamento de Química Analítica, Universidad Autónoma de Coahuila, Blvd. V. Carranza s/n, C.P. 25280, Saltillo, Coahuila, México
saraalvarez@uadec.edu.mx; miguel_velazquez@uadec.edu.mx*

RESUMEN

La creciente contaminación del agua por colorantes textiles ha llevado al empleo de técnicas de oxidación avanzada para su tratamiento. En este trabajo, se estudió la electrodegradación del colorante sintético Amarillo 4GN usado en el teñido de sarapes de Saltillo. Se utilizó una celda de flujo tipo sándwich con dos electrodos de Ti/Pt, diseñada y fabricada en el laboratorio. Se analizó el efecto del voltaje aplicado, el pH y la velocidad de flujo de la muestra. La concentración del electrolito y colorante fueron constantes en la muestra acuosa. El voltaje resultó ser el factor más significativo en el proceso oxidativo. En promedio, la aplicación de 3.0 V degradó un 95.5 % del colorante, mientras que con 1.0 V se alcanzó tan sólo un 7.5 %. Además, se observó una interacción entre efecto de la velocidad de flujo y el voltaje. El uso de este proceso es de gran interés porque está destinado a tratar aguas de desecho provenientes del teñido artesanal de lana en los talleres de la región.

REFERENCIAS

1. Aoudj, S., Bahloul, K., & Khelifa, A. (2021). Degradation of Dyes by Electrochemical Advanced Oxidation Processes. En S. S. Muthu, & A. Khadir (Eds.), *Advanced Removal Techniques for Dye-containing Wastewaters, Sustainable Textiles: Production, Processing, Manufacturing & Chemistry* (pp. 129-174). Springer. https://doi.org/10.1007/978-981-16-3164-1_5
2. Ekambaram, S. P., Perumal, S. S. & Annamalai, U. (2016). Decolorization and biodegradation of remazol reactive dyes by Clostridium species. *Biotech*, 6(20), 1-8. https://doi.org/10.1007/s13205-015-0335-0
3. Gallego-Ramírez, C., Chica, E., y Rubio-Clemente, A. (2022).Estudio de los efectos toxicológicos de los colorantes en diferentes organismos acuáticos. En E. Serna (Ed.), *Ciencia Transdisciplinar en la Nueva Era* (pp. 336-346). Ed. Instituto Antioqueño de Investigación.
4. Martínez-Herrera, A. L., Colunga-Urbina, E., de la Garza-Rodríguez, I. M., Velázquez-Manzanares, M., Poisot-Vázquez, M. E. y Amador-Hernández, J. (2016). Herramientas analíticas en la búsqueda de la protección comercial del sarape de Saltillo. *Aportaciones Científicas en Química Analítica. XXIX Congreso Nacional de Química Analítica*, 209-215.
5. Martínez-Huitle, C. A., & Ferro, S. (2006). Electrochemical oxidation of organic pollutants for the wastewater treatment: direct and indirect processes. *Chemical Society Reviews*, 35(12), 1324–1340. https://doi.org/10.1039/b517632h
6. Naciones Unidas (2018). *La Agenda 2030 y los Objetivos de Desarrollo Sostenible: una oportunidad para América Latina y el Caribe*. LC/G.2681-P/Rev.3, Santiago.
7. Phetrak, A., Westerhoff, P., & Garcia-Segura, S. (2020). Low energy electrochemical oxidation efficiently oxidizes a common textile dye used in Thailand. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 871, e114301. https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2020.114301
8. Rodríguez-Narváez, O. M., Picos, A. R., Bravo-Yumi, N., Pacheco-Alvarez, M., Martínez-Huitle, C. A., & Peralta-Hernández, J. M. (2021). Electrochemical oxidation technology to

treat textile wastewaters. *Current Opinion in Electrochemistry*, 29, e100806. https://doi.org/10.1016/j.coelec.2021.100806

9. Shore, J., Patterson, D. y Hallas, G. (Eds.). (2002). *Colorants and auxiliaries. Organic Chemistry and Application Properties* (Second ed.). Volume 1 – Colorants. Society of Dyers and Colourists. https://epdf.mx/colorants-and-auxiliaries-organic-chemistry-and-application-properties-colorants.html
10. Wawrzkiewicz, M., Polska Adach, E., y Hubicki, Z. (2019). Application of titania based adsorbent for removal of acid, reactive and direct dyes from textile effluents. *Adsorption*, 25, 621–630. https://doi.org/10.1007/s10450-019-00062-0
11. Yasri, N. G., & Gunasekaran, S. (2017). Electrochemical Technologies for Environmental Remediation. En N. Anjum, S. Gill, & N. Tuteja (Eds.), *Enhancing Cleanup of Environmental Pollutants* (pp. 5-73). Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-55423-5_2
12. Yonni, F., Fasoli, H., Giai, M., y Álvarez, H. (2008). Estudio de la biodegradabilidad y ecotoxicidad sobre colorantes textiles. *Higiene y Sanidad Ambiental*, 8, 331-334.
13. Zaruma Arias, P. E., Proal Nájera, J. B., Chaires Hernández, I., & Salas Ayala, H. I. (2018). Los Colorantes Textiles Industriales y Tratamientos Óptimos De Sus Efluentes de Agua Residual: Una Breve Revisión. *Revista de la Facultad de Ciencias Químicas* (19), 38-47.

CISQM-ELEQ-CP04

Cálculo del ΔC_p de las Proteínas Homólogas *Bst*HPr y *Bs*HPr por Dinámica Molecular

Javier Ernesto Vilasó Cadre[1], Iván Alejandro Reyes Domínguez[1,2]*
[1]Instituto de Metalurgia, Universidad Autónoma de San Luis Potosí.
[2]Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT)
alejandro.reyes@uaslp.mx

RESUMEN

En este trabajo se presenta el desarrollo de un sensor electrocatalítico enfocado a la industria minera para la cuantificación de xantatos. Se sintetizaron nanopartículas de TiO_2 que se utilizaron para construir un electrodo de pasta de carbono modificada. El nanomaterial presentó morfología esférica con tamaño promedio de 20.61 ± 6.01 nm. El efecto electrocatalítico de las nanopartículas se comprobó dada la mayor corriente y menor potencial de pico del electrodo modificado con respecto al de grafito. Se comprobó que el proceso electroquímico sobre el electrodo es controlado tanto por difusión como por adsorción al alcanzar la corriente de pico. El sensor mostró un amplio intervalo lineal desde 50 µmol/L a 10 mmol/L, con un coeficiente de determinación de 0.9983. El límite de detección fue 40.6 µmol/L y el límite de cuantificación fue 133.9 µmol/L.

REFERENCIAS

1. Altunöz-Erdoğan, D., Erk, N., y Kılıç, E. (2013). Voltammetric methods of reboxetine analysis and the mechanism of its electrode reactions. *Central European Journal of Chemistry, 11*(5), 706–716. https://doi.org/10.2478/s11532-013-0213-8.
2. Chicco, D., Warrens, M. J., y Jurman, G. (2021). The coefficient of determination R-squared is more informative than SMAPE, MAE, MAPE, MSE and RMSE in regression analysis evaluation. *PeerJ Computer Science*, *7*, 1–24. https://doi.org/10.7717/peerj-cs.623.
3. Feng, B., Feng, Q., Lu, Y., y Lv, P. (2012). The effect of conditioning methods and chain length of xanthate on the flotation of a nickel ore. *Minerals Engineering*, *39*, 48–50. https://doi.org/10.1016/j.mineng.2012.05.022.
4. Herrera Urbina, R. (2010). Recent developments and advances in formulations and applications of chemical reagents used in froth flotation. *Mineral Processing and Extractive Metallurgy Review*, *24*(2), 139–182. https://doi.org/10.1080/08827500306898.
5. Jampasa, S., Lae-ngee, P., Patarakul, K., Ngamrojanavanich, N., Chailapakul, O., y Rodthongkum, N. (2019). Electrochemical immunosensor based on gold-labeled monoclonal anti-LipL32 for leptospirosis diagnosis. *Biosensors and Bioelectronics*, *142*, 111539. https://doi.org/10.1016/j.bios.2019.111539.
6. Muzinda, I., y Schreithofer, N. (2018). Water quality effects on flotation: Impacts and control of residual xanthates. *Minerals Engineering*, *125*, 34–41. https://doi.org/10.1016/j.mineng.2018.03.032.
7. Patra, A., Taner, H. A., Bordes, R., Holmberg, K., y Larsson, A. C. (2019). Selective flotation of calcium minerals using double-headed collectors. *Journal of Dispersion Science and Technology*, *40*(8), 1205–1216. https://doi.org/10.1080/01932691.2018.1503547.
8. Quino, I., Ramos, O., y Guisbert, E. (2007). Determinación del límite de detección instrumental (LDI) y límite de cuantificación instrumental (LCI) en elementos traza de agua subterránea. *Revista Boliviana de Química*, *24*(1), 53–57.
9. Taşdemir, I. H., Akay, M. A., Erk, N., y Kiliç, E. (2010). Voltammetric Behavior of Telmisartan and Cathodic Adsorptive Stripping Voltammetric Method for Its Assay in Pharmaceutical Dosage Forms and Biological Fluids. *Electroanalysis*, *22*(17–18), 2101–2109. https://doi.org/10.1002/elan.201000100.

CISQM-ELEQ-PO01

Transformaciones electroquímicas de la ftálida *Z*-ligustílida para la síntesis de derivados de ftálida y evaluación de actividad biológica

Cinthya A. Anrango-Camacho, Eduardo G. Delgado-Lamas, Bernardo A. Frontana-Uribe *
Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán, C.P. 04510
cianrango@gmail.com; bafrontu@unam.mx*

RESUMEN

Se investigaron reacciones electroquímicas directas e indirectas de la ftálida *Z*-ligustílida (**1**), un metabolito secundario bioactivo presente en la planta medicinal *Ligusticum porteri*. Para ello, se evaluaron diferentes materiales de electrodo, solventes, y electrolitos soporte. El análisis electroquímico permitió identificar los potenciales redox y la viabilidad de llevar a cabo las reacciones electroquímicas, siendo una la reducción selectiva del doble enlace para dar lugar a la 6,7-dihidroligustilida con altos rendimientos.

Palabras clave: Electrosíntesis; Z-ligustílida; 6,7-dihidroligustílida.

INTRODUCCIÓN

Los productos naturales son metabolitos secundarios que poseen una alta diversidad estructural y actividad biológica para el desarrollo de fármacos (Atanasov et al., 2021). De hecho, más del 80% de los medicamentos son de origen natural o derivados de un compuesto natural (Harvey, 2008). Las ftálidas (3*H*-isobenzofuran-1-onas), pertenecientes a la familia *Umbelliferae,* son metabolitos secundarios que se caracterizan por un núcleo bicíclico derivado de la fusión de una γ-lactona con un benceno (Wei et al., 2022). Las ftálidas poseen numerosas actividades biológicas, tales como analgésico (Lyu & Shu, 2018), neuroprotector (Yang et al., 2022), sedante (He et al., 2021) y anticancerígeno (Chen et al., 2017). En la especie *Ligusticum porteri,* la ftálida *Z*-ligustílida (**1**) es el principal componente bioactivo (Fig.1). La variedad de propiedades farmacológicas que se le asocian ha impulsado el interés en la síntesis de derivados con potencial actividad biológica (Xie et al., 2020; Chen et al., 2020; Gong et al., 2016). Sin embargo, la obtención de estos derivados se limita a metodologías clásicas. Los métodos electroquímicos son una nueva alternativa para la síntesis de compuestos de alto valor (Wiebe et al., 2018). Este trabajo se enfoca en la obtención de derivados de **1** a partir de reacciones electroquímicas directas e indirectas.

Fig. 1. Especie vegetal *Ligusticum Porteri.*

MATERIALES Y MÉTODOS

Purificación del Extracto de *Ligusticum porteri*

La purificación de **1** se llevó a cabo mediante la técnica de cromatografía en columna. Para ello, el extracto fue adsorbido con SiO_2 grado 230-400 para posteriores eluciones con hexano y acetato de etilo. El metabolito secundario fue monitoreado por ccf (cromatografía en capa fina) dada la fluorescencia que presenta en la lámpara de UV (λ=254 nm).

Caracterización electroquímica

Todos los experimentos se realizaron en una celda electroquímica convencional para tres electrodos fabricada de vidrio con capacidad de 7 mL. Las soluciones de trabajo fueron preparadas utilizando productos químicos grado reactivo analítico y agua desionizada. Todos los experimentos fueron realizados a temperatura ambiente. Para la obtención de las respuestas electroquímicas de distintos electrodos de trabajo (E.T.) que incluyen carbono vítreo (CV), platino (Pt), oro (Au), y diamante dopado con boro (BDD), como contraelectrodo (C.E.) un alambre de platino, y un electrodo de referencia (E.R.) para sistemas orgánicos de Ag/Ag^+. La superficie de trabajo de los electrodos se pulió a espejo mecánicamente utilizando alúmina de dos tamaños diferentes, a saber: 0.5 y 0.05 µm. Como electrolito soporte se utilizaron las sales de NBu_4PF_6 y NBu_4ClO_4 a una concentración 0.1 M en soluciones de ACN y DMF, desgasificadas con N_2. Para llevar a cabo la electrólisis, se utilizaron celdas divididas de vidrio de capacidad de 7 ml, un sistema de agitación constante, y atmósfera de N_2.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En base al análisis de RMN ^1H y cromatografía de alta resolución de líquidos, el método de separación es adecuado para purificar **1**, obteniendo una pureza del 94 %. El 6 % restante corresponde a un compuesto menos polar, producto de la deshidrogenación espontánea de **1** que es la Z-butilidenftálida.

La muestra purificada se sometió a un análisis electroquímico y a diversas condiciones de reacción para la obtención de derivados de ftálida. La Fig. 2 muestra la voltamperometría cíclica para el blanco y **1** en ACN, bajo atmósfera de N_2. La curva muestra el comportamiento de **1** en un electrodo de CV, a 1.4 V se observa el pico de oxidación de **1**, mientras que a -2 V y -2.3 V se aprecian los picos de reducción de **1**. Tanto en oxidación como en reducción se observa un comportamiento irreversible.

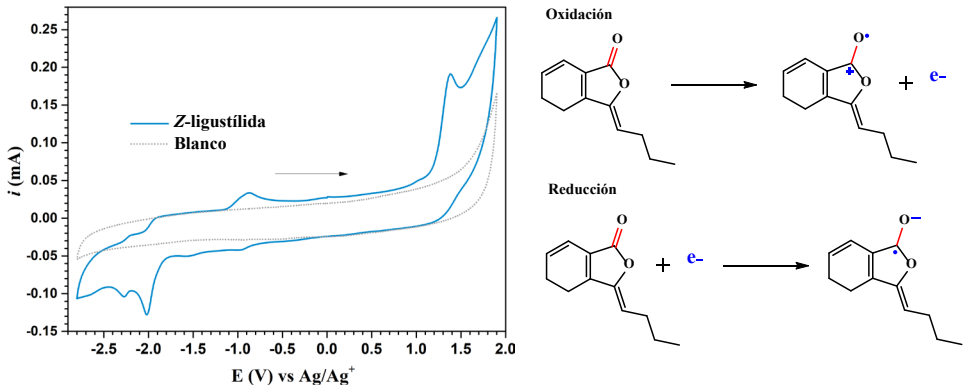


Fig. 2. Voltamperometría cíclica de **1** en ACN. ET.: CV. E.R.: Ag/Ag^+. C.E.: platino. NB_4PF_6 como electrolito soporte.

El análisis electroquímico mostró que la reacción redox es dependiente del electrodo de trabajo y el solvente. En ACN, la reacción de reducción se puede llevar a cabo tanto en CV y Au. Sin embargo, utilizando DMF, la reacción de reducción procede en CV, Pt, Au y BDD. En la reacción de oxidación directa se observa una pasivación del electrodo de trabajo tanto en CV, Pt, Au, y BDD. Por ello, para llevar a cabo la oxidación electroquímica se utiliza una estrategia indirecta por medio del uso de

catalizadores que se oxidan a menores potenciales y permiten la oxidación alílica selectiva en el ciclohexadieno de **1**.
La reacción electroquímica de reducción de **1** a un potencial de – 1.9 V en una celda dividida permitió lograr la reducción selectiva del doble enlace en el ciclohexadieno, dando lugar a la formación de la 6,7-dihidroligustilida (3) (Fig.3). A partir de la ecuación 1, se determinó el número de moles consumidos en la transformación sintética electroorgánica.

$$Q = nNF$$ **Ecuación 1.** Ley de Faraday

Donde Q es la carga consumida, n los moles de electrones consumidos por mol de compuesto siendo transformado, N moles del compuesto siendo transformado y F la constante de Faraday.
De la reacción electroquímica se obtuvo que la carga consumida en la reacción es 3.5719 C y las moles del compuesto siendo transformado son 0.03 mmol, por lo que se tiene que $n = 1$. Es decir, se consume 1 electrón por cada molécula de **1** en la reducción.

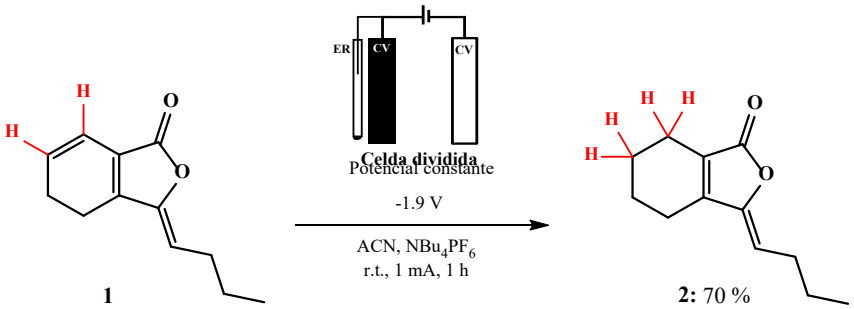


Fig. 3. Síntesis electroquímica directa de **2.**

Otra forma para la obtención de **2** es a partir de la hidrogenación catalítica de **1** (Mitsuhashi & Nagai, 1963). Sin embargo, el método de reducción genera baja selectividad, bajos rendimientos de conversión y dificultad en su manejo experimental. Por ello, el método electroquímico es eficiente para activar la molécula y generar derivados de alto valor, siendo uno la reducción selectiva de **1** para obtener **2** con menores tiempos de reacción y alta economía atómica.

CONCLUSIONES

La ftálida **1** se purificó con una pureza del 94% a partir de cromatografía en columna. El análisis electroquímico permitió identificar los potenciales redox y la viabilidad de llevar a cabo las reacciones electroquímicas, siendo una la reducción selectiva del doble enlace para obtener la 6,7-dihidroligustílida (**2**).

REFERENCIAS

1. Atanasov, A. G., Zotchev, S. B., Dirsch, V. M., Orhan, I. E., Banach, M., Rollinger, J. M., Barreca, D., Weckwerth, W., Bauer, R., Bayer, E. A., Majeed, M., Bishayee, A., Bochkov, V., Bonn, G. K., Braidy, N., Bucar, F., Cifuentes, A., D'Onofrio, G., Bodkin, M., … Supuran, C. T. (2021). Natural products in drug discovery: advances and opportunities. In Nature Reviews Drug Discovery (Vol. 20, Issue 3). https://doi.org/10.1038/s41573-020-00114-z.
2. Chen, L. Z., Wu, J., Li, K., Wu, Q. Q., Chen, R., Liu, X. H., & Ruan, B. F. (2020). Novel phthalide derivatives: Synthesis and anti-inflammatory activity in vitro and in vivo. European Journal of Medicinal Chemistry, 206. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112722.
3. Chen, M.-C., Hsu, W.-L., Chang, W.-L., & Chou, T.-C. (2017). Antiangiogenic activity of phthalides-enriched Angelica Sinensis extract by suppressing WSB-1/pVHL/HIF-1α/VEGF signaling in bladder cancer. Scientific Reports, 7(1), 5376. https://doi.org/10.1038/s41598-017-05512-9.

4. Gong, W., Zhou, Y., Li, X., Gao, X., Tian, J., Qin, X., & Du, G. (2016). Neuroprotective and cytotoxic phthalides from Angelicae Sinensis Radix. Molecules, 21(5). https://doi.org/10.3390/molecules21050549.
5. Harvey, A. (2008). Natural products in drug discovery. Drug Discovery Today, 13(19–20), 894–901. https://doi.org/10.1016/j.drudis.2008.07.004.
6. He, Y., Liu, X., Chen, K., Wang, S.-B., Chen, X., Kong, L.-Y., & Luo, J. (2021). New dimeric phthalides from the rhizomes of Ligusticum sinense Oliv. Fitoterapia, 150, 104837. https://doi.org/10.1016/j.fitote.2021.104837.
7. Lyu, C. C., & Shu, S. J. (2018). Ligustilide attenuates hyperalgesia in an inflammatory pain rat model: involvement of spinal ERK/MAPK pathway and proinflammatory cytokines. Medicinal Chemistry Research, 27(4), 1292–1297. https://doi.org/10.1007/s00044-018-2149-1.
8. Mitsuhashi, H., & Nagai, U. (1963). Studies on the constituents of umbelliferae plants-VII. Structure of ligustilide 2. Tetrahedron, 19(8). https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)98590-4.
9. Wei, X., Zeng, Y., Sun, C., Meng, F., & Wang, Y. (2022). Recent advances in natural phthalides: Distribution, chemistry, and biological activities. In Fitoterapia (Vol. 160). https://doi.org/10.1016/j.fitote.2022.105223.
10. Wiebe, A., Gieshoff, T., Möhle, S., Rodrigo, E., Zirbes, M., & Waldvogel, S. R. (2018). Elektrifizierung der organischen Synthese. Angewandte Chemie, 130(20). https://doi.org/10.1002/ange.201711060.
11. Yang, L., Ni, N., Hong, Y., & Shen, L. (2022). A novel sight of the primary active compounds from Umbelliferae: focusing on mitochondria. Medicinal Chemistry Research, 31(2), 217–231. https://doi.org/10.1007/s00044-021-02822-6.

CISQM-ELEQ-PO02

Biosensor electroquímico del antineoplásico 5-fluorouracilo a base de grafito de lápiz oxidado y exfoliado; y una aproximación con b-ciclodextrina intercalada para la inmovilización de su receptor

María Irene López-Cázares*, Luz María Torres-Rodríguez
Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí
irene.lopcaz@gmail.com; irene.lopez@uaslp.mx

RESUMEN

Se evaluaron tres tipos de electrodos de grafito: oxidados químicamente, exfoliados electroquímicamente y exfoliados e intercalados con β-ciclodextrina, para su uso como sensores en la detección del 5-fluorouracilo, y su posterior empleo como plataforma de unión para la inmovilización de su receptor y monitoreo del mecanismo de interacción. La caracterización se realizó por microscopía, espectroscopía y electroquímica. Se encontraron los mismos grupos funcionales en los electrodos oxidados y exfoliados, una mayor delaminación grafítica en los exfoliados y además la presencia de grumos en los intercalados, lo que contribuyó a efectos capacitivos y electrocatalíticos en la reacción del 5-fluorouracilo. Además, se determinó que los electrodos oxidados presentaron un mayor intervalo lineal de cuantificación, mientras que, los electrodos exfoliados e intercalados mostraron mayor sensibilidad y amplificación de la señal, así como un bajo límite de detección en el caso de los intercalados.

INTRODUCCIÓN

El 5-fluorouracilo (5-FU) es un antineoplásico que interfiere en la elongación del ADN [1,2], por lo que su detección es importante en el monitoreo terapéutico para reducir la toxicidad subsecuente [3]. Sin embargo, los métodos actuales incluyen sistemas cromatográficos y electroforéticos costosos [4]. Por lo tanto, es necesario desarrollar metodologías más simples, rápidas y económicas, como las técnicas electroquímicas, que contribuyen al desarrollo de dispositivos más económicos y sensibles, como los biosensores [4]. Entre los biosensores para el 5-FU se encuentran los fabricados con materiales carbonosos [5], que tienden a pasivarse durante la medición, por ello, se han modificado con lantánidos, líquidos iónicos, puntos cuánticos, etc. [6], pero hasta ahora, el diseño ha resultado laborioso y costoso, por lo que es necesario crear electrodos a base de materiales más económicos, factibles y sostenibles con el medio ambiente. Recientemente, los electrodos de grafito de puntas de lápiz han cobrado relevancia, por su bajo costo, fácil renovación y disponibilidad [7]. Sin embargo, el grafito presenta diferentes propiedades electroquímicas entre sus planos basales y de borde [8], por ello, se requiere homogeneizarlo mediante tratamientos como la activación química y electroquímica para promover la inserción de grupos oxigenados y la delaminación de capas grafíticas (exfoliación) [6, 7]. Por otro lado, la importancia de los biosensores también radica en el monitoreo de la interacción del 5-FU con su receptor (ADN), ya que esto contribuiría al entendimiento de su mecanismo de interacción y, en general, al diseño de fármacos más eficientes [9]. Para lograrlo, el receptor se inmoviliza en una plataforma de unión sobre un electrodo [10], y entre estas plataformas se encuentran las β-ciclodextrinas (β-CD), que forman complejos de inclusión con una amplia variedad de moléculas y amplifican las señales eléctricas [11]. Hasta el momento, no se ha reportado la detección electroquímica de 5-FU con biosensores a base de grafito de lápiz ni con β-CD como plataforma. Además, tampoco se ha informado acerca de su interacción con un receptor como el ADN. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo fue evaluar de manera preliminar el desempeño de biosensores a base de electrodos de grafito oxidado, exfoliado e intercalado con β-CD para la detección de 5-FU, así como su viabilidad para la posterior inmovilización de ADN y el monitoreo de la interacción fármaco-receptor.

MATERIALES Y MÉTODOS

Materiales, reactivos e instrumentos

Los grafitos de las puntas de lápiz utilizados fueron de tipo 2B, con un diámetro de 2 mm, de la marca Sabonis. El ácido nítrico utilizado (Golden Bell), se preparó al 5%. El buffer de fosfatos (PBS) se preparó con: NaCl 136.7 mmol L^{-1}, KCl 27 mmol L^{-1}, NaH_2PO_4 9.7 mmol L^{-1} y KH_2PO_4, y se ajustó a un pH de 7.4. Por otro lado, el buffer de Robinson (BRB) se preparó con H_3PO_4 0.1 M, H_3BO_3 0.1 M y CH_3COOH 0.1 M, y se ajustó a un pH de 8. Además, el 5-FU de la marca Sigma-Aldrich se preparó en una solución stock de 1.5 x 10^{-2} M en BRB. En los experimentos también se utilizaron hidroquinona 0.01 M, ferricianuro de potasio 0.01 M y ácido perclórico 1 M. Los experimentos electroquímicos se llevaron a cabo utilizando un potenciostato-galvanostato Epsilon BAS-Epsilon EC y las técnicas electroquímicas empleadas incluyeron electrolisis a potencial controlado, voltamperometría cíclica y voltamperometría de onda cuadrada. Estos experimentos se llevaron a cabo en una celda convencional de tres electrodos, donde los grafitos modificados se usaron como electrodos de trabajo, un alambre de platino como auxiliar y un electrodo Ag/AgCl/NaCl 3 M como referencia. La caracterización microscópica y espectroscópica se realizó por microscopía electrónica de barrido y espectroscopia de infrarrojo, respectivamente.

Estudio de las variables para el diseño óptimo de electrodos exfoliados e intercalados

Los electrodos oxidados se obtuvieron al exponer y ultrasonicar por 10 minutos una longitud de 0.5 cm de punta de lápiz en una solución de HNO_3 al 5 %. Para los electrodos exfoliados e intercalados con β-CD se investigaron distintas condiciones, incluyendo el tipo de buffer, el tiempo de oxidación, la presencia o ausencia de reducción, las velocidades de barrido y el número de ciclos de intercalación. Se determinó que en presencia de PBS, ausencia de reducción, mayor número de ciclos y menor velocidad de barrido, los electrodos mostraron mayor capacitancia y menor amplificación; por lo que para la exfoliación óptima, los electrodos oxidados se sometieron a un potencial de 1800 mV durante 10 minutos y luego a -1500 mV durante 2 minutos en PBS. Mientras que la intercalación óptima de β-CD se realizó a 50 mV/s durante 60 ciclos en una solución de 0.1 M de β-CD en 1 M de $HClO_4$. Asimismo para lograr una amplificación adecuada de la señal del 5-FU, se optó por usar el buffer de Robinson (BRB).

Desempeño electroquímico de electrodos oxidados, exfoliados e intercalados con b-CD como biosensores para el electroanálisis de 5-FU

La caracterización electroquímica se realizó por voltamperometría cíclica entre 5 y 200 mV/s en hidroquinona 0.01M/$HClO_4$ 1 M, ferricianuro de potasio 0.01M / $HClO_4$ 1 M y $HClO_4$ 1 M. Además, se exploró el efecto de la velocidad de barrido utilizando una concentración de 1.5 mmol L^{-1} de 5-FU en BRB y se examinó cómo el aumento de la concentración afectó el incremento de los valores de las corrientes de pico (Ip) mediante el uso de la voltamperometría de onda cuadrada. Los límites de detección (LD) y cuantificación (LC) se calcularon a través de una estimación lineal por mínimos cuadrados.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Las micrografías de los electrodos oxidados revelaron una superficie heterogénea con hojas empacadas densamente en comparación con los exfoliados (Fig. 1), en los cuales se observó una delaminación de capas, resultado de la intercalación del electrólito [7]. Por otro lado, en los electrodos intercalados, además de la delaminación, se notó la presencia de grumos de β-CD. Mediante espectroscopia de infrarrojo (no mostrados), en electrodos oxidados y exfoliados se identificaron predominantemente grupos C-H, C-O, C=O y C-O, bandas características del grafito [12,13]. Sin embargo, en las muestras intercaladas, además se detectaron grupos O-H y C-O-C [14].
De la caracterización electroquímica, se estableció ausencia de pasivación de electrodos y una reacción controlada por difusión en oxidados (Fig. 2**(a)** y **(d)**), mientras que en exfoliados e intercalados (Fig. 2**(b), (c), (e)** y **(f)**) se determinó un control por adsorción y contribución de difusión (de acuerdo a la relación logarítmica). Además, se evidenció que la señal de 5-FU en electrodos

oxidados fue débil y con una corriente de pico máxima (Ip_{max}) de 0.3 mA a 1.26 V (Fig. 2**(a)**), lo que indicó una transferencia de electrones lenta [15]. Por otro lado, en electrodos exfoliados, se observó un aumento de la Ip_{max} hasta 0.75 mA y un desplazamiento a 1.16 V (Fig. 2**b**), lo que sugiere un incremento en la actividad catalítica y conductora [15], debido a la formación de defectos, nanohojas de grafeno y delaminación de capas grafíticas. Estos cambios aumentaron el área superficial y la inserción de grupos funcionales, contribuyendo sinergicamente a los fenómenos pseudocapacitivos observados en los voltamperogramas[16]. En electrodos intercalados se mostró un comportamiento capacitivo similar a los exfoliados, con un aumento en las Ip_{max} hasta 7 mA y un desplazamiento del potencial a 1.3 V (Fig. 2**(c)**). Esto fue resultado del aumento en la actividad catalítica y la contribución capacitiva de la exfoliación y de los grupos -OH de la β-CD. Además, la β-CD favoreció la formación de complejos de inclusión con el 5-FU, amplificando significativamente la señal en comparación con los electrodos oxidados y exfoliados.

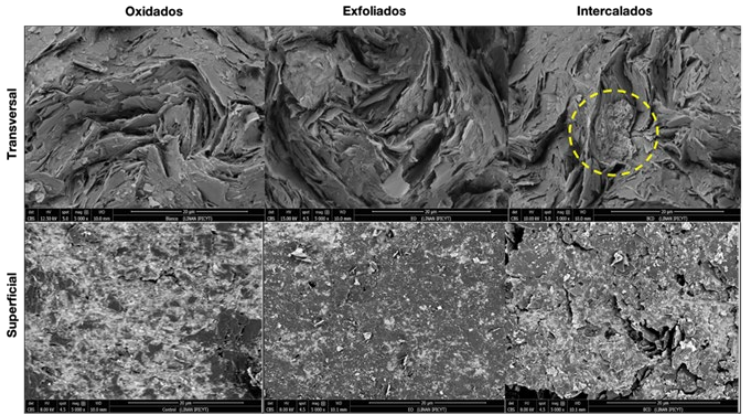


Fig. 1. Micrografías de microscopía electrónica de barrido de los electrodos oxidados, exfoliados e intercalados con b-CD analizados de forma transversal y superficial a 5000X en modo electrones retrodispersados.

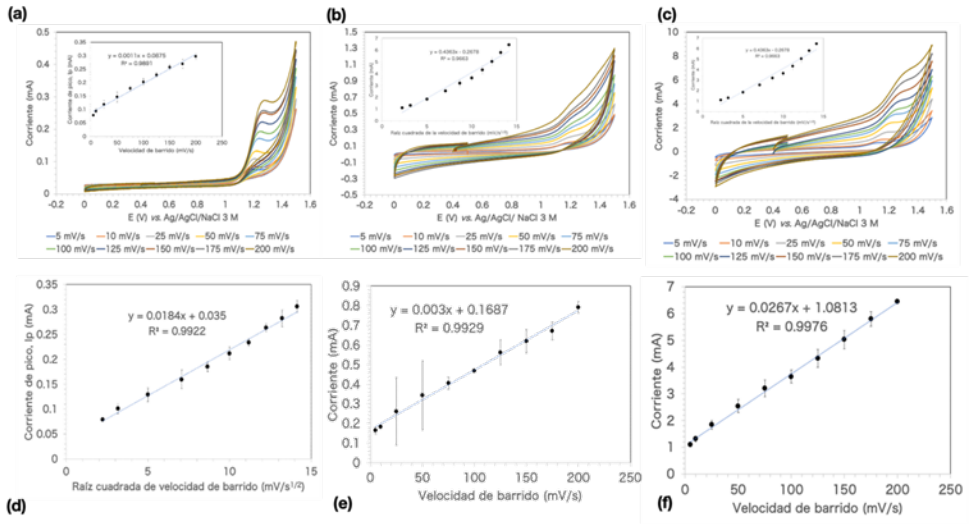


Fig. 2. Voltamperogramas cíclicos (entre 5 y 200 mV/s) y curvas Ip *vs.* mV/s, $mV/s^{1/2}$ de electrodos oxidados **(a)** y **(d)**, exfoliados **(b)** y **(e)** e intercalados con b-CD **(c)** y **(f)**, en 1.5 mmol L^{-1} 5-FU en una celda convencional de tres electrodos (Ag/AgCl como referencia y Pt como contraelectrodo) n=3.

Asimismo, a medida que se incrementó la concentración de 5-FU en los electrodos oxidados, se observó un aumento en la Ip, con un Ip_{max} de 0.45 mA a 1.26 V, y se obtuvo una relación lineal entre Ip y la concentración en un intervalo entre 7.5 µmol L^{-1} y 4200 µmol L^{-1} (Fig. 3a y d). Por otro lado,

en los electrodos exfoliados, el pico de oxidación mostró un Ip_{max} de 1.8 mA a 1.16 V, y se redujo el intervalo lineal entre 75 µmol L^{-1} y 2700 µmol L^{-1} (Fig. 3b y e). En los electrodos intercalados, la señal de oxidación del 5-FU mostró un Ip_{max} de 4.3 mA a 1.2 V y el rango de linealidad se redujo entre 0.66 µmol L^{-1} y 160 µmol L^{-1} (Fig. 3c y f). Esto fue el resultado de la contribución de amplificación de señal de la delaminación de las capas grafíticas (de la exfoliación) y de la formación de complejos de inclusión por parte de la β-CD intercalada. Además, se determinó cuantitativamente que los electrodos oxidados presentaron dos sub-intervalos de linealidad, y con un límite de detección (LD) menor (48 µmol L^{-1}) entre 7.5 y 900 µmol L^{-1}. En cambio, en los electrodos exfoliados e intercalados, se determinó una mayor sensibilidad analítica (entre 10^{-4} y 10^{-3} mA/µ mol L^{-1} para exfoliados e intercalados, respectivamente), pero sólo con un LD significativamente menor en electrodos intercalados (16 µmol L^{-1}) (ver tabla 1).

Los electrodos oxidados presentaron el mayor intervalo lineal de detección, este hecho es relacionado con el tipo y cantidad de grupos oxigenados en la superficie. En contraste, en los electrodos exfoliados, además de grupos funcionales, se observó una alteración morfológica que contribuyó a la adquisición de propiedades capacitivas y una mejor sensibilidad analítica [12], propiedades que se mantuvieron al intercalar β-CD, pero además su presencia favoreció la formación de complejos de inclusión con el 5-FU, y por lo tanto la amplificación de señal y disminución del LD hasta 16 µmol L^{-1}. Sin embargo, aún es necesario llevar a cabo una optimización de las condiciones experimentales para reducir los valores de LD en los tipos de electrodos estudiados.

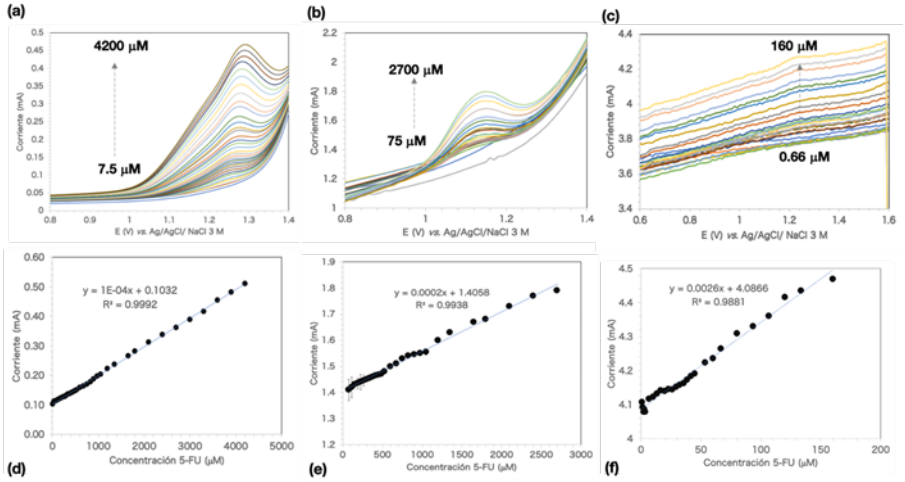


Fig. 3. Voltamperogramas de onda cuadrada y curvas de linealidad Ip *vs.* concentración de 5-FU del electrodo oxidado en HNO_3 **(a)** y **(d)**, exfoliado **(b)** y **(e)** y exfoliado e intercalado con b-CD **(c)** y **(f)**. Todos evaluados en una celda convencional de tres electrodos (Ag/AgCl como referencia y Pt como contraelectrodo) n=3.

Tabla 1. Párametros de detección obtenidos mediante una estimación lineal por el método de mínimos cuadrados (n=3).

Electrodo	**Intervalo lineal** (mmol L^{-1})	**R^2**	**Sensibilidad analítica** (mA/mmol L^{-1})	**LD*** (mmol L^{-1})	**LC**** (mmol L^{-1})	**LD*** (mA)	**LC**** (mA)
oxidado	7.5-4200	0.998	$9.7x10^{-5}$	144	483	0.117	0.15
	7.5-900	0.994	$8.7x10^{-5}$	48	221	0.11	0.12
	900-4200	0.998	$9.6x10^{-5}$	138	460	0.12	0.15
exfoliado	75-2700	0.993	$1.46x10^{-4}$	194	645	1.45	1.5
intercalado	0.66-160	0.988	$2.55x10^{-3}$	16	53	4	4.2

*LD: Límite de detección **LC: Límite de cuantificación

CONCLUSIONES

En este estudio preliminar, se logró la determinación analítica de la reacción redox del 5-FU utilizando electrodos de grafito de puntas de lápiz modificados mediante oxidación química y electroquímica. Estas modificaciones permitieron la inserción de grupos funcionales, la delaminación de las capas grafíticas y la intercalación de β-ciclodextrina. Se demostró que no hubo pasivación, y se observó una amplificación óptima de la señal del 5-FU y una alta sensibilidad en los electrodos exfoliados, además de una reducción en el límite de detección cuando los electrodos fueron intercalados con β-ciclodextrina. Dado que estos electrodos son electrocatalíticos, muestran gran potencial como plataformas altamente sensibles para la inmovilización de un receptor y posterior monitoreo de las interacciones con el 5-FU. Sin embargo, aún se requiere una optimización de las condiciones experimentales para reducir los límites de detección.

REFERENCIAS

1. Galal H. Elgemeie, Reham A. Mohamed-Ezzat (2022). Pyrimidine-based anticancer drugs. Chapter 4. Editor(s): Galal H. Elgemeie, Reham A. Mohamed-Ezzat, New Strategies Targeting Cancer Metabolism, Elsevier,107-142, ISBN 9780128217832.
2. Longley, D. B., Harkin, D. P., & Johnston, P. G. (2003). 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nature reviews cancer*, *3*(5), 330-338.
3. Schneider, J. J., Galettis, P., & Martin, J. H. (2021). Overcoming barriers to implementing precision dosing with 5-fluorouracil and capecitabine. *British journal of clinical pharmacology*, *87*(2), 317-325.
4. Pushpanjali, P. A., Manjunatha, J. G., & Hareesha, N. (2021). An overview of recent developments of carbon-based sensors for the analysis of drug molecules. *Journal of Electrochemical Science and Engineering*, *11*(3), 161-177.
5. Kour, R., Arya, S., Young, S. J., Gupta, V., Bandhoria, P., & Khosla, A. (2020). Recent advances in carbon nanomaterials as electrochemical biosensors. *Journal of The Electrochemical Society*, *167*(3), 037555
6. Dodevska, T., Hadzhiev, D., & Shterev, I. (2023). Recent advances in electrochemical determination of anticancer drug 5-fluorouracil. *ADMET and DMPK*, *11*(2), 135-150..
7. Alves, G. F., de Faria, L. V., Lisboa, T. P., Matos, M. A. C., & Matos, R. C. (2023). Electrochemical exfoliation of graphite from pencil lead to graphene sheets: a feasible and cost-effective strategy to improve ciprofloxacin sensing. *Journal of Applied Electrochemistry*, *53*(1), 39-48.
8. Banks, C. E., & Compton, R. G. (2006). New electrodes for old: from carbon nanotubes to edge plane pyrolytic graphite. *Analyst*, *131*(1), 15-21.
9. Silva, T. L., Ferreira, F. R., de Vasconcelos, C. C., da Silva, R. C., Lima, D. J. D. P., Costa, P. R., & Goulart, M. O. (2016). Reactive oxygen species release, alkylating ability, and DNA interactions of a pterocarpanquinone: A test case for electrochemistry. *ChemElectroChem*, *3*(12), 2252-2263.
10. Zeybek, D. K., Demir, B., Zeybek, B., & Pekyardımcı, Ş. (2015). A sensitive electrochemical DNA biosensor for antineoplastic drug 5-fluorouracil based on glassy carbon electrode modified with poly (bromocresol purple). *Talanta*, *144*, 793-800.
11. Chakraborty, S., Ghosh, P., Basu, B., & Mandal, A. (2019). Inclusion complex of β-cyclodextrin with tetrabutylammolL-1onium bromide: Synthesis, characterization and interaction with calf thymus DNA. *Journal of Molecular Liquids*, *293*, 111525.
12. Ali, M. E. (2019). Preparation of graphene nanosheets by electrochemical exfoliation of a graphite-nanoclay composite electrode: Application for the adsorption of organic dyes. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, *570*, 107-116
13. Bulut, E. (2017). Electrochemically exfoliated graphene production by using different graphite sources. *Journal of the Turkish Chemical Society Section B: Chemical Engineering*, *1*(2), 149-158.

14. Xu, R., Lin, X., Xu, J., & Lei, C. (2020). Controlling the water absorption and improving the high C-rate stability: A coated Li-ion battery separator using β-cyclodextrin as binder. *Ionics*, *26*, 3359-3365.
15. Zahed, F. M., Hatamluyi, B., Lorestani, F., & Es'haghi, Z. (2018). Silver nanoparticles decorated polyaniline nanocomposite based electrochemical sensor for the determination of anticancer drug 5-fluorouracil. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, *161*, 12-19.
16. Qiu, C., Jiang, L., Gao, Y., & Sheng, L. (2023). Effects of Oxygen-Containing Functional Groups on Carbon Materials in Supercapacitors: A Review. *Materials & Design*, 111952.

CISQM-ELEQ-PO04

Modificación voltamperométrica de una membrana permeable a los cationes con polipirrol, potencialmente a utilizar en la concentración de soluciones de litio: síntesis y caracterización de su selectividad

Antonio Montes Rojas*, Oswaldo Eliécer Cárdenas González, Luz María Torres Rodríguez
Laboratorio de Electroquímica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Av. Dr. Manuel Nava, No. 6, Zona Universitaria S.L.P., S.L.P. CP 78210.
Antonio.montes@uaslp.mx

RESUMEN

Las membranas de intercambio iónico (MII) están llamadas a jugar un papel decisivo en la obtención de energía eléctrica, a través de las denominadas celdas de litio o mediante los gradientes de salinidad. No obstante, estos materiales deben de poseer una selectividad mayoritaria a hacia los iones monovalentes, por ejemplo, Li^+, cuando se encuentran en presencia de especies divalentes, como el ion Mg^{2+}.
Algunos autores han planteado la posibilidad de exaltar la selectividad de una membrana comercial mediante depósitos de polipirrol (PPi). Por ejemplo, este polímero en condiciones de oxidación desarrolla cargas positivas o al ser sobreoxidado (So) genera grupos ionizables negativos, los cuales pueden ser utilizados en una membrana de intercambio iónico para expresar diferentes propiedades de transporte iónico. En este trabajo presentamos los resultados de modificar voltamperometricamente, en medios ácidos de diferente naturaleza química, una membrana de intercambio catiónico comercial con un depósito de polipirrol, así como la caracterización de su selectividad iónica a través del número de transporte del contraión en soluciones de LiCl.

INTRODUCCIÓN

El creciente aumento en la población a nivel mundial conlleva, entre otras cosas, a una demanda mayor de energía eléctrica, la que en las circunstancias actuales parecería no ser satisfecha, a causa de la sobreexplotación de las reservas de combustibles fósiles y el consiguiente agotamiento de estas. Una opción que se está siguiendo es el de implementar las versiones modernas de las celdas galvánicas. Entre estas, las celdas a base de litio han mostrado su efectividad en virtud a las características particulares de este metal, como los son su relativa abundancia en la corteza de la tierra, al ocupar el lugar 33, o que dos de sus formas químicas, Li^+/Li, posean el potencial estándar más negativo de -3.04 V/ESH (Lucas, 2021).
No obstante, a esto, la implementación de este tipo de celdas implica un correspondiente suministro de este material, en sus diferentes formas químicas, para que este medio de producción de energía sea un medio eficiente y de fácil acceso. Por tanto, la producción de litio será un factor clave en los tiempos por venir, para la producción de energía que demanda la sociedad. Entre los métodos que se tienen para producir este metal, dado que no existe naturalmente en su forma metálica, debido a su alta reactividad, se encuentra la extracción por lixiviación de rocas magmáticas, graníticas o también de arcillas (por ejemplo, de espodumena, en el caso de México) o por medio de la concentración de salmueras naturales ricas en sales de litio, sodio o potasio, localizadas bajo el lecho de salares. Se puede decir que en esencia el litio se debe encontrar en las dos formas químicas señaladas anteriormente que son su forma iónica y en su forma metálica. En el caso de la obtención de litio metálico es de resaltar que se lleva a cabo únicamente por vía electroquímica a partir de una solución concentrada en iones litio de alta pureza. Así, se puede señalar que la obtención de litio, en sus dos formas químicas, reposa en contar con una solución de litio iónico. De acuerdo con los métodos conocidos para la obtención de este metal existe una etapa de concentración de ion litio, en presencia de iones Mg^{2+}, en la que hasta ahora se ha utilizado a la osmosis o la evaporación. En

cuanto a este proceso de concentración existe poca información disponible en la que se empleen membranas de intercambio ionio (MII) por lo que explorar su aplicación despierta un interés fundamental [Xiong, 2022; Baudino, 2022].
Estos materiales MII poseen diferentes propiedades entre las cuales sobresale su selectividad, la cual se define como la aptitud a discriminar el paso a través de ella de solo ciertas especies que cuenten con características específicas de tamaño y carga. Así, para que los procesos asistidos con membranas de intercambio iónico sean una vía factible de concentración de soluciones de litio, deben de poseer una selectividad importante hacia iones monovalentes.
Según diferentes autores (Vázquez-Rodríguez, 2017) la selectividad de una membrana puede exaltarse si se utilizan depósitos de polímeros conductores electrónicos (PCE), dadas sus excelentes propiedades electroquímicas. De manera particular, el polipirrol (PPi) posee diferentes propiedades que lo convierten en un candidato idóneo para modificar la selectividad de las MII (Kozmai, 2023). Por ejemplo, este polímero en condiciones de oxidación desarrolla cargas positivas o al ser sobreoxidado (So) genera grupos ionizables negativos, los cuales pueden ser utilizados en una membrana de intercambio iónico para expresar diferentes propiedades de transporte iónico. Por tanto, en este trabajo presentamos los resultados de modificar voltamperometricamente, en medios ácidos de diferente naturaleza química, una membrana de intercambio catiónico comercial con un depósito de polipirrol sin sobreoxidación, así como la caracterización de su selectividad iónica a través del número de transporte del contraión en soluciones de LiCl.

MATERIALES Y MÉTODOS

Membrana de estudio

La membrana de estudio seleccionada fue proporcionada por ASTOM Co., con denominación CMX. Esta membrana es catalogada como homogénea y posee como cargas fijas a los grupos SO_3^-. Las muestras de membrana fueron cortes circulares de 1.5 cm de diámetro.

Polimerización

Para la modificación de las muestras de membrana se utilizó un soporte (electrodo de trabajo) de pasta de carbono, sobre el cual se adhirió la muestra de membrana, cuya composición fue de 60 % en masa de polvo de grafito (< 50 µm, Merck) y 40 % aceite nujol (marca Sigma-Aldrich). Un alambre de platino y una celda Ag/AgCl fueron utilizados como contraelectrodo y electrodo referencia, respectivamente. El electrodo con la muestra de membrana se sumergió en una solución ácida según correspondiera. Esta solución de trabajo fue preparada con pirrol, previamente destilado al vacío, con concentración 0.1 M en 1 M de HCl, HNO_3, $HClO_4$ o H_2SO_4 (Fermont) según el caso. El agua desionizada utilizada para preparar todas las soluciones se obtuvo de un sistema Millipore con resistividad de 18 MΩ cm.
El barrido de potencial se realizó, a temperatura ambiente, entre 0.690 y -0.300 V a 50 mV/s, durante 50 ciclos para todos los medios ácidos utilizados. La implementación de la técnica de voltamperometría cíclica fue llevada a cabo con un potensiostáto/galvanostáto Princeton Applied Research 273A.

Obtención del número de transporte

El número de transporte del ion litio (contraión) utilizando las diferentes muestras de membrana modificadas (t_{ct}^{m}) fue obtenido mediante el método de la FEM (Cha, 2021), el cual consiste en que la muestra de membrana de estudio separa a dos soluciones electrolíticas de actividad diferente (con $a_1 > a_2$), preparadas con LiCl grado reactivo (marca Fermont) para tener una concentración de 1 M y 0.1 M, y medir la FEM desarrollada. El número de transporte del contraión se calcula mediante la formula

$$E_m = (2t_{ct}^m - 1)\frac{RT}{z_{ct}F}\ln\frac{a_1}{a_2}$$

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Caracterización voltamperométrica de los depósitos de polipirrol presentes en la membrana de estudio obtenidos en diferentes medios ácidos.
Una vez modificadas las muestras de membrana de estudio en los diferentes medios ácidos se obtuvieron las respuestas voltamperométricas de los depósitos formados, Fig. 1**(a)**.

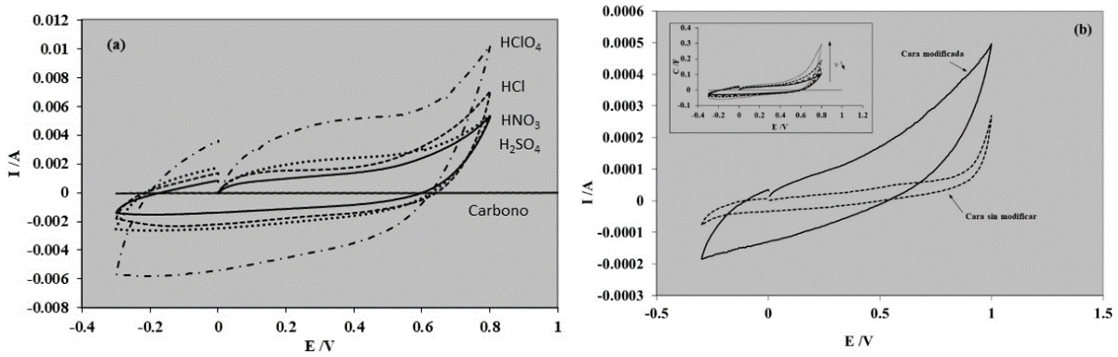


Fig. 1. (a) Respuestas voltamperométricas (CV) de los depósitos de pirrol obtenidos en diferentes medios ácidos y del electrodo (Carbono), utilizando electrolito LiCl 1 M y 50 mV s^{-1}. **(b)** Voltamperogramas de ambas caras de la muestra de membrana de estudio (electrosintetizadas con H_2SO_4) obtenidas en LiCl 1 M y 50 mV s^{-1}. Inserto: curvas de capacitancia (C) *vs* E, para la membrana modificada en ácido sulfúrico.

Un primer aspecto que resaltar es que las respuestas CV (Fig. 1a) no presentan picos de corriente característicos de procesos faradaicos del polímero formado. Estas respuestas se caracterizan por tener una forma de rectángulos deformados en las puntas. De acuerdo con diversos reportes este comportamiento de los CV es propio de un sistema altamente capacitivo en un amplio intervalo de potencial (ver curvas C vs E del Inserto). Según esto, la naturaleza porosa de la estructura del depósito de polipirrol mejora el comportamiento capacitivo del material (Hamidouche, 2021). Además, la intensidad de la corriente de la respuesta voltamperométrica obtenida con el $HClO_4$ es mayor que con los otros ácidos, lo que implica una deposición más efectiva de polipirrol en la membrana.
Cabe señalar que, durante la modificación de la muestra de membrana, el depósito de polipirrol se localizó del lado en que se encontraba adherida a la pasta de carbono (Fig. 1b, cara modificada). Este tipo de resultado ya se había obtenido con otros sistemas MII/PCE (Montes-Rojas, 2017), en virtud a que el polímero inicia su formación en las secciones no bloqueadas, por la membrana adherida, de pasta de carbono. De tal manera que la cantidad de polímero crece de ahí hacia la solución, entrelazándose en los microcanales de la de la muestra de membrana en contacto con la pasta. Dado que el número de ciclos de barrido de potencial no es demasiado elevado, el polímero formado no alcanza la cara de la muestra en contacto con la solución, ya que no es detectado en el voltamperograma (Fig. 1b, cara sin modificar).

Caracterización del número de transporte de las muestras de membrana comercial modificadas

Los números de transporte obtenidos para el ion litio (contraión) con las diferentes muestras de membrana modificadas se presentan en la Tabla1, junto con el radio iónico del anión del medio de síntesis y su número de hidratación (Marcus, 1991).

Tabla 1. Número de transporte del ion litio obtenido con una combinación de soluciones 1.0-0.1 M de LiCl a 25 K, utilizando las diferentes muestras de membrana modificadas con los diferentes medios ácidos.

Medio de síntesis	CMX	H_2SO_4	$HClO_4$	HCl	HNO_3	Li^+
t(Li^+)	0.921	0.868	0.803	0.812	0.813	
r(anión) /nm	-	0.230	0.250	0.181	0.179	0.069
n		3.1	1.4	2.0	2.0	5.2

Nota. r, radio iónico y n, es el número de hidratación (Marcus,1991).

De acuerdo con estos datos se tiene que todas las muestras de membrana modificadas presentan valores inferiores del número de transporte del contraión utilizando la membrana sin modificar, lo que puede indicar que el depósito de polipirrol en la membrana bloquea grupos fijos disminuyendo así su capacidad selectiva. En cuanto a los números de transporte del contraión utilizando las muestras de membrana modificadas, parecen tener relación con el tamaño del anión del ácido utilizado en la electrosíntesis del polipirrol. Esto es congruente con lo planteado en otros trabajos de los autores, en virtud a que el medio de preparación del polímero imprime su huella a través del anión del medio, ya que durante la polimerización voltamperometrica el anión ingresa al polímero en crecimiento y por tanto influye en el diámetro de los canales en el material. En efecto, un anión grande genera canales amplios en el polímero y un anión pequeño genera canales angostos. De acuerdo con este razonamiento, el ion litio (contraión) transita más fácilmente en un depósito con canales amplios, en tanto que se le dificulta este tránsito en un material con canales angostos. En congruencia con este razonamiento, se tiene que la membrana modificada con H_2SO_4 (anión de tamaño 0.23 nm) presenta el mayor numero de transporte y por tanto, la selectividad de esta membrana se aproxima a la de la membrana sin modificar. Por el contrario, las membranas modificadas con HCl o HNO_3 (aniones de tamaño 0.18 nm) presentan números de transporte más bajos que la membrana sin modificar y por tanto poseen menor selectividad.

El caso de la muestra de membrana modificada en acido perclórico parece no cumplir con este comportamiento ya que su anión es el más grande de todos los otros medios ácidos utilizados, pero no se refleja en el valor de número de transporte (0.803). Sin embargo, se debe considerar que esto parece deberse a la cantidad de material depositado. Como se indicó en el análisis de la Fig. 1, el depósito formado en $HClO_4$ presenta la intensidad de corriente más grande en los voltamperogramas, lo que indica que la cantidad de material polimérico formado es mayor. Esto podría implicar que la estructura del polímero presente un grado de entrecruce más importante, en virtud a un depósito más grueso, y por ende a presentar canales más angostos. De acuerdo con esto el ion litio tendría mayor dificultad en transitar por la membrana y en consecuencia presentar una menor selectividad (número de transporte 0.803). Por supuesto esta suposición deberá confirmarse o rechazarse con estudios adicionales como la determinación de la resistividad iónica de la membrana y el flujo de vapor de agua.

CONCLUSIONES

La selectividad de muestras de membrana de intercambio catiónico comercial modificadas con polipirrol en diferentes medios acido sigue un orden según el anión del medio

$$SO_4^{-2} > NO_3^- \approx Cl^- \geq ClO_4^-$$

Este comportamiento está íntimamente relacionado con el tamaño del anión del ácido utilizado y la cantidad de material en la membrana.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baudino L., Santos C., Pirri C. F., La Mantia F. and Lamberti A. (2022). Recent Advances in the Lithium Recovery from Water Resources: From Passive to Electrochemical Methods. Adv. Sci., 9, 2201380.

2. Cha J.-E., Seo M. H., Choi Y.-W., Kim W. B. (2021). A practical approach to measuring the ion-transport number of cation-exchange membranes: Effects of junction potential and analyte concentration. J. Membr. Sci., 635, 119471.
3. Hamidouche F., Ghebache Z., Boudieb N., Sanad M. M. S. & Djelali N.-E. (2021). Enhancing the Supercapacitive and Conductivity Properties of Polypyrrole via In-situ Polymerization with HY Zeolite Nanoparticles. Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials, 31, 704.
4. Kozmai A., Porozhnyy M., Ruleva V., Gorobchenko A., N Pismenskaya. and Nikonenko. V. (2023). Is It Possible to Prepare a "Super" Anion-Exchange Membrane by a Polypyrrole-Based Modification? Membranes, 13, 103. https://doi.org/10.3390/membranes13010103.
5. Lucas I. T., Gajan A. (2021). Le stockage de l'énergie électrochimique en technologie Lithium-ion. CultureSciences-Chimie.
6. Marcus Y. (1991). Thermodynamics of solvation of ions part 5. Gibbs free energy of hydration at 298.15 K, J. Chem. Soc. Faraday Trans., 87(18), 2995.
7. Montes-Rojas, A., Rentería J. A. Q., Chávez, N. B. J., Avila-Rodríguez J. G. and Yañez Soto B. (2017). Influence of anion hydration status on selective properties of a comercial anion exchange membrane electrochemically impregnated with polyaniline deposits. RSC Adv., 7, 2520.
8. Vázquez-Rodríguez G., Torres-Rodríguez L. M., Montes-Rojas A. (2017). Synthesis and characterization of commercial cation exchange membranes modified electrochemically by polypyrrole: Effect of synthesis conditions on the transport properties. Desalination, 416, 94.
9. Xiong Y., Zhou J., Lu P., Yin J., Wang Y. and Fan Z., (2022). Electrochemical lithium extraction from aqueous sources. Matter., 5, 1760–1791.

CISQM-ELEQ-PO05

Estudio termoelectroquímico y teórico de los efectos conformacionales del puente de hidrógeno durante la formación de radicales iónicos a partir de nitrocompuestos y quinonas

Georgina María Elena Armendáriz Vidales, Yaritza Enríquez Izazaga, Carlos Eduardo Frontana Vázquez*
Subdirección de Investigación en Salud, Centro de Investigación y Desarrollo Tecnológico en Electroquímica, Parque Tecnológico Querétaro S/N, Sanfandila, Pedro Escobedo, Querétaro.
garmendariz@cideteq.mx

RESUMEN

En este trabajo se estudió el efecto conformacional de puentes de hidrógeno intramoleculares (PHI) durante procesos de transferencia electrónica en derivados de alcoholes nitrobencílicos e hidroxiquinonas. A través de termoelectroquímica, se estudiaron aspectos termodinámicos asociados a la formación de PHI durante la generación de sus correspondientes radicales iónicos. Luego, se asociaron estas respuestas con cálculos de estructura electrónica en donde se hizo énfasis en las conformaciones. Dicho análisis comprendió la formación del PHI tanto en sus formas neutra y radical anion, a partir de los cuales se establecieron correlaciones entre parámetros termodinámicos obtenidos experimentalmente con sus respectivas afinidades electrónicas. Un mejor entendimiento de los efectos del PHI ofrece información relevante para el diseño y desarrollo de compuestos para aplicaciones químicas y bioquímicas.

REFERENCIAS

1. Abreu, F. C. de, Ferraz, P. A. de L., & Goulart, M. O. F. (2002). Some Applications of Electrochemistry in Biomedical Chemistry. Emphasis on the Correlation of Electrochemical and Bioactive Properties. Journal of the Brazilian Chemical Society, 13(1), 19–35. https://doi.org/10.1590/S0103-50532002000100004.
2. Armendariz-Vidales, G., Enriquez-Izazaga, Y., Rodriguez-Nuñez, J. A., & Frontana, C. (2023). Intramolecular hydrogen bonding effect on the electron transfer thermodynamics of a series of o-nitrobenzyl alcohol derivatives. The Journal of Organic Chemistry, Accepted.
3. Armendáriz-Vidales, G., Martínez-González, E., Cuevas-Fernández, H. J., Fernández-Campos, D. O., Burgos-Castillo, R. C., & Frontana, C. (2013). The stabilizing role of intramolecular hydrogen bonding in disubstituted hydroxy-quinones. Electrochimica Acta, 110, 628–633. https://doi.org/10.1016/j.electacta.2013.05.123.
4. Brillas, E., Farnia, G., Severin, M. G., & Vianello, E. (1988). Role of the carboxy proton in heterogeneous electron transfer to onitrobenzoic acid. Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2, 7, 1173–1178. https://doi.org/10.1039/P29880001173.
5. O'Brien, P. J. (1991). Molecular mechanisms of quinone cytotoxicity. Chemico-Biological Interactions, 80(1), 1–41. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0009-2797(91)90029-7.
6. Pedron, J., Boudot, C., Hutter, S., Bourgeade-Delmas, S., Stigliani, J. L., Sournia-Saquet, A., Moreau, A., Boutet-Robinet, E., Paloque, L., Mothes, E., Laget, M., Vendier, L., Pratviel, G., Wyllie, S., Fairlamb, A., Azas, N., Courtioux, B., Valentin, A., & Verhaeghe, P. (2018). Novel 8-nitroquinolin-2(1H)-ones as NTR-bioactivated antikinetoplastid molecules: Synthesis, electrochemical and SAR study. European Journal of Medicinal Chemistry, 155, 135–152. https://doi.org/10.1016/J.EJMECH.2018.06.001.
7. Silva, T. L., de Azevedo, M. de L. S. G., Ferreira, F. R., Santos, D. C., Amatore, C., & Goulart, M. O. F. (2020). Quinone-based molecular electrochemistry and their contributions to medicinal chemistry: A look at the present and future. Current Opinion in Electrochemistry, 24, 79–87. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.coelec.2020.06.011.
8. Svaan, M., Parker, V. D., Hove, R., Lindberg, B., Rosell, S., & Björkroth, U. (1982). Temperature Effects on Electrode Processes. III. Electronic and Steric Effects on the Entropy

of Formation of Nitrobenzene Anion Radicals. En Acta Chemica Scandinavica (Vol. 36b, pp. 357–363). https://doi.org/10.3891/acta.chem.scand.36b-0357.

9. Svaan, M., Parker, V. D., Parker, V. D., Krogsgaard-Larsen, P., & Örn, U. (1981). Temperature Effects on Electrode Processes. I. The Entropy of the Reversible Oxidation and Reduction of Alternant Aromatic Hydrocarbons. En Acta Chemica Scandinavica (Vol. 35b, pp. 559–565). https://doi.org/10.3891/acta.chem.scand.35b-0559.
10. Verma, R. P. (2008). Anti-Cancer Activities of 1,4-Naphthoquinones: A QSAR Study. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry, 6(5), 489–499. https://doi.org/10.2174/187152006778226512.

CISQM-ELEQ-PO06

Evaluación electroquímica de la cisteína como inhibidor de corrosión para el acero API 5L X70 inmerso en NaCl 3 % p/v

Aurea Carolina Rodríguez Hernández[1], Araceli Espinoza Vázquez[1*], Elsie Ramírez Domínguez[2], Alma Sánchez Eleuterio[2], Ricardo Orozco Cruz[1], Ricardo Galván Martínez[1], Guillermo E. Negrón Silva[2]

[1]Unidad Anticorrosión, Instituto de Ingeniería, Universidad Veracruzana, Boca del Río, 94292, Veracruz, México.

[2]Departamento de Ciencias Básicas, Universidad Autónoma Metropolitana, Av. San Pablo No. 180, Azcapotzalco, Ciudad de México 02200, México

aurea98.cr@gmail.com; araespinoza@uv.mx

RESUMEN

El inhibidor orgánico cisteína se evaluó en condiciones estáticas para acero API 5L X70 inmerso en NaCl 3 % (p/v), para lo cual se determinó qué efecto tiene sobre la protección anticorrosiva. Para ello, se realizaron evaluaciones electroquímicas midiendo potencial de circuito abierto (OCP), Espectroscopía de Impedancia Electroquímica (EIS) y Curvas de Polarización (CP), obteniendo la mejor eficiencia del 95.6 % en condiciones estáticas a 10 ppm. A esta concentración se monitoreo mediante cinética de inhibición durante un período de 552 horas, alcanzando una eficiencia de inhibición aceptable del 88.7%. Los resultados mostraron que el tipo de adsorción de la cisteína al acero API 5L X70 en NaCl 3 % (p/v) de acuerdo a la isoterma de Langmuir se lleva a cabo un proceso combinado de quimisorción y fisisorción sobre la superficie metálica. Finalmente, se utilizó el Microscopio Electrónico de Barrido (MEB), mostrando una gran disminución en los sistemas del objetivo con productos de corrosión como consecuencia del deterioro causado por el medio corrosivo y la presencia de inhibidores.

Palabras clave: Cisteína; EIS; tiempos de inmersión.

INTRODUCCIÓN

El acero API 5L X70 se usa comúnmente para la construcción de tuberías de combustible de larga distancia que transportan productos como diésel, gasolina, nafta, petróleo y etanol. El tipo de producto a transportar es un factor importante en la evaluación de fallas en el material inducido por el ambiente, especialmente en uniones soldadas, donde las grietas se originan mayoritariamente en los puntos de alta concentración de esfuerzos (Giorgetti et al., 2019).

Por otro lado, la accesibilidad económica, los riesgos ecológicos para la salud, la concentración, la temperatura, la naturaleza del ácido, la disponibilidad de sustancias químicas orgánicas e inorgánicas disueltas, incluso en cantidades mínimas, y, obviamente, el tipo de metales a proteger, juegan un papel en la determinación de la inhibición adecuada. Las técnicas efectivas de prevención de la corrosión de metales utilizadas en las industrias incluyen la selección de materiales y la protección catódica, entre otras. Sin embargo, estas tecnologías son muy costosas, lo que no tiene sentido en las industrias. En cuanto a las soluciones corrosivas, el uso de inhibidores orgánicos naturales y sintéticos es la técnica más eficiente para controlar o impedir los riesgos de corrosión debido a sus beneficios económicos y excelente desempeño. Los inhibidores de corrosión son uno de los métodos más prometedores para superar la corrosión. El uso de inhibidores de corrosión ecológicos aumenta día a día. Debido a la creciente conciencia ambiental y los efectos adversos de algunos productos químicos, las actividades de investigación en los últimos tiempos están orientadas hacia el desarrollo de inhibidores de corrosión baratos y ambientalmente aceptables.

En general, se desconoce el mecanismo subyacente de los inhibidores orgánicos de la corrosión; se supone ampliamente que reducen las tasas de corrosión al adsorberse en la interfaz metal/solución y bloquean los sitios activos al desplazar las moléculas de agua y producir una película de barrera densa en la superficie del metal. La estructura y la carga superficial del acero, la forma de las

condiciones corrosivas, la estructura del inhibidor y la naturaleza de su interfaz con la superficie del metal influyen en el mecanismo de adsorción (Alamiery, 2021).
La novedad del presente estudio es realizar pruebas con cisteína (Fig. 1) como inhibidor, las cuales se probarán en medio salino, y en un medio que simula un entorno marino como es una solución de cloruro de sodio de 3 % en peso/volumen, mediante las técnicas electroquímicas de curvas de polarización y espectroscopia de impedancia electroquímica (EIS), para evaluar su eficiencia de inhibición en aceros de tubería API 5L X70.

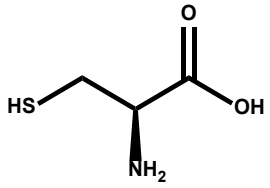


Fig. 1. Estructura química de la cisteína.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se utilizó una celda electroquímica con un sistema de tres electrodos para todas las pruebas:

- Un electrodo de trabajo (muestra de acero API 5L X70), un electrodo de referencia Plata-Cloruro de Plata, un electrodo auxiliar o contraelectrodo (barra de grafito).

En 40 ml de solución de NaCl 3% como medio electrolítico. Añadiendo con una jeringa para insulina de 1 ml la cantidad de inhibidor a una concentración de 0.01M y a partir de ahí se realizan diluciones a la concentración deseada. Las mediciones electroquímicas se realizaron por duplicado con un Potenciostato-Galvanostato Gamry Interface 1000 E. La secuencia de técnicas electroquímicas de corrosión utilizadas en las mediciones para condiciones estáticas fue: medición de potencial a circuito abierto (OCP), impedancia electroquímica (EIS) y finalmente curvas de polarización (CP). La medición del potencial a circuito abierto se realizó contra un electrodo de plata/cloruro de plata en un equipo Gamry durante 30 minutos. En la prueba de espectroscopia de impedancia electroquímica la amplitud de señal fue de 10 mV y el intervalo de frecuencias de 10kHz a 10mHz, y tomando 10 puntos/década empleando el Potenciostato- Galvanostato Gamry Interface 1000 E, se usó un electrodo de referencia de plata/cloruro de plata y un contraelectrodo de grafito.

DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

El primer paso realizado en la evaluación electroquímica fue la medición del Ecorr, es uno de los parámetros electroquímicos más sencillos de obtener, el cual contribuye como parámetro predictivo para conocer la estabilidad del sistema, esto a través de su desplazamiento en función del tiempo hacia regiones anódicas o catódicas. La Fig. 2 muestra la variación del Ecorr con respecto al tiempo de exposición de la muestra de acero API 5L X70 en cloruro de sodio al 3% con inhibidor de corrosión cisteína en condiciones estáticas. Se puede observar que el potencial se estabiliza después de 1300 segundos para las diversas concentraciones, donde el valor más electropositivo se presenta a 10 ppm. El comportamiento presentado en la Fig. indica que las reacciones de oxidación y reducción del proceso de corrosión del acero se ven afectados por el aumento de la concentración del inhibidor (Edison, T, 2018).

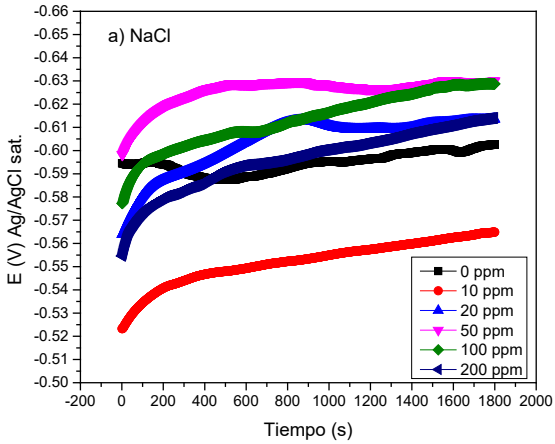


Fig. 2. Variación del potencial a circuito abierto con diferentes concentraciones de inhibidor de corrosión
del acero API 5L X70 inmerso en NaCl al 3% bajo condiciones estáticas.

Evaluación mediante espectroscopia de impedancia electroquímica (EIS) de la cisteína como inhibidor de corrosión en condiciones estáticas

Para comprender el efecto del inhibidor cisteína en la interfaz metal-solución de NaCl al 3 % (p/v), las mediciones de EIS se realizaron a temperatura ambiente y fueron obtenidas a partir del potencial de corrosión. Los diagramas de Nyquist se muestran en la Fig. 3. Como se puede observar el diámetro de los semicírculos en la Fig. 3**(b)** es mayor para las muestras con inhibidor que para el blanco (sin inhibidor) mostrado en la Fig. 3**(a)**. En la Fig. 3**(b)** se observa que el valor de Zreal (Z´) aumenta al disminuir la concentración, siendo el mejor comportamiento del inhibidor a 10 ppm, alcanzando un valor aproximado de 1200 ohm cm^2, lo cual se puede atribuir a que este compuesto se adsorbe con mayor facilidad en este valor de concentración. Los diagramas de Nyquist muestran semicírculos que están alargados proponiendo una constante de tiempo relacionada a la resistencia de transferencia de carga para el sistema que no tiene inhibidor y dos constantes de tiempo para cuando hay la presencia de la cisteína (Chauhan, D. S, 2021).

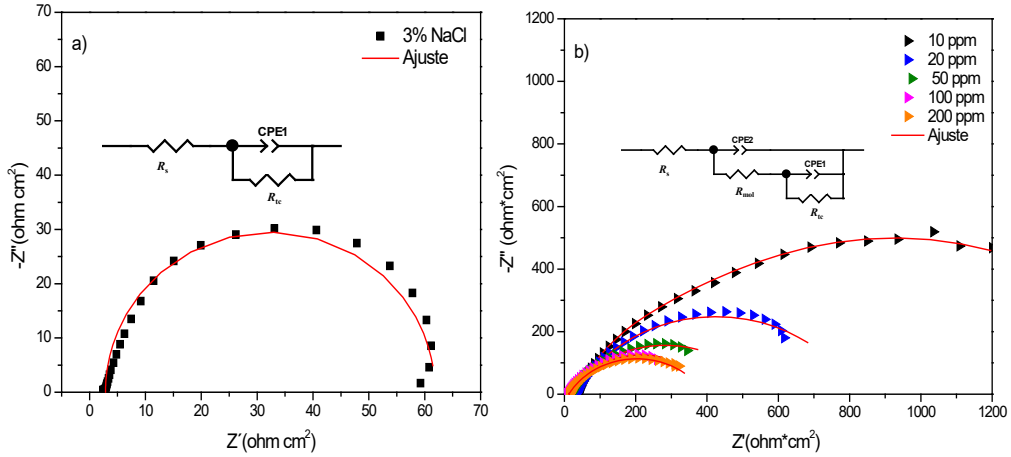


Fig. 3. Diagramas de Nyquist para el sistema API 5L X70/ NaCl 3 % en blanco **(a)** y a diferentes valores de concentración del inhibidor cisteína (b) en condiciones estáticas.

Para corroborar los datos experimentales de los diagramas de Nyquist se ajustaron con el uso de circuitos eléctricos equivalentes, estos están conformados de elementos eléctricos tales como resistencias, inductores o capacitancias, los cuales se ajustan a los datos obtenidos. Para realizar lo

anterior, se utilizó la herramienta Zsim y el circuito se muestra en el diagrama de Nyquist donde: Rs= resistencia de la solución, Rtc= resistencia a la transferencia de carga, Q=elemento de fase constante.

La tabla 1 muestra los parámetros electroquímicos del inhibidor en condiciones estáticas para el medio salino. Los datos indican que el aumento de Rtc en la concentración de 10 ppm se asocia con una disminución de la capacitancia de doble capa electroquímica (Cdl). Esta disminución de los valores de C_{dl} es provocada por la adsorción del inhibidor indicando que el área de la superficie expuesta al medio corrosivo disminuye. Por otro lado, una disminución en C_{dl}, que puede resultar de una disminución en la constante dieléctrica local y/o un aumento en el espesor de la doble capa eléctrica, lo que sugiere que el inhibidor actúa por adsorción en la interfase metal-solución y la formación de una capa protectora en la superficie del electrodo (Santiago Cárdenas, 2022). Por otra parte, tomando como referencia los parámetros electroquímicos mostrados en la tabla 4, se puede observar que a condiciones estáticas la mayor eficiencia de inhibición (95.6 %) correspondió a la concentración de 10 ppm con un valor del semicírculo de ~ 1200 ohms cm^2.

Tabla 1. Parámetros electroquímicos obtenidos de los diagramas de Nyquist para el acero API 5L X70 inmerso en NaCl 3% (p/v) con inhibidor cisteína y sin inhibidor bajo condiciones estáticas

C (ppm)	R_s (Ω cm^2)	n	R_{tc} (Ω cm^2)	R_{mol} (Ω cm^2)	R_{total} (Ω cm^2)	Eficiencia (%)
0	5.4	0.8	67.3	------	67.3	------
10	34.5	0.9	1543	155.8	1698.8	95.6
20	30.6	0.7	789.4	29.7	789.4	91.5
50	15.7	0.8	533.7	------	533.7	87.4
100	9.4	0.7	520.5	24.6	545.0	87.1
200	38.1	0.7	724.4	54.4	729.8	90.7

El modelo más común para describir este proceso es la isoterma de Langmuir. Varios autores mencionan que los valores de ΔGºads alrededor de -40 KJ mol^{-1} o más negativos son consistentes con el intercambio de carga entre el metal y el compuesto orgánico, por lo que la reacción se define como quimisorción, mientras que los valores de ΔGºads inferiores a -20 KJ mol^{-1} producen sólo una interacción electrostática (fisisorción) (Espinoza-Vázquez et al., 2019). De acuerdo al cálculo de la energía de adsorción de Gibbs se obtuvo -26.8 kJ/mol, que demuestra que la cisteína lleva a cabo un proceso de quimisorción y fisisorción en la superficie metálica.

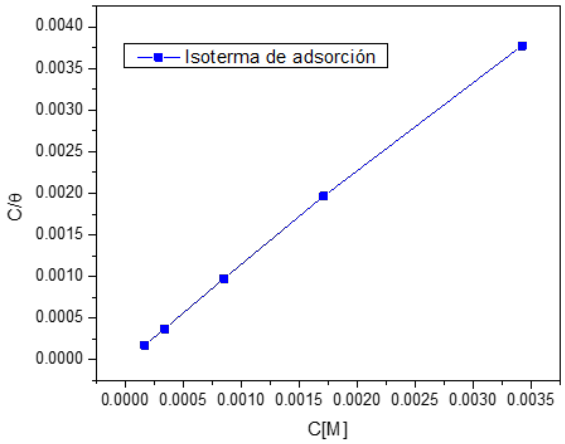


Fig. 4. Isoterma de adsorción de acuerdo con el modelo Langmuir de Cisteína como inhibidor de corrosión sobre el acero API 5L X70 inmerso en NaCl 3 % (p/v) en condiciones estáticas.

En la Fig. 5**(a)**, el acero inmerso en NaCl al 3 % (sin inhibidor) y en la Fig. 5**(b)** se observa el acero inmerso en NaCl en presencia de cisteína (10 ppm) con su análisis químico. En la Fig. 5**(a)** presenta varios productos de corrosión como resultado del deterioro ocasionado por el medio corrosivo.

Mediante su análisis químico se observó que las especies corrosivas como oxígeno y sodio (del medio electrolítico) están presentes (Fig. 5**(c)**). Por otro lado, en presencia del inhibidor (Fig. 5**(b)**), los productos de corrosión se observan en una parte de la superficie metálica como resultado de la adsorción del inhibidor formando una película protectora. Así mismo, se puede apreciar una disminución significativa de cloruro en el análisis químico de la Fig. 5**(d)**. Lo anterior es atribuido a la presencia del inhibidor de corrosión cisteína.

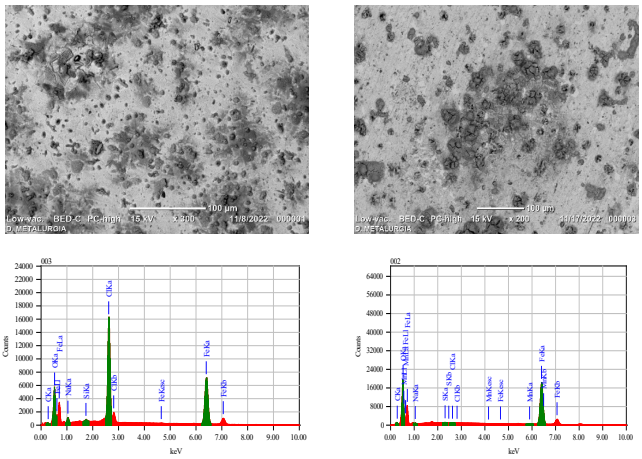


Fig. 5. Micrografía y análisis químico de la superficie del acero API 5L X70 **(a)** en el medio corrosivo y **(b)** con presencia del inhibidor.

CONCLUSIONES

Se pudo investigar el comportamiento que tiene la cisteína como inhibidor de la corrosión en el acero API 5L X70, utilizando diferentes técnicas electroquímicas y cálculos teóricos con el fin de analizar su eficiencia en medio corrosivo en condiciones estáticas, obteniéndose las siguientes conclusiones:

De acuerdo con la hipótesis planteada, se pudo demostrar que, en condiciones estáticas, la cisteína mostró la mayor eficiencia de inhibición alcanzando un 95.6% a 10 ppm, por lo que se puede decir que, en estas condiciones, el inhibidor realiza un buen desempeño para la protección del acero API 5L X70 en medio salino.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alamiery, A. (2021). Corrosion inhibition effect of 2-N-phenylamino-5-(3-phenyl-3-oxo-1-propyl)-1,3,4-oxadiazole on mild steel in 1 M hydrochloric acid medium: Insight from gravimetric and DFT investigations. *Materials Science for Energy Technologies*, *4*, 398–406. https://doi.org/10.1016/j.mset.2021.09.002.
2. Chauhan, D. S., Quraishi, M. A., Srivastava, V., Haque, J., & ibrahimi, B. el. (2021). Virgin and chemically functionalized amino acids as green corrosion inhibitors: Influence of molecular structure through experimental and in silico studies. *Journal of Molecular Structure*, *1226*. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129259.
3. Edison, T. N. J. I., Atchudan, R., Pugazhendhi, A., Lee, Y. R., & Sethuraman, M. G. (2018). Corrosion inhibition performance of spermidine on mild steel in acid media. *Journal of Molecular Liquids*, *264*, 483–489. https://doi.org/10.1016/j.molliq.2018.05.087.
4. Giorgetti, V., Santos, E. A., Marcomini, J. B., & Sordi, V. L. (2019). Stress corrosion cracking and fatigue crack growth of an API 5L X70 welded joint in an ethanol environment. International Journal of Pressure Vessels and Piping, 169, 223–229. https://doi.org/10.1016/j.ijpvp.2019.01.006.
5. Santiago Cárdenas, L. J. (2022). Evaluación electroquímica de TrasarTrac102 como inhibidor de la corrosión en el acero API 5L X65 y su estudio teórico. Universidad Veracruzana.

SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO, A.C.
"La química nos une"

UASLP
Universidad Autónoma de San Luis Potosí

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

CONAHCYT
CONSEJO NACIONAL DE HUMANIDADES CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS

Congreso Internacional de la
Sociedad Química de México 2023
Del 2 al 6 de octubre del 2023
"La Química: de México para el Mundo"

FISQ
Fisicoquímica

CENTENARIO DE LA AUTONOMÍA 2023

www.sqm.org.mx | congresos@sqm.org.mx

"La química nos une"

145 ANIVERSARIO
FACULTAD DE
CIENCIAS QUÍMICAS

CISQM-FISQ-CP01

Evaluación catalítica de cúmulos bimetálicos Cu-Ag soportadas en TiO_2 en la oxidación de disoluciones de azul de timol

Carlos Montaño Osorio, Adolfo Eduardo Obaya Valdivía*, Yolanda Marina Vargas Rodríguez
Universidad Nacional Autónoma de México. FES Cuautitlán. Av, Primero de mayo s/n, Cuautitlán Izcalli, 54740, Edo. Méx.
camo.osorio10@gmail.com; obaya@unam.mx

RESUMEN

Se realiza la síntesis se nanopartículas monometálicas de plata y cobre al tres por ciento en masa soportadas sobre dióxido de titanio por el método de depósito precipitación. El análisis elemental por espectroscopia EDS arroja que el método de síntesis es eficiente. Se evalúa su actividad catalítica en la reacción heterogénea de descomposición de disoluciones acuosas de azul de timol, las cuales presentan una baja actividad. Se sintetizan nanopartículas bimetálicas plata-cobre soportadas sobre dióxido de titanio manteniendo constante el porcentaje en masa de plata y variando el porcentaje de cobre, se observa un efecto sinérgico el cual aumenta la actividad catalítica proporcionando prácticamente un cien por ciento de reacción, asimismo, dicho efecto también se observa ya que los materiales adquieren una mayor estabilidad ya estos pueden utilizarse en ciclos consecutivos de reacción sin disminuir su actividad. La sinergia de los cúmulos bimetálicos se atribuye a que el tamaño de partícula aumenta en los materiales bimetálicos en contraste con los monometálicos lo cual se observa por espectroscopía SEM.

INTRODUCCIÓN

Desde el siglo pasado se ha presentado el desarrollo de la nanoescala, siendo esencial en diversas áreas como la farmacéutica, petroquímica, catalítica, entre otras. Término como nanociencia y nanotecnología han representado en los últimos años uno de los más importantes logros científicos. Aunque el uso y estudio de materiales nanoestructurados no es realmente tan reciente, ya que el hombre lo usaba desde hace mucho tiempo sin saber realmente con que trabajaba ya que, para ese entonces, no existían avances tecnológicos para la detección de nanoestructuras y sus propiedades. La investigación en materiales de escala nanométrica ha adquirido una gran importancia debido a sus propiedades u actividad catalítica (Sosa, Urbina y Martínez, 2011).

Las nanopartículas de metales de transición son agregados metálicos insaturados que contienen desde pocas decenas hasta cientos de átomos de un metal, estabilizados por ligandos, surfactantes, polímeros, que además de estabilizarlas protegen su superficie. Su tamaño varía desde uno hasta cientos de nanómetros, pero las que presentan mejor actividad catalítica son aquellas que tienen un tamaño de pocos nanómetros (Astruc, 2008)

Hoy en día las nanopartículas bimetálicas, aquellas compuestas por dos diferentes elementos metálicos, atraen más la atención que las monoatómicas ya que su desempeño catalítico y propiedades electrónicas, magnéticas son mejoradas comparado con la partícula monometálica (Aguilar-Tapia, Zanella, 2017)

Las estrategias de estabilización de nanopartículas pueden ser divididas en dos categorías: físicas y químicas. En el enfoque físico, las nanopartículas son separadas una de la otra por una barrera física de modo que no pueden tener contacto directo. Las herramientas más empleadas son: la estabilización por fuerzas electrostáticas, la estabilización esférica y la encapsulación en esferas porosas (estucturas *core-shell* y *yolk-shell*). En el enfoque químico se modifica la relación soporte/nanopartícula y/o se sintetizan materiales híbridos o aleaciones, especialmente nanopartículas bimetálicas (Evangelista, Acosta et al., 2015)

Durante la formación de nanopartículas bimetálicas, los metales pueden combinarse y generar una aleación, en este caso, la nueva superficie catalítica cuenta con diferentes características físicas y

químicas a las mostradas por los metales aislados, e incluso, gracias a su interacción, pueden presentar un efecto sinérgico. Del mismo modo puede ocurrir que uno de los metales quede cubierto por una capa fina del otro, dando lugar a estructuras del tipo core-shell, asimismo, es posible que las nanopartículas se depositen de forma independiente, como fases separadas.
La formación de partículas bimetálicas de oro puede brindar estabilidad térmica a la nanopartícula y la capacidad de generar especies de oxígeno activo (que el oro no posee por sí solo) si se utiliza un segundo material capaz de disociar O_2 (Sandoval, Louis, 2013). Dentro de los elementos que pueden ser adecuados para formar nanopartículas bimetálicas con plata, destacan: Pt, Au, Ir, Ru y Cu (Corro, Pal, Ayala et. al, 2013; Ma, Zhao, Pei et. al, 2017; Wu, Mashayekh, Kung, 2013).
Por lo anterior surge el objetivo del presente trabajo el cual es sintetizar nanopartículas bimetálicas Ag-Cu soportados sobre TiO_2 utilizando el método de depósito-precipitación sucesiva variando la carga de Cu y su evaluación en la reacción de descomposición del azul de timol mediante luz UV.

MATERIALES Y MÉTODOS

Síntesis de las nanopartículas: *Catalizadores monometálicos.* Colocar en el sistema de síntesis 2 g de TiO_2 seco con 0.0618 g de $AgNO_3$, añadir 75 mL de agua desionizada, añadir NaOH 0.1 M por goteo hasta elevar el pH de la disolución a 9.5 y dejar la reacción por 4 h a 65 °C. Centrifugar la suspensión a 8000 rpm por 7 minutos, resuspender en 100 mL de agua desionizada, repetir 3 veces más. Resupender en 100 mL en el sistema de síntesis y añadir 1 mL de hidrazina y dejar por una hora a 65 °C, centrifugar y secar a 100 °C (catalizador monometálico de Ag). Para el catalizador mometálico de Cu repetir el mismo proceso, pero se pesa 0.0266 g de Cu $(NO_3)_2$. *Catalizadores bimetálicos.* Para cada material añadir las siguientes cantidades de Cu $(NO_3)_2$ en el sistema de síntesis: 0.0133 g (catalizador BM01), 0.0266 g (catalizador BM02) y 0.0399 g (catalizador BM03). Añadir 1 g del catalizador monometálico de Ag y repetir la misma metodología que en lo descrito para su síntesis.
Evaluación catalítica: Pesar 700 mg de cada material y añadirlos en el sistema de reacción junto con 100 mL de una disolución de azul de timol 5 mg L^{-1} tamponada a pH=5. Se sumerge una lámpara de luz UV (longitud de onda 254nm e intensidad de 440 μW cm^{-2}), se enciende la lámpara y se da inicio la irradiación. La reacción se monitora por medidas espectrofotométricas, cada 10 minutos se apaga la lámpara y se extrae aproximadamente 3 mL de alícuota del sistema, se centrifuga a 5000 rpm por 5 minutos y al sobrenadante se le determina la absorbancia en un espectrofotómetro a 544 nm. Cada material se somete a la misma evaluación catalítica.
Estabilidad catalítica de las nanopartículas: Pesar 700 mg del material y colocarlos en el sistema de reacción. Añadir 100 mL de una disolución de azul de timol 5 mg L^{-1} ajustada a pH=5. Se sigue la metodología de la evaluación catalítica. Una vez terminado un ciclo de reacción se recupera y se somete a la misma reacción, este mismo se realiza cinco veces en total.

Caracterización de los materiales

Espectrofotometría UV-VIS

Se realizaron los espectros en un intervalo de 200 nm a 800 nm en un espectrofotómetro UV-VIS Perkin Elmer soft lambda 18 con esfera de integración para medir reflectancia difusa, a una velocidad de barrido de 180 nm min^{-1}, el espectro de referencia fue tomado de una muestra de teflón. *Espectroscopía EDS*: Se analizaron las muestras secas después del depósito de los metales en un SEM JEOL 5900 con sistema de microanálisis EDS marca Oxford ISIS. El análisis se realizó por áreas de 100 μm^2 y fueron analizadas diferentes zonas de una misma muestra, 15 zonas por muestra. *Microscopía Electrónica de Transmisión (TEM):* Los catalizadores fueron observados en el Microscopio Electrónico TEM JEOL 20 Fast Temcon detector de contraste Z.

RESULTADOS Y ANÁLISIS

Análisis elemental: Para conocer la cantidad de los metales depositados sobre los catalizadores se realizó la caracterización por análisis elemental para conocer qué proporción del total teórico se depositó, la cantidad teórica para los monometálicos de 3 % en masa del metal (Ag o Cu) y para los bimetálicos se mantuvo el 3 % en masa de Ag y se varió el porcentaje en masa del Cu al 1 %, 1.5 % y 3 %. En la Tabla 1 se comparan los valores teóricos con la cantidad real de plata y cobre depositados (± 5).

Tabla 1. Comparación del porcentaje de metal depositado teórico y real en los materiales Ag-Cu.

Descripción	Metal depositado/ %mm			
	Cu teórico	Cu experimental	Ag teórica	Ag experimental
Ag	0	0	3	3
Cu	3	3	0	0
Ag-Cu	1	0.9	3	2.8
Ag-Cu	1.5	1.3	3	2.8
Ag-Cu	3	2.7	3	2.7

Como se observa en la tabla 1, la cantidad de plata depositada fue muy cercana a los valores teóricos (3 %) ya sea en el catalizador mono metálico de Ag o en los materiales Ag-Cu, mientras que en caso del cobre la cantidad depositada fue del 87 % al 90 % del valor teórico, de tal manera que la técnica descrita para el depósito de los materiales es eficiente.
Pruebas catalíticas: Cada material se sometió a la reacción de la descomposición por fotocatálisis heterogénea del colorante azul de timol se determinó el porcentaje de reacción a distintos tiempos como se muestra en la Fig. 1.

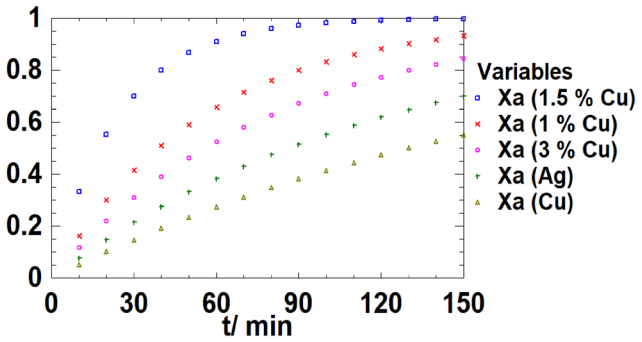


Fig.1. Perfil de conversión para la reacción como función del tiempo para los distintos catalizadores.

Como se observa en la Fig. 1 los catalizadores monometálicos presentan baja actividad catalítica, siendo el menos activo el catalizador de cobre, sin en cambio los bimetálicos presentan una mayor actividad siendo el más activo el que contiene 1.5 % en masa de cobre dando prácticamente una total conversión. La adición del cobre al catalizador de plata hace el material resultante tenga un efecto sinérgico y esto aumente su activad catalítica.

Estabilidad catalítica

La actividad catalítica no es sinónimo de estabilidad, ya que un material puede proporcionar altas conversiones en una reacción y para la misma reacción, pero llevada a cabo por segunda o tercera vez disminuir su activad por efecto de desactivación, envejecimiento o sinterización. Por ello los

materiales monometálicos y bimetálicos se sometieron a seis ciclos de reacción consecutivos para ver si podían sostener el 50 % de conversión como se muestra en la Fig. 2.

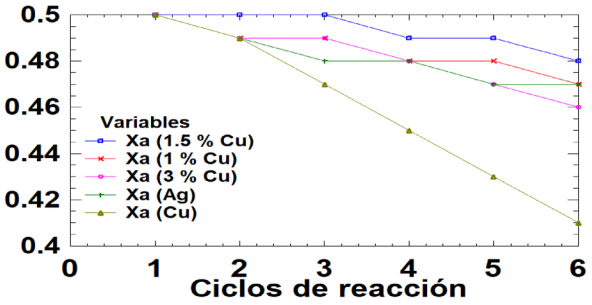


Fig. 2. Determinación de la estabilidad de los catalizadores por medio de la prueba de los ciclos consecutivos de reacción.

Como se muestra en la Fig. 2 los catalizadores mono metálicos aparte de ser los menos activos son los más inestables, siendo el mono metálico de cobre el menos estable perdiendo el 19 % de actividad en el sexto ciclo de reacción, asimismo se observa también el efecto sinérgico de los catalizadores bimetálicos ya que proporcionan estabilidad en los ciclos de reacción, el material más estable es el bimetálico que contiene 1.5 % de Cu el cual solo pierde el 4 % de actividad hasta el sexto ciclo de reacción.

Microscopía electrónica de transmisión

El tamaño de las nanopartículas depositadas es un factor importante para obtener una buena actividad catalítica. Se realizó un conteo de partículas a las micrografías de entre 800 y 1000 partículas para obtener el diámetro promedio y el histograma de distribución de tamaño de partícula.

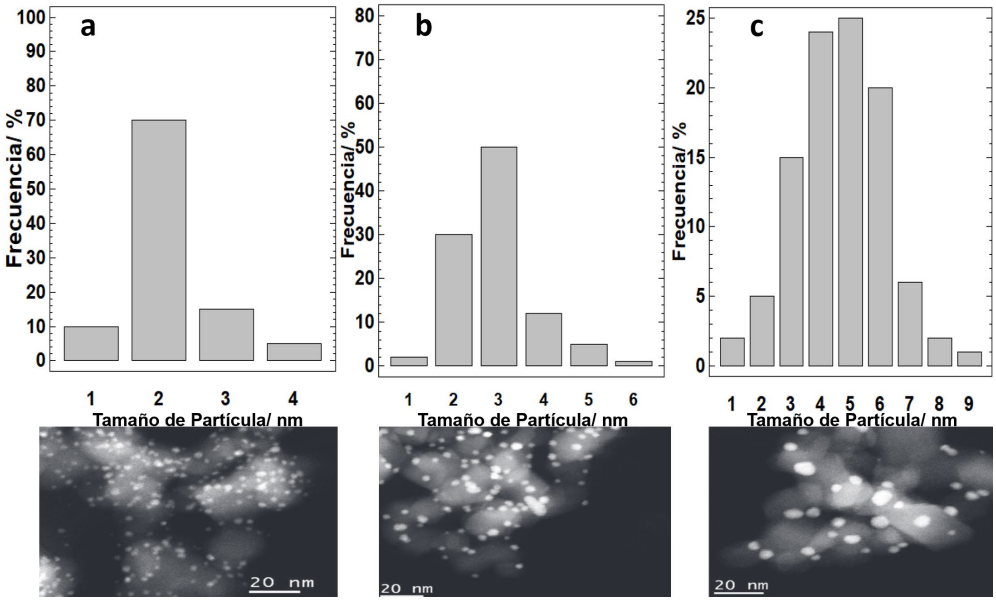


Fig. 3. Histograma de distribución de tamaños de partícula y micrografía para los materiales **(a)** Cu/TiO_2, **(b)** Ag/TiO_2 y **(c)** $Ag\text{-}Cu/TiO_2$ 3 % Ag, 1.5 % Cu

Como se observa en la Fig. 3 los histogramas de tamaño de partícula presentan una distribución normal, asimismo los materiales monometálicos (Fig. 3**(a)** y 3**(b)**) presentan la menor dispersión de tamaño a comparación del material BM02 que presenta la mayor actividad catalítica y estabilidad. Los tamaños de partícula se presentan en la tabla 2.

Tabla 2. Tamaño promedio de partícula para los distintos materiales y su desviación estándar

Catalizador	Tamaño promedio de partícula/ nm	Desviación estándar/ nm
Cu/TiO_2	2.6	0.60
Ag/TiO_2	3.3	0.71
$Ag\text{-}Cu/TiO_2$ 1:1.5	5.4	1.81

Como se observa en la Tabla 2 el catalizador mono metálico de cobre presenta el menor tamaño de partícula promedio, 2.6 nm, mientras que el material de plata tiene un tamaño promedio de 3.3 nm sin embargo el catalizador bimetálico BM02 presenta un tamaño de partícula mayor esto puede ser debido a que durante la síntesis se presente coalescencia, sin embargo el crecimiento del tamaño de partícula no afecta la actividad catalítica, con base en la Fig. 2 este material bimetálico presenta la mayor actividad.

CONCLUSIONES

Se sintetizaron nanopartículas de plata y cobre soportadas sobre dióxido de titano por el método de depósito-precipitación al tres por ciento en masa las cuales presentan actividad baja catalítica en la reacción de oxidación heterogénea mediante luz ultravioleta de disoluciones acuosas de azul de timol. Se realizó la síntesis de catalizadores bimetálicos de plata-cobre en distinta proporción en masa de cobre manteniendo fijo el 3 % en masa de plata, el material bimetálico Ag (3 %)-Cu (1.5 %) en masa presentó la mayor actividad catalítica por encima de los catalizadores bimetálicos, es decir hay un efecto sinérgico de los metales proporcionando prácticamente un 100 % de conversión en la descomposición del azul de timol, asimismo el efecto sinérgico no solo es en alta actividad catalítica también proporciona estabilidad al catalizador, el cual puede mantener el 50 % de conversión hasta seis ciclos consecutivos de reacción. La sinergia de los catalizadores bimetálicos puede ser atribuida a que el tamaño de partícula promedio es significativamente mayor comparado con el tamaño de los materiales monometálicos de plata y cobre.

REFERENCIAS

1. Aguilar-Tapia, A., Zanella, R. (2017) Las nanopartículas bimetálicas y algunas aplicaciones. *Mundo Nano.* 10 (19) 72-92.
2. Astruc, D. (2008) *Nanoparticles and Catalysis*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. Weinheim, Germany.
3. Corro, G., Pal, U., Ayala, E., Vidal, E. & Guilleminot, E. (2013) Effect of Ag, Cu and Au incorporation on the Diesel soot oxidation behavior of SiO_2: Role of Metallic Ag. *Topics in Catalysis*. 56 467-472
4. Evangelista, V., Acosta, B., Miridonov, S., Smolentseva, E., Fuentes, S. & Simakov, A. (2015) Highly active $Au\text{-}CeO_2$ @ ZrO_2 yolk-shell nanoreactors for the reduction of 4-nitrophenol to 4-aminophenol. *Applied Catalysis B: Environmental*. 167 518-528.
5. Ma, Z., Zhao, S., Pei, S., Xiong, X. & Hu, B. (2017) New insights into the support morphology-dependent ammonia synthesis activity of Ru/CeO_2 catalyst. *Catalysis Today*, 148 179-183.
6. Sandoval, A. Louis, C. & Zanella, R. (2013) Improved activity and stability in CO oxidation of bimetallic $Au\text{-}Cu/TiO_2$ catalyst prepared by deposition-precipitation with urea. *Applied Catalysis B: Environmental*. 363-377.
7. Sosa, M., Urbina, C.N., Martínez, G.J. (2011). Bimetallic nanoparticles study of Rh-Pd synthetized electrochemically. *Avances en Ciencia e Ingeniería.* 2 **(3)** 89-99.
8. Wu, Y., Mashayekh, N., & Kung, H. (2013). Au-metal oxide support interface as catalytic active sites. *Catalysis Science & Technology.* 3 2881-2891.

CISQM-FISQ-PO01

Simulaciones de dinámica molecular para la retención de zinc en agua por el surfactante SB3 − 12

Karla Elsa Calva Cano, Héctor Domínguez Castro
Instituto de Investigaciones en materiales, Universidad Nacional Autónoma de México, Coyoacán, 04510 Ciudad de México, CDMX.
karla_elsa_@ciencias.unam.mx

RESUMEN

En el presente trabajo se muestra el cálculo de la retención con moléculas del surfactante sulfo betaína SB3 - 12 de átomos de zinc presentes en las sales de cloruro de zinc y sulfuro de zinc disueltas en agua.
La retención se calculó a partir de simulaciones computacionales de dinámica molecular. Se construyeron 32 sistemas cada uno en una caja cúbica de 10nm por lado, en las cuales se les colocó una micela de diferente número de surfactantes, posteriormente se solvataron con agua, se contaminaron con las sales de zinc y se hicieron dinámicas de 50 ns. Los análisis de resultados se llevaron a cabo mediante funciones de correlación por pares, funciones de distribución radial, de los surfactantes con los iones de zinc. En todos los sistemas se obtuvo un porcentaje de retención menor al 8 %.

REFERENCIAS

1. Schweitzer, L., Noblet, J. (2018) *Water contamination and pollution. In Green Chemistry*. Elseiver.
2. Moreno-Rivas, S. C., Ramos-Clamont Montfort, G. (2018). Descontaminación de arsénico, cadmio y plomo en agua por biosorción con Saccharomyces cerevisiae. TIP. Revista especializada en ciencias químico-biológicas, 21, 51-68. https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S1405-888X2018000421205&script=sci_arttext.
3. McQueeney, R. (1998). Dynamic radial distribution function, from inelastic neutron scattering. Physical Review B, 67(17), 10560. https://journals.aps.org/prb/abstract/10.1103/PhysRevB.57.10560.
4. BIOREM (2021, Septiembre.) *Tensoactivos.*
5. https://biorem.univie.ac.at/fileadmin/userupload/pbiorem/education/lectures/SEMARNAT/SEMARE-ClasificaciondeTensoactivos.pdf.
6. Egami, T. (1990). Atomic correlation, in non-periodic matter. Journal Materials transactions.31(3), 163-176. https://www.jstage.jst.go.jp/article/matertrans1989/31/3/31_3_163/_article/-char/ja/.
7. Mugillan, C., Yong, R., Gibbs, B. (2001). Remediation technologies for metal contaminated soils and groundwater; an evaluation. Engineering geology, 60(1-4), 193-207. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013795200001010.
8. Salager, J. (2002) SURFACTANTES: *tipos y usos*. https://es.firp-ula.org/wp-content/uploads/2019/06/S300A.pdf.
9. Linke, D. (2009). Detergents: *an overview. Methods in enzymology*, 463, 603-617. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0076687909630342.

CISQM-FISQ-PO02

Determinación de las entalpías de disolución para sales inorgánicas en medio

Gerardo Omar Hernández Segura, **Ricardo Manuel Antonio Estrada Ramírez***,
Amii Sharon González Rivera[1], Diego Yahir Pérez Sereno, Rey David Rangel Tenorio
Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química, Departamento de Fisicoquímica.
Circuito Escolar s/n, Ciudad Universitaria, C. P. 04510 Alcaldía Coyoacán, Ciudad de México.
ricardoestrada@quimica.unam.mx

RESUMEN

Mediante un balance de energía, se determinaron experimentalmente las entalpías de reacción de disolución de ocho sales inorgánicas y un ácido orgánico a temperatura ambiente, empleando un calorímetro que funciona a presión atmosférica constante. Con la finalidad de evaluar la calidad de las mediciones realizadas, los valores de las entalpías de reacción obtenidas experimentalmente, se les comparó con los informados en la literatura, calculando su % error y así determinar su exactitud, mientras que, por otra parte, se estimaron sus incertidumbres correspondientes, empleando la ley de propagación de incertidumbres y así obtener su precisión.

INTRODUCCIÓN

La calorimetría es una rama de la termodinámica experimental que se encarga del estudio, medición y caracterización de la cantidad de calor intercambia entre sistemas en estudio, tanto en procesos físicos (termofísica) como químicos (termoquímica), la cual brinda las herramientas y los fundamentos teóricos para definir al calor (Q) como un mecanismo de transferencia de energía entre al menos dos sistemas en contacto a través de una pared diatérmica, debido a una diferencia de temperaturas entre ellos [1-3]. Es una función de trayectoria cuya magnitud es un escalar que posee unidades de energía, la cual se manifiesta físicamente a través la pared durante un cambio de estado, provocado por un proceso. Termodinámicamente, los factores de los que depende esta magnitud son la masa m, la naturaleza química de una sustancia (capacidad térmica específica c) y de la diferencia de temperaturas ($\Delta T = T_f - T_i$), cuya ecuación es [1-3]:

$$Q = mc\Delta T \tag{1}$$

En donde T_i es la temperatura inicial, mientras que T_f corresponde con la temperatura final. De acuerdo con la Ley Cero de la termodinámica, dos sistemas en contacto a través de una pared diatérmica llegarán al equilibrio térmico, y por ello, la temperatura final para ambos sistemas es la misma y se le suele denominar como temperatura de equilibrio T_{eq}. La temperatura es una propiedad intensiva que dirige la dirección en la que se transfiere el calor de forma natural, la cual ocurre del sistema de mayor temperatura hacia el de menor temperatura, lo que trae como consecuencia que el término ΔT de la ecuación (1), posea un signo y que, a su vez, determine el signo para Q. A partir de esta evidencia, se establece una convención de signos para el calor, la cual indica que si $\Delta T > 0$ (aumento de temperatura en el sistema), $Q > 0$ y el proceso será endotérmico; en tanto que si $\Delta T < 0$ (disminución de la temperatura en el sistema), $Q < 0$ y el proceso será exotérmico [1-3].

La interacción térmica entre dos o más sistemas en contacto a través de una pared diatérmica, y basándose en la convención de signos ya mencionada, se puede plantear de manera general el siguiente balance de energía:

$$Q_{ganado} = -Q_{cedido} \tag{2}$$

A partir de la ecuación (1), se puede despejar la capacidad térmica específica, la cual es la cantidad de calor que transfiere una masa unitaria de 1 g de un sistema, para cambiar su temperatura en 1 °C. Es una función de estado y es una propiedad intensiva, cuya ecuación es [1-3]:

$$c = \frac{Q}{m\Delta T} \tag{3}$$

Asimismo, se puede definir la capacidad térmica C a través de la siguiente ecuación:

$$C = mc \tag{4}$$

Sustituyendo la ecuación (4) en la ecuación (1), se obtiene:

$$Q = C\Delta T \tag{5}$$

Despejando la capacidad térmica de la ecuación (5):

$$C = \frac{Q}{\Delta T} \tag{6}$$

La ecuación (6) indica que la capacidad térmica es la cantidad de calor trasferida por un sistema para modificar su temperatura en 1 °C. Es también una función de estado y es propiedad extensiva [1-3].

La medición y cuantificación del calor intercambiado entre los sistemas en estudio, se realiza empleando un calorímetro, el cual es un dispositivo experimental que consta básicamente de un recipiente con tapa, de paredes adiabáticas y un termómetro que mide el cambio de temperatura en su interior. Como la pared interna del calorímetro, así como el termómetro interactúan con los sistemas en estudio en su interior, se debe cuantificar cuánto calor absorbe o cede el mismo, y para ello, se debe determinar experimentalmente la capacidad térmica del calorímetro (o constante de calorímetro *K*), cuya expresión está basada en la ecuación (6) [1-3]:

$$K = \frac{Q}{\Delta T} \tag{7}$$

o bien:

$$Q = K\Delta T \tag{8}$$

Aplicando el método de mezclas, que consiste en introducir al interior del calorímetro una masa de agua conocida a temperatura ambiente y añadiendo una masa de agua caliente conocida, se observa que el calorímetro (Q_K) y el agua a temperatura ambiente (fría) ($Q_{H_2O,fría}$) ganan calor, mientras que el agua caliente lo cede ($Q_{H_2O,caliente}$) y al sustituir en la ecuación (2), se obtiene que:

$$Q_K + Q_{H_2O,\,fría} = -Q_{H_2O,caliente} \tag{9}$$

Al sustituir las ecuaciones (1) y (8) en (9) y al depejar la constante de calorímetro *K*, se genera la ecuación:

$$K = \frac{-m_{H_2O,caliente}c_{H_2O}(T_{eq} - T_{H_2O,caliente}) - m_{H_2O,fría}c_{H_2O}(T_{eq} - T_{H_2O,fría})}{(T_{eq} - T_{H_2O,fría})} \tag{10}$$

Donde c_{H_2O} es la capacidad térmica específica del agua, la cual tiene un valor de (4.184 ± 0.004) J/g°C [4].

Por otra parte, la entalpía (*H*), es una función de estado y propiedad extensiva que representa la energía total del sistema, considerando la contribución térmica en el sistema que corresponde con la energía interna (*U*) y la contribución mecánica en el sistema (*PV*), cuya ecuación es [1-3]:

$$H = U + PV \tag{11}$$

Basándose en la Primera Ley de la termodinámica, para un cambio de estado a presión constante (proceso isobárico), el calor transferido en esta condición equivale al cambio de entalpía, de tal manera que [1-3]:

$$\Delta H = Q_p \tag{12}$$

Por lo tanto, de acuerdo con la ecuación (12), para un proceso químico, la entalpía de reacción (ΔH^0_r) corresponde con el calor absorbido (proceso endotérmico, $\Delta H^0_r > 0$), o con el calor cedido (proceso exotérmico, $\Delta H^0_r < 0$), a presión constante y a la temperatura estándar (298.15 K), y que cuya magnitud se puede calcular teóricamente a partir de las entalpías de formación informadas en la literatura, a condiciones estándar y conociendo la ecuación química balanceada en masa y en carga para todas las especies químicas, incluyendo sus estados de agregación [5,6], empleando la siguiente ecuación [1-3]:

$$\Delta H^0_r = \sum_i \nu_i \Delta H^0_{f,productos} - \sum_i \nu_i \Delta H^0_{f,reactivos} \tag{13}$$

Experimentalmente, la entalpía de reacción de la disolución de las sales inorgánicas en medio acuoso, se puede calcular determinando el calor involucrado en la reacción a presión constante, conociendo la masa de la sal correspondiente m_{sal}, de acuerdo con la siguiente ecuación [1-3,7]:

$$(Q_{reacc})_p = m_{sal}\Delta H^0_{dis} \quad (14)$$

Dependiendo si el proceso químico es endotérmico o exotérmico, la ecuación (14) se sustituye en la ecuación (2), considerando que la m_{sal} colocada previamente al interior del calorímetro, se le añade una masa de agua m_{H_2O} conocida, y se mide el cambio de temperatura correspondiente ($\Delta T = T_{eq} - T_i$), es decir:

Para proceso endotérmico:

$$(Q_{reacc})_p = -(Q_K + Q_{H_2O}) \quad (15)$$

o bien:

$$m_{sal}\Delta H^0_{dis} = -(Q_K + Q_{H_2O}) \quad (16)$$

Para proceso exotérmico:

$$Q_K + Q_{H_2O} = -(Q_{reacc})_p \quad (17)$$

o bien:

$$Q_K + Q_{H_2O} = -m_{sal}\Delta H^0_{dis} \quad (18)$$

Sustituyendo las ecuaciones (1) y (8) en las ecuaciones (16) y (18) y despejando ΔH^0_{dis} se obtiene la siguiente ecuación general [1-3,7]:

$$\Delta H^0_{dis} = \frac{-K\Delta T - m_{H_2O}c_{H_2O}\Delta T}{m_{sal}} \quad (19)$$

El valor de ΔH^0_{dis} calculado con la ecuación (19) es una entalpía específica, la cual se expresa en ($J \cdot g^{-1}$). Para expresar dicha magnitud como una entalpía molar de reacción ΔH^0_r en ($J \cdot mol^{-1}$), esta se determina como [1-3,7]:

$$\Delta H^0_r = M_{sal}\Delta H^0_{dis} \quad (20)$$

Donde M_{sal} es la masa molar de la sal correspondiente en ($g \cdot mol^{-1}$), cuyas masas atómicas de los elementos y sus incertidumbres, fueron tomadas de la referencia [8].

Para evaluar la calidad de las mediciones realizadas en este trabajo, se determinó la exactitud, calculando el % error, comparando el valor teórico calculado con la ecuación (13) y el valor experimental obtenido con la ecuación (20), de la siguiente forma [9]:

$$\%\,error = \left|\frac{\Delta H^0_{r,teo} - \Delta H^0_{r,exp}}{\Delta H^0_{r,teo}}\right| \cdot 100 \quad (21)$$

Por otra parte, se determinó la precisión de las mediciones de ΔH^0_r, evaluando sus incertidumbres correspondientes, empleando las siguientes ecuaciones [9]:

Para mediciones directas:

$$u_c(x) = \sqrt{u_A^2 + \sum_i u_{B_i}^2} \quad (22)$$

Donde u_A es la incertidumbre tipo A, debida al número de repeticiones n (en este caso, $n = 5$), la cual se calcula como $u_A = t_{p,n-1}s/\sqrt{n}$ (23) [10], donde s es la desviación estándar, t es el estadístico de *t Student*, el cual se busca en tablas [9], p es el nivel de confianza (95.45%) y $n - 1$ son los grados de libertad [10]; u_{B_i} corresponde con las incertidumbres tipo B que se refieren a las características metrológicas del equipo, como son: su división mínima, o a la incertidumbre informada en su informe de calibración; en tanto que $u_c(x)$ es la incertidumbre combinada de la medición directa x (no hay un modelo matemático de por medio para su cálculo) [9].

$$u_c(y) = \sqrt{\sum_i \left(\frac{\partial y}{\partial x_i}\right)^2 u_c^2(x_i)} \quad (24)$$

Para mediciones indirectas:

A la ecuación (24), se le conoce como la ley de propagación de incertidumbres, la cual se aplica para determinar la incertidumbre para mediciones indirectas (donde *y* corresponde con la medición indirecta, que depende del conjunto de las mediciones indirectas x_i, además de que existe un modelo matemático que las relaciona), $u_c(x_i)$ es la incertidumbre combinada de la medición directa x_i (véase la ecuación 22), mientras que el término $(\partial y/\partial x_i)$, representa un conjunto de derivadas parciales a las que se les denomina como coeficientes de sensibilidad [9].
Finalmente, la incertidumbre combinada de la medición directa $u_c(y)$ (que en este caso sería la del ΔH^0_r), se multiplica por el factor de cobertura k_p = 2, con un nivel de confianza p = 95.45%, obteniéndose la incertidumbre expandida $u_p(y)$, la cual es la que se informa en el mensurando para ΔH^0_r, en kJ·mol^{-1}[9] (véase la Tabla 1):

$$u_p(y) = k_p u_c(y) \tag{25}$$

MATERIAL Y EQUIPO

1 balanza digital (± 0.01 g).
1 termómetro digital (± 0.1°C).
1 termómetro de columna de Hg (± 1°C).
1 vaso de precipitados de 600 mL.
1 probeta de 100 mL.
1 calorímetro de 200 mL.
1 parrilla magnética.
1 barra magnética de ½ in.
1 calorímetro de 200 mL con tapa, con vaso de aluminio y de vidrio.
1 espátula.
1 resistencia eléctrica.
1 charola de plástico.
1 rollo de servitoalla.
1 par de guantes de algodón.

REACTIVOS

H_2O del grifo.
$K_2Cr_2O_7$ (R.A. Aldrich, > 99%)
KNO_3 (R.A. Sigma, > 99%)
KI (R.A. Aldrich, > 99%)
$CaCl_2$ (R.A. Aldrich, > 99%)
CH_3COONa (R.A. Baker, > 99%)
$CuSO_4$ anhidro (R.A. Baker, > 99%)
Na_2CO_3 (R.A. Sigma, > 99%)
NH_4Cl (R.A. Baker, > 99%)
$C_6H_8O_7$ anhidro (R.A. Aldrich, > 99%)

PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

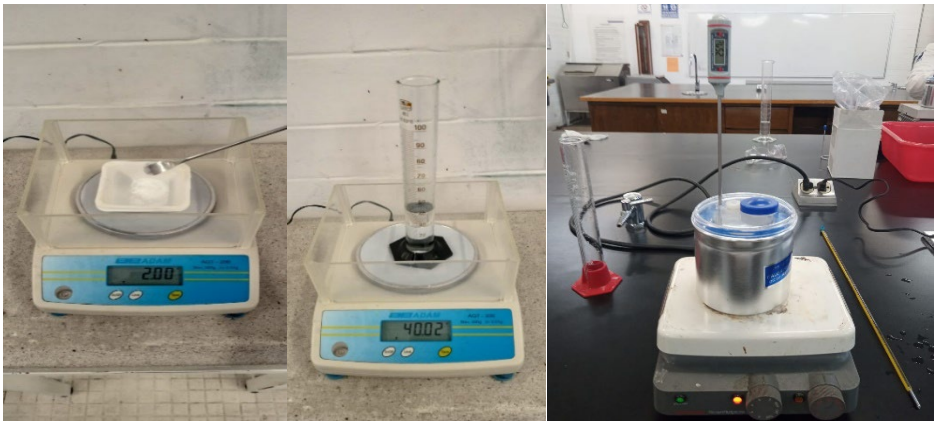


Fig. 1. Fotografías que muestran de izquierda a derecha: **(a)** medición de la masa de sal; **(b)** medición de la masa de agua; **(c)** montaje experimental para la medición del cambio de temperatura al interior del calorímetro, cuando se añade la masa agua a la masa de sal inorgánica.

Parte 1. Para determinar la constante del calorímetro, se añaden 90 mL de agua del grifo a temperatura ambiente al interior del calorímetro, se coloca este sobre la parrilla de agitación y se introduce la barra magnética. Se enciende la parrilla magnética con agitación moderada,

colocando el termómetro digital, midiendo la temperatura del agua. Por otra parte, en un vaso de precipitados, se calienta agua hasta ebullición con ayuda de una resistencia eléctrica. Se miden 90 mL de agua caliente en la probeta de 100 mL y se mide su temperatura con un termómetro de columna de Hg, la cual debe ser mayor o igual a 78 °C. Se vierte el agua caliente al interior del calorímetro con la agitación y se registra la temperatura máxima que indique el termómetro digital[£].
NOTA: Para los cálculos, se considera que la densidad del agua líquida es de 1 g/cm^3.
Parte 2. Para determinar la entalpía de disolución, se coloca la masa de sal pesada en la balanza digital al interior del calorímetro, colocando a este sobre la parrilla de agitación, introduciendo la barra magnética. Se enciende la parrilla magnética con agitación moderada. Enseguida, se pesa la masa de agua colocada en la probeta de 100 mL y se introduce el termómetro digital dentro de esta y se registra la temperatura del agua en su interior. Posteriormente, se seca el vástago del termómetro digital con una servitoalla y este se coloca en el calorímetro. Por último, se añade la masa de agua de la probeta, se deja a que la sal se disuelva completamente y se registra la temperatura máxima si la reacción es exotérmica, o la mínima, si la reacción es endotérmica. Se pesa la probeta vacía y por diferencia, se determina la masa de agua añadida[£] (véase la Fig. 1).
NOTA: Las masas de agua y de sal pesadas en la balanza digital para cada especie, se muestran en la Tabla 1.
[£]Para las **Partes 1** y **2** del procedimiento experimental, se llevaron a cabo 5 repeticiones para cada experimento.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En la Tabla 1, se muestran los resultados experimentales de las entalpías de reacción experimentales junto con sus incertidumbres estimadas [9], así como los valores teóricos informados en la literatura [5,6] y su % error [9]. Se observa que las reacciones de disolución de Na_2CO_3, $CaCl_2$, $NaCH_3COO$ y $CuSO_4$, son exotérmicas ($\Delta H^0_r < 0$), en tanto que las reacciones de disolución de KI, NH_4Cl, $K_2Cr_2O_7$, KNO_3 y $C_6H_5O_7$, son endotérmicas ($\Delta H^0_r > 0$). En cada experimento, para cada sal, se emplearon masas de agua y de sal diferentes, debido a la solubilidad de las mismas, además de que la cantidad de calor absorbida o cedida de cada una de ellas es distinta, ya que esto depende de la propia naturaleza de cada especie química. En todas las determinaciones, se utilizó el calorímetro con pared de aluminio, excepto en la determinación del $K_2Cr_2O_7$, donde se empleó la pared de vidrio para evitar que este ataque al aluminio, por tratarse de un fuerte agente oxidante. Asimismo, se aprecia que el error máximo del conjunto de las mediciones realizadas es del 6.6% y esto indica que estas en general tienden a ser exactas. La determinación del ΔH^0_r que tuvo la mayor incertidumbre con respecto a su valor central, fue para el Na_2CO_3. Sin embargo, en general se pueden decir que las mediciones realizadas son satisfactorias, dadas las condiciones experimentales, material y equipo disponibles, así como la metodología seguida. La magnitud de ΔH^0_r representa físicamente el calor absorbido o liberado a presión atmosférica constante y a temperatura estándar (298.15 K) que se requiere para disolver 1 mol de la sal correspondiente en medio acuoso [1-3].

Tabla 1. Datos experimentales y teóricos [5,6] para la determinación de las entalpías de reacción de la disolución de sales inorgánicas en disolución acuosa, junto con sus reacciones químicas [11].

Reacción química	Pared del calorímetro	K (J·°C^{-1})	m_{H2O} (g)	m_{sal} (g)	$\Delta H^0_{r,exp}$ (kJ·mol^{-1})	$\Delta H^0_{r,teo}$ (kJ·mol^{-1})	% error
Na_2CO_3 (*s*) → 2 Na^+ (*ac*) + CO_3^- (*ac*)	aluminio	94.3 ± 8.7	44.5 ± 0.1	1.90 ± 0.01	–25.0 ± 10.6	–25.01	0.1
KI (*s*) → K^+ (*ac*) + I^- (*ac*)	aluminio	94.3 ± 8.7	49.4 ± 0.3	1.60 ± 0.01	18.7 ± 8.9	18.71	0.05
$CaCl_2$ (*s*) → Ca^{2+} (*ac*) + 2 Cl^- (*ac*)	aluminio	94.3 ± 8.7	40.0 ± 0.1	2.00 ± 0.01	–81.4 ± 6.9	–81.42	0.01
NH_4Cl (*s*) → NH_4^+ (*ac*) + Cl^- (*ac*)	aluminio	88.5 ± 7.3	79.7 ± 0.4	1.20 ± 0.02	15.0 ± 7.7	14.10	6.6
$NaCH_3COO$ (*s*) → Na^+ (*ac*) + CH_3COO^- (*ac*)	aluminio	88.5 ± 7.3	19.9 ± 0.2	1.10 ± 0.01	–16.9 ± 4.2	–17.32	2.3
$K_2Cr_2O_7$ (*s*) → 2 K^+ (*ac*) + $Cr_2O_7^{2-}$ (*ac*)	vidrio	91.2 ± 5.4	40.8 ± 0.5	2.00 ± 0.01	76.2 ± 11.5	76.93	0.9
KNO_3 (*s*) → K^+ (*ac*) + NO_3^- (*ac*)	aluminio	99.7 ± 5.9	40.4 ± 1.4	2.40 ± 0.02	35.1 ± 5.4	34.89	0.7
$CuSO_4$ (*s*) + 5 H_2O (*l*) → $CuSO_4{\cdot}5H_2O$ (*ac*)	aluminio	99.7 ± 5.9	40.1 ± 0.4	1.10 ± 0.02	–78.1 ± 16.8	–78.60	0.7
$C_6H_8O_7$ (*s*) → 3 H^+ (*ac*) + $C_6H_5O_7^{3-}$ (*ac*)	aluminio	99.7 ± 5.9	21.3 ± 0.9	3.00 ± 0.02	18.1 ± 3.7	18.21	0.5

CONCLUSIONES

El valor de ΔH^0_r representa físicamente el calor trasferido por la reacción a presión atmosférica constante y a temperatura estándar (298.15 K), que se requiere para disolver 1 mol de la sal correspondiente en medio acuoso.
Las reacciones endotérmicas son aquellas en las que se absorbe calor ($\Delta H^0_r > 0$) como es el caso de las especies KI, NH_4Cl, $K_2Cr_2O_7$, KNO_3 y $C_6H_5O_7$, mientras que las reacciones exotérmicas son aquellas en las que se cede calor ($\Delta H^0_r < 0$), como es el caso de las especies Na_2CO_3, $CaCl_2$, $NaCH_3COO$ y $CuSO_4$.
El máximo error en las mediciones es del 6.6 %, lo que muestra que los resultados tienen a ser exactos.
La determinación de ΔH^0_r que posee la mayor dispersión con respecto al valor central de acuerdo con su incertidumbre estimada es para la especie Na_2CO_3.
En general, se observa que los resultados tienden a ser exactos, moderadamente precisos, pero se consideran aceptables, dadas las condiciones experimentales de trabajo y metodología seguida en el laboratorio.

REFERENCIAS

1. Chang, R. (2008). *Fisicoquímica*. (pp. 81–92, 98–104). Mc Graw Hill.
2. Atkins, P., De Paula, J. (2012). *Chimie* (pp. 559–697). De Boeck.
3. Laidler, K. J., Meiser, J. H. (2009). *Fisicoquímica*. (pp. 45–69). Grupo Editorial Patria.
4. Wagner, W. and Pruß, A. (2002). The IAPWS Formulation 1995 for the Thermodynamic Properties of Ordinary Water Substance for General and Scientific Use. *J. Phys.Chem. Ref. Data, 31* (2), 387–535. http://dx.doi.org/10.1063/1.555926.
5. Speight, J. G. (2005). *Lange's Handbook of Chemistry.* (pp. 1.237-1.272). Mc Graw Hill.
6. Haynes, W. M. (2014). *CRC Handbook of Chemistry and Physics* (pp. 5-1–5-42). CRC Press.
7. Vanatta, M. W., Richards-Babb, M. and Sweeney, R. J. (2010). Thermochemistry to the Rescue: A Novel Calorimetry Experiment for General Chemistry. *J. Chem. Educ., 87* (11), 1222–1224. https://doi.org/10.1021/ed100036y.
8. Meija, J., Coplen, T. B., Berglund, M., Brand, W. A., De Bièvre, P., Gröning, M., Holden, N. E., Irrgeher, J., Loss, R. D., Walczyk, T and Prohaska, T. (2016). Atomic weights of the elements 2013 (IUPAC Technical Report). *Pure Appl. Chem.* 1– 27. https://doi.org/10.1515/pac-2015-0305.
9. Evaluation of measurement data-Guide to the expression of uncertainty in measurement JCGM 100: 2008. *Bureau des Poids et Mesures.* https://www.bipm.org/documents/20126/2071204/JCGM_100_2008_E.pdf.
10. Miller, J. N. (2005). *Statistics and Chemometrics for Analytical Chemistry.* (pp. 19-30). Pearson.
11. Petrucci R. H., Herring, F. G. Madura, J. D. y Bissonnette, C. (2011). *Química General.* (pp. 84–93). Pearson.

CISQM-FISQ-PO03

Determinación experimental de los cambios de entropía en un proceso físico

Ricardo Manuel Antonio Estrada Ramírez* Gerardo Omar Hernández Segura
Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química, Departamento de Fisicoquímica.
Circuito Escolar s/n, Ciudad Universitaria, C. P. 04510 Alcaldía Coyoacán, Ciudad de México.
ricardoestrada@quimica.unam.mx

RESUMEN

Los procesos experimentales tienen una dirección hacia el cambio espontáneo. La entropía, es la función de estado termodinámica que predice los cambios espontáneos durante un proceso. Mediante la interacción térmica entre un metal y agua líquida colocadas al interior de un calorímetro, se determinaron experimentalmente los cambios de entropía individuales de cada uno de estos sistemas (ΔS_{agua}, ΔS_{metal}), además de la del interior del calorímetro que funciona a presión atmosférica constante ($\Delta S_{calorímetro}$), cuya suma es igual al cambio total de entropía en el sistema (ΔS_{sis}). Esto a su vez, permitió calcular el cambio de entropía del universo termodinámico de este proceso físico ($\Delta S_{univ} = \Delta S_{sis} + \Delta S_{alr}$), para mostrar cuantitativamente la espontaneidad del mismo.

INTRODUCCIÓN

La entropía se analiza en la mayoría de los cursos de los primeros semestres de educación universitaria, particularmente en el área de la química, como una posible explicación de la espontaneidad de los procesos físicos y químicos. La Segunda Ley de la Termodinámica intenta identificar qué tipos de procesos pueden ser espontáneos. La versión atribuida a Rudolph Clausius afirma que: "*la entropía del universo tiende hacia un valor máximo*" [1]. Los textos de introducción a la química definen a la entropía usando términos como "*desorden*" [2, 4–8], "*aleatoriedad*" [2, 4, 6, 9], "*dispersión*" [10], "*almacenamiento de energía*" [11] o el "*número de microestados*" [12]. Unas veces se enfatiza la disposición aleatoria de las partículas, otras el movimiento aleatorio de ellas, pero la entropía claramente abarca ambos [13, 14].
En el siguiente texto, se muestran los resultados experimentales obtenidos en una propuesta para abordar el tema de los cambios de entropía en un proceso físico.

JUSTIFICACIÓN

Con el uso de la Primera Ley de la Termodinámica para considerar el principio de conservación de la energía, y la Segunda Ley para ayudar a decidir qué procesos pueden ocurrir de manera espontánea en el universo termodinámico, se puede esperar razonablemente que se cuente con suficientes elementos de análisis para abordar y explicar cualquier proceso. Con las ecuaciones que resultan a partir de la Segunda Ley de la Termodinámica, se deben calcular los cambios de entropía tanto para el sistema como para los alrededores, y en forma diferencial, se obtiene:

$$dS_{univ} = dS_{sis} + dS_{alr} \quad (1)$$

De acuerdo con el postulado de la Segunda Ley de la Termodinámica por Clausius: "*Todo proceso espontáneo, contribuye al aumento de entropía del universo termodinámico en esa dirección*", a lo que se le denomina como principio de máxima entropía, es decir: $dS_{univ} > 0$. Así que, en acuerdo al postulado, para cambios finitos:

$$\Delta S_{univ} > 0 \quad (2)$$

Todo proceso termodinámico tiene un estado inicial y un estado final, en el cual, cuando este termina, el sistema y los alrededores dejan de intercambiar materia y/o energía a través de la pared, y en consecuencia, se alcanzará la condición de equilibrio termodinámico, en donde la magnitud de las propiedades que describen tanto al sistema, como en los alrededores no cambian con respecto al tiempo. En consecuencia:

$$\Delta S_{univ} = 0 \quad (3)$$

A la ecuación (3), se le llama: criterio de equilibrio termodinámico en el universo.
Así, el cambio de entropía del universo termodinámico sirve como criterio de espontaneidad y equilibrio, y esto se logra combinando las ecuaciones (2) y (3) en una sola expresión, es decir:

$$\Delta S_{univ} \geq 0 \quad (4)$$

El universo termodinámico está conformado por el sistema y los alrededores, entonces:

$$\Delta S_{univ} = \Delta S_{sis} + \Delta S_{alr} \quad (5)$$

Como: $\Delta S_{univ} \geq 0$

Así que:

$$\Delta S_{sis} + \Delta S_{alr} \geq 0 \quad (6)$$

La entropía del universo termodinámico tiende a maximizarse en la dirección en la que ocurre un proceso espontáneo. A partir de la desigualdad de Clausius: $dS = \frac{\delta Q}{T}$ (7)

Si $dS > \frac{\delta Q}{T}$ (8), el proceso es no reversible (o irreversible).

Si $dS = \frac{\delta Q}{T}$ (9), el proceso es reversible.

Al integrar la ecuación (9) a temperatura constante, para cambios finitos en un proceso reversible:

$$\Delta S = \frac{Q_{rev}}{T} \quad (10)$$

Donde *T* es la temperatura en una escala termométrica absoluta, tal que *T* > 0.

Para un proceso adiabático reversible: $\delta Q_{rev} = 0$. Así que: *dS* = 0

Para un cambio finito en el proceso adiabático reversible:

$$\Delta S = 0 \quad (11)$$

Nuevamente, de la ecuación (9):

$$dS = \frac{\delta Q_{rev}}{T} \quad (12)$$

A presión constante:

$$(\delta Q_{rev})_p = dH \quad (13)$$

Al sustituir la ecuación (13) en la (12), se obtiene:

$$dS = \frac{dH}{T} \quad (14)$$

Por otra parte, la expresión de la entalpía de una fase condensada en forma diferencial es:

$$dH = nC_{p,m}dT + VdP \quad (15)$$

Recordando que la presión es constante así que la ecuación (15) se simplifica a: $dH = nC_{p,m}dT$ y sustituyendo la ecuación (15) en la ecuación (14) se tiene:

$$dS = \frac{nC_{p,m}dT}{T} \quad (16)$$

Integrando la ecuación (16):

$$\int_{S_1}^{S_2} dS = \int_{T_2}^{T_2} \frac{nC_{p,m}dT}{T}$$

y considerando que *n* y $C_{p,m}$ son constantes:

$$\Delta S = nC_{p,m} \int_{T_1}^{T_2} \frac{dT}{T}$$

O bien:

$$\Delta S = nC_{p,m}\, ln\frac{T_2}{T_1} \quad (17)$$

Al multiplicar y dividir la ecuación anterior por la masa molar (*M*), se puede construir una nueva ecuación en términos de la masa (*m*) y la capacidad térmica específica (c_p), la cual resulta de utilidad para el desarrollo experimental:

$$\Delta S = mc_p\, ln\frac{T_2}{T_1} \quad (18)$$

La ecuación (18) se puede utilizar para calcular cambios de entropía de fases condensadas (metal y agua líquida), y se puede adecuar, para calcular el cambio de entropía del interior del calorímetro, como se verá más adelante (véase las ecuaciones (27) y (28)).

La medición y cuantificación del calor intercambiado entre los sistemas en estudio, se realiza empleando un calorímetro, el cual es un dispositivo experimental que consta básicamente de un recipiente con tapa, de paredes adiabáticas y un termómetro que mide el cambio de temperatura en su interior. Como la pared interna del calorímetro, así como el termómetro interactúan con los sistemas en estudio en su interior, se debe cuantificar cuánto calor absorbe o cede el mismo, y para ello, se debe determinar experimentalmente la capacidad térmica del calorímetro (o constante de calorímetro *K*), cuya expresión es (6) [1]:

$$K = \frac{Q}{\Delta T} \quad (19)$$

o bien:

$$Q = K\Delta T \quad (20)$$

REACTIVOS	MATERIALES	EQUIPO
4 cilindros metálicos (cobre) con orifico. Agua del grifo.	2 vasos de precipitados de 600 mL. 1 resistencia eléctrica. 2 probetas graduadas de 100 mL (± 1 mL). 1 hielera de unicel de 3 L. 1 carrete de hilo cáñamo.	1 calorímetro de 200 mL con vaso de aluminio. 1 balanza digital (± 0.01 g). 1 termómetro de columna de mercurio (± 1 °C). 1 termómetro digital (± 0.1 °C). 1 termostato recirculador digital sumergible (± 0.1 °C). 1 parrilla de agitación magnética. 1 barra magnética de 1 in de longitud.

PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

Parte 1. Para determinar la constante del calorímetro, se añaden 90 mL de agua del grifo a temperatura ambiente al interior del calorímetro, se coloca este sobre la parrilla de agitación y se introduce la barra magnética. Se enciende la parrilla magnética con agitación moderada, se coloca el termómetro digital, midiendo la temperatura del agua. Por otra parte, en un vaso de precipitados, se calienta agua hasta ebullición con ayuda de una resistencia eléctrica. Se miden 90 mL de agua caliente en la probeta de 100 mL y se mide su temperatura con un termómetro de columna de Hg, la cual debe ser mayor o igual a 78 °C. Se vierte el agua caliente al interior del calorímetro con la agitación y se registra la temperatura máxima que indique el termómetro digital.
NOTA: Para los cálculos, se considera que la densidad del agua líquida es de 1 g/cm^3.
Parte 2. Para la determinación de los cambios de entropía para un proceso físico, se añade la suficiente cantidad de agua en la hielera de unicel de 3 L, para que el termostato recirculador digital sumergible trabaje adecuadamente y este se Programa para que mantenga la temperatura a 60 °C. Por otra parte, pesar juntos los cuatro cilindros metálicos de cobre en la balanza digital y anotar su masa total (m_{metal}). Amarrar los cuatro cilindros juntos con un trozo de 20 cm de hilo cáñamo y sumergirlos en el baño a 60°C durante 3 min, anotando dicha temperatura (T_{metal}). Introducir la barra magnética dentro del vaso interno del calorímetro y depositar 90 mL de agua a temperatura ambiente. Colocar el vaso interno del calorímetro y situar este sobre la parrilla de agitación magnética. Encender el termómetro digital y colocarlo en la tapa del calorímetro. Encender la agitación de forma moderada y esperar 2 min para que se alcance el equilibrio térmico. Medir dicha temperatura, (T_{H_2O}). Transferir los cilindros de metal, lo más rápido posible, del baño a 60°C al calorímetro. Esperar al menos 2 minutos, anotando dicha temperatura de equilibrio (T_{eq}).
NOTA: Las masas de agua y del metal pesadas en la balanza digital, se muestran en la Tabla 1.

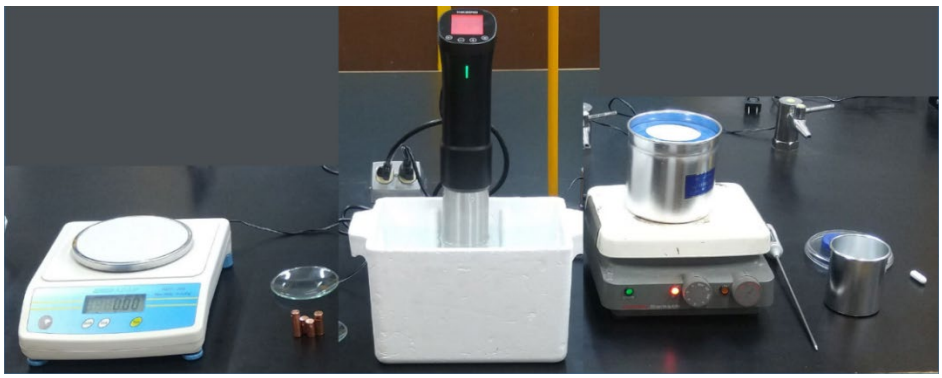


Fig. 1. Fotografía que muestra los reactivos, materiales y equipo para la medición del cambio de entropía del metal, el agua, el calorímetro y el universo termodinámico.

PROCESAMIENTO DE RESULTADOS EXPERIMENTALES

Para calcular la constante del calorímetro *K* (en cal/°C), considerando que c_{H_2O} = 1 cal/g°C, se emplea un balance de energía (Primera Ley de la termodinámica), obteniéndose la siguiente ecuación [1]:

$$Q_{ganado} = -Q_{cedido}$$

$$Q_{H_2O,f} + Q_K = -Q_{H_2O,c}$$

$$m_{H_2O,f}c_{H_2O}\left(T_{eq} - T_{H_2O,f}\right) + K\left(T_{eq} - T_{H_2O,f}\right) = -m_{H_2O,c}c_{H_2O}\left(T_{eq} - T_{H_2O,c}\right) \quad (21)$$

$$K = \frac{-m_{H_2O,c}c_{H_2O}(T_{eq} - T_{H_2O,c}) - m_{H_2O,f}c_{H_2O}(T_{eq} - T_{H_2O,f})}{(T_{eq} - T_{H_2O,f})}$$

Calcular la constante del calorímetro *K* (en J/K), mediante el uso del siguiente factor de conversión: 1 cal = 4.184 J y considerando que: Δ*t*(°C)/100 = Δ*T*(K)/100.

Para calcular el Δ*S* del metal, el Δ*S* del agua, el Δ*S* del calorímetro y el Δ*S* del universo termodinámico, se utilizan las siguientes ecuaciones:

El universo termodinámico está conformado por el sistema y los alrededores, entonces:

$$\Delta S_{univ} = \Delta S_{sis} + \Delta S_{alr} \quad (22)$$

Como: $\Delta S_{univ} > 0$ para un proceso espontáneo, entonces: $\Delta S_{sis} + \Delta S_{alr} > 0$. La pared del calorímetro es adiabática, así que $\delta Q_{rev} = 0$, por lo tanto: $\Delta S_{alr} = 0$. Por lo tanto:

$$\Delta S_{univ} = \Delta S_{sis} \quad (23)$$

Pero:

$$\Delta S_{sis} = \Delta S_{metal} + \Delta S_{agua} + \Delta S_{calorímetro} \quad (24)$$

Para el metal:

$$\Delta S_{metal} = m_{metal}c_{p,metal}ln\frac{T_{eq}}{T_{metal}} \quad (25)$$

Para el agua:

$$\Delta S_{agua} = m_{agua}c_{p,agua}ln\frac{T_{eq}}{T_{agua}} \quad (26)$$

Para el calorímetro:

La constante del calorímetro (*K*), corresponde con su capacidad térmica (propiedad extensiva), así que:

$$K = mc_p \quad (27)$$

Por lo tanto:

$$\Delta S_{calorímetro} = Kln\frac{T_{eq}}{T_{agua}} \quad (28)$$

La temperatura inicial del vaso interior del calorímetro es igual a la temperatura inicial del agua ya que se asume que previamente ambos han alcanzado el equilibrio térmico, la cual se representa como T_{agua}.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En la Tabla 1, se muestran los datos y procesamiento de los resultados experimentales para la determinación de las entropías del metal, agua, calorímetro, así como del universo termodinámico.

Tabla 1. Datos y procesamiento de resultados experimentales para la determinación de las entropías del metal, agua, calorímetro y del universo termodinámico.

Exp.	m_{metal} (g)	T_{metal} (°C)	T_{metal} (K)	m_{H2O} (g)	T_{agua} (°C)	T_{agua} (K)	T_{eq} (°C)	T_{eq} (K)	ΔS_{metal} (J/K)	ΔS_{agua} (J/K)	$\Delta S_{calorímetro}$ (J/K)	ΔS_{univ} (J/K)
1	57.01	60	333.15	90	22.3	295.45	24.4	297.55	- 2.45	2.67	0.66	0.88
2	57.01	60	333.15	90	22.1	295.25	24.1	297.25	- 2.47	2.54	0.63	0.70
3	57.01	60	333.15	90	22.4	295.55	24.5	297.65	- 2.44	2.67	0.66	0.89
4	57.01	60	333.15	90	22.2	295.35	24.3	297.45	- 2.46	2.67	0.66	0.88
5	57.01	60	333.15	90	22.1	295.25	24.1	297.25	- 2.47	2.54	0.63	0.70
6	57.01	60	333.15	90	22	295.15	24.1	297.25	- 2.47	2.67	0.66	0.86
7	57.01	60	333.15	90	22.1	295.25	24.1	297.25	- 2.47	2.54	0.63	0.70
8	57.01	60	333.15	90	22.4	295.55	24.6	297.75	- 2.43	2.79	0.70	1.05
9	57.01	60	333.15	90	22.3	295.45	24.2	297.35	- 2.46	2.41	0.60	0.55
10	57.01	60	333.15	90	22.2	295.35	24.2	297.35	- 2.46	2.54	0.63	0.71

Se observa que los valores de ΔS_{metal} (en J/K), siempre son negativos, lo cual coincide con el hecho experimental de encontrarse a una temperatura mayor que el agua dentro del calorímetro. En la interacción térmica, el metal disipa energía y la transfiere en forma de calor hacia la masa de agua dentro del calorímetro y la pared interna del mismo. Esto quiere decir que el metal al disminuir su temperatura disminuye su número de microestados.

En el caso de los valores del ΔS_{agua} (en J/K), siempre son positivos. Como se puede observar en la Tabla 1, los valores de la temperatura inicial de agua y del calorímetro en previo equilibrio térmico (T_{agua}), siempre son menores que la temperatura inicial de los cuatro cilindros metálicos (T_{metal}). Así, en la interacción térmica, el agua dentro del calorímetro, y la pared interna de este, absorben la energía transferida en forma de calor, que los cilindros de metal disipan. Esto quiere decir que el agua al aumentar su temperatura, aumentan también su número de microestados.

En el caso de los valores del $\Delta S_{calorímetro}$ (en J/K), siempre son positivos. El calorímetro es un dispositivo experimental que consta básicamente de un recipiente con tapa, de paredes adiabáticas y un termómetro que mide el cambio de temperatura en su interior. En todas las determinaciones, se utilizó un calorímetro con pared interna de aluminio. La pared interna del calorímetro, así como el vástago del termómetro digital, interactúan térmicamente con los cilindros metálicos y el agua en su interior. La capacidad térmica del calorímetro (o constante de calorímetro *K*) calculada, fue de 93.78 J/K. Se considera que la temperatura inicial del calorímetro es la misma que la temperatura inicial del agua en su interior (T_{H_2O}), dado que se permite que ambos alcancen el equilibro térmico. Así, en la interacción térmica, pared interna del calorímetro junto con la masa de agua en su interior, absorben la energía transferida en forma de calor que el metal disipa, puesto que $T_{metal} > T_{H_2O}$.

En todas las determinaciones los valores del ΔS_{univ} (en J/K), siempre son positivos, lo cual es una evidencia cuantitativa de que hay una transferencia espontánea de energía en forma de calor, de la masa metálica (los cilindros de cobre), a una temperatura mayor, hacia la masa de agua líquida y la pared interna del calorímetro, a una temperatura menor que el metal.

Finalmente, se puede observar en la Tabla 1, que los valores calculados para ΔS_{metal}, ΔS_{agua}, $\Delta S_{calorímetro}$ y ΔS_{univ} en los 10 experimentos, son repetibles.

CONCLUSIONES

Se consideró que la pared externa del calorímetro es adiabática, por lo que $\Delta S_{alr} = 0$, pero la pared interior muestra una interacción térmica con el agua y el metal, el $\Delta S_{calorímetro} > 0$.

Todos los diseños experimentales son perfectibles. Esta no es la excepción. Se pueden mejorar algunas partes del procedimiento experimental; por ejemplo, el hilo que se usa para amarrar los cilindros metálicos y buscar una forma más eficiente para transferir los cilindros metálicos del baño de agua a 60°C hacia el interior del calorímetro.

En el experimento, se determinó que hay una transferencia espontánea de energía en forma de calor, de la masa metálica, a una temperatura mayor, hacia la masa de agua líquida y la pared interna del calorímetro, a una temperatura menor que el metal.

Los valores para ΔS_{metal}, ΔS_{agua}, $\Delta S_{calorímetro}$ y ΔS_{univ} en los 10 experimentos, muestran una buena repetibilidad.

Este tipo de experimentos, se puede favorecer el entendimiento intuitivo de la entropía, ya que la intuición es el resultado del conocimiento y la experiencia.

REFERENCIAS

1. Engel T., Reid, P., Hehre, W. *Química Física.* Pearson: Madrid, 2006: p. 198-200.
2. Zumdahl, S. S. *Chemical Principles*; Heath: Lexington, MA, 1992; p. 372.
3. Barón, M. *J. Chem. Educ.* 1989, 66, 1001.
4. Ebbing, D. D. *General Chemistry*, 5th Ed.; Houghton Mifflin: Boston, 1996; p. 752.
5. Masterton, W. L.; Hurley, C. N. *Chemistry: Principles and Reactions*, 3rd Ed.; Saunders: Philadelphia, 1997; p. 471.
6. McMurry, J.; Fay, R. C. *Chemistry*; Prentice-Hall: Englewood Cliffs, NJ, 1995; p 668.
7. Silberberg, M. Chemistry: *The Molecular Nature of Matter and Change*; Mosby-Yearbook: St. Louis, 1996; p. 843.
8. Umland, J. B.; Bellama, J. M. *General Chemistry*, 2nd Ed.; West: Saint Paul, MN, 1996; p. 189.
9. Brady, J. E.; Holum, J. R. *Chemistry: The Study of Matter and Its Changes*; Wiley: New York, 1993; p. 563.
10. Moore, J. W.; Stanitski, C. L.; Wood, J. L.; Kotz, J. C.; Joesten, M. D. *The Chemical World: Concepts and Applications*, 2nd Ed.; Saunders: Philadelphia, 1998; p. 272.
11. Atkins, P.; Jones, L. *Chemistry: Molecules, Matter, and Change*, 3rd Ed.; Freeman: New York, 1997; p. 596.
12. Oxtoby, D. W.; Freeman, W. A.; Block, T. F. *Chemistry: Science of Change*, 3rd Ed.; Saunders: Philadelphia, 1998; p. 454.
13. Bickford, F. R. *J. Chem. Educ.* 1982, 59, 317.
14. Lowe, J. P. *J. Chem. Educ.* 1988, 65, 403.

SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO, A.C.
"La química nos une"

UASLP
Universidad Autónoma de San Luis Potosí

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

CONAHCYT
CONSEJO NACIONAL DE HUMANIDADES CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS

Congreso Internacional de la
Sociedad Química de México 2023
Del 2 al 6 de octubre del 2023
"La Química: de México para el Mundo"

QALI
Química de Alimentos

CENTENARIO DE LA AUTONOMÍA 2023

www.sqm.org.mx | congresos@sqm.org.mx

"La química nos une"

145 ANIVERSARIO FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

CISQM-QALI-CE01

Elaboración de un pan tipo cemita con harinas de trigo y mijo

Yatzaret Fernanda León-Juárez, Lesly Itzel Rosas Rodríguez, Verónica Jiménez-Vera, Enrique Martínez-Manrique*
Laboratorio de Bioquímica y Fisiología de Granos, L-8, Unidad de Investigación Multidisciplinaria, Campo 4, FES-Cuautitlán, UNAM. Km 2.5 Carretera Cuautitlán-Teoloyucan, CP. 54700 Cuautitlán Izcalli, México, México.
*tallerdecereales.fesc@yahoo.com.mx

RESUMEN

En México existen gran diversidad de panes, algunos muy identificados con cada región del país, como las cemitas típicas del estado de Puebla. Sin embargo, como casi todos los productos de panificación, aportan poco beneficio nutrimental al consumidor, ya que están hechas con harinas refinadas de trigo, por eso se buscan alternativas para mejorar su calidad nutrimental y funcional usando harinas de otros granos, como el mijo. Por eso se planteó elaborar un pan tipo cemita sustituyendo parcialmente la harina de trigo por harina integral de mijo. Se propusieron diferentes formulaciones y se seleccionó la mejor mediante una prueba sensorial de preferencia. A la cemita seleccionada y a un control se les evaluó su calidad nutrimental y funcional. Los resultados mostraron que la mejor formulación se obtuvo con 30 % de mijo. Esta formulación tuvo mejor calidad nutrimental indicado por un mayor porcentaje de proteínas, cenizas, grasa, fibra, triptófano e índice de eficiencia proteica, que la de trigo, y mejor calidad funcional con una mayor capacidad antioxidante y almidón resistente. Finalmente, la cemita seleccionada tuvo una aceptación del 60 % y una calificación de 6.6.

INTRODUCCIÓN

El trigo es un cereal usado para elaborar gran diversidad de productos, los más consumidos son los de panificación, ya que existen cerca de 750 variedades de pan en nuestro país y el consumo per-cápita es de 32.5 kg al año del cual entre el 70 % y 75 % corresponde al pan blanco, y el restante 30 % o 25 %, a pan dulce, galletas y pasteles (CANAINPA, 2021). Cada variedad tiene distintos formas y sabores lo cual le otorga un toque especial a cada pan. Sin embargo, algunos panes solo son conocidos en su región de origen y ciudades cercanas, como lo son las cemitas. Las cemitas son originarias del estado de Puebla, de aspecto redondo, de tamaño medio, levemente plano, en ocasiones va decorado con semillas de ajonjolí (Bravo, 2022), en su elaboración llevan principalmente harina de trigo refinada y esto hace que este pan sea de baja calidad nutrimental, porque contiene principalmente almidón, azúcares y grasa (Serna-Saldívar, 2012). Por otra parte, el sobrepeso y la obesidad en México se ha convertido en un problema de salud pública y uno de los factores que más contribuye a ello es el consumo de alimentos procesados con altos porcentajes de carbohidratos y grasa, como son los productos de panificación; es por eso que la industria de alimentos busca elaborar productos saludables y nutritivos. Una estrategia es la de combinar harinas integrales de granos nutritivos con harinas refinadas de trigo para poder mejorar su calidad nutrimental y funcional (Carrillo, 2023; Ramírez, 2022). Un grano que cumple con estas características es el mijo, porque se ha reportado que tiene un alto valor nutrimental (Iciar & Martínez, 2003) y es considerado como un superalimento por la elevada cantidad de nutrientes que aporta a la salud humana (Martínez-Manrique, 2023), aunque en México no se usa para consumo humano, se trata de promover su consumo en concordancia con la ONU que declaró el 2023 como el año internacional del Mijo. Por tanto, el objetivo de este proyecto fue desarrollar una formulación para elaborar cemitas a base de harina de trigo y harina de mijo para aumentar su calidad nutrimental y funcional.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se utilizó semilla de mijo perla (*Pennisetum glaucum L.*) adquirido en la central de abastos de la Ciudad de México. Se llevó a cabo su molienda en un molino KRUPS GX4100, posteriormente un tamizado con una malla #40 serie Tyler, también se utilizó harina de trigo comercial marca Tres Estrellas®. Se propusieron tres formulaciones para elaborar las cemitas, combinando harina de trigo y harina integral de mijo (30 %HM-60 %HT-10 %G, 45%HM-45 %HT-10 %G y 70 %HM-20 %HT-10 %G; HM=Harina de Mijo, HT= Harina de Trigo y G= Gluten), para elegir la mejor formulación se evaluaron mediante una prueba sensorial de preferencia con jueces no entrenados (Ramírez, 2012). Una vez escogida la mejor formulación, se analizó la cemita seleccionada y un control, elaborada solo con trigo. Se evaluó su composición química mediante un análisis químico proximal (AOAC, 2002) y su calidad nutrimental: digestibilidad *in vitro* (Hsu *et al*., 1977), cuantificación de triptófano (Rama *et al*., 1974), relación de eficiencia proteica y digestibilidad *in vivo* (AOAC, 1990), almidón total (Goñi *et al*., 1997) y almidón digerible (por diferencia). También se evaluaron sus propiedades funcionales: capacidad antioxidante (Londoño, 2012), determinación de compuestos fenólicos (García *et al*., 2015), fibra dietética (CUNNIF, 1995) y almidón resistente (Goñi *et al.,* 1996). Y por último, sus compuestos antinutrimentales: taninos (ISO 9648, 1988), ácido fítico (Haug *et al.,* 1983) e inhibidores de Tripsina (Kakade *et a*l., 1974). Finalmente se determinó su aceptación por parte del consumidor, de la cemita seleccionada, mediante una prueba sensorial de nivel de agrado (Ramírez, 2012).

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Los resultados de la prueba sensorial de preferencia mostraron que la formulación que tuvo mayor puntuación fue la que contenía 30 % Harina de Mijo – 60 % Harina de Trigo – 10 % Gluten con una calificación de 268 contra 185 y 147 de las otras dos formulaciones, por lo tanto, esta formulación se escogió como la mejor, ya que una parte esencial de un nuevo producto es que sensorialmente sea aceptable, porque si no es así, el consumidor no lo comprará, aunque sea muy nutritivo.
En la tabla 1, se muestra el resultado del análisis químico proximal de las muestras control y seleccionada. Se puede observar que existen diferencias estadísticamente significativas (P≤0.05) entre los componentes químicos de la cemita seleccionada con respecto al control, con excepción de la grasa y la fibra cruda. El contenido de proteínas de la cemita seleccionado fue 51 % más que la cemita control, esto se debe a que la harina de mijo contiene mayor cantidad, lo que puede indicar mayor contenido de aminoácidos esenciales, como la metionina. El contenido de cenizas es 55 % más alta en la cemita seleccionada, esto podría atribuirse al mijo que es rico en minerales como el calcio, cobre, hierro, magnesio, fosforo, potasio y selenio (Schär, 2022). En cuanto a la grasa y la fibra, como ya se mencionó no hubo diferencia estadísticamente significativa (P≤0.05), aunque en los dos casos son valores altos en comparación con la harina de trigo que tiene 2.06 %.

Tabla 1. Análisis químico proximal de las cemitas control y la seleccionada.

Muestra	Humedad (%)	Proteínas (%)	Cenizas (%)	Grasa (%)	Fibra Cruda (%)	Carbohidratos (%)
Control	5.08±0.05^{a*}	10.54±0.01^{a*}	1.58±0.21^{a*}	9.83±0.31^{a*}	5.72± 0.18^{a}	72.33^{a}
Seleccionada	3.73± 0.06^{b}	15.94b±0.97^{b}	2.45b±0.02^{b}	11.16±0.2^{a}	5.37± 0.48^{a}	61.35^{b}

*Diferentes letras en la misma columna indican diferencia estadísticamente significativa (P ≤ 0.05).

En cuanto a la calidad nutrimental (tabla 2), la digestibilidad *in vitro* no presentó diferencias estadísticamente significativas (P≤0.05), pero ambas muestras tienen buena digestibilidad, pues la FAO considera que una buena digestibilidad *in vitro* en un alimento de origen vegetal esta entre 75 y 85 %. En el contenido de triptófano se observó diferencia estadísticamente significativa (P≤0.05) entre las muestras, siendo la cemita seleccionada la que tiene mayor cantidad y está por arriba de lo recomendado por la FAO de 1.1 g/100 g proteína, esto es bueno porque este aminoácido tiene efectos sobre el sistema nervioso (Corbin, 2016). En el contenido de almidón total y digerible presentan diferencia estadísticamente significativa (P≤0.05), la cemita con mijo tiene menor cantidad de almidón digerible, el cual se hidroliza y absorbe más rápido, esto es favorable para el consumidor pues podría disminuir el índice glucémico al consumir este pan (Quiroga, 2008).

Tabla 2. Análisis nutrimental de las cemitas control y seleccionada.

Muestra	Digestibilidad *in vitro* (%)	Triptófano (g Trp/g Prot.)	Almidón total (%)	Almidón digerible (%)
Control	92.70±2.25[a]	1.15±0.13[a*]	49.54±3.6[a*]	47.11[a*]
Seleccionada	91.95±1.30[a]	1.46±0.07[b]	41.04±0.11[b]	37.8[b]

*Diferentes letras en la misma columna indican diferencia estadísticamente significativa (P ≤ 0.05).

Los valores de la Relación de Eficiencia Proteíca (PER) (tabla 3), muestran que la cemita seleccionada tuvo un valor mayor comparado con la control, con una diferencia estadísticamente significativa (P≤0.05), esto indica una mejor calidad de la proteína de la cemita seleccionada; mientras que en la digestibilidad *in vivo* no existe diferencia estadísticamente significativas (P≤0.05), pero ambas cemitas tienen una buena digestibilidad pues están por arriba de 80 % que es un buen porcentaje para alimentos de origen vegetal (Badui, 2006).

Tabla 3. Análisis de la proteína de las cemitas control y seleccionada.

Muestra	PER	Digestibilidad *in vivo* (%)
Control	0.83 ± 0.07[a*]	93.75 ± 2.6 [a]
Seleccionada	1.04 ± 0.14[b]	86.89 ± 2. 32[a]

*Diferentes letras en la misma columna indican diferencia estadísticamente significativa (P ≤ 0.05).

Los resultados del análisis funcional se muestran en la tabla 5. Se observa que no hubo diferencias estadísticamente significativas (P≤0.05) en fibra dietética y fenoles, pero si en el almidón resistente y capacidad antioxidante. El contenido de fibra dietética que aportaría una cemita seleccionada sería la mitad de lo recomendado por la FAO que es de 25g por día (Secretaria de Salud, 2016), mientras que el almidón resistente es mayor en la cemita con mijo, esto es bueno porque tiene beneficios similares a los de la fibra, mejorando la digestión así como servir como prebiótico, fomentando la proliferación de flora benéfica al organismo (Villaroel *et al*., 2018). La capacidad antioxidante es tres veces mayor en la cemita seleccionada que en el control, esto resulta bueno ya que se sabe que los antioxidantes tienen función protectora contra el daño celular (Carrillo, 2023) y pueden ayudar en la prevención de enfermedades crónico-degenerativas (Gonzáles, 2004).

En cuanto a los análisis de compuestos antinutrimentales se observa que no hay presencia de taninos, esto es bueno ya que la presencia de taninos podría afectar el color, sabor y la absorción de nutrientes como los minerales (Valeria, 2018). Los inhibidores de tripsina están ausentes, ya que posiblemente se degradaron durante el horneo ya que son compuestos termolábiles. Sin embargo, sí hay presencia de Ácido Fítico, pero con valores muy bajos, siendo más bajo en la cemita seleccionada, por lo que no afectará en la asimilación de nutrientes porque se reportan como mínimo 0.75 % para ser antinutriente, por el contrario, podría ayudar porque posee acción protectora frente al cáncer (Espinoza, 2009).

Tabla 5. Propiedades funcionales de las cemitas control y seleccionada.

Muestra	Fibra dietética (%)	Almidón Resistente (%)	Capacidad antioxidante (%)	Fenoles (mg EAG/g mtra)
Control	11.09±0.3[a]	2.43± 0.25[a*]	20.33± 0.99[a*]	1.41±0.01[a]
Seleccionada	12.53±0.0[a]	3.24±0.12[b]	59.54±0.69[b]	1.32±0.03[a]

*Diferentes letras en la misma columna indican diferencia estadísticamente significativa (P ≤ 0.05).

Finalmente, se realizó una prueba sensorial de nivel de agrado al producto seleccionado (30 %HM-60 %HT-10 %G) y presentó una aceptación del 60 % por parte de los consumidores, y una calificación de 6.6, esto es bueno para un producto nuevo.

Tabla 4. Análisis de compuestos antinutrimentales de las cemitas control y seleccionada.

Muestra	Taninos (%)	Ácido fítico (%)	Inhibidores de tripsina (%)
Control	ND	0.37 ± 0.01[a]	ND
Seleccionada	ND	0.23 ± 0.02[b]	ND

*Diferentes letras en la misma columna indican diferencia estadísticamente significativa (P ≤ 0.05).

CONCLUSIONES

Se elaboró una cemita con buenas características sensoriales sustituyendo harina de trigo por 30 % de harina integral de mijo. Esta formulación tuvo mejor calidad química que el control por tener mayor cantidad de proteínas, cenizas y grasa. También presentó mejor calidad nutrimental y funcional, al tener mayor contenido de triptófano, mayor eficiencia proteica y menor almidón digerible y no tener compuestos antinutrimentales; además, por su alta capacidad antioxidante y contenido de fibra dietética y almidón resistente respectivamente. Finalmente, esta cemita tuvo una buena aceptación por parte de consumidores.

AGRADECIMIENTOS

Trabajo realizado con el apoyo de la Catedra de Investigación CI-2253 de la FES-Cuautitlán y el proyecto PAPIME-200-522 DGAPA, UNAM.

REFERENCIAS

1. CANAINPA (2021, abril). Feliz dia del pan. https://canainpa.org.mx.
2. Bravo, G. (23 de agosto de 2022). Periódico Central. Obtenido de https://www.periodicocentral.mx/rayas-s/vida-y-estilo/cemitas/70018/.
3. Serna-Saldívar, S. O. (2012). *Química, almacenamiento e industrialización de los cereales.* AGT editores, México.
4. Carrillo Cabanzo M. (2023). Elaboración de un pan bísquet complementado con harina integral de girasol (*Helianthus annuus L.*). [Tesis de Licenciatura. Facultad de Química. UNAM. México].
5. Ramírez, Z. S. N. (2022). Elaboración de un pan tipo danés complementado con harina de amaranto. [Tesis de Licenciatura. FES- Cuautitlán, UNAM. México].
6. Iciar A. & Martínez, A.J. (2003). *Alimentos composición y propiedades*. Mc Graw Hill. España.
7. Martínez-Manrique, E. (2023). El mijo, un patrimonio saludable poco conocido en México. UNAM, Mirada a la Ciencia. Año XVII. Núm. 203.
8. Ramírez, J. S. (2012). Análisis sensorial: pruebas orientadas al consumidor. Rev. ReCiTeIA. 84-97.
9. A.O.A.C. (2002). *Official Methods of Analysis.* 18th ed. Association of Official Analytical Chemists-International Gaithersburg, Maryland, USA.
10. Hsu, H., Vavak, I., Satterlee & Miller, G. (1977). A multienzyme technique for estimating protein digestibility. *Journal Food Science and Technology,* 42(5), 1269-1273
11. Rama, M., Tara, R., Krishnan, C., (1974). Colorimetric estimation of tryptophan content of pulses. *Journal Food Science and Technology.* 11, 213-216.
12. A.O.A.C (1990). Official Methods of Analysis of the AOAC. 15th edition, published by AOAC Inc, Arlington. 2:1020.
13. Goñi, L. García-Alonso, A. I., & Saura-Calixto, F. (1997). Starch hydrolysis procedure to estimate glycemic index. *Nutrition Research*, 17(3), 427-437.

14. Londoño, J. (2012). *Antioxidantes: importancia biológica y métodos para medir su actividad*. Corporación Universitaria Lasallista. Capítulo 9. Parte III. Antioquia – Colombia.
15. García, M. E., Fernández, S. I. y Fuentes L. A. (2015). *Determinación de polifenoles totales por el método de Folin-Ciocalteu*. *Departamento de Tecnología de Alimentos. Universidad Politécnica de Valencia, España*.
16. CUNNIF, P (1995). Official Methods of Analysis of AOAC International, 16th edition, USA.
17. Goñi, L. García-Diz, E. Mañas, & F. Saura-Calixto (1996). Analysis of resistant starch: a method for foods and food products. *Food chemistry*. 56(4), 445-449.
18. ISO 9648; (1988). Determinación del contenido de taninos en sorgo. *International Organization of Standardizations*, ISO/DIS 9648, 175-215.
19. Haug, W., Lantzsch, H., (1983). Sensitive method for the rapid determination of phyate in cereals and products. *J. Sci. Food Agric,* 34, 14232-14261.
20. Kakade, M.L, Rackis J.J, McGhee J.E, Puski G (1974). Determination of trypsin inhibitor activity of soy product: A collaborative analysis of an improved procedure. *Cereal Chem*. 51, 376-381.
21. Schär (2022, marzo). Propiedades y beneficio del mijo. https://www.schaer.com/es-es/a/propiedades-delmijo#:~:text=Propiedades%20nutricionales%20del%20mijo&text=Es%20rico%20en%20minerales%20como,vitaminas%20C%2C%20E%20y%20K.
22. Corbin, J. A. (2016, Enero). Triptófano: características y funciones de este aminoácido. https://psicologiaymente.com/neurociencias/triptofano-aminoacido.
23. Quiroga, L. C. (2008). Los almidones resistentes y la salud. *UPB-Investigación & desarrollo. Centro de Investigaciones Agrícolas y Agroalimentarias Andinas*. 81(8), 130-141.
24. Badui, S. (2006). *Química de los alimentos*. Pearson educación, México.
25. Secretaria de Salud (2016). ¿Cuánta fibra dietética se debe consumir? https://www.gob.mx/salud/articulos/cuanta-fibra-dietetica-se-debe-consumir
26. Villarroel, P., Gómez, C., Vera C., Torres J. (2018). Almidón resistente: características tecnológicas e intereses fisiológicos. *Revista chilena de nutrición*. 45(3). https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182018000400027.
27. González, A., Fortuño, M.A., Querejeta, R, Ravassa, S., López, B., López, N., Díez, J.(2004). Cardiomyocyte apoptosis in hypertensive cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 59: 549-562. Review.
28. Valeria, H. (2018). Efecto de etapa fenológica y ecotipo sobre el contenido de taninos totales, taninos condensados y digestibilidad *in vitro* de 9 ecotipos de *leucaena leucocephala*. [Tesis de Licenciatura. Facultad de Química. UNAM. México].
29. Espinoza, E. (2009). Determinación de proteína, lectinas, ácido fítico y taninos en poblaciones nativas de frijol del sureste del Estado de México. [Tesis de Licenciatura. Facultad de Química. UNAM. México].

CISQM-QALI-CE02

Desarrollo de una formulación para la elaboración de una botana de papa nutritiva y funcional

Yatzaret Fernanda León-Juárez, Lesly Itzel Rosas Rodríguez**,** Verónica Jiménez-Vera, Enrique Martínez-Manrique*
Laboratorio de Bioquímica y Fisiología de Granos, L-8, Unidad de Investigación Multidisciplinaria, Campo 4, FES-Cuautitlán, UNAM. Km 2.5 Carretera Cuautitlán-Teoloyucan, CP. 54700 Cuautitlán Izcalli, México, México.
*tallerdecereales.fesc@yahoo.com.mx

RESUMEN

En México, la papa es muy consumido como papas fritas, pero tienen bajo valor nutritivo; para mejorar esto, podrían combinarse con harinas de garbanzo y amaranto, que aportan proteínas, ácidos grasos esenciales, fibra y compuestos bioactivos. Por eso se planteó desarrollar una formulación para elaborar papas a la francesa horneadas complementadas con harinas de garbanzo y amaranto con mejorar calidad nutrimental y funcional. Se probaron diferentes formulaciones y la mejor se seleccionó con una prueba sensorial de preferencia, a la cual se le realizaron análisis químico, nutrimental y funcional comparándolas con un control solo de papa. La mejor formulación fue la que contenía 30 y 10 % de garbanzo y amaranto respectivamente. Esta formulación tuvo mayor contenido de proteína y fibra y menos grasa que el control. También tuvo buena digestibilidad *in vitro* e *in vivo* y menor contenido de almidón digerible y un valor de eficiencia proteica bueno. Además, tuvo mayor contenido de fibra dietética y capacidad antioxidante que el control. Por último, la botana seleccionada tuvo una muy buena calificación de 9.6 y una aceptación del 68 % por parte del consumidor.

INTRODUCCIÓN

Es evidente que el cambio en la cultura alimentaria en México ha propiciado problemas de salud en la población. La urbanización y la modernización frecuentemente han llevado a dietas inadecuadas en las que se consume un gran porcentaje de azúcares, grasas y un mayor consumo de sal (Latham, 2002). Estos hábitos nutricionalmente negativos que han adquirido la mayor parte de las personas han influido en el aumento de sobrepeso y obesidad y estas a su vez en enfermedades crónicas como hipertensión, diabetes y enfermedades cardiacas, cuyas consecuencias si no son tratadas a tiempo llegan a ser fatales. Dentro de estos productos ricos en grasa y sal están las botanas, las cuales son alimentos que se consumen entre comidas para controlar el hambre (Tareca-Vending, 2020). Dentro de las botanas están las papas a la francesa, que son muy consumidas, pero bajas en proteínas y con altos contenidos de grasa, almidón y sal, lo que las hace una botana no saludable. Sin embargo, existen alternativas para que esta botana sea nutritiva, con la adición de una leguminosa como el garbanzo y harina de amaranto. El garbanzo no solo es una excelente fuente de proteína, sino que también presentan un elevado contenido de fibra dietética, ácidos grasos poliinsaturados, vitaminas (destacar las del grupo B), minerales (calcio, magnesio y potasio) y compuestos bioactivos (sobre todo licopeno y luteína) y otros polifenoles, como las isoflavonas (FEN, 2023). Además, posee efectos fisiológicos benéficos en la prevención de la diabetes, problemas de obesidad, enfermedades cardiovasculares y cáncer de colon (Niño *et al*., 2017). El amaranto también contiene proteínas de alto valor biológico pues presenta el balance de aminoácidos que más se acerca a la proteína ideal y son fáciles de digerir, y es una fuente rica de escualeno que es un potente antioxidante (Rodríguez, 2022). Por otra parte, las nuevas tendencias en el desarrollo de alimentos se han enfocado a buscar productos más saludables que además de su aporte nutricional tenga un efecto benéfico a la salud, es decir que sean alimentos funcionales. Por esta razón el objetivo de este proyecto fue desarrollar una formulación para elaborar papas a la francesa horneadas con papa, garbanzo y amaranto con buena calidad nutrimental y funcional.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se utilizó papa natural (*Solanum tuberosum.*), garbanzo (*Cicer arietinum*) ambos adquiridos en la central de abastos de la Ciudad de México, así como harina de amaranto (*Amaranthus hypochondriacus L.*) cosecha 2016, variedad Tulyehualco. La papa se lavó perfectamente y se coció por 8 minutos; el garbanzo se hidrató por 16 horas con agua limpia y posteriormente se coció por 20 minutos, ambas cocciones fueron en olla de presión marca θster. Posteriormente, a las papas se les retiró la piel y se machacaron al igual que los garbanzos cocidos por separado. Con las masas frescas se prepararon tres diferentes formulaciones 30 %G-60 %P-10 %HA, 45 %G-45 %P-10 %HA y 60 %G-30%P-10%HA (G=Garbanzo, P=Papa y HA= Harina de Amaranto) para hacer papas a la francesa, las cuales se evaluaron mediante una prueba sensorial de preferencia con 100 jueces no entrenados, para elegir la mejor formulación (Ramírez, 2012). Una vez seleccionada la mejor formulación, se evaluó su composición química (AOAC, 2002); su calidad nutrimental: digestibilidad *in vitro* (Hsu *et al*., 1977), cuantificación de triptófano (Rama *et al*., 1974), almidón total (Goñi *et al*., 1997), almidón digerible (por diferencia), relación de eficiencia proteica y digestibilidad *in vivo* (AOAC, 1990), taninos (ISO 9648, 1988), ácido fítico (Haug y Lantzsch, 1983) e inhibidores de tripsina (Kakade *et a*l., 1974); y su calidad funcional: fibra dietética (CUNNIF, 1995), almidón resistente (Goñi *et al.,* 1996), capacidad antioxidante (Londoño, 2012) y compuestos fenólicos (García *et al*., 2015). Finalmente se evaluó la preferencia del consumidor de la formulación elegida mediante una prueba sensorial de nivel de agrado (Ramírez, 2012).

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

De las tres formulaciones evaluadas en la prueba de preferencia, la que obtuvo mayor puntaje fue la que contenía 30-60-10 % de garbanzo-papa-amaranto respectivamente con una puntuación de 225 y tuvo diferencia estadísticamente significativa (P≤0.05) con las otras dos, por lo que fue seleccionada como la mejor.

Los resultados del análisis químico proximal (tabla 1) muestran que existen diferencias estadísticamente significativas (P≤0.05) en algunos de los componentes químicos como las proteínas, grasa y fibra, entre la botana seleccionada y el control. El contenido de proteínas de la formulación seleccionada fue 20 % más alto que la control, esto se debe a la adición de garbanzo y amaranto, ya que ambos contiene cinco veces más proteína que la papa (datos no reportados), y esto es importante porque se sabe que son proteínas de alta calidad biológica, por su excelente balance de aminoácidos (Torres, 2023; Mapes, 2015). Mientras que la cantidad de grasa fue menor en la botana seleccionado, lo que implicaría un menor aporte calórico del alimento. En cuanto a la fibra, la papa a la francesa seleccionada tuvo el doble que el control, esto porque el garbanzo y el amaranto tuvieron 5.49 y 5.28 % de fibra respectivamente contra 2.21 % de la papa. Por lo que se puede decir que el producto seleccionado tuvo mejor calidad química que el control.

Tabla 1. Análisis químico proximal de papas a la francesa control y seleccionada.

Muestra	Humedad (%)	Proteínas (%)	Cenizas (%)	Grasa (%)	Fibra (%)	CHOS (%)
Botana Control	5.60 ± 0.02^{a}	11.16 ± 0.08^{a*}	6.08 ± 0.16^{a}	6.56 ± 0.39^{a*}	6.55 ± 0.38^{a*}	64.05^{a}
Botana Seleccionado	6.37 ± 0.10^{a}	13.94 ± 0.06^{b}	5.27 ± 0.04^{a}	3.89 ± 0.27^{b}	12.43 ± 0.46^{b}	58.1^{a}

*Diferentes letras en la misma columna indican diferencia estadísticamente significativa (P ≤ 0.05).

En la determinación nutrimental se puede observar (tabla 2) que no hay diferencia estadísticamente significativa (P≤0.05) en la digestibilidad *in vitro* y el contenido de triptófano, aunque ambas formulaciones presentan una buena digestibilidad, considerando que alimentos de origen vegetal están en un rango de 75 a 85 % y el contenido de triptófano está presente en ambas formulaciones, esto quiere decir que no le afectó el tratamiento térmico al cual se sometió, ya que es un aminoácido termosensible. Existe una diferencia estadísticamente significativa (P≤0.05) entre la botana control y la seleccionado solamente en su contenido de almidón total y digerible, siendo más bajo el contenido de estos dos componentes en la seleccionada, esto es bueno ya que su consumo podría dar un

índice glicémico más bajo, pues el almidón digerible es más rápido y fácil de absorber en sangre (Quiroga, 2008).

Tabla 2. Análisis nutrimental de papas a la francesa control y seleccionada.

Muestra	Digestibilidad *in vitro* (%)	Triptófano (g trp/ g proteína)	Almidón total (%)	Almidón digerible (%)
Botana Control	77.67 ± 3.44[a]	0.96 ± 0.05[a]	60.49 ± 1.90[a*]	53.95[a*]
Botana Seleccionado	79.17 ± 0[a]	0.94 ± 0.03[a]	42.97 ± 2.90[b]	35.96[b]

*Diferentes letras en la misma columna indican diferencia estadísticamente significativa (P ≤ 0.05).

Los resultados de la calidad de la proteína de la botana seleccionada se muestran en la tabla 3, en ella se puede observar una buena digestibilidad *in vivo* y una relación de eficiencia proteica (PER) muy buena, ya que en una clasificación de la calidad de las proteínas en base a su PER se indica que un valor mayor a 1 es una proteína de buena calidad, mayor a 1.5 muestra una proteína de muy buena calidad y mayor a 2 es excelente (Friedman, 1996).

Tabla 3. Determinación de la calidad de la proteína de papas a la francesa seleccionada.

Muestra	PER	Digestibilidad *in vivo* (%)
Botana Seleccionada	1.56 ± 0.21	82.32 ± 1.69

Los resultados del análisis funcional (tabla 4) muestran una diferencia estadísticamente significativa (P≤0.05) en todos sus componentes. La botana seleccionada tiene 50 % más de fibra dietética lo que favorece la buena digestión de este producto y mejora el desarrollo de la flora intestinal al ser un prebiótico y puede disminuir los riesgos de cáncer de colon, además puede reducir los niveles de glucosa y colesterol (Soto, 2010). En cuanto a la capacidad antioxidante la papa a la francesa seleccionada tiene 30 % más que la botana control, esto es favorable ya que como se sabe, alimentos ricos en antioxidantes reducen el estrés oxidativo, el cual es causante de daño celular (Coronado, 2015).

Tabla 4. Análisis de compuestos funcionales de papa a la francesa control y seleccionada.

Muestra	Fibra dietética (%)	Almidón resistente (%)	Capacidad antioxidante (%)	Fenoles (mg eag/g muestra)
Botana Control	12.95 ± 0.65[a*]	10.34± 0.24[a*]	67.01 ± 0.60[a*]	2.06 ± 0.046[a*]
Botana Seleccionado	19.12 ± 0.05[b]	7.006 ± 0.23[b]	85.74 ± 0.66[b]	1.214 ± 0.04[b]

*Diferentes letras en la misma columna indican diferencia estadísticamente significativa (P ≤ 0.05).

En el análisis de los compuestos antinutrimentales se observó (tabla 5) una diferencia estadísticamente significativa (P≤0.05) en taninos entre las dos botanas, sin embargo, el contenido es muy poco y esto no afectaría en la absorción de minerales al consumir estas botanas (Escorihuela, 2020). Mientras que el ácido fítico y los inhibidores de tripsina no fueron detectados en ninguna de las botanas analizadas, esto posiblemente se deba a que fueron degradados durante el horneado, porque las harinas de papa, garbanzo y amaranto sí tenían estos compuestos (datos no presentados), pues estos compuestos son termosensibles.

Tabla 5. Determinación de compuestos antinutrimentales de papas a la francesa control y seleccionada.

Muestra	Taninos (%)	Ácido fítico (%)	Inhibidores de Tripsina (%)
Botana Control	0.085 ± 3.53 $x10^{-3a*}$	ND	ND
Botana Seleccionado	0.033 ± 2.08 $x10^{-3b}$	ND	ND

*Diferentes letras en la misma columna indican diferencia estadísticamente significativa (P ≤ 0.05).

Finalmente, se realizó una prueba sensorial nivel de agrado a la botana seleccionado (30 % garbanzo – 60 % Papa -10 % Harina de Amaranto), obteniendo una aceptación del 68 % por parte de los consumidores, y una calificación de 9.6, esto es excelente para un nuevo producto.

CONCLUSIONES

Se puede concluir que se obtuvo una botana tipo papas a la francesa mezclando 60% de papa, 30% de garbanzo y 10% de amaranto con una mejor calidad nutrimental y funcional que la botana elaborada 100% con papa y que este producto tuvo una excelente aceptación por el consumidor al tener una calificación de 9.6 en una escala del 1 al 10.

AGRADECIMIENTOS

Trabajo realizado con el apoyo de la Cátedra de Investigación CI-2253 de la FES-Cuautitlán y el proyecto PAPIME-200-522 DGAPA, UNAM.

REFERENCIAS

1. Latham, M. C. (2002). Nutrición humana en el mundo en desarrollo. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación. Universidad de Cornell. Ithaca, Nueva York, Estados Unidos. *Colección FAO: Alimentación y nutrición N° 29.* https://www.fao.org/3/w0073s/w0073s00.html.
2. Tareca-Vending (2020). ¿Que es un snack?. https://www.tarecavending.com/que-es-un-snack/.
3. FEN (2023). Fundación Española de la Nutrición. Alimentos y bebidas. Legumbres. https://fen.org.es/storage/app/media/flipbook/mercado-alimentos-fen/007-Legumbres.pdf
4. Niño, M. G., Muy, R. D., Garza, J. A. de J., Vázquez-Rodríguez, J. A., Méndez, Z. G., Urías, O. V. (2017). Composición nutricional, compuestos fenólicos y capacidad antioxidante de cascarilla de garbanzo (*Cicer arietinum*). Archivos Latinoamericanos de Nutrición. 67(1). Caracas, Venezuela. http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06222017000100010.
5. Rodríguez, G. A. B. (2022). Elaboración de un pan tipo cocol complementado con harina de amaranto (*Amaranthus hypochondriacus*). [Tesis de licenciatura. Ingeniería en Alimentos. FES, Cuautitlán, UNAM].
6. Ramírez, J. S. (2012). Análisis sensorial: pruebas orientadas al consumidor. Rev. ReCiTeIA. 84-97.
7. A.O.A.C. (2002). *Official Methods of Analysis*. 18th ed. Association of Official Analytical Chemists-International Gaithersburg, Maryland, USA.
8. Hsu, H., Vavak, I., Satterlee & Miller, G. (1977). A multienzyme technique for estimating protein digestibility. *Journal Food Science and Technology,* 42(5), 1269-1273.
9. Rama, M., Tara, R., Krishnan, C., (1974). Colorimetric estimation of tryptophan content of pulses. *Journal Food Science and Technology.* 11, 213-216.
10. Goñi L. García-Alonso A. I., & Saura-Calixto, F. (1997). Starch hydrolysis procedure to estimate glycemic index. Nutrition Research, 17(3), 427-437.
11. A.O.A.C (1990). Official Methods of Analysis of the AOAC. 15th edition, published by AOAC Inc, Arlington. 2:1020.

12. ISO 9648. (1988). Determinación del contenido de taninos en sorgo. *International Organization of Standardizations*, ISO/DIS 9648, 175-215.
13. Haug, W. y Lantzsch, H., (1983). *Sensitive method for the rapid determination of phyate in cereals and products*. *J. Sci. Food Agric,* 34, 14232-14261.
14. Kakade, M.L., Rackis, J.J., McGhee J.E., Puski, G. (1974). Determination of trypsin inhibitor activity of soy product: A collaborative analysis of an improved procedure. Cereal Chem. 51:376-381.
15. CUNNIF, P (1995). Official Methods of Analysis of AOAC International, 16th edition, USA.
16. Goñi, L. García-Diaz, E. Mañas, S. & Saura-Calixto, F. (1996). Analysis of resistant starch: a method for foods and food products. Food chemistry. 56(4), 445-449.
17. Londoño, J. (2012). Antioxidantes: importancia biológica y métodos para medir su actividad. Corporación Universitaria Lasallista. Capítulo 9. Parte III. Antioquia – Colombia.
18. García, M. E., Fernández, S. I. y Fuentes, L. A. (2015). Determinación de polifenoles totales por el método de Folin-Ciocalteu. Depto. de Tec. de Alim. Univ. Politécnica de Valencia, España.
19. Torres, A. A. C. (2023). Botana horneada tipo tostito de maíz y garbanzo. [Tesis de licenciatura. Ingeniería en Alimentos. FES, Cuautitlán, UNAM].
20. Mapes, S. M. C. (2015). El amaranto. Ciencia. Julio-septiembre. 8-15. https://revistaciencia.amc.edu.mx/images/revista/66_3/PDF/Amaranto.pdf.
21. Quiroga, L. C. C. (2008). Los almidones resistentes y la salud. UPB-Investigación & Desarrollo. Centro de Investigaciones Agrícolas y Agroalimentarias Andinas. Universidad Privada Boliviana. 1(8), 130-141. ISSN 2518-4431.
22. Friedman, M. (1996). Nutritional value of proteins from different food sources. A review. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 44(19), 6-29.
23. Soto, A. V. S. (2010). Cuantificación de almidón total y de almidón resistente en harina de plátano verde (*Musa cavendishii*) y banana verde (*Musa paradisíaca*). Revista Boliviana de Química. 27(2), 94-99. Universidad Mayor de San Andrés. La Paz, Bolivia.
24. Coronado, H., M. Vega, L. Salvador, Gutiérrez, T., Rey, V. F. Marcela, R. V. C. (2015). Antioxidantes: perspectiva actual para la salud humana. Rev Chil Nutr. 42(2).
25. Escorihuela, E. (2020). ¿Qué alimentos tienen taninos y cómo pueden beneficiar tu salud?. https://abcblogs.abc.es/aula-nutricion/nutricion/que-alimentos-tienen-tatinos-y-como-pueden-beneficiar-tu-salud.html?ref=https%3A%2F%2Fwww.google.com.mx%2F.

CISQM-QALI-CP02

Desarrollo y caracterización de nanopartículas de γ-orizanol como sistemas conservadores naturales

Araceli Ulloa Saavedra[1], María de la Luz Zambrano Zaragoza[1*], **Janeli Solís Garfias[1]**, David Quintanar-Guerrero[2]
[1]Laboratorio de Procesos de Transformación y Tecnologías Emergentes de Alimentos, Universidad Nacional Autónoma de México, FES-Cuautitlán Estado de México, CP, 54714, México.
[2]Laboratorio de Investigación y Posgrado en Tecnología Farmacéutica, Universidad Nacional Autónoma de México, FES-Cuautitlán Estado de México, CP, 54714, México.
araceli_ulloa@comunidad.unam.mx

RESUMEN

El γ-orizanol es un subproducto del proceso de obtención de aceite de arroz, este es rico en esteroles y ácido ferúlico con gran potencial antioxidante y propiedades funcionales. En este trabajo se muestra cómo se prepararon nanopartículas de γ-orizanol como potencial conservador natural para alimentos. Las nanopartículas se prepararon por el método de nanoprecipitación utilizando como polímeros pared zeína y goma arábiga. Se vario la concentración del γ-orizanol entre 10 y 20 µg/mL. Para su preparación se utilizaron disolventes amigables con el medio ambiente, el γ-orizanol se disolvió en acetato de etilo, mientras que la zeína se disolvió en etanol esto conformó la fase orgánica y la fase acuosa se preparó con goma arábiga las que se mezclaron incorporando por goteo la fase orgánica a la acuosa para así obtener las nanopartículas. Se demostró que cuando se emplearon 20 □g/mL los sistemas tuvieron un tamaño de partícula de 425 ± 3.2 nm, un índice de polidispersidad de 0.147 ± 0.04, lo que indica una distribución de tamaño estrecha y una potencial zeta de -21.7 ± 0.2 mV. La eficiencia de encapsulación fue del 93.81 ± 0.7 % y la capacidad antioxidante fue de 1099.55 ± 6.5 µM equivalentes de Trolox. Después de 48 h, la prueba en Turbiscan mostró una buena estabilidad sin fenómenos de inestabilidad como cremado, floculación y/o agregación, por lo que se puede concluir que estas nanopartículas pueden ser incorporadas a sistemas alimenticios con la finalidad de incrementar la vida útil de alimentos.

INTRODUCCIÓN

Las nanopartículas son agentes transportadores con tamaños que van desde 10 a 1000 nm en los que las moléculas de un compuesto bioactivo se disuelven, encapsulan, atrapan o unen a una matriz. Estas nanopartículas ofrecen varias ventajas, como mejorar la estabilidad de los agentes terapéuticos al proteger algún compuesto bioactivo de la degradación *in vivo*, controlar la liberación de este y aumentar su eficacia (Özdal et al., 2022) y pueden ser utilizadas en la industria farmacéutica o de alimentos, con fines terapéuticos en el caso de la primera o de conservación para prolongar la vida de anaquel en los productos alimenticios. En comparación con partículas a gran escala o de mayor tamaño (con la misma composición), las nanopartículas han demostrado tener una mejor acción química y bioquímica, comportamiento catalítico, penetrabilidad, activación enzimática y características cuánticas debido a su mayor área de superficie y tasas de transferencia de masa (Biswas et al., 2022). La nanotecnología ha tenido una gran función en la industria alimentaria, esta se puede clasificar en tres dominios importantes de acuerdo con su uso: (i) para mejorar y enriquecer la calidad de los alimentos, (ii) prevenir el deterioro de los alimentos por contaminación microbiana y (iii) detección del deterioro de los alimentos (Pushparaj *et al.*, 2022). Para la obtención de nanopartículas se pueden emplear diferentes métodos, desplazamiento/precipitación de solventes, evaporación de solventes, el método de doble emulsión, secado por aspersión, salinización, nanoprecipitación y el método de emulsificación-difusión, son algunos de los que se emplean comúnmente (Özdal *et al.*, 2022). El proceso de nanoprecipitación implica la adición gradual de una solución de polímero diluido a un no solvente o la adición sucesiva de no solvente a la solución de polímero que conduce a la formación de partículas de polímero a nanoescala. El proceso se basa

principalmente en la deposición interfacial de biopolímeros y el desplazamiento de un semi-solvente polar miscible con agua de una solución lipofílica (Hedayati et al, 2020).
Para la elaboración de nanopartículas se utilizan disolventes y tensoactivos que pueden ser tóxicos, representando un riesgo para el medio ambiente (Gómez-Garzón, 2018), de tal forma que es importante fomentar el uso de disolventes que sean inofensivos para la salud y el ambiente, éstos no deben ser tóxicos, no deben perder su efectividad, no deben ser inflamables, es preferible que puedan ser recuperados y reutilizados (Capello et al., 2007). Por ejemplo, en el sector alimentario, las tecnologías que se están desarrollando, toman en cuenta que los residuos que se producen no contaminen (Viña, 2020).
La zeína es una prolamina extraída del endospermo de maíz, producido principalmente como un coproducto de la molienda húmeda de maíz, es uno de los biopolímeros predominantes y versátiles; esta tiene una hidrofobicidad inherente debido a una sustancial cantidad (>50 %) de residuos de aminoácidos hidrófobos no polares, que permite ensamblarlo solo o con otros biopolímeros para formar películas, micropartículas, nanopartículas, nanofibras y micelas, etc. (Sun et al., 2023). El γ-orizanol es un compuesto bioactivo que se caracteriza por poseer una alta capacidad antioxidante debido a que posee una mezcla de ésteres de ácido ferúlico de alcoholes triterpénicos y esteroles vegetales (Yahya *et., al.*, 2023), el cual puede ser eficaz para su uso como agente antioxidante en aplicaciones para la conservación de alimentos.
El objetivo de este estudio es desarrollar un método de nanoprecipitación amigable con el medio ambiente para obtener nanopartículas poliméricas estables de zeína-goma arábiga encapsulando γ-orizanol variando las concentraciones del agente activo (10 y 20 mg/mL) para aplicarlas en la conservación de alimentos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Las nanopartículas se prepararon por el método de nanoprecipitación, para ello se utilizaron 2 g/L de zeína, 5 g/L de goma arábiga, y γ-orizanol (10 y 20 µg/mL) previamente disuelto en acetato de etilo y lecitina (4.5 g/L) en etanol. La mezcla de γ-orizanol se adicionó por goteo (4.0 mL/min) a la zeína-goma arábiga. Se determinó el tamaño de partícula (TP), índice de polidispersidad (IPD) por dispersión de luz y el potencial zeta (ζ) por movimiento electroforético ambas en Zetasizer Nano ZS90 (Malvern Ltd., Enigma Business Park, Grovewood Road, UK), la eficiencia de encapsulación (E.E.) fue por diferencia entre el contenido del sobrenadante y el γ-orizanol adicionado en un espectrofotómetro UV-Vis Genesys 10S (Thermo Scientific, Waltham, Massachusetts, USA) a una λ= 315 nm; la capacidad antioxidante DPPH se expresa en µM equivalentes de Trolox de una curva patrón de Trolox a una λ = 517 nm evaluado en un espectrofotómetro UV-Vis Genesys 10S (Thermo Scientific, Waltham, Massachusetts, USA). Para evaluar la estabilidad se utilizó un Turbiscan MA2000 (Formulation, Toulouse, Francia) después de 48 h, obteniendo el perfil de retrodispersión (ΔBS).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el método de preparación de nanopártículas de zeína-goma arábiga se utilizó una mezcla de disolventes miscibles (acetato de etilo y etanol) con la finalidad de mejorar la incorporación del □-orizanol. Estos disolventes polares, tienen la ventaja de que no contaminan el medio ambiente y son considerados seguros, comparados con otros disolventes, en donde se compararon parámetros como el daño que causa al medio ambiente, a la salud y si es que son seguros. La importancia de trabajar con disolventes amigables con el medio ambiente es debido a que en el mundo se presentan diversos problemas ambientales, lo que ha generado la necesidad de tomar acciones que eviten seguir con dicho deterioro. Por lo tanto, el reto es encontrar tecnologías y procesos que eviten en mayor medida la contaminación ambiental y que sean seguras (Capello et al., 2007).
En la Tabla 1 se muestran los resultados obtenidos durante la caracterización de las nanopartículas, obteniendo un tamaño de partícula de 425 ± 3.2 nm con 20 µg/mL de γ-orizanol. Diferentes autores reportan valores entre 100 a 333 nm encapsulando γ-orizanol por métodos como el de gelación iónica (Rawal et al., 2018) o por nanoprecipitación con tamaño de partícula de hasta 2,495 nm (Ghaderi et al., 2015). Por lo tanto, en este caso los valores son aceptables con la metodología utilizada. En el

IPD se obtienen valores de 0.123 ± 0.03 y 0.147 ± 0.04 para 10 µg/mL y 20 µg/mL de γ-orizanol respetivamente, indicando una distribución de tamaños estrecha.
Con respecto a la eficiencia de encapsulación, se reportan valores desde 43 % hasta el 77 % (Ghaderi et al., 2014; Rawal et al., 2018) en este caso se obtuvieron del 67 ± 0.6 % y 93.81 ± 0.7 % para 10 µg/mL y 20 µg/mL de γ-orizanol respetivamente, presentando las mejores características con 20 µg/mL de γ-orizanol. Datos que concuerdan con (Taarji et al., 2022) donde se obtienen eficiencia de encapsulación entre el 89 al 98 % utilizando el método de desplazamiento por solvente. Además, se ha encontrado que dependiendo de la concentración de zeína y el porcentaje de adición del γ-orizanol tienden a aumentar el tamaño de partícula, el rendimiento de encapsulación y la eficiencia (Rodsuwan et al., 2021), como se presenta en la Tabla 1.

Tabla 1. Resultados de la caracterización de las nanopartículas de zeína-goma arábiga.

Nanopartículas de zeína-goma arábiga con γ-orizanol	TP (nm)	IPD	ζ(mV)	E.E. (%)
Con 10 µg/mL	398 ± 6	0.123 ± 0.03	-21.0 ± 0.2	67 ± 0.6
Con 20 µg/mL	425 ± 3.2	0.147 ± 0.04	-21.7 ± 0.2	93.81 ± 0.7

Promedio ± desviación estándar, n= 3.

En la Fig. 1 se muestra el perfil de retrodispersión de luz, realizado a la muestra con 20 µg/mL de γ-orizanol, que fue la que presentó una mayor eficiencia de encapsulación, observándose una ligera floculación de las nanopartículas, después de 48 h. El perfil de retrodispersión (ΔBS) obtenido fue del 5 %, siendo constante de los 10 a los 45 mm de altura del vial. Además, a esta muestra se le determinó la capacidad antioxidante obteniendo 1099.55 ± 6.5 µM equivalentes de Trolox. Se ha encontrado que el γ-orizanol posee una gran actividad secuestrante de DPPH dependiente de la dosis, además es capaz de inhibir los radicales orgánicos solubles en lípidos a una concentración de 50–100 µM, aumentando su eficacia cuando es encapsulado. La acción eliminadora de radicales libres del γ-orizanol y su efecto protector frente a la lipoperoxidación lo convierten en un buen candidato para su uso como antioxidante natural de interés tecnológico (Juliano, 2005).

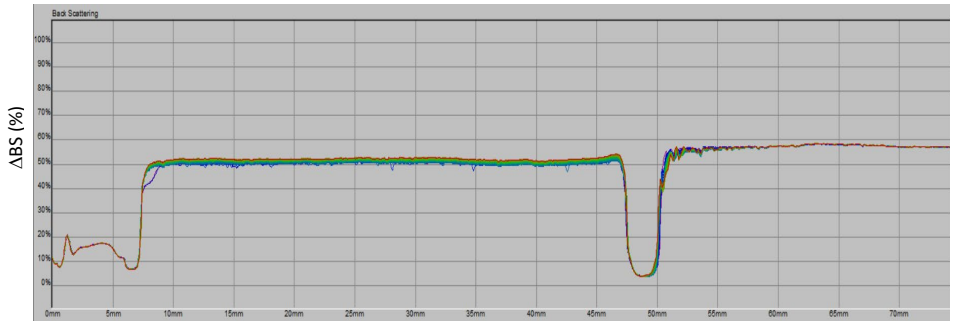


Fig. 1. Perfil de retrodispersión de las nanopartículas de zeína-goma arábiga con 20 µg/mL de γ-orizanol.

CONCLUSIONES

El método utilizado en la preparación de las nanopartículas presentó buena estabilidad y características. Trabajando con disolventes amigables con el medio ambiente se ayuda a reducir la contaminación química y los sistemas pueden ser compatibles y útiles para aumentar la vida útil de los alimentos. Una concentración de 20 µg/mL de γ-orizanol, mostró una mayor estabilidad de los sistemas y una mejor eficiencia de encapsulación.

AGRADECIMIENTOS

Ulloa-Saavedra Araceli, agradece a CONACYT por su apoyo científico y económico a través de la beca No.173272. Los autores agradecen el apoyo financiero de los proyectos PAPIIT IN221823 de la DGAPA-UNAM y a la cátedra de investigación CI2233 de FES-Cuautitlán.

REFERENCIAS

1. Biswas, R., Alam, M., Sarkar, A., Haque, M. I., Hasan, Md. M., & Hoque, M. (2022). Application of nanotechnology in food: processing, preservation, packaging and safety assessment. *Heliyon*, *8*(11), e11795. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e11795.
2. Capello, C., Fischer, U., & Hungerbühler, K. (2007). What is a green solvent? A comprehensive framework for the environmental assessment of solvents. *Green Chemistry*, *9*(9), 927–934. https://doi.org/10.1039/B617536H.
3. Ghaderi, S., Ghanbarzadeh, S., & Hamishehkar, H. (2015). Evaluation of different methods for preparing nanoparticle containing gammaoryzanol for potential use in food fortification. *Pharmaceutical Sciences*, *20*(4), 130–134. https://doi.org/10.5681/PS.2015.001.
4. Ghaderi, S., Ghanbarzadeh, S., Mohammadhassani, Z., & Hamishehkar, H. (2014). Formulation of gammaoryzanol-loaded nanoparticles for potential application in fortifying food products. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, *4*(Suppl 2), 549–554. https://doi.org/10.5681/apb.2014.081.
5. Gómez-Garzón, M. (2018). Nanomateriales, Nanopartículas y Síntesis verde. *Revista Repertorio de Medicina y Cirugía*, *27*(2), 75–80. https://doi.org/10.31260/REPERTMEDCIR.V27.N2.2018.191.
6. Hedayati, S., Niakousari, M., & Mohsenpour, Z. (2020). Production of tapioca starch nanoparticles by nanoprecipitation-sonication treatment. *International Journal of Biological Macromolecules*, *143*, 136–142. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.12.003.
7. Juliano, C., Cossu, M., Alamanni, M. C., Piu, L. (2005). Antioxidant activity of gamma-oryzanol: Mechanism of action and its effect on oxidative stability of pharmaceutical oils. *International Journal of Pharmaceutics,* 299, 146–154. doi:10.1016/j.ijpharm.2005.05.018.
8. Özdal, Z. D., Gültekin, Y., Vural, İ., & Takka, S. (2022). Development and characterization of polymeric nanoparticles containing ondansetron hydrochloride as a hydrophilic drug. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, *74*. https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103599.
9. Pushparaj, K., Liu, W. C., Meyyazhagan, A., Orlacchio, A., Pappusamy, M., Vadivalagan, C., Robert, A. A., Arumugam, V. A., Kamyab, H., Klemeš, J. J., Khademi, T., Mesbah, M., Chelliapan, S., & Balasubramanian, B. (2022). Nano- from nature to nurture: A comprehensive review on facets, trends, perspectives and sustainability of nanotechnology in the food sector. *Energy*, *240*. https://doi.org/10.1016/j.energy.2021.122732.
10. Rawal, T., Mishra, N., Jha, A., Bhatt, A., Tyagi, R. K., Panchal, S., & Butani, S. (2018). Chitosan Nanoparticles of Gamma-Oryzanol: Formulation, Optimization, and In vivo Evaluation of Anti-hyperlipidemic Activity. *AAPS PharmSciTech*, *19*(4), 1894–1907. https://doi.org/10.1208/s12249-018-1001-8.
11. Rodsuwan, U., Pithanthanakul, U., Thisayakorn, K., Uttapap, D., Boonpisuttinant, K., Vatanyoopaisarn, S. Thumthanaruk, B. Rungsardthong, V. (2021). Preparation and characterization of gamma oryzanol loaded zein nanoparticles and its improved stability. *Food Science and Nutrition.* 9, 616–624. DOI: 10.1002/fsn3.1973.
12. Sun, Y., Wei, Z., & Xue, C. (2023). Development of zein-based nutraceutical delivery systems: A systematic overview based on recent researches. In *Food Hydrocolloids, 137*. Elsevier B.V. https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2022.108368.
13. Taarji, N., Bouhoute, M., Kobayashi, I., Tominaga, K., Isoda, H., & Nakajima, M. (2022). Preparation and characterization of concentrated γ-Oryzanol nanodispersions by solvent displacement method: Effect of processing conditions on nanoparticles formation. *Food Hydrocolloids*, *123*(May 2021), 107161. https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2021.107161.
14. Viña, L. V. B. (2020). Aproximaciones teóricas y metodológicas respecto a las estrategias de producción limpia en la industria de alimentos. *Ingenio Libre*, *8*(18), 1–38. https://doi.org/10.18041/2322-8415/INGELIBRE.2020.V8N18.6953.
15. Yahya, A. B., Usaku, C., Daisuk, P., & Shotipruk, A. (2023). Enzymatic hydrolysis as a green alternative for glyceride removal from rice bran acid oil before γ-oryzanol recovery: Statistical process optimization. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, *50*. https://doi.org/10.1016/j.bcab.2023.102727.

CISQM-QALI-CP03

Efecto de la humedad relativa de acondicionamiento en las propiedades mecánicas y de barrera de nanopelículas funcionalizadas con β-caroteno

Claudia Idalid García Betanzos, María de la Luz Zambrano Zaragoza*, **Janeli Solís Garfias**
Laboratorio de Procesos de Transformación y Tecnologías Emergentes de Alimentos, Universidad Nacional Autónoma de México, FES-Cuautitlán Estado de México, CP, 54714, México.
luz.zambrano@unam.mx

RESUMEN

Las nanopelículas basadas en lípidos son una alternativa funcional para la conservación de productos alimenticios, debido a que poseen una excelente propiedad de barrera contra la humedad debido a su alta hidrofobicidad; además, las ceras también pueden proporcionar un brillo superficial a los productos, siendo más atractivos para el consumidor. El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto de diferentes condiciones de humedad relativa (60, 70 y 85%) durante el almacenamiento en las propiedades de barrera y mecánicas de nanopelículas cargadas con β-caroteno como compuesto bioactivo para la conservación de alimentos. Para la obtención de las nanopelículas, se trabajó primero en la elaboración de las nanopartículas lipídicas sólidas (NLS), las cuales se obtuvieron por el método de homogenización (fase lipídica: 100g/mL de cera candelilla y fase acuosa: 50 g/L de estabilizante en agua Milli-Q®) a 78 °C un rotor estator (Ultraturrax T-25) a 20,000 rpm, Para evaluar la estabilidad de las NLS se midió el tamaño de partícula (TP), potencial zeta (ζ) y el índice de polidispersión (IPD) con un Z-sizer 4 (Zetasizer Nano Series Malvern, Inglaterra). La suspensión para preparar las películas se mezcló con β-caroteno en dispersión en aceite (30 %) con los surfactantes y en agitación por 24 h sin la exposición a la luz, posteriormente se mezcló con la dispersión de goma xantana y CMC (3 g/L) incorporando el glicerol y se prepararon las películas por el método de vertido. Para determinar las propiedades mecánicas se utilizó un texturómetro Brookfield, Modelo CT3 Texture Analyzer y el Software Texture Pro-CTV1.4 buil 17, ASTM, con velocidad de 3 mm/s y carga de activación de 0.05 N. Se evaluó el módulo de Young (MY), fuerza de tensión (FT) y porcentaje de elongación a la ruptura (E). Para determinar la permeabilidad al vapor de agua de las películas se siguió el método gravimétrico ASTM E96 y se evaluó a 25 °C y HR 60, 70, 85 %. Para el tamaño de partícula, se obtuvo un incremento del tamaño de partícula con respecto al tiempo de almacenamiento, sin embargo, no existe diferencia estadísticamente significativa ($p>.05$), para el IPD se observó que para todos los casos es <0.31, indicando que la distribución de tamaño de partícula en el sistema es estrecha y monomodal. En la evaluación de las propiedades mecánicas, la HR de acondicionamiento presentó un efecto significativo ($p\leq0.05$); para FT, la rigidez de las películas se redujo con el incremento de la HR; respecto al MY, se observó también un efecto significativo ($p\leq0.05$) de la HR en la elasticidad de las películas (0.052, 0.056 y 0.047 para HR de 60, 70 y 85%), para el caso de E, no se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p>0.05$). Los resultados obtenidos de PVA oscilan entre 0.53-0.71 g mm/m^2 h kPa, durante el acondicionamiento se observó un incremento estadísticamente significativo ($p\leq0.05$). Por lo tanto, para que las nanopelículas funcionalizadas con β-caroteno puedan ser estables y mantener las propiedades mecánicas y de barrera para la conservación de alimentos, se requiere que el almacenamiento no se realice por encima de una humedad relativa del 70 %.

INTRODUCCIÓN

Una película es una capa delgada de un material comestible (Solano-Doblado et al., 2018), que es aplicado sobre una superficie como protección o barrera. Los materiales utilizados para la elaboración de películas pueden ser de diferentes tipos de matrices como polisacáridos, proteínas, lípidos y materiales compuestos. Los materiales a base de polisacáridos como quitosano, carragenina, almidón, alginato, celulosa, pectina, goma gelana y goma xantana; proteínas como gelatina de colágeno, gluten, proteína de frijol mungo, zeína de maíz, proteína de soya y caseína; los materiales a base de lípidos como cera de abeja, cera de carnauba, cera de polietileno, cera de candelilla, etc., se utilizan para desarrollar recubrimientos comestibles y películas para aumentar la

vida útil y mejorar la calidad postcosecha de productos vegetales (Suhag et al.., 2020) y otros productos alimenticios como lácteos y cárnicos. En comparación con las películas basadas en polisacáridos y proteínas, las películas basadas en lípidos poseen una excelente propiedad de barrera contra la humedad debido a su alta hidrofobicidad. Además, las ceras también pueden proporcionar un brillo superficial a los productos alimenticios, lo que mejora su atractivo visual (Yousuf et al., 2021). Por esta razón, las ceras se utilizan a menudo como recubrimientos para la conservación de frutas y verduras frescas. Sin embargo, no son poliméricos y no pueden formar películas solos con buena integridad mecánica (Yin et al., 2023), es por ello por lo que para este tipo de películas es necesario la adición de plastificantes.

La nanotecnología es un área de la ciencia que estudia los materiales con una dimensión de longitud mínima de 1 a 100 nm, y el material resultante tiene mejores propiedades fisicoquímicas que los materiales a macroescala, debido a que cuando el tamaño de las partículas se reduce, existe una mayor área expuesta. Esto ha logrado técnicas alternativas al procesamiento de alimentos en términos de mejorar las cualidades fisicoquímicas y aumentar la estabilidad y biodisponibilidad de los nutrientes (Neme et al., 2021). Aprovechando estas características, se pueden obtener nanopelículas para incorporar compuestos bioactivos que permitan incrementar la vida útil de los alimentos durante la conservación. Las nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) están compuestas por un núcleo lipídico sólido (p. ej., triglicéridos, ácidos grasos, ceras) rodeado por un tensioactivo (p. ej., poloxámeros, polisorbatos) (Katopod et al., 2023). Uno de los compuestos bioactivos que mayor interés es el β-caroteno, un carotenoide con actividad antioxidante y que además brinda beneficios para la salud por ser el precursor de la vitamina A. La incorporación de β-caroteno en emulsión en la elaboración de nanopelículas lo puede proteger de la degradación oxidativa y mejorar su biodisponibilidad (Tian et al., 2023). El objetivo de este estudio es evaluar el efecto de diferentes condiciones de humedad relativa durante el almacenamiento en las propiedades de barrera y mecánicas de nanopelículas cargadas con β-caroteno como compuesto bioactivo para la conservación de alimentos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para la elaboración de las NLS se utilizó cera de candelilla® como fase lipídica, PVA-205 como estabilizante, agua Milli-Q®, goma xantana y CMC como polisacáridos soporte. Monoleato de sorbitán polioxietilénico, Tween 80 y esteres de ácidos grasos de sorbitán, Span 80 como surfactantes, glicerol como plastificante y β-caroteno 30 % FS como ingrediente activo. Las NLS se elaboraron por el método de homogenización empleando 100 g/L de cera (a 78 °C) para la fase lipídica, en la fase acuosa se disuelven 50 g/L de estabilizante en agua Milli-Q, ambas fases se emulsionan con un rotor estator (Ultraturrax T-25) a 20,000 rpm, la suspensión resultante tiene una concentración de 100 g/L de NLS de cera. La estabilidad de las NLS se midió a través del tamaño de partícula, potencial zeta y el índice de polidispersión. Estos parámetros se determinaron por el método de difracción de luz integrada a través de un Z-sizer 4 (Zetasizer Nano Series Malvern, Inglaterra). Para las suspensiones formadoras de películas, se mezcló β-caroteno en dispersión en aceite (30 %) con los surfactantes y en agitación por 24 h sin la exposición a la luz. Se adicionaron 40 g/L de NLS y se homogenizó a 1000 rpm. Posteriormente, el sistema NLS-activo se mezcló con la dispersión de goma xantana y CMC (3 g/L) por 10 min a 1000 rpm incorporando el glicerol. Las películas se formaron por el método de vertido.

Se determinaron las propiedades mecánicas de películas comestibles utilizando un texturómetro Brookfield, Modelo CT3 Texture Analyzer, y el Software Texture Pro-CTV1.4 buil 17, ASTM, con velocidad de 3 mm/s y carga de activación de 0.05 N. Se evaluó el módulo de Young (MY), fuerza de tensión (FT) y porcentaje de elongación a la ruptura (E). La metodología empleada es la del método ASTM D882 (ASTM, 2005). La evaluación de la permeabilidad al vapor de agua de películas comestibles (PVA), se siguió el método gravimétrico ASTM E96 (ASTM, 2005; García, 2011; Navarro y Tarazaga, 2011), esta propiedad se evaluó a 25 °C y HR 60, 70, 85 %.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Estabilidad de las NLS

La estabilidad se evaluó en la suspensión inicial de NLS (100 g/L) sin ingrediente activo por 5 semanas. Durante el monitoreo del TP se observó un ligero incremento del tamaño de partícula con respecto al tiempo de almacenamiento, sin embargo, no existe diferencia estadísticamente significativa ($p>.05$) en los resultados obtenidos. Al contrastar estos resultados con los obtenidos por García-Betanzos et al., (2016), donde se utilizó cera de candeuba como compuesto lipídico, se observa un incremento en el tamaño de partícula, esto es atribuido al lípido. De acuerdo con Mehnert y Mäder, (2001), la hidrofobicidad de un lípido puede afectar el tamaño de partícula, es decir, cuanto mayor es esta propiedad mayor será el tamaño de partícula; la cera de candelilla es un agente altamente hidrófobo, por este motivo se recomienda el uso de tensoactivos con HLB (hidrophillic lipophillic balance) en el intervalo 10 - 16. En cuanto a los resultados obtenidos para el índice de polidispersidad se observa que para todos los casos es <0.31, indicando que la distribución de tamaño de partícula en el sistema es estrecha y monomodal (Galindo-Pérez et al., 2015).

Tabla 1. Tamaño de partícula (TP), índice de polidispersidad (IPD) y potencia zeta (ζ) de las NLS de cera de candelilla (100 g/L).

Tiempo (Semanas)	Tamaño de partícula (nm)	IPD	ζ (mV)
0	809.70 ± 53.69^{a}	0.08 ± 0.04^{a}	-18.83 ± 0.56^{a}
1	829.56 ± 25.60^{a}	0.10 ± 0.05^{a}	-14.20 ± 0.52^{b}
2	866.43 ± 39.74^{a}	0.12 ± 0.07^{a}	-8.65 ± 0.83^{c}
3	879.63 ± 26.25^{a}	0.17 ± 0.13^{ab}	-7.92 ± 0.24^{c}
4	882.75 ± 25.25^{a}	0.24 ± 0.07^{ab}	-5.70 ± 1.23^{cd}
5	885.86 ± 68.46^{a}	0.31 ± 0.02^{ab}	-3.48 ± 2.35^{cd}

Respecto al potencial zeta, este parámetro cambió significativamente ($p\leq0.05$) durante el tiempo de almacenamiento, sin embargo, al relacionar estos resultados con el TP ($p>0.05$), se puede concluir que la estabilidad del sistema está dada por un efecto estérico el cual tiene la capacidad de evitar aglomeraciones entre partículas.

Propiedades mecánicas

La Fig. 1 muestra el efecto de la humedad relativa de acondicionamiento sobre la FT y el MY de las películas adicionadas con 40 g/L de NLS y funcionalizadas con β-caroteno. Para el primer caso se observa que la HR de acondicionamiento presentó un efecto significativo ($p\leq0.05$) en los resultados de FT pues la rigidez de las películas se redujo con el incremento de la HR, estos resultados sugieren que las muestras absorbieron humedad del ambiente de acondicionamiento el cual tuvo un efecto plastificante, resultando en una disminución de la fuerza de tensión. De acuerdo con Calderón-Castro et al., (2022), los plastificantes como el agua pueden reducir los enlaces de hidrógeno y aumentar los espacios intermoleculares, resultando en películas menos rígidas. Por otra parte, Wiedenmann et al., (2019) reportan valores de FT ente 1 y 5 MPa para películas elaboradas con NLS de triglicéridos con tamaños de partícula entre ≈153 nm, en este estudio los valores oscilan entre 0.5 y 1 MPa, esto se

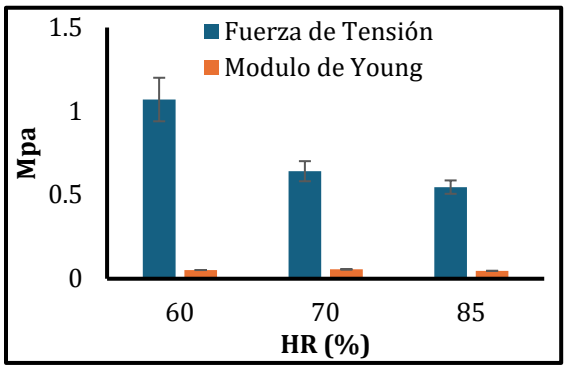


Fig. 1. Efecto de la HR de acondicionamiento sobre la FT y MY de películas comestibles.

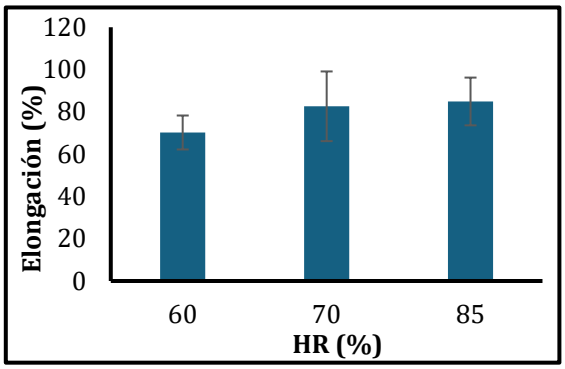


Fig. 2. Efecto de la HR de acondicionamiento sobre la E de películas comestibles.

debe al tamaño de partícula, el cual, al ser menor, modifica las propiedades de las películas e incrementa su rigidez (García-Betanzos et al., 2016). Respecto al MY, se observa también un efecto significativo ($p \leq 0.05$) de la HR en la elasticidad de las películas (0.052, 0.056 y 0.047 para HR de 60, 70 y 85 %), este efecto es más evidente a HR por arriba del 70 %. El vapor de agua absorbido durante el acondicionamiento parece intervenir en el ensamblaje molecular de las matrices de películas relativamente hidrofóbicas, debilitando las fuerzas intermoleculares entre las cadenas de proteínas, aumentando el volumen libre y, por lo tanto, mejorando los movimientos moleculares (Mouzakitis et al., 2022). Los resultados de elongación a la ruptura (E) se muestran en la Fig. 2, no existe diferencia estadísticamente significativa ($p > 0.05$) en los resultados. De acuerdo con Fematt-Flores et al., (2022), la elongación a la ruptura depende de las interacciones entre los constituyentes de la película, para este caso en particular, las películas de estudio están elaboradas con los mismos ingredientes y concentraciones.

Por otra parte, Khater et al., (2023) reportan valores entre 35-42 % de E para películas de HPMC adicionadas con nanopartículas de Ag y TiO_2, estos resultados son significativamente menores a los reportados en este trabajo debido a la naturaleza de las partículas submicrónicas. Los lípidos como la cera de candelilla y β-caroteno pueden interactuar como agentes plastificantes (García-Betanzos et al., 2016).

Permeabilidad al vapor de agua

PVA es una de las propiedades más críticas a evaluar de las películas comestibles ya que deben prevenir o reducir la transferencia de humedad entre el ambiente circundante y los productos alimenticios (Calderón-Castro et al., 2022). La Fig. 3 presenta los resultados obtenidos de PVA oscilan entre 0.53-0.71 g mm/m^2 h kPa, en contraste, Hazirah et al. (2016), reportan valores entre 1.12-1.5 g mm/m^2 h kPa para películas elaboradas a partir de goma xantana, CMC y gelatina; la diferencia en los resultados se debe a la incorporación de NLS de cera de candelilla, misma que al ser un lípido y por lo tanto su naturaleza es hidrofóbica, contribuye significativamente en la reducción de la PVA al adicionarse en las películas comestibles. Durante el acondicionamiento se observa un incremento estadísticamente significativo ($p \leq 0.05$) de la PVA. La PVA es un fenómeno que involucra la solubilidad en agua y la difusión del agua a través de la película (Osés et al.,2009). Por esta razón, el incremento de la HR de almacenamiento pudo haber generado una mayor absorción de agua en la matriz polimérica, lo que resultó en el hinchamiento y expansión de la matriz biopolimérica, una mayor difusión de vapor de agua y un incremento de esta propiedad. Zhong y Li, (2014) obtuvieron resultados similares al estudiar el efecto de la HR de almacenamiento (53, 75 y 100 %) en películas comestibles de almidón de kudzu.

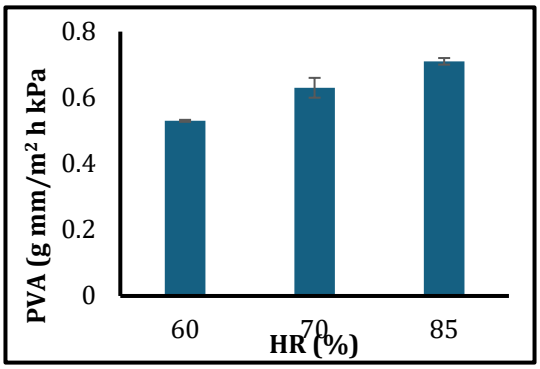


Fig. 3. Efecto de la HR de acondicionamiento sobre la PVA de películas comestibles.

CONCLUSIONES

Las NLS mejoran las propiedades texturales y de barrera del sistema en las películas gracias a las propiedades hidrofóbicas, que impiden que el material absorba grandes cantidades de agua del medio y, por otro lado, disminuyen la rigidez, siendo más flexibles. Sin embargo, el factor determinante en el cambio de estas propiedades, es la humedad relativa durante el almacenamiento; demostrándose que a una humedad relativa mayor al 70 % la fuerza de tensión (FT) disminuye por la pérdida de rigidez debida a la humedad, el Módulo de Young (MY) también disminuye, indicando una buena elasticidad; al contrario del porcentaje de elongación a la ruptura (E), el cual tuvo el valor más alto a la misma humedad relativa (85 %) por el efecto plastificante que también poseen los compuestos lipídicos de las nanopelículas, pero cuando se tiene un valor de HR superior al 70 %, la absorción de agua del medio es mayor y por lo tanto existe una permeabilidad de vapor de agua (PVA) más alta.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen el apoyo financiero de los proyectos PAPIIT IN221823 de la DGAPA-UNAM y a la cátedra de investigación CI2233 de FES-Cuautitlán.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Society for Testing and Materials – ASTM (2005a). Designation E96/E96M-05: standard test methods for water vapor transmission of materials. *Annual book of American standard testing method*, 785–792. West Conshohocken, PA: ASTM.
2. American Society for Testing and Materials – ASTM (2005b). Designation D882–02: standard test methods for tensile properties of thin plastic sheeting. *Annual book of American standard testing method*, 1–10. West Conshohocken, PA: ASTM.
3. Calderón-Castro, A., Aguilar-Palazuelos, E., Camacho-Hernández, I.L., Vega-García, M.O., Zazueta-Morales, J.J., Ruiz-Armenta, X.A., & Fitch-Vargas, P.R. (2022). Effect of the storage relative humidity on the physicochemical properties of corn starch edible films obtained by a combination of extrusion process and casting technique. *Revista Mexicana de Ingeniería Química*, 21(3).
4. Fematt-Flores, G.E., Aguiló-Aguayo, I., Marcos, B., Camargo-Olivas, B.A., Sánchez-Vega, R., Soto-Caballero, M.C., Salas-Salazar, N.A., Flores-Córdova, M.A., & Rodríguez-Roque, M.J. (2022). Milk protein-based edible films: Influence on mechanical, hydrodynamic, optical and antioxidant properties. *Coatings*, 12(2), 196.
5. Galindo-Pérez, M.J., Quintanar-Guerrero, D., Mercado-Silva, E., Real-Sandoval, S.A., & Zambrano-Zaragoza, M.L. (2015). The effect of tocopherol nanocapsules/xanthan gum coatings on the preservation of fresh-cut apples: evaluation of phenol metabolism. *Food and Bioprocess Technology*, 8, 1791–1799.
6. García, B.C.I. (2011). Cambios en la concentración de polifenoles presentes en la guayaba (*Psidium guajava* L.) variedad media china, recubierta con nanopartículas lipídicas sólidas y almacenada en refrigeración. Tesis de licenciatura de Ingeniería en Alimentos. UNAM, México.
7. García-Betanzos, C.I., Hernández-Sánchez, H., Quintanar-Guerrero, D., Del Real, A., & Zambrano-Zaragoza, M.L. (2016). The evaluation of mechanical, thermal, optical and microstructural properties of edible films with solid lipid nanoparticles-xanthan gum stored at different temperatures and relative humidities. *Food and Bioprocess Technology*, 9, 1756-1768.
8. Hazira, M.N., Isa, M.I.N., & Sarbon, N.M. (2016). Effect of xanthan gum on the physical and mechanical properties of gelatin-carboxymethyl cellulose film blends. *Food Packaging and Shelf Life*, 9, 55-63.
9. Katopodi, A., Safari, K., Kalospyros, A., Politopoulos, K., Alexandratou, E., & Detsi, A. (2023). Preparation and characterization of solid lipid nanoparticles incorporating bioactive coumarin analogues as photosensitizing agents. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 229.

10. Khater, E. S., Bahnasawy, A., Gabal, B. A., Abbas, W., & Morsy, O. (2023). Effect of adding nano-materials on the properties of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) edible films. *Scientific Reports*, 13(1), 5063.
11. Mehnert, W.; Mäder, K. (2001). Solid lipid nanoparticles production, characterization, and applications. *Advances Drug Delivery Reviews*, 47, 165-196.
12. Mouzakitis, C. K., Sereti, V., Matsakidou, A., Kotsiou, K., Biliaderis, C. G., & Lazaridou, A. (2022). Physicochemical properties of zein-based edible films and coatings for extending wheat bread shelf life. *Food Hydrocolloids*, 132, 107856.
13. Navarro-Tarazaga, M.L., Massa, A., & Pérez-Gago, M.B. (2011). Effect of bees wax content on hydroxypropyl methylcellulose-based edible film properties and postharvest quality of coated plums (Cv. Angeleno). *LWT- Food Science and Technology*, 44(10), 2328–2334.
14. Neme, K., Nafady, A., Uddin, S., & Tola, Y. B. (2021). Application of nanotechnology in agriculture, postharvest loss reduction and food processing: food security implication and challenges. In *Heliyon*, 7(12).
15. Osés, J., Fabregat-Vázquez, M., Pedroza-Islas, R., Tomás, S. A., Cruz-Orea, A., & Maté, J. I. (2009). Development and characterization of composite edible films based on whey protein isolate and mesquite gum. Journal of Food Engineering, 92(1), 56-62.
16. Solano-Doblado, L.G, Alamilla-Beltrán, L. & Jiménez-Martínez, C. (2018). Pelcículas y recubrimientos funcionalizados. TIP. Revista especializada en ciencias químico-biológicas, 21 (2), 30-32.
17. Suhag, R., Kumar, N., Petkoska, A. T., & Upadhyay, A. (2020). Film formation and deposition methods of edible coating on food products: A review. In *Food Research International*, 136.
18. Tian, T., Liu, S., Li, L., Wang, S., Cheng, L., Feng, J., Wang, Z., Tong, X., Wang, H., & Jiang, L. (2023). Soy protein fibrils–β-carotene interaction mechanisms: Toward high nutrient plant-based mayonnaise. *LWT*, *184*.
19. Wiedenmann, V., Oehlke, K., van der Schaaf, U., Koivula, H. M., Mikkonen, K. S., & Karbstein, H. P. (2019). Emulsifier Composition of Solid Lipid Nanoparticles (SLN) Affects Mechanical and Barrier Properties of SLN-Protein Composite Films. *Journal of food Science*, 84(12), 3642-3652.
20. Yin, W., Qiu, C., Ji, H., Li, X., Sang, S., McClements, D. J., Jiao, A., Wang, J., & Jin, Z. (2023). Recent advances in biomolecule-based films and coatings for active and smart food packaging applications. In *Food Bioscience*,52.
21. Zhong, Y., & Li, Y. (2014). Effects of glycerol and storage relative humidity on the properties of kudzu starch-based edible films. Starch-Stärke, 66(5-6), 524-532.

CISQM-QALI-CP04

Efecto sinérgico en la actividad antioxidante de la mezcla timol-γ-orizanol

Sergio Arturo Ojeda Piedra, Janeli Solís Garfias, María de la Luz Zambrano Zaragoza*
Laboratorio de Procesos de Transformación de Alimentos y Tecnologías Emergentes, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México. Km 2.5 Carretera Cuautitlán-Teoloyucan, Cuautitlán Izcalli, Estado de México, CP 54714, México.
sergio_ojedapiedra@hotmail.com

RESUMEN

Se evaluó la capacidad antioxidante mediante ensayos espectrofotométricos (DPPH, ABTS y FRAP) de una mezcla de timol (t) y γ-orizanol (o) a diferentes relaciones de concentración (1:10, 1:25, 1:50 y 1:100 o/t) y fueron comparados con los valores obtenidos al estudiarse de manera individual, para encontrar un posible efecto sinérgico que permitiera incrementar la actividad antioxidante para su posible empleo como agente de conservación de alimentos. Se encontró que al incrementarse la concentración de γ-orizanol en la mezcla la actividad antioxidante de la mezcla disminuyo, debido a las interacciones intramoleculares de los compuestos que pueden generar un antagonismo con el timol, sin embargo, a una relación 1:50 (o/t) la actividad se incrementó significativamente ($p \leq 0.05$), presentando sinergismo entre compuestos, al compararse los valores de ABTS y DPPH.

INTRODUCCIÓN

La aplicación de compuestos activos con actividad antioxidante para la conservación de alimentos se ha empleado como una estrategia que en conjunto al almacenamiento frigorífico ha permitido la preservación de propiedades intrínsecas de calidad y sensoriales de los alimentos. En la actualidad los antioxidantes sintéticos son los más empleados debido a su mayor estabilidad física y rendimiento, al presentarse mayores valores de capacidad antioxidante, sin embargo, el empleo de estos compuestos se ha buscado limitar por posibles efectos a la salud de los conservadores, sustituyéndolos por productos antioxidantes de origen natural, que al emplearse en mezcla pueden incrementar su capacidad antioxidante.

El timol (2-isopropil-5-metilfenol) es un derivado fenólico ligeramente soluble en agua a pH neutro (0.98 g/L a 25°C) y soluble en etanol (1,000 g/L) (Sarikurkcu et al., 2015), se ha reportado tiene actividad antioxidante y antimicrobiana (Viacava et al., 2018). El γ-orizanol es una mezcla de compuestos lipofílicos que se encuentra en la fracción lipídica insaponificable del salvado, compuesta por ésteres derivados del ácido ferúlico (Toorani et al., 2020). Los componentes principales del γ-orizanol han mostrado capacidad antioxidante, debido a la captación de radicales libres, capaces de inhibir la peroxidación de lípidos. También poseen actividad antioxidante relacionada con el incremento en la actividad de enzimas como el superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT) y glutatión peroxidasa (GPx). Estas características le confieren un uso potencial como componente bioactivo en la conservación de alimentos (Lerma-García et al., 2009; Revilla et al., 2009).

METODOLOGÍA

Se evaluó la actividad antioxidante de timol y γ-orizanol, comparando su actividad en mezcla a diferentes relaciones (1:10, 1:25, 1:50 y 1:100 o/t) e individualmente, mediante técnicas espectrofotométricas (DPPH, FRAP y ABTS), empleando una concentración continúa de timol (0.5 mg/ml). Los resultados fueron reportados en μM equivalentes, obtenidos respecto a una curva patrón de Trolox.

Para evaluar actividad antioxidante por el ensayo DPPH•, se siguió el método establecido por (Liu et al., 2021) con modificaciones, donde se evaluó la decoloración de una muestra de 3.8 ml de radical

DPPH• [0.1 mM] debido a la capacidad de los componentes antioxidantes presentes en 0.2 mL, de ceder electrones/hidrógeno a λ=517 nm. El ensayo de decoloración del radical ABTS•+, se realizó a λ=734 nm y se generó por una reacción de oxidación del radical ABTS [7 mM] con persulfato de potasio [2.45 mM] de acuerdo al método reportado por (Villarreal et al., 2015), empleándose 100µL de muestra por 2.9 ml de la solución ABTS•+. Con los resultados obtenidos se calculó el porcentaje de inhibición de radical DPPH y ABTS de acuerdo con la ecuación 1, donde (A) representa la absorbancia.

$$(\%) inhibicón\ de\ radical = \frac{A_{control} - A_{muestra}}{A_{control}} * 100 \quad (1)$$

Para establecer la existencia de un efecto sinérgico o efecto aditivo, en la actividad antioxidante de la mezcla se utilizó la ecuación 2, donde *IRE* es la inhibición del radical obtenida de manera experimental, mientras *IRT* es la inhibición teórica de la mezcla, obtenida mediante la ecuación 3.

$$Efecto\ sinérgico_{mezcla} = \frac{IRE_{mezcla}}{IRT_{mezcla}} \quad (2)$$

$$IRT_{mezcla} = \frac{(ESC_{timol} + ESC_{\gamma-orizanol}) - (ESC_{timol} * ESC_{\gamma-orizanol})}{100} \quad (3)$$

Se considera que existe un efecto sinérgico si el valor obtenido en la ecuación 2 es >1, efecto aditivo si es =1 o que existe un antagonismo en efecto antioxidante si el valor es <1.

El ensayo FRAP se realizó tomando como referencia el método desarrollado por (Oliveira Monteschio et al., 2017). Se preparó buffer de acetatos [300 mM], cloruro férrico [20 mM] y complejo férrico-2,4,6-tripiridil-s-triazina (TPTZ) [0.01 M] en una solución de ácido clorhídrico [40 mM]. Se mezclaron 2 ml de buffer de acetatos, cloruro férrico y el TPTZ a una relación de 10:1:1 y se dejó en incubación a 37 °C por 5 minutos con 20 µL de muestra y se midió la absorbancia a 595 nm.

RESULTADOS

En la Fig. 1 se presenta el gráfico con los resultados obtenidos para le ensayo DPPH, donde se comparan los µM equivalente de Trolox obtenidos, con el porcentaje de inhibición del radical teórico (IRT) y experimental (IRE).

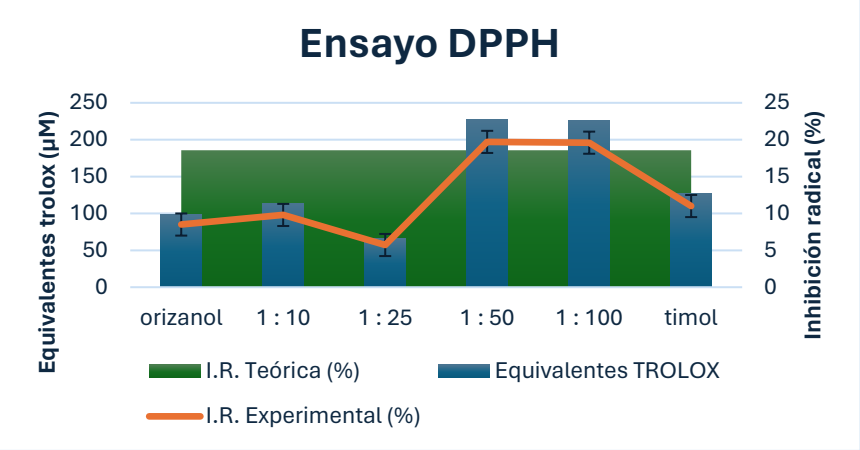


Fig. 1. Resultados para el ensayo DPPH.

Al comparar la actividad antioxidante entre el timol y γ-orizanol se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p \leq 0.05$) en la actividad entre compuestos, el timol presenta una mayor inhibición experimental del radical (11.01 ± 1.5%). A una menor concentración de γ-orizanol en la mezcla se mostró un mayor valor IRE (relación 1:50 y 1:100), mostrando resultados sin diferencia significativa ($p \geq 0.05$) entre ellos (19.70 y 19.6 % respectivamente). En ambas relaciones se presenta una actividad sinérgica significativa ($p \leq 0.05$) respecto al empleo de los compuestos

individuales. En la Fig. 2, se muestran los resultados para el ensayo de decoloración del radical ABTS.

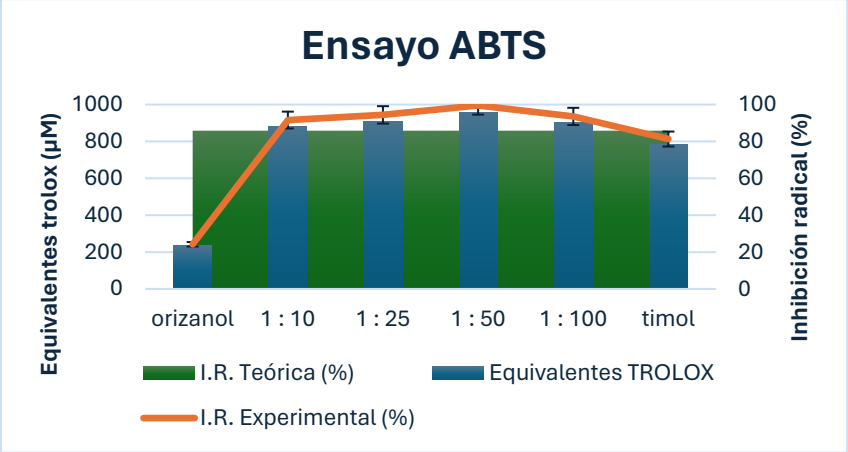


Fig. 2. Resultados para el ensayo ABTS.

En la gráfica se muestra no existe diferencia estadísticamente significativa ($p \geq 0.05$) entre las muestras que emplearon γ-orizanol, sin importar su relación en concentración con el timol, pero si se presenta un incremento significativo respecto a las muestras emplearon a los componentes activos individualmente, presentando un valor promedio de 94.75 ± 3.37 %, superando el valor de IRT (85.82 %). El timol presentó una inhibición experimental de 81.29 ± 5 %, indicando la existencia de un sinergismo para la extinción del radical catiónico ABTS, el mayor valor de IRE se encontró a la relación 1:50 (98.49 ± 0.59 %).

Al realizar el ensayo FRAP se encontró el γ-orizanol presenta una baja actividad reductora del ion hierro ($Fe\ 3^{+}$) al emplearse individualmente (12.51 ± 2.0 µM equivalentes de Trolox) a comparación de los 557 ± 50 µM equivalentes de Trolox, reportados para el timol. La única relación de concentración que presenta un incremento significativo ($p \leq 0.05$) respecto al timol fue 1:50 (672 ± 30 µM equivalentes de Trolox).

Para los tres ensayos realizados el timol presentó un mayor valor antioxidante respecto al empleo de γ-orizanol. La menor actividad antioxidante de los compuestos derivados del γ-orizanol es debido a la presencia de un puente de hidrógeno intramolecular presente ente el grupo o-metoxilo y el grupo p-fenólico del anillo principal del ácido ferúlico, característica que le brinda estabilidad física y térmica (Liu et al., 2021; Toorani et al., 2020). Al evaluar la actividad antioxidante de las diferentes relaciones de mezcla se encontró que a una relación de 1:50 se presentó un incremento significativo ($p \leq 0.05$) en la capacidad antioxidante del sistema, respecto a las demás relaciones como se muestra en la Fig. 3. Un incremento en la concentración de γ-orizanol en la relación de la mezcla promueve un antagonismo, como se sugiere en (Liu et al., 2021), donde existe un efecto antagónico entre α-tocoferol y γ-orizanol debido a una competencia entre compuestos antioxidantes, además, se sugiere la capacidad de deformación de enlaces inter e intramoleculares del γ-orizanol, que inhiben la capacidad de otros compuestos de donadores de electrones.

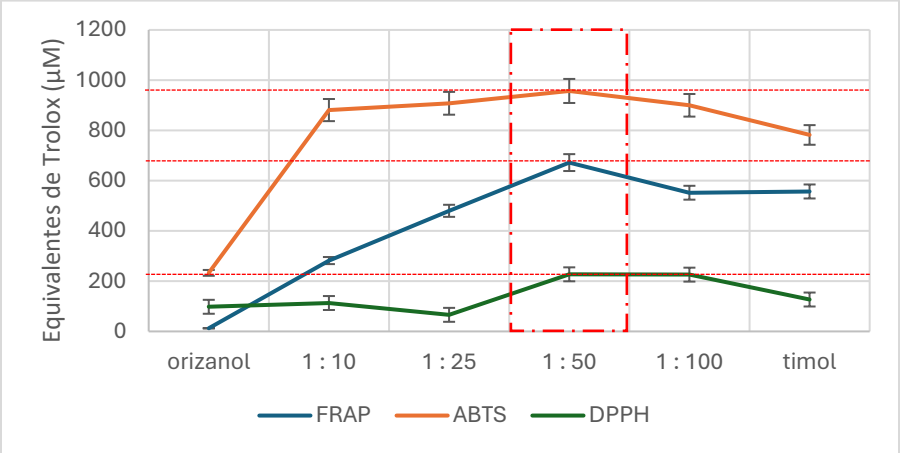


Fig. 3. Resultados para el ensayo FRAP.

CONCLUSIONES

El γ-orizanol presenta una baja actividad antioxidante para los ensayos realizados (FRAP, ABTS y DPPH) al estudiarse de manera individual, debido a le presencia de enlaces intramoleculares que suelen ser asociados con la estabilidad física del compuesto, sin embargo, al emplearse en una mezcla con timol en una relación 1:50 (o/t) actúa como un agente sinérgico, que permite incrementar la actividad antioxidante del timol, sugiriendo una mayor eficacia para su empleo como un agente exógeno que permita preservar las condiciones de calidad de los alimentos, al inhibir la degradación oxidativa.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen el apoyo financiero de los proyectos PAPIIT IN221823 de la DGAPA-UNAM y a la cátedra de investigación CI2233 de FES-Cuautitlán.

REFERENCIAS

1. Lerma-García, M. J., Herrero-Martínez, J. M., Simó-Alfonso, E. F., Mendonça, C. R. B., & Ramis-Ramos, G. (2009). Composition, industrial processing and applications of rice bran γ-oryzanol. Food Chemistry, 115(2), 389–404. https://doi.org/10.1016/J.FOODCHEM.2009.01.063.
2. Liu, R., Xu, Y., Chang, M., Tang, L., Lu, M., Liu, R., Jin, Q., & Wang, X. (2021). Antioxidant interaction of α-tocopherol, γ-oryzanol and phytosterol in rice bran oil. Food Chemistry, 343, 128431. https://doi.org/10.1016/J.FOODCHEM.2020.128431.
3. Oliveira Monteschio, J., de Souza, K. A., Vital, A. C. P., Guerrero, A., Valero, M. V., Kempinski, E. M. B. C., Barcelos, V. C., Nascimento, K. F., & do Prado, I. N. (2017). Clove and rosemary essential oils and encapsuled active principles (eugenol, thymol and vanillin blend) on meat quality of feedlot-finished heifers. Meat Science, 130, 50–57. https://doi.org/10.1016/J.MEATSCI.2017.04.002.
4. Revilla, E., Maria, C. S., Miramontes, E., Bautista, J., García-Martínez, A., Cremades, O., Cert, R., & Parrado, J. (2009). Nutraceutical composition, antioxidant activity and hypocholesterolemic effect of a water-soluble enzymatic extract from rice bran. Food Research International, 42(3), 387–393. https://doi.org/10.1016/J.FOODRES.2009.01.010
5. Sarikurkcu, C., Zengin, G., Oskay, M., Uysal, S., Ceylan, R., & Aktumsek, A. (2015). Composition, antioxidant, antimicrobial and enzyme inhibition activities of two Origanum vulgare subspecies (subsp. vulgare and subsp. hirtum) essential oils. Industrial Crops and Products, 70, 178–184. https://doi.org/10.1016/J.INDCROP.2015.03.030.

6. Toorani, M. R., Golmakani, M. T., & Hashemi Gahruie, H. (2020). Antioxidant activity and inhibitory mechanism of γ-oryzanol as influenced by the unsaturation degree of lipid systems. LWT, 133. https://doi.org/10.1016/J.LWT.2020.109930.
7. Viacava, G. E., Ayala-Zavala, J. F., González-Aguilar, G. A., & Ansorena, M. R. (2018). Effect of free and microencapsulated thyme essential oil on quality attributes of minimally processed lettuce. Postharvest Biology and Technology, 145, 125–133. https://doi.org/10.1016/J.POSTHARVBIO.2018.07.004.
8. Villarreal, E., Lagunes, L., López, P., García, E., Palma, D., Ortiz, C., & Oranday, M. (2015). Actividad antioxidante de extractos de diferente polaridad de Ageratum conyzoides L. Blacpma, 14(2), 99–112. http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=85632845001.

CISQM-QALI-PO01

Moduladores de dianas epigenéticas para el tratamiento y/o prevención de múltiples enfermedades

Hassan Villegas Quintero, José L. Medina-Franco, Fernanda Isabel Saldívar González
DIFACQUIM Research Group, Departamento de Farmacia, Facultad de Química,
Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México 04510, México.
hassanvq99@gmail.com

RESUMEN

En el presente trabajo se analiza la importancia de compuestos químicos presentes en los alimentos con capacidad de modulares dianas epigenéticas de relevancia terapéutica conocidas como escritores (DNMT1, DNMT3A y DNMT3B). Se desarrollaron cuatro cuadernos de código de acceso libre en *Google Colaboratory*, junto con un protocolo de acoplamiento molecular consenso con tres programas diferentes (AutoDock Vina, MOE y LeDock) para identificar posibles interacciones con DNMT1, DNMT3A y DNMT3B. Se identificaron los aminoácidos que presentaban una mayor interacción con los compuestos de la base de datos para cada diana, como Asn 1578 y Pro 1225 para DNMT1, Arg 891, Pro 709, Val 665 y Cys 710 para DNMT3A y Arg 832, Glu 605 y Gly 648 para DNMT3B). Se estableció un orden relativo para los diferentes ligandos con los tres programas y las tres dianas epigenéticas. Los cinco compuestos con el mejor orden relativo fueron: amentoflavona, galato de epigalocatequina, hesperidina, ácido fólico e isoquercitrina.

INTRODUCCIÓN

La epigénetica es definida como "la herencia de la variación (-genética) por encima y más allá de los cambios (epi) en la secuencia de ADN", los cuales, a diferencia de las mutaciones, no son atribuibles a alteraciones en la secuencia del ADN (Chen et al. 2017). Las marcas epigenéticas designan el conjunto de cambios que regulan la expresión génica sin afectar la secuencia física del ADN, estas incluyen 3 vías principales: metilación de histonas, acetilación de histonas y metilación del ADN. Estas marcas epigenéticas son catalizadas por las siguientes enzimas: metiltransferasas de ADN (DNMT: DNMT1, DNMT3a y DNMT3b), arginina metiltransferasas (PRMT), lisina metiltransferasas (PDMT), histona deacetilasas (HDAC) y la histona acetiltransferasas (HAT), estas enzimas tienen un papel importante en la epigénetica y el desarrollo de enfermedades, ya que se ha demostrado que su actividad se encuentra alterada durante el padecimiento de distintas enfermedades (distintos tipos de cáncer, diabetes, entre otras), debido a que generan modificaciones en la expresión de los genes que solo se expresan durante la enfermedad(Zhang et al. 2020). Actualmente hay revisiones en las cuales se ha comprobado la interacción entre sustancias químicas alimentarias y otros productos naturales en distintas dianas epigenéticas y que pueden ser utilizados para el tratamiento o prevención de enfermedades (Akone et al. 2020). Cabe destacar que las marcas epigenéticas son reversibles, esto sugiere que el inhibir la acción de enzimas que se encuentran alteradas puede ayudar al tratamiento de múltiples enfermedades al silenciar los genes que se encuentran expresados en distintas enfermedades, esto ha llevado al descubrimiento de fármacos inhibidores de enzimas como HAT, PRMT, PDMT y DNMT, los cuales han dado lugar a varios fármacos aprobados y a un número cada vez mayor de compuestos similares para estudios preclínicos (Conery et al. 2022).

HIPÓTESIS

A través de un protocolo de acoplamiento molecular consenso se identificarán moduladores no nucleosídicos contenidos en diversos alimentos con actividad farmacológica reportada contra los blancos epigenéticos DNMT1, DNMT3a y DNMT3b. Esto permitirá generar y proponer nuevos líderes potenciales que modulen la actividad de dianas epigenéticas para el tratamiento y/o prevención de múltiples enfermedades.

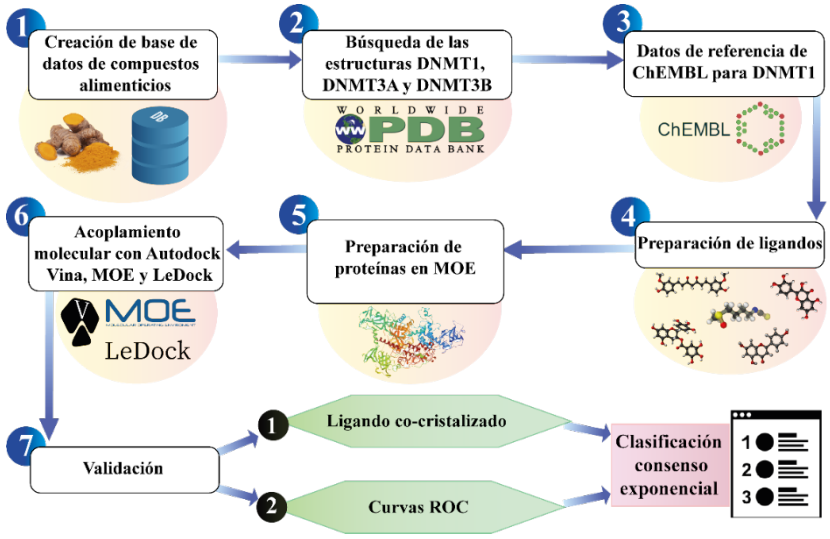
OBJETIVO GENERAL

Identificar moduladores de las dianas epigenéticas DNMT1, DNMT3A y DNMT3B a partir de compuestos químicos alimentarios para el tratamiento y/o prevención de múltiples enfermedades. Esto se realizará mediante un protocolo de acoplamiento molecular consenso de tres programas diferentes (AutoDock Vina, MOE y LeDock), con los cuales se generará una puntuación de distintas sustancias alimentarias contra múltiples dianas epigenéticas.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Generar una base de datos de compuestos alimentarios con actividad epigenética a partir de información disponible en la literatura científica.
- Crear cuadernos de códigos en *Google Colaboratory* para la automatización de la búsqueda de estructuras de proteínas en la base de datos Protein Data Bank y de protocolos de cribado virtual.
- Validar los protocolos de acoplamiento molecular con los ligandos co-cristalizados y usando información de compuestos con datos de bioactividad disponibles en la base de datos de ChEMBL.
- Generar modelos de acoplamiento molecular de los compuestos alimenticios contra distintas dianas epigenéticas usando los programas AutoDock Vina, MOE y LeDock.
- Realizar un análisis consenso de los resultados usando la metodología propuesta por Triches 2022.

MÉTODOS EXPERIMENTALES



DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Para DNMT1 se utilizó la estructura del PDB con código 4WXX, con una resolución de 2.62 Å, con fecha de publicación de 2014-11-14 (reporte_4WXX). Para DNMT3B estructura del PDB con código 4U7T, con una resolución de 2.90 Å, con fecha de publicación de 2022-10-11 (reporte_4U7T). Por último, para para DNMT3B, se utilizó la estructura del PDB con código 6U8W, con una resolución de 2.95 Å, con fecha de publicación de 2019-09-06 (reporte_6U8W).
Se diseñó un cuaderno de código en Google Colaboratory para obtener compuestos bioactivos para DNMT1 usando la interfaz de programación de aplicaciones (API por sus siglas en inglés, *application programming interfaces*) de la base de datos de ChEMBL. Estos compuestos se estandarizaron y curaron empleando otro cuaderno de código desarrollado dentro del grupo DIFACQUIM (https://shre.ink/9v8L).

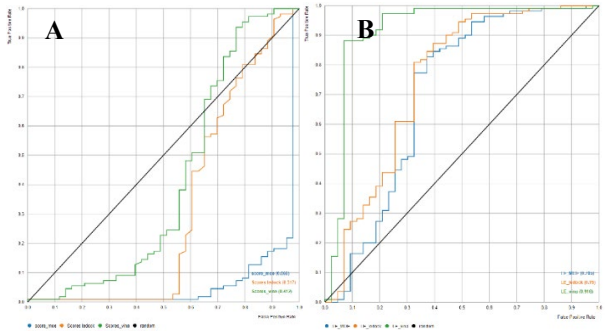


Fig. 1. Curvas ROC para DNMT1 para los tres softwares con datos obtenidos de ChEMBL. El color azul corresponde al programa de acoplamiento MOE, naranja LeDock y verde AutoDock Vina. En **(A)** se muestra la curva ROC contemplando la puntuación de cada programa (energía de afinidad). En **(B)** se muestra la curva ROC contemplando la eficiencia del ligando.

El validar el modo de unión permitió determinar si el método utilizado fue capaz de reproducir los resultados experimentales previamente obtenidos del PDB. Se para los programas de AutoDock Vina (0.97238 Å, 0.7891 Å y 0.8576 Å) y MOE (1.65982 Å, 1.25138 Å y 1.54941 Å) se obtiene un valor de RMSD menor a 2.0 Å. Le Dock () es el programa de acoplamiento que tiene un RMSD mayor de 2.0 para DNMT1, DNMT3A y DNMT3B. Estas diferencias se deben principalmente a los distintos métodos que cada programa utiliza para realizar el acoplamiento molecular. Por otro lado, el ligando co-cristalizado presenta enlaces rotables, esto ocasiona que haya diferencias significativas entre las poses de acoplamiento de los distintos programas. Los cuatro cuadernos de código abierto generados en Google Colaboratory se encuentran disponibles en el siguiente hipervínculo: https://shre.ink/9vV4.

Para la elaboración del acoplamiento consenso se siguió la metodología sugerida por Triches et al. 2022. Cómo primer paso se determinó la función de puntuación para cada uno de los programas (AutoDock Vina, MOE y LeDock) con los 119 ligandos contenido de la base de datos de compuestos químicos presentes en alimentos. Cómo segundo paso se generó un listado asignando una numeración para cada una de las proteínas (DNMT1, DNMT3A y DNMT3B) y para los 119 ligandos acoplados, siendo el #1 el ligando con menor energía (puntaje con valor más negativo) y el #119 el ligando con mayor energía (puntaje con valor más positivo). En el tercer paso se hace uso de la ecuación de ECR para combinar los resultados de la puntuación por programa (**Ecuación consenso 1*).*** Y como último paso se realizó un promedio por molécula y por proteína generando la clasificación final (**Ecuación consenso 2**).

$$P(i) = \frac{1}{\sigma}\sum_{j=1}^{p}\exp\left(-\frac{R_{i,\lambda}^{j}}{\sigma}\right) = a_{i,\lambda} \qquad \textbf{(Ecuación consenso 1)}$$

$$L_i = \frac{M_1(a_{i,1}) + M_2(a_{i,2}) + \cdots + M_\lambda(a_{i,\lambda}) + \cdots + M_m(a_{i,m})}{m} = P_i \qquad \textbf{(Ecuación consenso 2)}$$

La hoja de Excel y cálculos realizados a detalle se encuentran disponibles en el siguiente hipervínculo: https://shre.ink/9vcG.

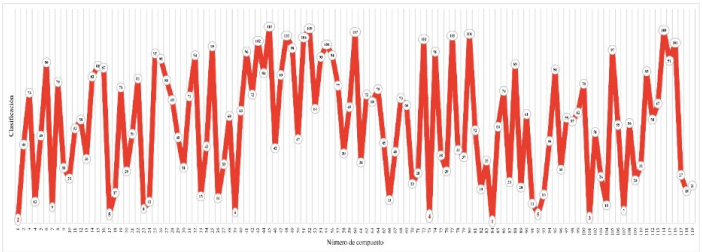


Fig. 1. Clasificación relativa consenso de 119 ligandos contra DNMT1, DNMT3A y DNMT3B.

La clasificación de los 119 compuestos químicos alimentarios con los tres programas de acoplamiento, la amentoflavona es el compuesto con la clasificación relativa con el número 1, galato de epigalocatequina con el número 2, hesperidina con el número 3, ácido fólico con el número 4 y la isoquercitrina con el número 5.

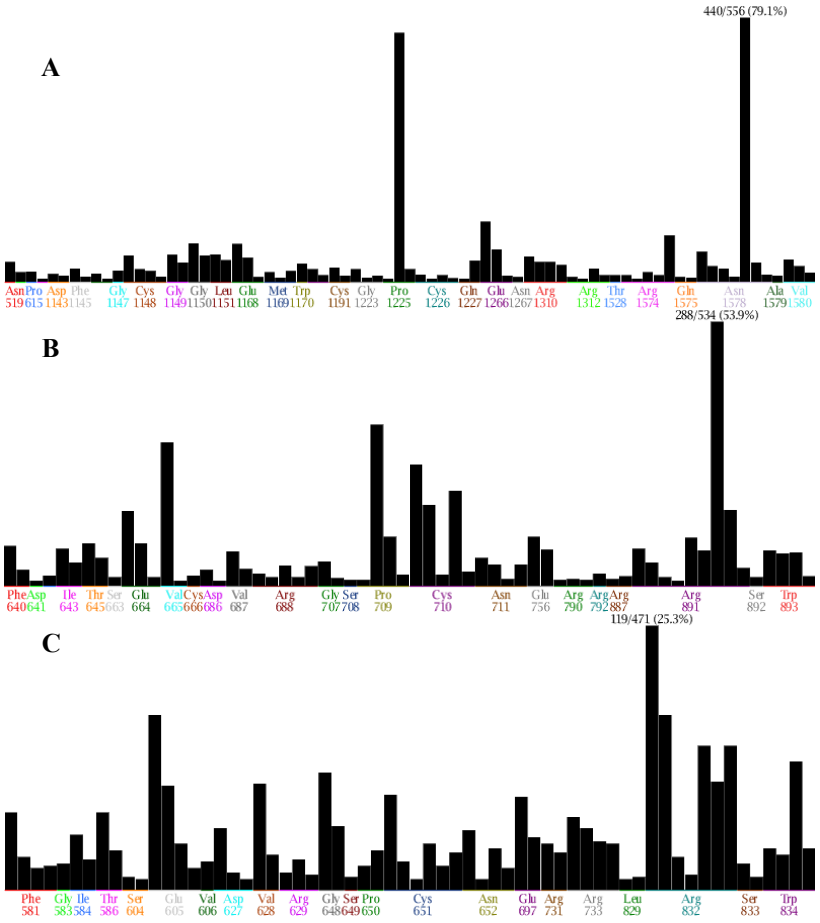


Fig. 2. PLIFs consenso de acoplamiento molecular de 119 ligandos con los tres programas contra **(A)** DNMT1 **(B)** DNMT3A **(C)** DNMT3B.

La Fig. 2**(A)** muestra el total de aminoácidos en el cual hay interacción de los 119 compuestos alimentarios en el sitio activo de DNMT1. Pro 1225 y Asn 1578 son los aminoácidos de DNMT1 que tienen el mayor número de interacciones con los compuestos acoplados. No obstante, también se muestra interacción con otros aminoácidos que podrían ser claves para explicar el mecanismo de acción de compuestos alimentarios contra DNMT1 aunque en menor proporción, algunos de estos aminoácidos ya han sido estudiados por otro grupos de investigación, como Phe1145, Cys 119 y Glu1168 (X. Xu *et al.*, 2023). Estos resultados muestran cómo a través del acoplamiento molecular, junto con un protocolo consenso se puede predecir algunas interacciones de estos compuestos como una propuesta de mecanismo de acción que llevan a cabo a través de sus interacciones moleculares con el sitio de acción de DNMT1, DNMT3A y DNMT3B. Además, en el caso de los flavonoides (amentofla-vona, hesperidina e isoquercitrina) se ha demostrado que presentan actividad contra la proteína 4 que contiene bromodominio (BRD4) (Xiong et al. 2021; Prieto-Martínez and Medina-Franco 2018) e histonas deacetilasas, estas proteínas corresponden a otras dianas epigenéticas que resultan de interés para comprender la influencia de las dianas epigenéticas en la prevención y desarrollo de múltiples enfermedades.

CONCLUSIONES

Se construyó una base de datos de 119 compuestos de origen alimenticio con actividad epigenética reportada. Se desarrollaron cuatro cuadernos de código en Google Colaboratory con la metodología empleada en este trabajo, la cual puede adaptarse a otros blancos terapéuticos y puede llegar a ser trasladado a otros lenguajes de programación. Con esto, se contribuye a fomentar la ciencia abierta y a la democratización de la ciencia. Se validaron los protocolos de acoplamiento molecular con las estructuras co-cristalizadas, obteniendo poses predichas que replican los resultados experimentales. El enfoque de acoplamiento consenso, junto con un filtrado basado en PLIFs para la validación externa, mostró ser un enfoque que proporciona mayor información biológica de relevancia que un acoplamiento tradicional. Por último, se propuso un mecanismo de acción con las probables interacciones con DNMT1, DNMT3A y DNMT3B de cinco compuestos presentes en los alimentos amentoflavona, galato de epigalocatequina, hesperidina, ácido fólico e isoquercitrina con mejor clasificación.

PERSPECTIVAS

Los compuestos alimenticios amentoflavona, galato de epigalocatequina, hesperidina, ácido fólico e isoquercitrina, pueden ser utilizados para la generación de dietas personalizadas para el tratamiento o prevención de múltiples enfermedades. Además, al realizar pruebas experimentales que demuestren que estos cinco compuestos pueden modular dianas epigenéticas (DNMT1, DNNMT3A y DNMT3B) se puede evaluar su perfil ADME/TOX y de esta manera saber si requieren ser optimizados para su uso en la generación de nuevas moléculas. Los cuadernos de código desarrollados al ser un recurso de acceso libre pueden ser aplicados y adaptados para la necesidad u objetivos de otras dianas biológicas, no se limitan solo a las dianas epigenéticas. El estudio de los 119 compuestos químicos alimentarios se puede ampliar contra otras dianas epigenéticas (por ejemplo, las histonas deacetilasas) para tener un panorama más extenso acerca del potencial de modulación de múltiples dianas epigenéticas.

REFERENCIAS

1. Chen, Z., Li, S., Subramaniam, S., Shyy, J. Y., & Chien, S. (2017). Epigenetic Regulation: A New Frontier for Biomedical Engineers. Annual review of biomedical engineering, 19, 195–219. https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-071516-044720.
2. Zhang, L., Lu, Q., & Chang, C. (2020). Epigenetics in Health and Disease. Advances in experimental medicine and biology, 1253, 3–55. https://doi.org/10.1007/978-981-15-3449-2_1.
3. Akone, S. H., Ntie-Kang, F., Stuhldreier, F., Ewonkem, M. B., Noah, A. M., Mouelle, S., & Müller, R. (2020). Natural Products Impacting DNA Methyltransferases and Histone Deacetylases. *Frontiers in pharmacology, 11,* 992. https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00992.
4. Conery, A. R., Rocnik, J. L., & Trojer, P. (2022). Small molecule targeting of chromatin writers in cancer. *Nature chemical biology, 18(2),* 124–133. https://doi.org/10.1038/s41589-021-00920-5.
5. Triches, F., Lino de Oliveira, C. (2022). Consensus combining outcomes of multiple ensemble dockings: examples using dDAT crystalized complexes. MethodsX, 9, 101788.
6. Xu, X., Ji, S., Chen, Y., Xia, S., Li, Y., Chen, L., Li, Y., Zhang, F., Zhang, Z., Zheng, S. (2023). Induction of DNMT1-dependent demethylation of SHP-1 by the natural flavonoid compound Baicalein overcame Imatinib-resistance in CML CD34 cells. Cell Communication and Signaling: CCS, 21(1), 47.
7. Xiong, X., Tang, N., Lai, X., Zhang, J., Wen, W., Li, X., Li, A., Wu, Y., Liu, Z. (2021). Insights Into Amentoflavone: A Natural Multifunctional Biflavonoid. Frontiers in Pharmacology, 12, 768708.
8. Prieto-Martínez, F. D., Arciniega, M., Medina-Franco, J. L. (2018). Acoplamiento Molecular: Avances Recientes y Retos. In TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas (Vol. 21). https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2018.0.143.

CISQM-QALI-PO02

Análisis metabolómico de chile pimiento morrón (*Capsicum annuum L.*): relación entre el color y el perfil químico

Estefanía de Jesús Terán-Sánchez[1*], Erick Alejandro Herrera-Jurado[1], Elvia Becerra-Martínez[2*], Luis Gerardo Zepeda-Vallejo[1*]

[1]Departamento de Química Orgánica, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, Av. Prolongación de Carpio y Plan de Ayala s/n, Col. Santo Tomás, Delegación Miguel Hidalgo, Ciudad de México 11340, México.

[2]Centro de Nanociencias y Micro y Nanotecnologías, Instituto Politécnico Nacional, Av. Luis Enrique Erro s/n, Unidad Profesional Adolfo López Mateos, Zacatenco, Delegación Gustavo A. Madero, Ciudad de México, 07738, México.

estefaniateran92@gmail.com; elmartinezb@ipn.mx; lzepeda@ipn.mx

RESUMEN

Se desarrolló un protocolo basado en RMN ^{1}H para estudiar el perfil químico del chile pimiento morrón de color verde, amarillo, naranja y rojo. En los espectros de RMN ^{1}H (750 MHz) de los extractos respectivos se identificaron 13 aminoácidos, 8 ácidos de cadena corta, 5 azúcares, 3 nucleótidos, entre otros compuestos. Los datos de RMN ^{1}H fueron sujetos a análisis estadístico multivariante, cuyos resultados permitieron discriminar los chiles de color verde con respecto a los otros 3 colores. Los metabolitos discriminantes fueron la glucosa, ácidos málico y cítrico, y los aminoácidos asp, ala, GABA, met, leu e ile, los cuales presentaron mayor variación en su concentración relativa. Los perfiles químicos del chile pimiento morrón mexicano en sus cuatro principales colores permiten también valorar sus propiedades nutracéuticas.

INTRODUCCIÓN

El chile pimiento morrón, o pimiento dulce, es una de las abundantes variedades de chile producidas en México (Sánchez-Chávez, 2015), siendo este país el principal exportador a nivel mundial de pimiento color verde, amarillo, naranja y rojo (Blanco-Ríos, 2013; Moreno-Pérez, 2011). Los principales países que importan chile pimiento morrón mexicano son Estados Unidos, Canadá y Reino Unido, siendo Chihuahua, Sinaloa, Querétaro, Guanajuato, Durango y Coahuila (Secretaría de Agricultura y Desarrollo Rural, 2022) los estados de mayor producción. El chile pimiento morrón es un condimento importante y emblemático en la cultura mexicana (Cárdenas-Flores, 2023; Szász, 1995), es rico en vitaminas y nutracéuticos, como el ascorbato, carotenoides, tocoferoles y flavonoides, los responsables de sus propiedades antioxidantes y antimicrobiana (Shukla, 2016; Guzmán-Murillo, 2012). Los colores vibrantes característicos del chile pimiento morrón resultan muy atractivos para su consumo (Correll, 2013); sus cualidades gustativas y organolépticas depende de su grado de maduración y su tiempo de exposición en el anaquel. Nuestro país, al ser el principal exportador de pimiento morrón a nivel mundial, requiere de protocolos analíticos que permitan determinar la autenticidad y calidad nutracéutica de estos importantes productos agrícolas. En este sentido, el presente trabajo describe el perfil metabolómico del pimiento morrón en sus 4 colores más comerciales, con el fin de identificar los biomarcadores que pueda diferenciar a las 4 variedades.

MATERIALES Y MÉTODOS

Las muestras fueron adquiridas en un mercado de la CDMX provenientes de la casa agrícola "Cosechos". Se consiguieron 10 muestras de cada color, las cuales se seleccionaron conforme a la homogeneidad del color y tamaño. Se exprimió el jugo de cada pimiento, se centrifugó y se filtró. Las muestras fueron almacenadas a -80 °C hasta su análisis. Posteriormente, las muestras se descongelaron y se llevaron a temperatura ambiente, luego se centrifugaron. Se tomó una alícuota

de 400 µL del último centrifugado, se mezcló con 140 µL de buffer de fosfatos a pH 5 conteniendo 1% de azida de sodio y 60 µL de la solución estándar de TSP 10 mM adicionada con EDTA 10 mM. Los experimentos de RMN de ^{1}H se adquirieron en un espectrómetro Bruker de 750 MHz (Bruker Biospin, Rheinstetten, Alemania) equipado con una sonda a temperatura ambiente mediante una secuencia noesypr1d. El análisis quimiométrico (PCA, OPLS-DA) se realizó con el software SIMCA versión 13.0.3 (Umetrics, Kinnelon, NJ, EE. UU.), se aplicó una normalización de *Paretto*.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Después de adquirir los espectros se llevó a cabo la identificación de los metabolitos detectables por RMN a 750 MHz. La identificación de los metabolitos se realizó usando el software Chenomx (Chenomx NMR Suite 8.0, Chenomx Inc., Edmonton, Alberta, Canadá), The Human Metabolome Database (HMBN, http://www.hmdb.ca) y Biological magnetic resonance data bank (BMRB, http://www.bmrb.wisc.edu) y datos descritos en la literatura (Florentino-Ramos, 2019; Velásquez-Valle, 2020). Adicionalmente, la identificación de cada metabolito se corroboró mediante experimentos de RMN bidimensional (^{1}H-^{1}H COSY, ^{1}H-^{13}C COSY, 2D Jresolved, TOCSY). Combinando los resultados de la estrategia anterior, se confirmó la presencia de 32 metabolitos en el jugo de chile pimiento (Fig. 1), entre los cuales se encuentran aminoácidos como alanina, asparagina, ácido aspártico, ácido 4-aminobutírico, glutamina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, treonina, triptófano, tirosina y valina; ácidos de cadena corta como acético, cítrico, fórmico, fumárico, málico, malónico, pirúvico y succínico; azúcares como la α,β-glucosa, fructosa, sacarosa, galactosa y myo-inositol; nucleótidos como adenosina, guanosina y uridina, y otros compuestos como la acetoína, ácido cis-aconítico y ácido ascórbico.

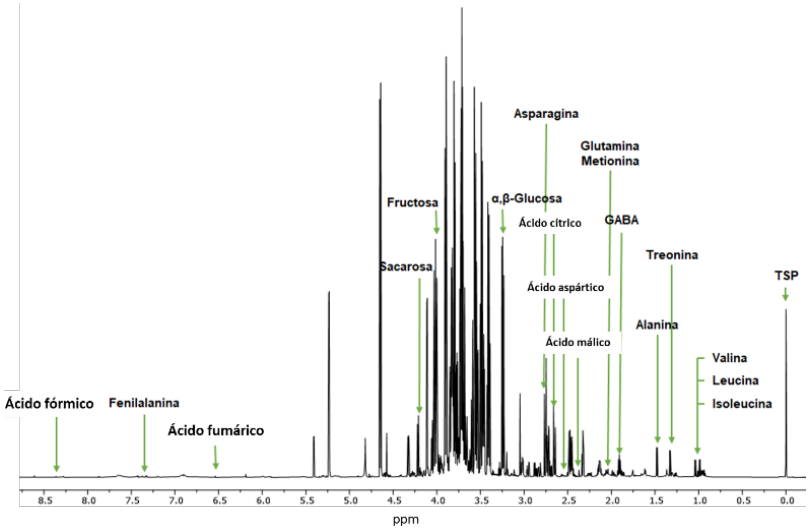


Fig. 1. Identificación de metabolitos en el espectro de RMN ^{1}H (750 MHz) del jugo de una muestra de chile pimiento morrón.
*Por motivos de espacio, únicamente se muestran los metabolitos más representativos.

Con el objetivo de realizar la discriminación entre grupos y la cuantificación relativa se llevó a cabo el análisis estadístico multivariado de los diferentes grupos de chile pimiento primeramente mediante componentes principales (PCA; $R^2X = 0.918$ y $Q^2 = 0.794$); los dos primeros componentes explican un 74.8 % de la varianza. Se realizó un análisis de mínimos cuadrados parciales ortogonales (OPLS), modelo que explica el 48 % de la varianza ($R^2X = 0.930$, $R^2Y = 0.882$ y $Q^2 = 0.778$). Este modelo permitió visualizar la formación de tres grupos: uno conformado por los pimientos de color verde, un segundo grupo por los pimientos de color amarillo y naranja y un tercer grupo conformado por los pimientos de color rojo. A partir del análisis de OPLS se obtuvo el correspondiente gráfico de cargas

con los respectivos valores VIP, revelando que los metabolitos discriminantes son la glucosa, ácido málico, asparagina, alanina, ácido 4-aminobutírico, ácido cítrico, metionina, leucina e isoleucina.

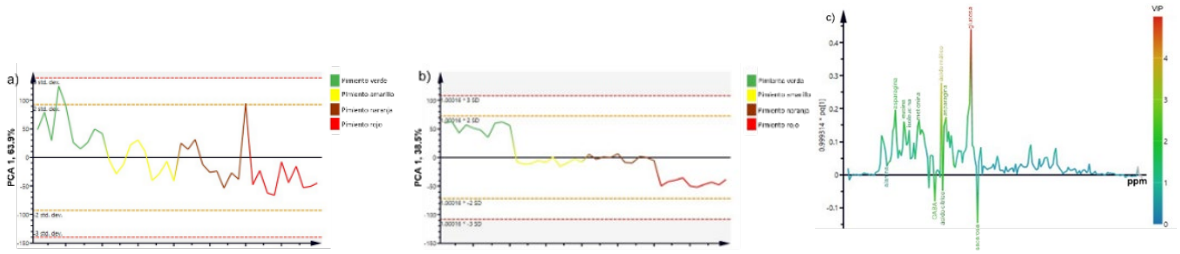


Fig. 2. Resultados del análisis multivariante realizado sobre los datos de RMN ^{1}H de los 4 colores de chile pimiento morrón. **(a)** *Score line* PCA; **(b)** *Score line* OPLS-DA; **(c)** Gráfico de cargas

Los gráficos de cargas resultantes de los pimientos de color verde con respecto a cada uno de los pimientos más coloridos (amarillo, naranja y rojo, respectivamente) muestran que los metabolitos discriminantes en común son la glucosa, ácido málico y cítrico, isoleucina, leucina, fenilalanina y GABA (Fig. 3). Los metabolitos discriminantes entre chiles verdes y amarillos son alanina y metionina (Fig. 3**(a)**); entre verdes y naranja, asparagina y glutamina (Fig. 3**(b)**), siendo estos últimos los mismos metabolitos que discriminan entre pimientos verdes y rojos (Fig. 3**(c)**).

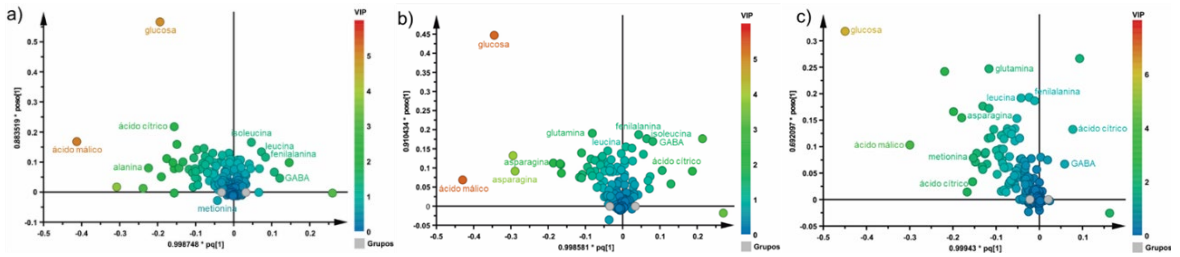


Fig. 3. Diferenciación entre chile pimiento de color verde con respecto a los chiles pimiento de color amarillo, naranja y rojo determinada a través de sus gráficos de cargas: **(a)** verdes vs amarillos; **(b)** verdes vs naranjas; **(c)** verdes vs rojos

CONCLUSIONES

Se desarrolló un protocolo experimental que comprende la extracción del jugo fresco del chile pimiento morrón mexicano, su análisis metabolómico basado en RMN ^{1}H, la identificación de los metabolitos mayoritarios y su análisis estadístico multivariado. Los resultados estadísticos permitieron diferenciar los 4 grupos de chiles pimiento por su color en base a sus perfiles químicos. Los metabolitos discriminantes identificados en cada grupo de chile son productos del metabolismo primario. Los perfiles químicos encontrados están estrechamente vinculados con las propiedades nutracéuticas relativas de cada variedad de chile pimiento morrón. Por lo tanto, el protocolo desarrollado representa un método altamente reproducible, preciso y expedito que puede implementarse para valorar las propiedades nutracéuticas de los grupos de chile analizados en base a su color. Se demuestra así que la metabolómica en general representa una herramienta analítica de gran valor para el sector agroalimentario aportando información relevante sobre la calidad y autenticidad de productos derivados de este sector.

LITERATURA CITADA

1. Blanco-Ríos, A.K., Medina-Juárez, L.Á., González-Aguilar, G.A., Gámez-Meza, N. (2013). Antioxidant activity of the phenolic and oily fractions of different sweet bell peppers. *J. Mex. Chem. Soc.*, 57(2). ISSN 1870-249X.

2. Cárdenas-Flores, A., Ruíz-Salas, C.E., Vázquez-Lee, J., Baylón-Palomino, A., Mounzer, O., Flores-Olivas, A., Valenzuela-Soto, J.H. (2023). *Bacillus subtilis* LPM1 differentially promotes the growth of bell pepper (*Capsicum annuum L.*) varieties under shade house. *Cogent Food & Agriculture*, 9(1), 2232165. https://doi.org/10.1080/23311932.2023.2232165.
3. Correll, S., Thornsbury, S. (2013). Commodity highlight: Bell peppers. VGS-353-SA1
4. Florentino-Ramos, E., Villa-Ruano, N., Hidalgo-Martínez, D., Ramírez-Meraz, M., Méndez-Aguilar, R., Velásquez-Valle, R., Zepeda-Vallejo, L.G., Pérez-Hernández, N., Becerra-Martínez, E. (2019). ^{1}H NMR-based fingerprinting of eleven Mexican *Capsicum annuum* cultivars. *Food Research International*, 121, 12-19. https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.03.025.
5. Guzmán-Murillo, M.A., Ascencio, F.,, Larrinaga-Mayoral, J.A. (2012). Germination and ROS detoxification in bell pepper () under NaCl stress and treatment with microalgae extracts. *Protoplasma*, 250, 33-42(2013). https://doi.org/10.1007/s00709-011-0369-z.
6. Moreno-Pérez, E.C., Mora-Aguilar, R., Sánchez-Del Castillo, F., García-Pérez, V. (2011). Phenology and yield of bell pepper (*Capsicum annuum L.*) hybrids grown hydroponically. *Rev. Chapingo Ser. Hortic.*, 17(2), 4034. ISSN: 1027-152X.
7. Sánchez-Chávez, E., Torres-González, A., Flores-Córdova, M.A., Preciado-Rangel, P., Márquez-Quiroz, C. (2015). Uso de portainjerto sobre el rendimiento, calidad del fruto y resistencia a *Phytophthora capsici* Leonian en pimiento morrón. *Nova scientia*, 7(15). ISSN 2007-0705.
8. Secretaría de Agricultura y Desarrollo Rural. (2022). México, principal exportador mundial de pimientos frescos: Agricultura. *Gobierno de México.* Recuperado el 27 de febrero del 2022 de https://www.gob.mx/agricultura/prensa/mexico-principal-exportador-mundial-de-pimientos-frescos-agricultura?idiom=es.
9. Shukla, S., Anand-Kumar, D., Venkata-Anusha, S., Kumar-Tiwari, A. (2016). Antihyperglucolipidaemic and anticarbonyl stress properties in green, yellow and red sweet bell peppers (*Capsicum annuum L.*). *Natural Product Research*, 30(5), 583-589. https://doi.org/10.1080/147864199.2015.1026343.
10. Szász, A., Nervo, G., Fári, M. (1995). Screening for in vitro shoot-forming capacity of seedling explants in bell pepper (*Capsicum annuum L.*) genotypes and efficient plant regeneration using thidiazuron. *Plant Cell Reports*, 14, 666-669. https://doi.org/10.1007/BF00232735.
11. Velásquez-Valle, R., Villa-Ruano, N., Hidalgo-Martínez, D., Zepeda-Vallejo, L.G., Pérez-Hernández, N., Reyes-López, C.A., Reyes-Cervantes, E., Medina-Melchor, D.L., Becerra-Martínez, E. (2020). Revealing the ^{1}H NMR metabolome of mirasol chili peppers (*Capsicum annuum*) infected by *Candidatus* Phytoplasma trifolii. *Food Research International*, 131, 108863. https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.108863.

SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO, A.C.
"La química nos une"

UASLP
Universidad Autónoma de San Luis Potosí

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

CONAHCYT
CONSEJO NACIONAL DE HUMANIDADES CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS

Congreso Internacional de la
Sociedad Química de México 2023
Del 2 al 6 de octubre del 2023
"La Química: de México para el Mundo"

QAMB
Química Ambiental

CENTENARIO DE LA AUTONOMÍA 2023

www.sqm.org.mx | congresos@sqm.org.mx

"La química nos une"

145 ANIVERSARIO FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

CISQM-QAMB-CE01

Análisis de la extracción y teñido de un tinte a partir de la cáscara del fruto del árbol *Juglans sp.*

Cynthia Daniela Paez Vázquez*, Dr. Arturo Antonio García Figueroa,
M. en C. Alma Miriam Novelo Torres, Dr. José Luis López Cervantes, Dr. Jesús Gracia Fadrique.
Universidad Nacional Autónoma de México. Circuito Exterior S/N, Coyoacán, Cd. Universitaria, 04510 Ciudad de México.
*cynthia.paez.v@gmail.com

RESUMEN

La población de Atlautla, Edo. de México, recolecta nuez de castilla cuya cáscara al ser desechada contamina el suelo. Sin embargo, a la cáscara se le puede dar un valor agregado. El objetivo del trabajo es analizar las condiciones de extracción y teñido de componentes coloridos en la cáscara verde de la nuez de castilla. La extracción se hizo mediante Soxhlet y se caracterizó con UV-Vis. El teñido se realizó sobre tela de algodón estándar y se analizó mediante digitalización de imagen. La cáscara fue tratada de dos formas diferentes (cáscara abierta o cerrada). Se analizó el efecto del tratamiento, almacenamiento, disolvente, tiempo de extracción y el uso de filtro, sobre el proceso de extracción. La mayor absorbancia se obtuvo con la cáscara abierta, con etanol como disolvente, con cuatro ciclos de extracción y sin papel filtro. El mayor teñido se obtuvo cuando el tinte se formuló con 1 g de extracto disuelto en 1 mL de disolvente.

REFERENCIAS

1. (Soto, 2022) Soto C et al. (2022). Potential of solid wastes from the walnut industry: Extraction conditions to evaluate the antioxidant and bioherbicidal activities. *Electronic Journal of Biotechnology*. vol. 58. p.25-36.
2. (Inbaraj, 2004) Inbaraj, J. Johnson; Chignell, Colin F. (2004). Cytotoxic Action of Juglone and Plumbagin: A Mechanistic Study Using HaCaT Keratinocytes. *Chemical Research in Toxicology*. 17(1), 55–62.
3. (Romano, 2021) Romano R, Aiello A, Giuseppe Meca, Lucia De Luca, Pizzolongo F, Masi P. (2021). Recovery of bioactive compounds from walnut (Juglans regia L.) green husk by supercritical carbon dioxide extraction. *International Journal of Food Science & Technology*. 56 (9) , 4658-4668.
4. (Verma, 2020) Verma G, Sharma V,. (2020). A Scientific Update on Juglans Regia Linn. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*. 8(3):166-175.
5. (Gevrenova, 2010) Gevrenova , R. (2010). Determination of natural colorants in plant extracts by high-performance liquid chromatography. *J. Serb. Chem. Soc*. 75 (7) 910.
6. (Perpete, 2007) Perpete, E; Lambert, C. (2007). Ab initio studies of the lambda max of naphthoquinones dyes. *Spectrochimica Acta Part A*. 68(f), 1328.
7. (Chen, 2005) Chen, L; Lebetkin, E y Burka, L. (2005). Metabolism and disposition of juglone in male F344 rats. *Xenobiotica*. 35 (10-11), 1029.
8. (Suchard, 2006) Suchard, O; Kane, R.(2006). Photooxygenatios of 1-naphthols: an environmentally friendly access to 1,4- naphtoquinones.*Tetrahedron*. 62(7), 1471.

CISQM-QAMB-CE02

Determinación de la exposición a amoniaco del Personal Ocupacionalmente Expuesto en un ambiente laboral (granja de producción avícola)

Ashley Donnet Rios Vargas[1,*], Gema Luz Andraca Ayala[2], Tania Lizet Martínez Ferrer[1], Gabriela Guerrero Quinard[1], Elizabeth Vega Rangel[2], Ezequiel Sánchez Rámirez[2], María del Pilar Castañeda Serrano[2], Iván Y. Hernández Paniagua[2]

[1]Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Cto. Escola S/N, C.U., Coyoacán, 04510, Ciudad de México, CDMX.

[2]Instituto de Ciencias de la Atmósfera y Cambio Climático, Universidad Nacional Autónoma de México, Investigación Científica s/n, C.U., Coyoacán, 04510 Ciudad de México, CDMX.

donnet.riosv@gmail.com

RESUMEN

Se realizó una campaña de monitoreo de las Concentraciones Medias en el Ambiente laboral (CMA) de amoniaco en un ambiente laboral con producción avícola a nivel de alojamiento aviar en piso y de jaulas comunes, que se llevó a cabo del 16 al 23 de febrero del 2023, considerando los 5 días hábiles comprendidos en dicho periodo (17, 18, 20, 21 y 22) en una jornada laboral de 8 horas, de las 8:00 a las 16:00 h a través de muestreos continuos. Posteriormente se calculó la Concentración Media en el Ambiente – Promedio Ponderado en el Tiempo (CMA-PPT) y el Límite Superior de Confianza (LSC) para muestreos continuos, a fin de seleccionar la acción de control correspondiente, en caso de que aplique, para mitigar los efectos a la salud del Personal Ocupacionalmente Expuesto (POE) en una comparativa del LSC con el Valor Límite de Exposición (VLE), de acuerdo a la NOM-010-STPS-2014. La medición de las CMA se realizó con el equipo "Aeroqual" Series 500, el cual es un monitor portátil de calidad del aire que permite realizar estudios precisos en tiempo real de los contaminantes exteriores al proyectar la lectura directamente en la pantalla, transmitir los datos en tiempo real a la computadora o descargarlos posterior a su captura. Para todos los muestreos en los 5 días se obtuvieron valores de CMA-PPT muy por debajo del VLE para muestreos continuos (25 ppm), y mediante la comparación del LSC con el VLE se obtuvo en todos los casos que este es menor al 50 % del VLE, por lo que la acción de control a implementar según lo indica la Norma es el reconocimiento de los agentes químicos contaminantes del ambiente laboral, el cual deberá comprender la identificación de los controles administrativos y/o técnicos que, en su caso, existan en el centro de trabajo. A efectos de este trabajo son: realizar el muestreo periódicamente cada año, y a manera de mejora, implementar o continuar con acciones del buen manejo de las excretas para reducir las emisiones de amoniaco, como pueden ser: la recolección de estas cada tercer día, así como colocar aserrín en la parte inferior del lugar de caída de las excretas para absorber los precursores de amoniaco.

INTRODUCCIÓN

El amoniaco (NH_3) es uno de los principales gases contaminantes asociados con la producción de aves de corral. Las principales fuentes de emisión en las granjas avícolas son los excrementos (gallinaza) de las aves y los residuos de alimento (Portejoie et al., 2002). Cuando los excrementos se acumulan en grandes cantidades la degradación bacteriana descompone los compuestos nitrogenados presentes en el estiércol, liberando amoniaco en forma de gas, aunado a esto, los residuos de alimentos no consumidos también pueden contribuir a la emisión de amoniaco. Tanto la concentración como la emisión de NH_3 son generalmente más altas en la avicultura que en otras producciones animales. El amoniaco es un gas incoloro e irritante, altamente alcalino que se produce en la descomposición de la materia orgánica (Anderson y col., 1964). Entre las propiedades que lo hacen de suma importancia por sus implicaciones a la salud es la de ser soluble en agua, por lo que puede ser absorbida en las partículas de polvo, así como en las mucosas, donde puede causar daños intracelulares (Visek, 1968), afectando no sólo a la salud de las aves, sino, también la salud de los trabajadores (Portejoie y col., 2002).

Además de lo ya antes mencionado, otras consecuencias negativas sobre la salud de los animales y trabajadores son fruto de la exposición a altas concentraciones y/o exposiciones prolongadas. Por ejemplo, a 4 ppm, causan irritación ocular, a 25 ppm causan irritación de los tejidos sensibles por la que hay países que regulan los tiempos de exposición (Malone, 2002).

El amoniaco produce la descomposición de la urea que contiene orina, en este caso proveniente de la gallinaza. Este equilibrio se ve afectado por diversos factores, como lo son la temperatura del estiércol, la temperatura ambiente, la ventilación del lugar, el pH del estiércol, su contenido en amonio y la superficie de contacto estiércol-aire. La alta humedad, en combinación con alta temperatura promueve el crecimiento bacteriano. Dichas bacterias generan las enzimas que descomponen la materia orgánica, produciendo NH_3 en el proceso (Muck, 1981). Así mismo, la producción de amoniaco en el interior de las explotaciones está fuertemente influenciada por factores relacionados al tipo de alojamiento, al manejo y edad de las aves, la densidad poblacional de estas, el manejo de los residuos de alimento y excretas, así como la tasa de ventilación y el tiempo de almacenamiento de estiércol en los alojamientos (Dawkins y col., 2004). Dicho lo anterior, es de suma importancia su correcto manejo y el monitoreo de la producción de este en los centros de producción para así efectuar planes de trabajo que impliquen el tiempo de recambio y limpieza de áreas y de estiércol, además de tomar medidas para la reducción de la acumulación de este gas dentro del lugar de trabajo a través de correctas áreas de ventilación que incluyen la tasa de recambio de aire, análisis y optimización estructural del sitio y sistemas que promuevan la ventilación del lugar (Petersen y col., 2013).

Los efectos a la salud de la exposición a cualquier sustancia peligrosa dependen de la dosis, la duración, la manera de exposición, las características y los hábitos personales, y si están presentes otras sustancias químicas. Hay muchos factores que determinan si la exposición al amoníaco puede o no perjudicar al individuo expuesto. Estos factores incluyen la dosis (la cantidad), la duración (por cuánto tiempo) y la manera en cómo entró en contacto con esta sustancia (ATSDR, 2016). En México la norma que proporciona información sobre el reconocimiento, evaluación y control de agentes químicos en el ambiente laboral es la NOM-010-STPS-2014, en la cual se establecen los estudios de los agentes químicos contaminantes del ambiente laboral, así como su reconocimiento, la evaluación de estos y el control de acuerdo a los resultados obtenidos, además de la vigilancia a la salud, con el fin de asegurar la salud y el ambiente de trabajo del Personal Ocupacionalmente Expuesto (POE). La norma establece la comparativa entre el Valor Límite de Exposición (VLE), que para el amoniaco es 25 ppm, y la Concentración Media en el Ambiente-Promedio Ponderado en el Tiempo (CMA-PPT) y el Límite Superior de Confianza (LSC) a través de la medición de las Concentraciones Medias en el Ambiente Laboral (CMA), todo esto con el propósito de elaborar un plan de acciones preventivas o correctivas para mitigar los efectos que puedan causar la exposición del Personal Ocupacionalmente Expuesto a dicho contaminante, así como un generar informes sobre las medidas técnicas y administrativas de control establecidas en dicha norma, en caso de ser aplicable.

OBJETIVO

Medir las Concentraciones Medias en el Ambiente laboral (CMA) de amoniaco con equipos "Aeroqual", calcular la Concentración Media en el Ambiente – Promedio Ponderado en el Tiempo (CMA-PPT) y el Límite Superior de Confianza (LSC) para muestreos continuos en un ambiente laboral con producción avícola a nivel de alojamiento aviar en piso y de jaulas comunes, a fin de seleccionar la acción de control correspondiente, en caso de que aplique, para mitigar los efectos a la salud del Personal Ocupacionalmente Expuesto (POE) de acuerdo a la NOM-010-STPS-2014.

METODOLOGÍA Y DISEÑO EXPERIMENTAL

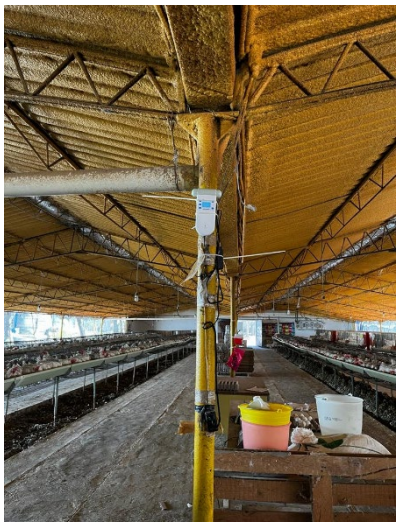


Fig. 1. Equipo Aeroqual instalado en área de confinamiento en jaulas comunes.

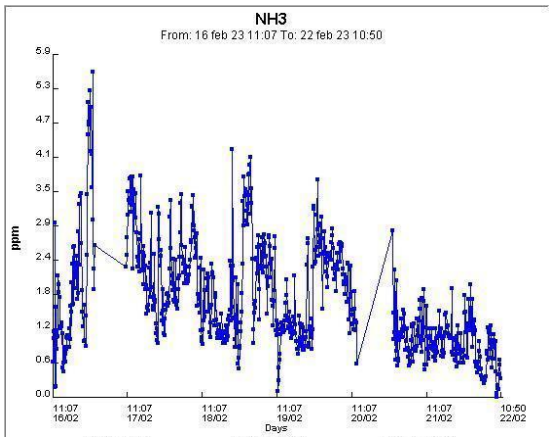
Para la medición de las Concentraciones Medias en el Ambiente laboral (CMA) se diseñó una campaña de monitoreo la cual comprendió en un periodo de recabación de datos del 16 al 23 de febrero 2023, considerando los 5 días hábiles comprendidos en dicho periodo (17, 18, 20, 21 y 22) en una jornada laboral de 8 horas de las 8:00 a las 16:00 h. Para el monitoreo de la concentración de amoniaco en la granja se usó el equipo "Aeroqual" Series 500, el cual es un monitor portátil de calidad del aire que permite realizar estudios precisos en tiempo real de los contaminantes exteriores al proyectar la lectura directamente en la pantalla, transmitir los datos en tiempo real a la computadora o descargarlos posterior a su captura. Así pues, se pueden adquirir distintos cabezales de sensores intercambiables, para diferentes contaminantes en fase gas. Al ser un equipo portátil permite hacer estudios de calidad del aire tanto de áreas amplias, así como de monitoreo de exposición personal y monitoreo fijo a corto plazo, por tal motivo se seleccionó para realizar los muestreos, ya que las características anteriormente descritas hacen posible que el equipo sea adecuado para el proyecto llevado a cabo. Para la implementación, instalación y manejo del equipo previamente se revisó la teoría de su funcionamiento (manual de funcionamiento del sistema de monitoreo en tiempo real, sus principios, técnica de cuantificación y modo de operación), así como la capacitación en su operación, programación y descarga de datos. Como ya se mencionó, la campaña de monitoreo se realizó en las fechas del 16 al 23 de febrero haciendo muestreos continuos durante la jornada laboral, colocando un equipo en el área de alojamiento de las gallinas denomina "piso" y otro a nivel de "jaulas comunes". Las figuras 1, 2 y 3 muestran las zonas donde se instalaron los equipos de monitoreo.

Fig. 2. Equipo Aeroqual instalado en el área de confinamiento de piso.

Fig. 3. Alojamiento de gallinas en piso.

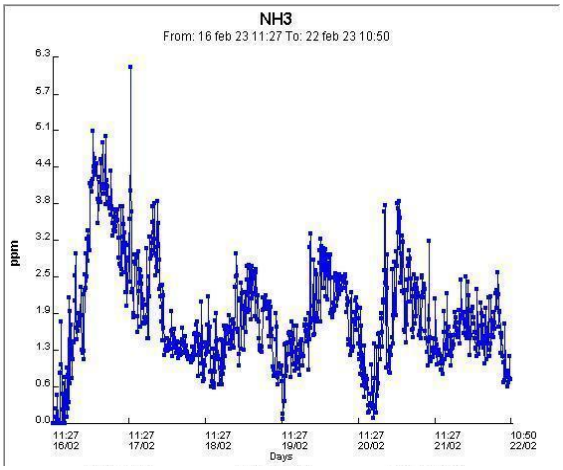
Posterior al desarrollo de la campaña las actividades subsecuentes fueron: la descarga de datos del equipo "Aeroqual", las estadísticas y análisis de dichos datos para encontrar puntos de fallo u observaciones pertinentes en los datos obtenidos, y el cálculo de las CMA-PPT y LSC de acuerdo a lo establecido en la NOM-010-STPS-2014, para así finalmente con los datos obtenidos desarrollar un plan de acciones preventivas o correctivas para mitigar los efectos que puedan causar la exposición del POE a dicho contaminante.

RESULTADOS



Gráfica 1. Concentraciones medidas de NH_3 en ppm a nivel de piso del 16 al 23 de febrero 2023.

En el alojamiento en **piso** se cuenta con un área superficial de 60 m^2 repartidos en dos secciones, dividido por un pasillo de 1.7 m de ancho y 10 m de largo, cada sección a su vez está dividida en 5 secciones de 2x3 m, con una población de 20 gallinas por sección, siendo un total de 200 gallinas.



Gráfica 2. Concentraciones medidas de NH_3 en ppm a nivel de jaulas comunes del 16 al 23 de febrero 2023.

Así mismo, dicha área cuenta con dos ventanas de 1.2 m de altura y 3 m de largo, cubiertas por plástico transparente para mantener el calor dentro y techo de lámina metálica recubierta por un polímero aislante. Para el alojamiento en **jaulas** se cuenta con 480 aves dispuestas en pares en 120 jaulas ordenadas linealmente distribuidas en dos líneas con 60 jaulas cada una, el área superficial del alojamiento es de 43.2 m^2, cuenta con ventanas que abarcan todo el largo de cada pared lateral de 1 m de alto, igualmente el techo es de lámina recubierta de polímero aislante. En el alojamiento en jaulas existe mayor población de gallinas en un área superficial de alojamiento menor que en en el alojamiento en piso, por tanto, la densidad poblacional por m^2 del primero es mayor (0.09 m^2/gallina) respecto al segundo (0.3 m^2/gallina). A pesar de esto, al tener mayor ventilación en el lugar de jaulas, propicia que haya una menor concentración de amoniaco y mayor variación durante todo el tiempo que en el alojamiento en piso, debido a esto la concentración promedio ponderada en tiempo en alojamiento en jaulas es menor que en el alojamiento en piso (Ver Tabla 1).

Las gallinas de postura inician su actividad de puesta de huevo aproximadamente de las 7:30 hasta las 10:00 h, en este periodo se les proporciona el alimento e inician su actividad metabólica. Para la concentración medida en alojamiento en jaulas se tiene una variación de la concentración de amoniaco a lo largo de todo el periodo de muestreo en un rango de 0.0-6.2 ppm, mientras que para el alojamiento en piso se tiene una mayor concentración de amoniaco comprendido en un intervalo de 2.1-3.8 ppm entre las 11:00 a las 14:00 h, sin embargo, la mayor exposición ocurre en los horarios nocturnos de las 22:00 a las 00:00 h, donde la concentración máxima determinada es de 5.6 ppm. En el caso de las concentraciones a medio día este comportamiento se debe a que la actividad física y metabólica de las gallinas es mayor, mientras que para las concentraciones en la noche, aunque baja la temperatura, se tiene un incremento en la humedad ambiental (medida internamente con termohigrómetros en la granja), esto propicia un incremento en la actividad microbiana y por tanto la degradación de la excreta, en consecuencia se incrementa la emisión de amoniaco.

Concentración Promedio Ponderada en Tiempo (CMA-PPT):

$$CMA - PPT = \frac{\sum_{i=1}^{n} CMA_i t_i}{\sum_{i=1}^{n} t_i} = \frac{(CMA_1 t_1) + (CMA_2 t_2) + \ldots + (CMA_n t_n)}{(t_1) + (t_2) + \ldots + (t_n)}$$

Límite Superior de Confianza (LSC) de 95 %, para muestras continuas en un periodo completo:

$$LSC = \underline{X} + 1.645\left(\underline{CV_T}\right)(VLE)$$

Tabla 1. Datos calculados de las CMA-PPT en ppm y LSC de acuerdo a la NOM-010-STPS-2014 para piso y jaulas comunes, y la comparación del LSC con el VLE (25 ppm) para implementar la acción de control pertinente según sea el caso.

Fecha	CMA-PPT$_{(piso)}$ (ppm)	LSC$_{(piso)}$	LSC$_{(piso)}$ vs VLE	CMA-PPT$_{(jaulas)}$ (ppm)	LSC$_{(jaulas)}$	LSV$_{(jaulas)}$ vs VLE
17-Febrero	2.61	3.55	**LSC** < 0.5 **VLE**	2.73	3.54	**LSC** < 0.5 **VLE**
18-Febrero	1.80	2.88	**LSC** < 0.5 **VLE**	1.23	3.14	**LSC** < 0.5 **VLE**
20-Febrero	ND*	ND*	-	1.12	1.81	**LSC** < 0.5 **VLE**
21-Febrero	1.04	3.18	**LSC** < 0.5 **VLE**	1.39	3.39	**LSC** < 0.5 **VLE**
22-Febrero	0.49	1.56	**LSC** < 0.5 **VLE**	0.72	2.16	**LSC** < 0.5 **VLE**

ND: No determinado. El VLE para amoniaco en un muestreo continuo según la norma vigente es de 25 ppm.
*En la fecha del 20 de febrero no fue posible determinar la CMA y por ende calcular la CMA-PPT y el LSC para el equipo en el área de alojamiento en piso debido a una falla de suministro de energía eléctrica.

CONCLUSIONES

Una vez calculada la CMA-PPT y el LSC, al hacer la comparativa entre este último y el VLE para un muestreo continuo (25 ppm) para las 5 jornadas laborales muestreadas, se obtiene que el valor del LSC es menor al 50 % del valor límite de exposición, por lo que de acuerdo a la Tabla 17. Acción de control por implementar, de la NOM-010-STPS-2014, se debe dar seguimiento a las medidas de control dispuestas en el numeral 9.2, inciso g) de dicha Norma, el cual establece que: "El reconocimiento de los agentes químicos contaminantes del ambiente laboral deberá comprender la identificación: […] De los controles administrativos y/o técnicos que, en su caso, existan en el centro de trabajo" (NOM-010-STPS-2014). Los cuales a efecto de este centro de trabajo son: realizar el muestreo periódicamente cada año, y a manera de mejora, implementar o continuar con acciones del buen manejo de las excretas para reducir las emisiones de amoniaco, como es: la recolección de estas cada tercer día, así como colocar aserrín en la parte inferior del lugar de caída de las excretas para absorber los precursores de amoniaco. En especial, se recomienda seguir con el horario de trabajo programado (8:00 a 16:00 h) y evitar trabajar en horario nocturno (16:00 a 00:00), ya que la concentración en este horario es mayor, aunque no sobrepasa el VLE.
Futuros alcances de este trabajo pueden ser el replicar la campaña de muestreo en distintos ambientes de trabajo de producción avícola en donde se requiera dar seguimiento a los agentes contaminantes del ambiente laboral para poder realizar un plan de mejora con acciones de control según se requiera, así como la extensión del presente a través del análisis estructural del centro de muestreo, sistemas de ventilación, flujos de aire y programas de trabajo, además de realizar muestreos de otros agentes contaminantes como el CO_2 y el metano.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ugalde, O.D. (2022). Evaluación de tres sistemas de producción de huevo sobre los parámetros productivos, calidad del huevo y sustentabilidad. [Tesis de maestría, Universidad Nacional Autónoma de México]. https://ru.dgb.unam.mx/handle/DGB_UNAM/TES01000835681
2. Aeroqual Ltd. (2021). S Series. Specification Sheet.
3. ATSDR. (2016). Resúmenes de Salud Pública – Amoniaco (Ammonia). Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades. EE.UU.
4. Norma Oficial Mexicana NOM-010-STPS-2014, Agentes químicos contaminantes del ambiente laboral-Reconocimiento, evaluación y control.
5. Petersen S.O., Blanchard M., Chadwick D., Del Prado A., Edouard N., Mosquera J., Sommer S.G., 2013. Manure management for greenhouse gas mitigation.
6. Dawkins, M.S., Donnelly, C.A., Jones, T.A., 2004. Chicken welfare is influenced more by housing conditions than by stocking density. Nature 427, 342-344.
7. Malone, G., 2002. Ammonia and Grower Health. Poultry Perspectives, vol. 4, number 1, p.3.

8. Portejoie, S., Martinez, J., Landmann, G., 2002. L'ammoniac d'origine agricole: impacts sur la santé humaine et animale et sur le milieu naturel. Productions Animales, 15, 151-160.
9. Muck, R.E., 1981. Urease activity in bovine feces. Journal of Dairy Science, 65, 2157-2163.
10. Visek, W.J., 1968. Some aspects of ammonia toxicity in animal cells. J. Dairy Sci. 51, 286.
11. Anderson, D.P., Beard, G.W., Hanson, R.P., 1964. The adverse effects of ammonia on chickens including resistance to infection with Newcastle disease virus. Avian Dis. 8, 369-379.

CISQM-QAMB-CE03

Resultados preliminares de un método para determinar glifosato y su metabolito AMPA en agua de la región de la presa Endhó

Mares Medrano Estefanía[1,*], **Peña Baños José Antonio**[1], Andraca Ayala Gema Luz[2], Hernández Paniagua Iván Yassmany[2], Solórzano García Lida Andrea[2], García Villanueva Luis Antonio[3]
[1]Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México.
[2]Instituto de Ciencias de la Atmosfera y Cambio Climático, Universidad Nacional Autónoma de México.
[3]Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional Autónoma de México
fania13mares@gmail.com; joseapeba@gmail.com

RESUMEN

Se implementó la técnica analítica de cromatografía líquida acoplado a un detector de fluorescencia, la que permite determinar y cuantificar glifosato (GLYP) y su metabolito ácido aminometilfosfonico (AMPA) en matriz de agua. El método requiere de una reacción de derivatización con 9-fluorenilmetilcloroformiato (FMOC-Cl), para detectar los analitos de interés debido a que por si mismos no poseen características de fluorescencia o color. Al establecer la técnica analítica se realizaron curvas de calibración para evaluar la eficacia del método mediante límites de detección y cuantificación. Con esta información se logró detectar y cuantificar glifosato y AMPA en muestras de agua provenientes de la presa Endhó en el estado de Hidalgo, México. Los resultados obtenidos concluyen que se puede determinar glifosato y AMPA en matrices de agua, la técnica analítica puede ser utilizada, permitiendo cuantificar concentraciones de glifosato mayores a 0.19 ppm y detectarlo a partir de 0.06 ppm; con respecto a AMPA se puede cuantificar a concentraciones mayores de 1.34 ppm y detectarlo a partir de 0.45 ppm.

INTRODUCCIÓN

El glifosato es el herbicida más utilizado actualmente a nivel mundial para el control de la vegetación en la agricultura, la silvicultura, entre otros, representando alrededor del 47.5 % del total de plaguicidas usados (Coble, 2022; da Silva, 2022). Sin embargo, este tiene efectos nocivos para la salud humana y el medio ambiente (Klingelhöfer, 2021; Meftaul, 2020). El glifosato puede transportarse desde el sitio de aplicación hacia el suelo y agua, donde es degradado por un proceso microbiano a ácido aminometilfosfónico (AMPA) (Kanissery et al., 2019). AMPA tiene una toxicidad comparable a la del glifosato y, por lo tanto, es de igual importancia toxicológica al glifosato (FAO, 1998; EFSA, 2015). Debido a su uso intensivo, es común encontrar residuos de glifosato y AMPA no solo en plantas sino también en las aguas subterráneas, superficiales y en el suelo de prácticamente todas las regiones donde se aplica (Connolly et al., 2020a, 2020b; Gillezeau et al., 2019).

MATERIALES Y METODOLOGÍA

Las muestras se recolectaron en los afluentes a la presa Endhó en frascos de polipropileno de alta densidad, se almacenan a -4 ºC hasta su tratamiento y posteriormente realizar la derivatización. Para el tratamiento las muestras de agua deben estar a temperatura ambiente, son filtradas a través de una membrana de nylon 0.45 µm de diámetro de poro y 47 mm de diametro en un sistema de filtración al vacío. Para la derivatización de las soluciones de glifosato (1000 µg/mL, Agilent.) y AMPA (99 % reactivo, Sigma-Aldrich.), así como de las muestras; fue necesario el uso de viales de color ámbar.
Para este método, se utilizó una fase móvil que consiste en una solución de acetato de amonio al 5 mmol/L en MeOH grado HPLC. La solución de acetato de amonio (≥99.99% reactivo, Sigma-Aldrich.) 5 mmol/L se prepara pesando 0.3854 g disueltos en 1 L de agua desionizada, posteriormente se utiliza hidróxido de amonio para ajustar a un pH de 9; debido a que el pH es un parámetro que puede afectar el proceso, se debe de realizar con precaución. La fase móvil es filtrada a través de una membrana de nylon de 0.45 um diámetro de poro por medio de un sistema de vacío.

Para el proceso de derivatización se requiere de una solución de FMOC-Cl, que se prepara pesando 15.6 mg de FMOC-Cl (9-Fluorometil cloroformiato, ≥99.0 % reactivo, Sigma-Aldrich.) disuelto en 10 mL de Acetonitrilo (ACN) grado HPLC para obtener una concentración de 6 mmol/L; un buffer de borato de sodio a 0.20 mol/L el cual se prepara pesando 3.05 g de tetraborato de sodio (99 %, Sigma-Aldrich) y 0.49 g de ácido bórico (≥99.5 % reactivo, Sigma-Aldrich) disueltos en 200 mL de agua desionizada y en baño maría a 50 °C, una vez preparada y a temperatura ambiente se ajusta a un pH de 8.85, con el objetivo de optimizar la derivatización (Wang, 2016).
El procedimiento de derivatización es realizado cuidadosamente con respecto a la concentración de 9-fluorenilmetilcloroformato (FMOC-Cl), el volumen del buffer de borato de sodio, el pH de este, la mezcla y el tiempo de derivatización. El FMOC-Cl reacciona con los grupos amino primarios y secundarios para producir derivados estables y altamente fluorescentes y así realizar el análisis por HPLC acoplado a un detector de fluorescencia. La derivatización consiste en un proceso que da lugar a nuevos productos con propiedades adecuadas para su identificación en una adición de un fluoróforo y cromóforo a la molécula de glifosato y AMPA y así poder detectarlos. La reacción que se lleva a cabo en la derivatización se muestra en la Fig. 1.

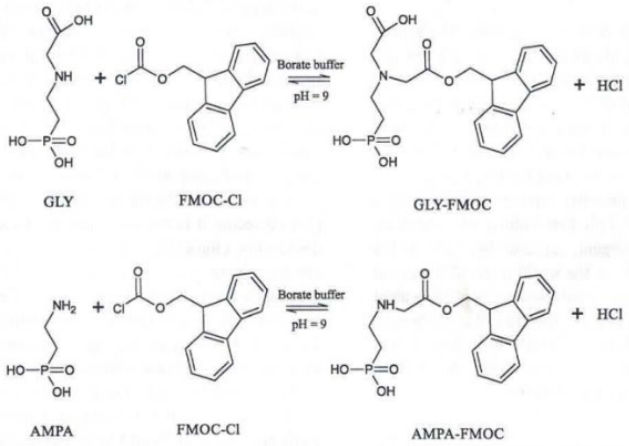


Fig. 1. Reacción de derivatización de GLYP y AMPA usando FMOC-Cl (Catrinck, 2014)

El procedimiento para la derivatización es el siguiente: 1) Transferir 500 µL de la solución estándar o muestra a un vial ámbar, 2) Agregar 100 µL del buffer de borato de 0.20 mol/L, 3) Agregar 100 µL de agua desionizada 4) Agregar 100 µL de FMOC-CL de 6 mmol/L, 5) Adicionar 200 µL de MeOH, 6) Con ayuda de un vórtex, se mezcla durante 25 segundos. Antes de analizar es necesario esperar al menos 30 min después de mezclar para que se lleve a cabo la reacción.

Este método se aplicó para determinar la concentración de glifosato y AMPA en muestras de agua mediante una fase móvil de acetato de amonio y metanol, como se describe en la Fig. 2.

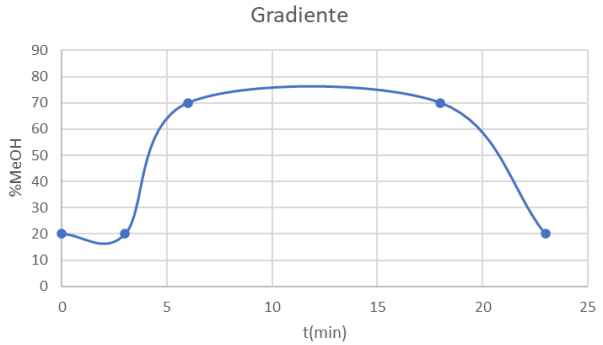


Fig. 2. Gradiente de fase móvil (Acetato de amonio /MeOH)

Las condiciones del equipo utilizado, así como las condiciones de la técnica analítica se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Condiciones de la técnica analítica.

Parámetro	Características
Columna	Columna Zorbax SB-C18 StableBond Analyticl 4.6 X 150 mm, 5 um.
No Serie Columna	883975-902
Fase Móvil	Solución de acetato de amonio 5mmol/L y pH= 9 y metanol. El porcentaje de MeOH se muestra en la tabla 1
Longitud de onda de excitación	265 nm
Longitud de onda de emisión	315 nm
Detector	FL3000
Bomba	cuaternaria P4000
Volumen de inyección (loop)	20 µL

Para la curva de calibración se prepara una solución madre de glifosato y AMPA a 0.1 g/L equivalentes a 100 ppm, pesando 10 mg de cada uno y disueltos en 100 mL de agua respectivamente. Posteriormente se obtuvieron diferentes niveles de concentración que varían de 0.05 a 5 ppm. Sin embargo, la linealidad de la curva de calibración del glifosato se ve afectada en la concentración de 1 ppm, debido a que esta concentración actúa como un punto de inflexión en la gráfica. Por ello, esta se dividió en dos curvas diferentes; la curva a altas concentraciones de 1 ppm a 5 ppm y la curva a bajas concentraciones de 0.05 ppm a 1 ppm.
Una vez realizadas las curvas de calibración, es posible obtener la ecuación que nos permite calcular la concentración de glifosato y AMPA en las muestras de agua que se reportan en la tabla 2.

RESULTADOS

Se analizaron 14 muestras de agua tomadas de los afluentes de la presa Endhó en junio 2022. Las muestras fueron tratadas como se describió anteriormente para su análisis. En la tabla 2 se muestran los resultados de los análisis para la determinación de la concentración de glifosato y su metabolito AMPA.

Tabla 2. Concentraciones de glifosato y AMPA en las muestras de agua en ppm.

	Muestra 1 T10	**Muestra 2 T11**	**Muestra 3 T12**	**Muestra 4 TL 13 Ref**	**Muestra 5 TL 14**	**Muestra 6 TL 15**	**Muestra 7 TL 16**
GLYP(ppm)	**>NC**	0.60 ±3.2E-3	0.13 ±7.2E-4	0.90 ±4.8E-3	**>NC**	0.09 ±4.9E-4	0.29 ±1.5E-3
AMPA(ppm)	0.20 ±4.6E-5	0.30 ±6.9E-5	ND	1.38±3.1E-4	**>NC**	ND	1.31 ±3.0E-4
	Muestra 8 TL 17	**Muestra 9 SL 18**	**Muestra 10 SL 19**	**Muestra 11 SL 20**	**Muestra 12 SL 22**	**Muestra 13 SL 23**	**Muestra 14 SL 24**
GLYP(ppm)	**>NC**	0.09 ±4.6E-4	0.09 ±4.7E-4	0.51±2.7E-3	0.81 ±4.3E-3	0.08 ±4.4E-4	0.14 ±7.6E-4
AMPA(ppm)	0.06 ±1.3E-5	0.24 ±5.5E-5	1.23 ±2.8E-4	**>NC**	0.22 ±5.0E-5	0.35 ±8.05E-5	0.36 ±8.3E-5

ND: No detectado; >NC: Concentraciones que se encuentran por debajo del límite de cuantificación.

En la tabla 3 se muestran los límites de detección y cuantificación de los estándares derivatizados.

Tabla 3. LDD y LDC de los estándares.

	Glifosato		**AMPA**	
	Área (UA)	**Concentración (ppm)**	**Área (UA)**	**Concentración (ppm)**
LDD	266782.3	0.06 ± 0.54	37116.6	0.45 ± 0.023
LDC	313888.5	0.19 ± 0.54	98066.0	1.34 ± 0.023

La Fig. 3 corresponde a un cromatograma y se observan los "picos" que representan las áreas de glifosato y AMPA en la muestra de agua con sus tiempos de retención en los minutos 10.38 y 11.72 respectivamente, obtenido al analizar una de las muestras de agua.

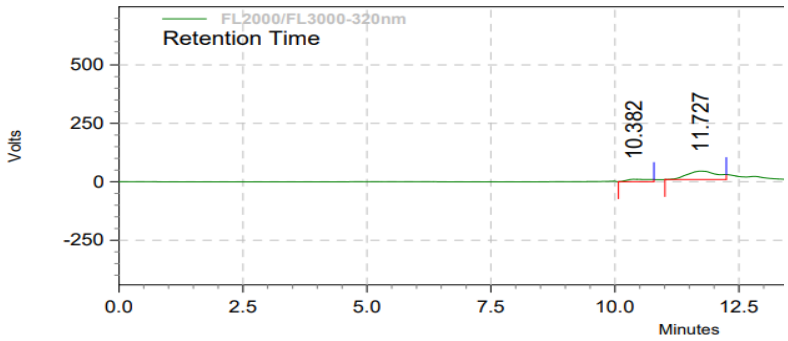


Fig. 3. Cromatograma de una muestra de agua de la presa Endhó

CONCLUSIONES

Se logró la implementación de la técnica analítica de HPLC con detector de fluorescencia que permite identificar glifosato y AMPA en muestras de agua utilizando la reacción de derivatización con 9-Fluorometil cloroformiato. Con esta técnica se analizaron muestras de agua de la presa Endhó, determinando la presencia de glifosato y AMPA con una concentración máxima de 1.28 ppm para AMPA; en el caso del glifosato debido a la sensibilidad del equipo, no se pudo cuantificar en la mayoría de las muestras, pero si se detectó dentro de las muestras de agua. La mayor concentración de glifosato en las muestras es de 0.9 ppm.

En la mayoría de los cromatogramas de las muestras hubo una señal para glifosato y AMPA mostrando así que la técnica analítica es sensible para la determinación de dichos analitos en matriz de agua. La derivatización es uno de los puntos fundamentales de la técnica, así como; el pH de la fase móvil que debe ser preciso para lograr la separación de los analitos y optimizar la sensibilidad lo que facilita la detección de glifosato y AMPA.

AGRADECIMIENTOS

Investigación realizada gracias al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) de la UNAM, con clave IN107622 y nombre del proyecto "Análisis de riesgo a la salud humana por glifosato y su metabolito ácido aminometilfosfónico (AMPA) presentes en suelo y agua. Identificando y evaluando escenarios mediante modelos matemáticos (PWC-SADA) en la zona agrícola de la Presa Endhó".

Al Dr. Luis Antonio García Villanueva responsable del proyecto y haber financiado esta investigación. A la Dra. Gema Luz Andraca Ayala, nuestra tutora de tesis, por la oportunidad de trabajar junto con ella. A la M. en C. Lida Andrea Solórzano García, supervisor técnico. Al Dr. Ivan Yassmany Hernández Paniagua por su apoyo para realizar el trabajo.

Al M. en C. José Manuel Hernández Solís, a la M. en C. Leticia Martínez Romero, a la M. en C. María Eva Salinas Cortes y a la Laboratorista Elena Margarita Amaya Silva, a la M. en C. Ana Rosa Flores Márquez, a la Dra. Margarita Gutiérrez Ruiz y a la M. en C. Norma Ruth López Santiago, por su ayuda para realizar este trabajo.

Agradecidos con; Dra. María de la Luz Espinoza Fuentes, Dra. Sandra Luz Gómez Arrayo y Dra. Karen Elizabeth Nava Castro, Dra. Elizabeth Vega Rangel, Dr. Guillermo Montero Martínez y Dr. Ivan Yassmany Hernández Paniagua, por su apoyo para la reparación del equipo cromatográfico y realizar este trabajo.

REFERENCIAS

1. Catrinck, T. C., Dias, A., Aguiar, M. C. S., Silvério, F. O., Fidêncio, P. H., & Pinho, G. P. (2014). A simple and efficient method for derivatization of glyphosate and AMPA using 9-

fluorenylmethyl chloroformate and spectrophotometric analysis. Journal of the Brazilian Chemical Society, 25, 1194-1199.
2. Coble, A. A., Sanchez, C. S., Arthurs, W. J., & Flinders, C. A. (2022). Detection and accumulation of environmentally relevant glyphosate concentrations delivered via pulse-or continuous-delivery on passive samplers. Science of The Total Environment, 156131.
3. Connolly, M.A. Coggins, H.M. Koch, Human biomonitoring of glyphosate exposures: state-of-the-art and future research challenges, Toxics, 8 (2020), p. 60, 10.3390/toxics8030060
4. Da Silva, V. E., Tadayozzi, Y. S., Putti, F. F., Santos, F. A., & Forti, J. C. (2022). Degradation of commercial glyphosate-based herbicide via advanced oxidative processes in aqueous media and phytotoxicity evaluation using maize seeds. Science of The Total Environment, 840, 156656
5. FAO, Pesticide Residues in Food: 1997. Report of the Joint Meeting of theFAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment Andthe WHO Core Assessment Group, FAO Plant Production and Protection Paper, World Health Organization (1998)
6. C. Gillezeau, M. van Gerwen, R.M. Shaffer, I. Rana, L. Zhang, L. Sheppard, E. Taioli, The evidence of human exposure to glyphosate: a review, Environ. Health, 18 (2019), p. 2, 10.1186/s12940-018-0435-5
7. R. Kanissery, B. Gairhe, D. Kadyampakeni, O. Batuman, F. Alferez, Glyphosate: its environmental persistence and impact on crop health and nutrition, Plants, 8 (2019), p. 499, 10.3390/plants8110499
8. Klingelhöfer, D., Braun, M., Brüggmann, D., Groneberg, D.A., 2021. Glyphosate: how do ongoing controversies, market characteristics, and funding influence the global research landscape? Sci. Total Environ. 765, 144271. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020. 144271.
9. Meftaul, I.M., Venkateswarlu, K., Dharmarajan, R., Annamalai, P., Asaduzzaman, M., Parven, A., Megharaj, M., 2020. Controversies over human health and ecological impacts of glyphosate: is it to be banned in modern agriculture? Environ. Pollut. 263, 114372. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.114372
10. Wang, S., Liu, B., Yuan, D., & Ma, J. (2016). A simple method for the determination of glyphosate and aminomethylphosphonic acid in seawater matrix with high performance liquid chromatography and fluorescence detection. Talanta, 161, 700-706.

CISQM-QAMB-CE04

Variación de las Especies Carbonáceas de Partículas Finas y Ultrafinas en Ambientes Interiores y Exteriores de la Zona Metropolitana del Valle de México

Desiree Brito-Mendoza*, Griselda González-Cardoso, Axel Aguiñaga-Plata, Miguel Torres-Rodríguez,, Fernando Millán-Vázquez, Violeta Mugica-Alvarez
Universidad Autónoma Metropolitana-Azcapotzalco, Av. San Pablo #180, Col. Reynosa Tamaulipas CP:02200 CDMX.
al2183001338@azc.uam.mx

RESUMEN

En este estudio se examinó la variación de carbono orgánico (CO) y carbono elemental (CE) en partículas finas y ultra finas $PM_{2.5}$ y PM_1 en ambientes interiores y exteriores de ocho sitios en la Zona Metropolitana del Valle de México (ZMVM). Se encontró que las concentraciones tanto en partículas PM_1 con valores de CO 17.028+-14.553 ug/m^3 y CE 1.273+- 0.711 ug/m^3 y partículas $PM_{2.5}$ con CO 25.095+-7.517 ug/m^3 y CE 2.059+-0.818 ug/m^3 son mayores en ambientes interiores y presentan una mayor variabilidad en comparación con el ambiente exterior. Además, se encontraron diferencias significativas entre las concentraciones de CO en partículas $PM_{2.5}$ y CE en PM_1 entre los ambientes interiores comparado con los exteriores. Estos hallazgos destacan la importancia de controlar la calidad del aire en espacios cerrados, en especial en zonas urbana. Se recomienda realizar estudios más amplios y análisis de correlación con otros contaminantes para comprender mejor el impacto en la salud y desarrollar estrategias efectivas de control de la contaminación atmosférica.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, la creciente preocupación por la calidad del aire en exteriores en México ha sido impulsada en gran medida por la presencia de los contaminantes criterio en el marco normativo mexicano, dentro de los cuales se encuentran las partículas finas ($PM_{2.5}$) asociadas a síntomas en el sistema respiratorio y cardiovascular durante una exposición aguda (EPA, 2016) y ante una exposición crónica se ha encontrado evidencia con el aumento de los índices de mortalidad (Felipe, 2021). Dentro de este grupo de partículas, se encuentra un subgrupo llamado partículas ultra finas con diámetros aerodinámicos menores a un micrómetro (PM_1), este grupo se distingue por su mayor capacidad de penetración en el cuerpo humano y tener menor influencia por fuentes naturales, lo que le permite ser un indicador de fuentes antropogénicas en las partículas atmosféricas. (Squizzato et al., 2016; Contreras, 2018).

Existe una tendencia a estudiar la calidad del aire en ambientes interiores en zonas urbanas debido a que la mayoría de las actividades se llevan a cabo en espacios cerrados, este hecho esta más influenciado después de la pandemia por el SARS-CoV-2 donde Setti y colaboradores en pleno 2020, propusieron una hipótesis donde se relacionan las concentraciones de PM_{10} con los índices de mortalidad en Italia. Aunque en México se tiene reconocido el teletrabajo, la normativa y los antecedentes en materia de salud son pobres cuando hablamos de la calidad del aire asociada a partículas finas y ultra finas en interiores. Es importante resaltar que la composición química de las partículas juega un papel esencial, ya que dicta la fuente a la que se asocia, y el nivel y tipo de impacto a la salud; singularmente, las especies carbonáceas contribuyen en mayor proporción a la composición química de las partículas, aunque varía según la temporada y el sitio (Cai et al.,2022).

Las especies carbonáceas se dividen en carbono orgánico (CO) y elemental (CE), diferenciados por su composición química, fuentes y propiedades físicas. El carbono elemental (que en ocasiones se denomina carbono negro) es un contaminante primario emitido directamente durante la combustión incompleta de combustibles que contienen carbono, tiene una fuerte capacidad de absorción de radiación solar y por lo tanto una contribución directa al calentamiento global; mientras que el carbono orgánico puede ser emitido directamente desde las fuentes o producido a partir de

reacciones que involucren precursores orgánicos, por lo tanto se vuelve un vehículo dispersante y ejerce una influencia negativa en el forzamiento radiativo (Zhu et al, 2021; Hu et al., 2009; Nenes et al, 2002), dentro de la fracción de carbono orgánico se encuentran múltiples compuestos, de los cuales los hidrocarburos aromáticos policíclicos, las dioxinas y furanos presentan propiedades cancerígenas (Armstrong et al., 2004).
Con una comprensión más completa de la variación de las especies carbonáceas en las partículas finas y ultra finas en ambientes interiores y exteriores, se espera que este estudio contribuya a las bases científicas para el desarrollo de estrategias efectivas del control de la contaminación atmosférica y la protección de la salud de los habitantes de la Ciudad de México.

MATERIALES Y MÉTODOS

Muestreo y sitios

Durante 10 semanas se llevó acabo un muestreo en ocho sitios en la ZMVM (Fig. 1) durante la temporada seca caliente y comienzos de la época de lluvias colectándose partículas PM_1 y $PM_{2.5}$ en filtros de cuarzo utilizando equipos ARA N-FRM y un MiniVOL TAS $PM_{2.5}$ que capturan partículas a un flujo de 15.5 l/min y 5 l/min respectivamente. El muestreo se llevó a cabo bajo la adaptación de la metodología de la NOM-035-SEMARNAT-1993 durante cinco días en promedio en cada sitio, por 23 horas, de forma simultánea en el interior y exterior de residencias; para el caso de los ambientes interiores se ubicó a los equipos en las respectivas salas, a 1.5m sobre el nivel del suelo, a 1,5 metros de la pared, y en el centro de la habitación manteniendo el protocolo de un flujo normal de actividades cotidianas. La ubicación del muestreo al exterior difirió y se mantuvo el criterio de la seguridad de los equipos.

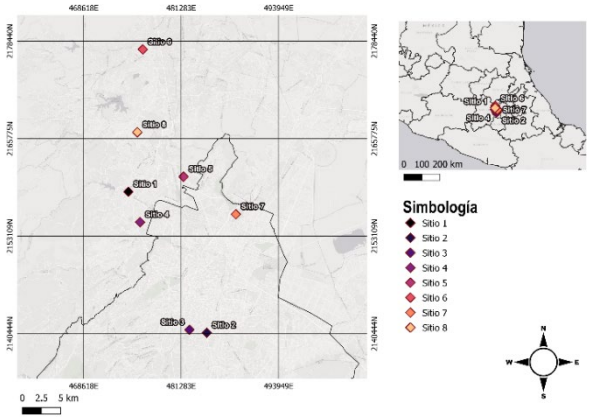


Fig. 1. Sitios donde se llevó a cabo el muestreo de partículas $PM_{2.5}$ y PM_1 en la Zona Metropolitana del Valle de México.

Previo al muestreo se acondicionaron filtros de cuarzo de 0.45 un de diámetro de poro y 47 mm de diámetro superficial, llevándolos 24 horas en una mufla a 600°C para eliminar toda la materia carbonácea que pueda tener y pueda ser motivo de un resultado erróneo, posteriormente se pesaron antes y después del muestreo.

Determinación de las especies carbonáceas

Se cuantificó el carbono orgánico y elemental utilizando un método termo óptico NIOSH 870 utilizando un equipo Sunset Laboratory Carbon Analyzer; para ello se cortó una porción rectangular de 1.5 cm^2 de cada filtro de cuarzo colmado y se proyecta la concentración para el área total del filtro colmado. Se aseguró la calidad de los datos con la curva de calibración del equipo y analizando muestras en blanco y por duplicado cada 10 filtros colmados. La muestra se eleva a dos rampas de temperatura a 500 °C y 850 °C respectivamente; durante la primera rampa se oxida el carbono a CO_2 utilizando una atmósfera de helio y después se reduce a metano mediante un detector de ionización de llama. En la segunda rampa se lleva a cabo la misma pirólisis y metanización solo que con una atmósfera de helio y oxígeno para su determinación en $\mu g/cm^2$.

Análisis estadístico

Se llevó a cabo un análisis estadístico descriptivo de todo el conjunto de datos de CO y CE calculando las medidas de posición como la media y la mediana, el coeficiente de variación, la desviación estándar y otros parámetros.
Para identificar si se encuentran diferencias significativas entre las concentraciones de las especies carbonáceas en ambientes interiores y exteriores se realizaron las respectivas pruebas de normalidad con el fin de identificar si los datos son paramétricos o no; al evaluar los datos con un valor de significancia menor a 0.05 los estadísticos confirmaron que los datos no seguían una distribución normal, por lo que se procedió a realizar las pruebas de U de Mann and Whitney con un nivel de significancia del 5 % para $PM_{2.5}$ y PM_1, comparando las diferencias significativas de las medianas de las concentraciones de CO y CE en ambientes interiores y exteriores.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Las concentraciones de CE y CO en ambientes interiores y exteriores se muestran en las Fig.s 2 y 3 para la Zona Metropolitana del Valle de México. En general se observa que hay mayor concentración de especies carbonáceas en ambientes interiores: CO 18.372+-13.898 ug/m^3 (en un rango de 85.566 ug/m^3 y 7.237 ug/m^3) y CE 1.404+-0.778 ug/m^3 (en un rango de 3.639 ug/m^3 y 0.391 ug/m^3) respecto a los niveles exteriores: CO 15.817+-7.486 ug/m^3 (en un rango de 42.689 ug/m^3 y 1.766 ug/m^3) y CE 1.359+-0.984 ug/m^3 (en un rango de 5.671 ug/m^3 y 0.0 ug/m^3), además al clasificar la información por tamaño de partícula, se identificó en interiores mayor concentración de CO 25.095+-7.517 ug/m^3 y CE 2.059+-0.818 ug/m^3 en partículas $PM_{2.5}$ respecto a las PM_1 con valores promedio de CO 17.028+-14.553 ug/m^3 y CE 1.273+- 0.711 ug/m^3. En ambientes exteriores hay más niveles de CO 21.121+-7.386 ug/m^3 en $PM_{2.5}$ comparando con la concentración en PM_1 11.799+-4.503 ug/m^3, pero el CE tienen mayor concentración en las partículas más pequeñas que son las PM_1 presentando un valor promedio 1.458+-1.028 ug/m^3 respecto a las $PM_{2.5}$ 1.228+-0.928 ug/m^3.
Las concentraciones de CE son más bajas tanto en partículas PM_1 como $PM_{2.5}$ en ambientes exteriores en comparación con el ambiente interior, lo que sugiere una mayor contribución de fuentes antropogénicas en ambientes cerrados, sin embargo, también se debe tener en cuenta que las concentraciones de CE presentan una mayor variabilidad en ambas fracciones de partículas, lo cual podría deberse a la influencia de factores climáticos, tráfico vehicular y otras actividades humanas en el exterior.

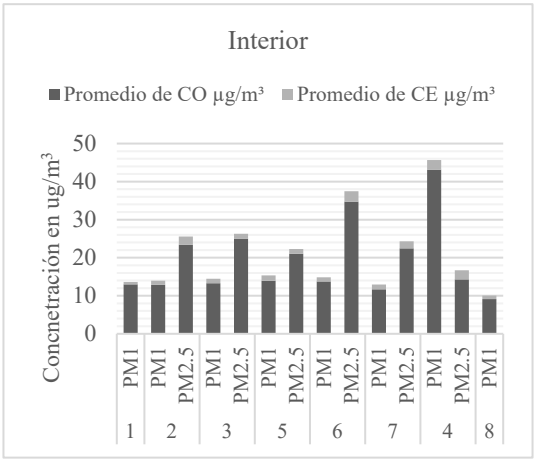


Fig.2. Concentraciones promedio de CO y CE en ambientes exteriores variando el tamaño de partícula y sitio de muestreo.

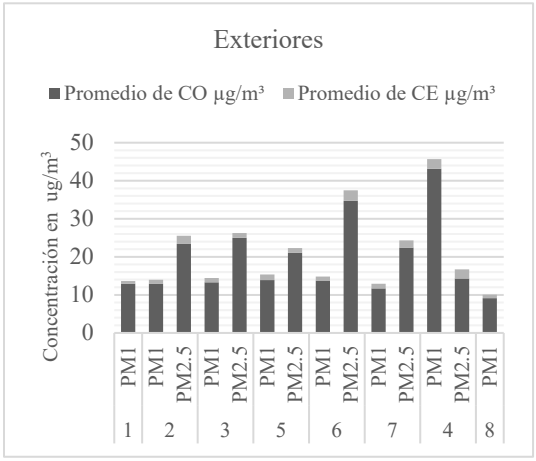


Fig. 3. Concentraciones promedio de CO y CE en ambientes interiores variando el tamaño de partícula y sitio de muestreo.

Con el fin de encontrar diferencias significativas entre las concentraciones de CO y CE en ambientes interiores y exteriores variando el tamaño de partícula (PM_1 y $PM_{2.5}$) en los ocho sitios de la ZMVM se realizaron las respectivas pruebas de U de Mann and Whitney con el 5 % como nivel de significancia, los resultados se observan en la tabla 1. Para las partículas $PM_{2.5}$ para CE y para CO en las partículas PM_1 se presenta evidencia estadística con un valor de P menor a 0.05 para rechazar la hipótesis nula (no hay diferencia real entre los ambientes interior y exterior) por lo tanto se encontraron diferencias entre los datos de ambientes interiores y exteriores que no son atribuibles al azar y es probable que sea de un reflejo de relación real o de efecto entre ambos ambientes.

Tabla 1. Valores de p obtenidos durante la prueba de U de Mann and Whitney con variables independientes ambiente interior contra exterior. Se resaltan los valores de P con diferencia significativa.

Tamaño de partícula	Especie Carbónacea (ug/m^3)	Valor de P
PM 2.5	CO	0.3
	CE	**0.0**
PM 1	CO	**0.0**
	CE	0.4

CONCLUSIONES

En este estudio, se analizó la variación de las especies carbonáceas de partículas finas y ultra finas en ambientes interiores y exteriores de ocho sitios en la ZMVM. Los resultados de la estadística descriptiva revelaron que las concentraciones de CO y CE son más altas en el ambiente interior en comparación con el exterior tanto para PM_1 como $PM_{2.5}$ lo que pudiera estar relacionado con las fuentes de emisión en los espacios cerrados como actividades que involucren la combustión de combustibles (considerado una fuente de área), tabaquismo y una falta de ventilación adecuada que puede propiciar la acumulación de contaminantes. Además, al tener en cuenta el tamaño de partícula, se observó que, en ambientes interiores, las partículas $PM_{2.5}$ presentan concentraciones más elevadas de CO y CE en comparación con las PM_1. Por otro lado, en ambiente exterior, aunque las concentraciones de CO son más altas en $PM_{2.5}$, las concentraciones de CE son mayores en PM_1. Estos hallazgos refuerzan las líneas de investigación donde se ha demostrado que el tamaño de las partículas influye en la presencia de las especies carbonáceas.

Al analizar los datos por ubicación, los sitios 4 y 5 se destacan por tener las concentraciones máximas tanto en interiores como exteriores, lo cual puede estar relacionado con fuentes específicas de emisiones en estas ubicaciones alineadas con la temporada en que se muestreo en estos sitios, el mes de abril. Por otro lado, el sitio 8 muestra concentraciones mínimas en ambientes exteriores posiblemente debido a factores geográficos o la influencia de los vientos.

Las pruebas de U de Mann-Whitney revelan que hay diferencias significativas con evidencia estadística de los datos entre las concentraciones de CO en $PM_{2.5}$ y CE en PM_1 al variar el ambiente; se recomienda calcular el tamaño del efecto y la magnitud de esta diferencia para tener una interpretación más completa de los resultados.

Estos resultados respaldan la necesidad de una mayor atención y medidas de control de la calidad del aire en los ambientes interiores, especialmente en las zonas urbanas bajo el contexto de la creciente importancia del trabajo en interiores, ya que pueden tener implicaciones negativas para la salud humana, las personas pasan una cantidad significativa en espacios cerrados. Se sugiere llevar a cabo estudios más exhaustivos que abarquen diferentes temporadas y años para tener una visión más completa y realizar análisis de correlación con otros contaminantes atmosféricos y evaluar su impacto sinérgico en la calidad del aire y salud humana.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece el financiamiento del Proyecto Pronaces-CONAHCyT con número de registro 316642 y al Dr M. Romero, la Dra. K. Landeros y la Mtra. C.C. Martínez por su colaboración en el muestreo residencial.

REFERENCIAS

1. Armstrong, B., Hutchinson, E., Unwin, J., & Fletcher, T. (2004). Lung cancer risk after exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: a review and meta-analysis. Environmental health perspectives, p.112, pp. 970-978.
2. Cai, J., Wu, C. Y., Wang, J., Du, W., Zheng, F., Hakala, S., Fan, X., Chu, B., Yao, L., Feng, Z., Liu, Y., Sun, Y., Zheng, J., Yan, C., Bianchi, F., Markku Kulmala, Mohr, C., y Kaspar Dällenbach. (2022). Influence of organic aerosol molecular composition on particle absorptive properties in autumn Beijing. 22(2), 1251–1269. https://doi.org/10.5194/acp-22-1251-2022.
3. Contreras Moncho, J.(2018) Variabilidad de la concentración de carbono orgánico y elemental en PM1y PM10 en un emplazamiento de tráfico del centro urbano de Elche.Universitas Miguel Hernández.
4. Felipe Brito, V. (2022). Efectos sobre la salud humana de la exposición al aire contaminado por partículas PM10 y PM2, 5.
5. Hu, Y., M. Talat Odman, y Russell, A. G. (2009). Top-down analysis of the elemental carbon emissions inventory in the United States by inverse modeling using Community Multiscale Air Quality model with decoupled direct method (CMAQ-DDM). 114(D24). https://doi.org/10.1029/2009jd011987.
6. Miguel Angel Canales-Rodriguez, Quintero-Núñez, M., Castro-Romero, T. G., & García-Cuento, R. O. (2014). Las Partículas Respirables PM10 y su Composición Química en la Zona Urbana y Rural de Mexicali, Baja California en México. 25(6), 13–22. https://doi.org/10.4067/s0718-07642014000600003.
7. Nenes, A., Conant, W. C., y Seinfeld, J. H. (2002, November 16). Black carbon radiative heating effects on cloud microphysics and implications for the aerosol indirect... ResearchGate; American Geophysical Union. https://www.researchgate.net/publication/228816075_Black_carbon_radiative_heating_effects_on_cloud_microphysics_and_implications_for_the_aerosol_indirect_effect_2_Cloud_microphysics.
8. Squizzato, S., Masiol, M., Agostini, C., Visin, F., Formenton, G., Harrison, R. M., & Rampazzo, G. (2016). Factors, origin and sources affecting PM1concentrations and composition at an urban background site. Atmospheric Research, 180, 262-273.
9. US EPA. (2016, April). Health and Environmental Effects of Particulate Matter (PM). https://www.epa.gov/pm-pollution/health-and-environmental-effects-particulate-matter-pm
10. Zhu, J.-J., Chen, Y., Shie, R.-H., Liu, Z.-S., y Chin Wang Hsu. (2021). Predicting carbonaceous aerosols and identifying their source contribution with advanced approaches. 266, 128966–128966. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.128966.

CISQM-QAMB-CP01

Desarrollo de un método para determinar amoníaco en fase gas por monitores tipo pasivo

Thania Elizabeth Arredondo-Palacios, Gema Luz Andraca Ayala,
Michel Alexandre Grutter de la Mora*
Instituto de Ciencias de la Atmósfera y Cambio Climático, UNAM, Circuito Exterior s/n, C.U. Coyoacán, 04510.
thania.arredondo@atmosfera.unam.mx

RESUMEN

Se realizó un monitoreo de amoníaco (NH_3) atmosférico en tres sitios de la región oriente de la Zona Metropolitana de la Ciudad de México (ZMCM) a través de muestreadores pasivos Ogawa®, los cuales se implementaron en dos campañas durante el 2022 y 2023 realizando muestreos de 7 días. La cuantificación se realizó por cromatografía de líquidos de alta eficiencia (HPLC); los límites de detección y cuantificación en fase acuosa fueron 0.08 y 0.25 ppm respectivamente. Las concentraciones obtenidas de amoníaco en fase gas para ambas campañas se hallan en el rango entre 6.35 y 50.52 $\mu g/m^3$. Las medias aritméticas para los tres sitios correspondientes a 2022 y 2023 fueron 17.05 $\mu g/m^3$ en NEZA, 29.59 $\mu g/m^3$ en BOXO y 21.98 $\mu g/m^3$ en TEXO. La cercanía del sitio BOXO a las probables fuentes de emisión de amoníaco podría resolver las concentraciones mayores con respecto a NEZA y TEXO.

INTRODUCCIÓN

El amoníaco (NH_3) es el principal gas alcalino en la atmósfera y después del nitrógeno (N_2) y el óxido nitroso (N_2O), es el compuesto nitrogenado más abundante (Behera, 2013; Seinfeld, 2006). Su tiempo de residencia en la troposfera es de alrededor de 10 días debido a que se absorbe en el agua y el suelo (Seinfeld, 2006), y es distintivo de otros compuestos de nitrógeno reactivo (Nr) en el sentido de que se intercambia bidireccionalmente entre las superficies y la atmósfera (Walker, 2019). Sus principales fuentes de emisión son las actividades agrícolas (Lagzi, 2013) incluyendo la cría de animales y el uso de fertilizantes, la amonificación de humus, las emisiones industriales (Seinfeld, 2006), las emisiones vehiculares y la volatilización desde suelos y océanos (Behera, 2013). El NH3 reacciona con sustancias ácidas como el ácido sulfúrico (H2SO4), ácido nítrico (HNO_3), ácido nitroso (HNO_2) y ácido clorhídrico (HCl) para formar sales de amonio (NH^{4+}) que se encuentran en la fracción fina de partículas suspendidas (Lagzi, 2013), las cuales están asociadas a riesgos para la salud humana (Sutton, 2009). Esto es de importancia ya que el amoníaco juega un papel importante en la formación de material particulado atmosférico, degradación de la visibilidad y deposición atmosférica de nitrógeno en ecosistemas sensibles (Behera, 2013). A nivel mundial se estiman 61 mil muertes prematuras relacionadas con material particulado, formado a partir de NH_3, con un diámetro menor a 2.5 micras (PM2.5), y de estas, 25 mil muertes están asociadas a cultivos y 36 mil muertes con la producción ganadera (Ma, 2021). El monitoreo de rutina de NH_3 en áreas urbanas y rurales sería útil para comprender mejor las formas oxidadas versus las formas reducidas de la deposición de Nr en estos ambientes (Walker, 2019) y tener un entendimiento de las fuentes, la deposición y el comportamiento atmosférico del NH_3.

En la región Oriente de la Zona Metropolitana de la Ciudad de México (ZMCM) hay diferentes fuentes de emisión no caracterizadas. El monitoreo del amoníaco (NH_3) atmosférico permitirá conocer su abundancia y variabilidad en la región de estudio y contrastar los resultados con lo reportado en los inventarios de emisiones de la Ciudad de México y del Estado de México, ya que, estos inventarios cuentan con un alto nivel de incertidumbre. En un estudio de la Ciudad de México realizado por (Herrera, 2022) demuestran que la variabilidad diurna del NH_3 está fuertemente influenciada por las fuentes urbanas y que la mayor parte del amoníaco proviene de fuentes locales, sin embargo, aún hay bastante desconocimiento de cuál es la contribución de cada una de las fuentes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Los sitios de muestreo fueron las estaciones Nezahualcóyotl (NEZA) de la Red Automática de Monitoreo Atmosférico (RAMA), el campus del Centro Universitario Nezahualcóyotl de la UAEMex (BOXO) y la estación Texcoco (TEXO) de la Red Universitaria de Observatorios Atmosféricos (RUOA). La selección de los sitios de muestreo se realizó de acuerdo a lo investigado por (Herrera, 2022) en el que exponen altas concentraciones de NH_3 (a través de validación satelital) entre marzo y mayo en la región oriente de la ZMCM.

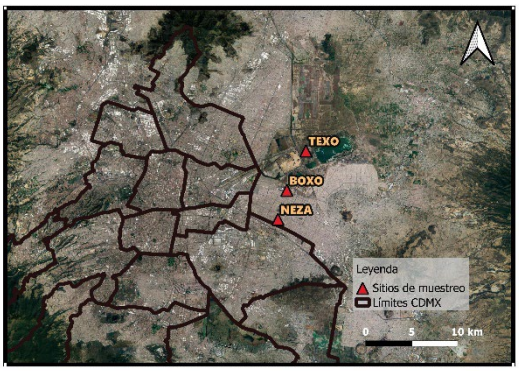


Fig. 1. Localización de los sitios de monitoreo NEZA, TEXO y BOXO.

El amoníaco atmosférico fue monitoreado a través de muestreadores pasivos Ogawa & Co. los cuales consisten en un cilindro de teflón de (3.0 x Ø2.0 cm) con dos entradas separadas entre sí; su conFig.ción consiste en colocar en cada extremo un anillo de retención, una malla de acero inoxidable, el filtro reactivo de celulosa (Ø14.5 mm) impregnado de ácido cítrico ($C_6H_8O_7$) para capturar al amoníaco, otra malla de acero inoxidable y la barrera de difusión. Para la ubicación de los muestreadores pasivos en los respectivos sitios de muestreo, se tomó en cuenta que estos se colocaran lejos de barreras (edificios o arboleda) que redujeran la concentración del amoníaco y a una distancia vertical de 2.5 metros desde la superficie del suelo o edificio. Los muestreadores Ogawa se colocaron en el interior de una carcasa protectora de lluvia y viento para estabilizar la velocidad de captación.

Los muestreadores pasivos se implementaron del 31 de marzo al 23 de junio del 2022 y del 23 de febrero al 08 de junio del 2023 muestreando por periodos de 7 días (a excepción de un muestreo en 2022 y dos muestreos en 2023 que fueron de 14 días). Posterior a cada muestreo semanal, lo filtros se extraían a través del siguiente proceso; i) se retiran las barreras de difusión del cartucho, ii) en un frasco Nalgene® se vacían las mallas de acero inoxidable y los filtros reactivos, iii) se agregan 8 mL de agua desionizada, iv) se tapa el frasco y se deja reposar por 30 minutos, al término de este tiempo se agita lentamente por 15 segundos. Se empleó cromatografía HPLC para analizar las muestras; cromatógrafo Shimadzu (CBM-20), bomba LC-20D, horno CTO-20ª y detector de conductividad CCD-10A vp; columna y precolumna PRP-X200 intercambio catiónico (150 x 4.1 mm, tamaño de partícula 10 µm); se empleó una fase móvil 4 mM de ácido nítrico (HNO_3) en 7:3 DiH_2O:MeOH; y se implementó un flujo de 2 mL/min y volumen de inyección de 100 µL.

En los gráficos 1 y 2 se muestran las curvas de calibración para la determinación del amoníaco realizadas a través de cromatografía HPLC; curva de calibración baja de cinco niveles (0.2, 0.4, 0.6, 0.8 y 1.0 ppm); y curva de calibración alta de cinco niveles (2.0, 4.0, 6.0, 8.0 y 10.0 ppm). Los límites de detección y cuantificación, así como el coeficiente de determinación estimados para ambas curvas se expresan en la tabla 1.

Tabla 1. Resultados analíticos de las curvas de calibración para la determinación de amoniaco.

	CURVA CALIBRACIÓN BAJA (0.2 a 1.0 ppm)	CURVA CALIBRACIÓN ALTA (2.0 a 10.0 ppm)
Coeficiente de determinación R^2	0.9922	0.9997
Límite de detección (LD)	0.08 ppm	0.15 ppm
Límite de cuantificación (LC)	0.25 ppm	0.50 ppm

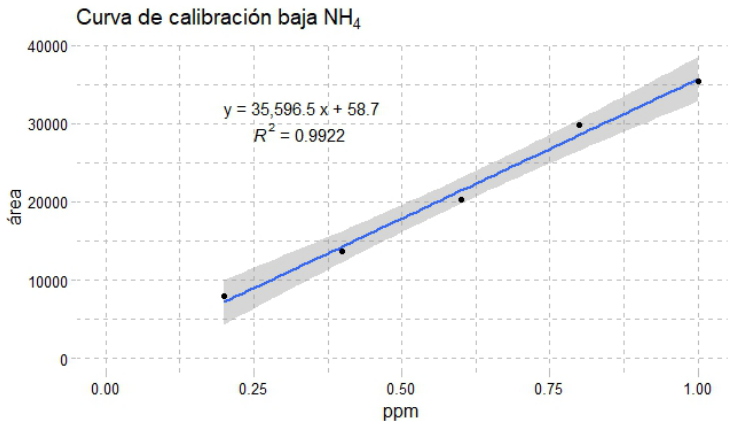


Gráfico 1. Curva de calibración baja para cuantificación de NH_3 en fase acuosa.

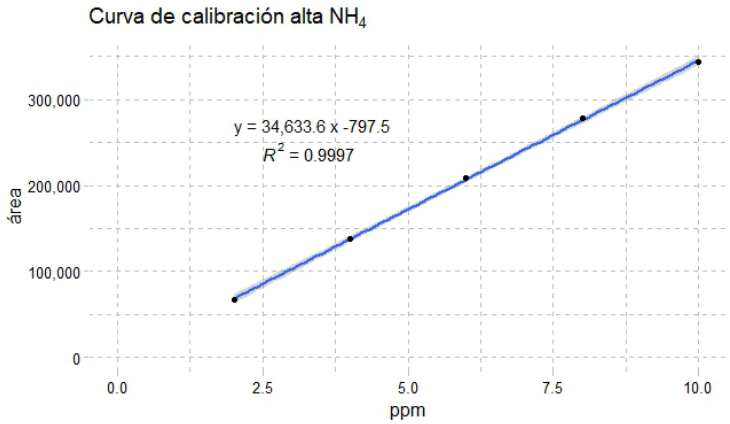


Gráfico 2. Curva de calibración alta para cuantificación de NH_3 en fase acuosa.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En las tablas 2 y 3 se muestran los resultados de las concentraciones de amoníaco en los tres sitios de muestreo (NEZA, BOXO y TEXO), se presentan en microgramos por metro cúbico ($\mu g/m^3$) en condiciones estándar de temperatura y presión. Las concentraciones en los tres sitios de muestreo se hallan en un rango entre 6.35 y 50.52 $\mu g/m^3$, el valor más alto de concentración se reportó en el sitio BOXO mientras que el valor más bajo fue del sitio TEXO ambos de la campaña de 2022.

Tabla 2. Concentraciones de NH_3 en los sitios NEZA, BOXO y TEXO en la campaña 2022.

Semana	Fecha	Amoníaco (NH_3) en µg/m^3		
		NEZA	BOXO	TEXO
1	31/03/2022 al 07/04/2022	13.95 ± 0.57	11.40 ± 0.56	9.04 ± 0.56
2 y 3	07/04/2022 al 21/04/2022	9.63 ± 1.94	33.48 ± 1.98	19.15 ± 1.98
4	21/04/2022 al 28/04/2022	18.22 ± 0.60	26.71 ± 3.95	21.34 ± 3.99
5	28/04/2022 al 05/05/2022	16.85 ± 0.58	15.72 ± 0.66	22.44 ± 3.92
6	05/05/2022 al 12/05/2022	18.47 ± 3.82	28.33 ± 3.36	20.85 ± 3.89
7	12/05/2022 al 19/05/2022	12.20 ± 0.56	18.01 ± 3.83	7.94 ± 0.56
8	19/05/2022 al 26/05/2022	14.42 ± 0.57	19.68 ± 3.87	16.63 ± 0.59
9	26/05/2022 al 03/06/2022	15.94 ± 3.38	18.86 ± 3.38	12.90 ± 0.51
10	03/06/2022 al 09/06/2022	22.21 ± 4.53	50.52 ± 4.58	14.60 ± 0.67
11	09/06/2022 al 16/06/2022	18.95 ± 3.91	31.63 ± 3.93	17.95 ± 3.91
12	16/06/2022 al 23/06/2022	20.03 ± 3.98	31.41 ± 3.97	6.35 ± 0.56

Tabla 3. Concentraciones de NH_3 en los sitios NEZA, BOXO y TEXO en la campaña 2023.

Semana	Fecha	Amoníaco (NH_3) en µg/m^3		
		NEZA	BOXO	TEXO
1 y 2	23/02/2023 al 09/03/2023	20.39 ± 1.97	42.78 ± 2.05	29.76 ± 1.99
3	09/03/2023 al 16/03/2023	22.20 ± 3.92	49.34 ± 4.03	27.31 ± 3.97
4	16/03/2023 al 23/03/2023	10.42 ± 0.57	23.47 ± 3.96	22.36 ± 3.93
5	23/03/2023 al 30/03/2023	23.58 ± 3.86	36.83 ± 3.91	44.58 ± 3.96
6 y 7	30/03/2023 al 13/04/2023	30.69 ± 1.97	44.36 ± 2.02	38.95 ± 2.02
8	13/04/2023 al 20/04/2023	16.41 ± 0.58	29.45 ± 3.92	29.08 ± 3.92
9	20/04/2023 al 27/04/2023	16.64 ± 0.58	31.30 ± 3.90	41.64 ± 3.97
10	27/04/2023 al 04/05/2023	12.40 ± 0.56	23.87 ± 3.90	29.70 ± 3.96
11	04/05/2023 al 11/05/2023	19.31 ± 0.59	36.31 ± 3.89	24.04 ± 3.91
12	11/05/2023 al 18/05/2023	17.92 ± 0.59	36.00 ± 4.00	20.30 ± 0.61
13	18/05/2023 al 25/05/2023	21.56 ± 3.89	32.03 ± 3.93	18.95 ± 0.59
14	25/05/2023 al 01/06/2023	14.65 ± 0.57	29.00 ± 3.90	12.99 ± 0.57
15	01/06/2023 al 08/06/2023	14.70 ± 0.57	22.12 ± 3.88	22.06 ± 3.95

La tabla 4 expresa las variables estadísticas de mínimo, máximo y media de los sitios BOXO, NEZA y TEXO en ambas campañas de 2022 y 2023. Las medias aritméticas para los tres sitios correspondientes a 2022 y 2023 fueron 17.05 µg/m^3 en NEZA, 29.59 µg/m^3 en BOXO y 21.98 µg/m^3 en TEXO.

Tabla 4. Estadística descriptiva de resultados obtenidos en 2022 y 2023 para NEZA, BOXO y TEXO.

CAMPAÑAS 2022 Y 2023			
SITIO	NEZA	BOXO	TEXO
MÍNIMO (µg/m^3)	9.08	11.40	6.35
MÁXIMO (µg/m^3)	30.04	50.52	44.58
MEDIA (µg/m^3)	17.05	29.59	21.98

En el gráfico 3 se muestran los boxplots de los tres sitios (BOXO, NEZA y TEXO) durante 2022 y 2023, se observa que en BOXO 2023 se registraron las concentraciones de NH_3 mayores respecto a los otros sitios en ambos años. Asimismo, hay un incremento de concentraciones de amoníaco en los tres sitios durante la campaña de 2023. Las concentraciones de amoníaco en la región orienten de la ZMCM no superan los 51 µg/m^3 en el periodo de febrero a junio, que comprende la estación cálida-seca y principios de la estación cálida-húmeda.

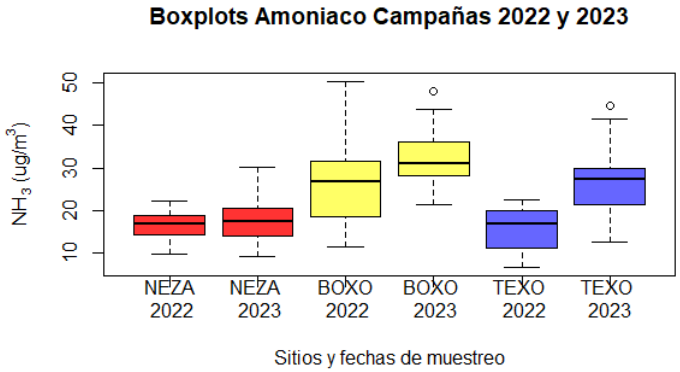


Gráfico 3. Diagramas de boxplot de las campañas 2022 y 2023 para NEZA, BOXO y TEXO.

CONCLUSIONES

Se desarrolló una metodología en trabajo de campo y de laboratorio para determinar amoníaco en fase gas a través de muestreadores pasivos Ogawa®. El amoníaco cuantificado en el sitio BOXO es resultado de su cercanía a las probables fuentes de emisión, lo que explica las concentraciones mayores respecto a NEZA y TEXO. Este análisis ambiental debe ser complementado con análisis de meteorología in situ.

Es necesario el monitoreo de amoníaco en la región oriente de la ZMCM debido a su capacidad para formar sales de amonio que forman parte del material particulado $PM_{2.5}$, el cual está relacionado con riesgos a la salud humana. Es importante caracterizar fuentes de emisión y validar el impacto que precisan en el ámbito ambiental, social y económico.

REFERENCIAS

1. Behera, S. N., Sharma, M., Aneja, V. P., y Balasubramanian, R. (2013). Ammonia in the atmosphere: A review on emission sources, atmospheric chemistry and deposition on terrestrial bodies. Environmental Science and Pollution Research, 20(11), 8092–8131. https://doi.org/10.1007/s11356-013-2051-9.
2. Seinfeld, J. H., y Pandis, S. N. (2006). Atmospheric Chemistry and Physics: From Air Pollution to Climate Change. John Wiley & Sons, Inc.
3. Walker, J. T., Beachley, G., Amos, H. M., Baron, J. S., Bash, J., Baumgardner, R., Bell, M. D., Benedict, K. B., Chen, X., Clow, D. W., Cole, A., Coughlin, J. G., Cruz, K., Daly, R. W., Decina, S. M., Elliott, E. M., Fenn, M. E., Ganzeveld, L., Gebhart, K., … Zhang, L. (2019). Toward the improvement of total nitrogen deposition budgets in the United States. Science of the Total Environment, 691, 1328–1352. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.07.058.
4. Lagzi, I., Róbert, M., György, G., y Leelössy, Á. (2013). Atmospheric chemistry. Eötvös Loránd University.
5. Sutton, M. A., Reis, S., y Baker, S. M. H. (2009). Atmospheric Ammonia: Detecting emission changes and environmental impacts. Springer.
6. Ma, R., Li, K., Guo, Y., Zhang, B., Zhao, X., Linder, S., Guan, C. H., Chen, G., Gan, Y., & Meng, J. (2021). Mitigation potential of global ammonia emissions and related health impacts in the trade network. Nature Communications, 12(1), 1–13. https://doi.org/10.1038/s41467-021-25854-3.
7. Herrera, B., Bezanilla, A., Blumenstock, T., Dammers, E., Hase, F., Clarisse, L., Magaldi, A., Rivera, C., Stremme, W., Strong, K., Viatte, C., Van Damme, M., y Grutter, M. (2022). Measurement report: Evolution and distribution of NH3 over Mexico City from ground-based and satellite infrared spectroscopic measurements. Atmospheric Chemistry and Physics. https://doi.org/https://doi.org/10.5194/acp-2022-217.

CISQM-QAMB-CP02

Desarrollo de recubrimientos fotocatalíticos de TiO_2

Jesus Ricardo Villarreal Rodríguez*, Antonia Martínez Luévanos, Lorena Farías Cepeda, Sofía Estrada Flores
Universidad Autónoma de Coahuila
villarrealj@uadec.edu.mx

RESUMEN

La contaminación del agua ha impulsado el interés en el desarrollo e innovación de métodos para la eliminación de contaminantes. En este estudio se desarrollaron recubrimientos fotocatalíticos de 3 capas de TiO_2 por el método sol-gel/inmersión para eliminar al contaminante azul de metileno (MB) de soluciones acuosas. A algunos recubrimientos se les aplicó el sensibilizador de rutenio (N3) para mejorar su absorción de luz en la región visible. Se realizaron pruebas de fotodegradación de MB y se evaluó el efecto del sensibilizador en la eficiencia fotocatalítica. Los resultados indican que se obtuvieron recubrimientos de TiO_2 homogéneos y que su eficiencia fotocatalítica en la degradación de MB no es afectada por el sensibilizador; se obtuvo un 15% de degradación en un lapso de una hora.

INTRODUCCIÓN

La contaminación del agua por efluentes ha generado la necesidad de desarrollar métodos efectivos de descontaminación. Entre ellos, destaca la fotocatálisis utilizando óxidos metálicos como el TiO_2, para degradar contaminantes orgánicos como el azul de metileno (MB). En este estudio, se utilizarán sustratos de vidrio a los cuales se les aplican capas de TiO_2 para la eliminación de colorante en agua. Debido a que el TiO_2 normalmente absorbe luz solamente en el rango UV, se sensibilizaran los sustratos con una capa de colorante de rutenio N3 para ampliar su rango de absorción de luz y comparar el desempeño en luz solar y UV. El objetivo es evaluar la actividad fotocatalítica y la eficiencia de los recubrimientos desarrollados para la remoción del MB en soluciones acuosas. Esta estrategia busca no solo degradar eficientemente las moléculas de MB, sino también permitir la fácil recuperación del fotocatalizador del medio acuoso, reduciendo así el impacto negativo del uso de nanopartículas. Además, esta metodología implica un ahorro económico al permitir su recuperación y posible reutilización.

MATERIALES Y MÉTODOS

Limpieza de vidrio

Para evitar cualquier impureza que pueda impedir la absorcion de luz se colocaron 5 sustratos de vidrio dentro de un baño ultrasónico con agua potable y jabón durante 10 minutos. A continuacion se enjuagaron 3 veces con agua destilada y con alcohol etílico. Se dejaron secar por 15 minutos, finalmente se guardaron en bolsas de plástico individuales.

Síntesis de nanopartículas de TiO_2

Se agregaron gota a gota 24 mL de isopropóxido de titanio (IV) (Sigma-Aldrich) a 140 mL de una solución acuosa de 0.1 mol/L de HNO3 que se agitaba intensamente. La solución se mantuvo agitándose durante 8 horas a una temperatura de 80 ^{o}C, resultando en las nanopartículas de la solución.

Obtención de recubrimientos por inmersión

Se ajustó el equipo de recubrimiento por inmersión programándolo a una velocidad de sumergido y extracción de 100 mm por minuto. A continuación, se sumergieron 4 sustratos en la solución coloidal de TiO_2 preparada anteriormente, por un tiempo total de 2 minutos. A cada uno de estos sustratos se le aplicaron 3 capas de recubrimiento (muestra 3C-TiO_2). Dichas capas resultaron en una masa de 11 mg de TiO_2 totales en cada uno de los sustratos recubiertos

Sensibilización

Utilizando 100 mL de etanol anhídrido y 25 mg de colorante de rutenio N3 (Sigma-Aldrich) se prepara una solución 0.01 molar, la cual se utiliza para pigmentar 2 sustratos de vidrio con TiO_2. Se sumergen por 24 horas a temperatura ambiente (25 °C) en la solución, se extrajeron los sustratos sensibilizados, se secaron y se almacenaron para su posterior uso (muestra 3C-TiO_2/N3). Una comparación visual de los recubrimientos obtenidos se muestra en la Fig.1.

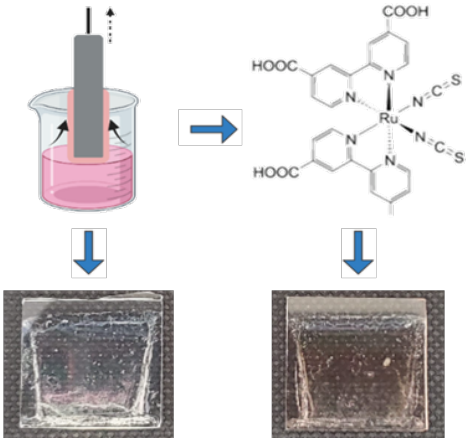


Fig 1. Esquematización de la obtención de recubrimientos de TiO_2 en sustratos de vidrio sin sensibilizar (muestra 3C-TiO_2) y con sensibilizador (muestra 3C-TiO_2/N3).

Prueba de fotocatálisis con luz solar

Se realizó la prueba de fotocatálisis utilizando una solución de 50 ml de MB, a una concentración de 10 ppm. Se colocaron las muestras fotocatalíticas dentro de la solución y se les permite llegar a un equilibro de adsorción aislados de la luz durante 30 minutos antes de ser expuestos a luz solar. Transcurrido este tiempo se tomó una alícuota para su análisis y el sistema se expuso a la luz solar (771.33 W/m^2); se tomaron alícuotas de 0.5 ml solución a tiempos previamente establecidos y se tomó la lectura con un espectrofotómetro ultravioleta-visible para determinar la absorbancia a 664 nm. La concentración de MB en la solución se calculó utilizando una ecuación previamente obtenida a partir de una curva de calibración. Se evaluaron ambas muestras por duplicado, así como un blanco probado a las mismas condiciones, pero sin la adición del sustrato recubierto.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La degradación de MB con luz solar utilizando recubrimientos con y sin sensibilización fue significativamente mayor a la presentada por el blanco (Fig. 2, Tabla 1). El recubrimiento sin sensibilizador (Muestra 3C-TiO_2) obtuvo un desempeño del 41.33 % a un tiempo de 120 minutos. Por otra parte, en el mismo lapso de tiempo, con la muestra sensibilizada (muestra 3C-TiO_2/N3) se obtuvo un desempeño del 27.27 %. En ambos casos la cantidad de MB degradado es mayor al obtenido al exponer la solución a irradiación solar sin la ayuda de un fotocatalizador. Sin embargo,

la degradación obtenida no fue mejorada con el empleo del colorante N3, sino que, al contrario, esta presentó una menor eficiencia. Posiblemente esto se deba, en parte, a que las moléculas adsorbidas del colorante N3 ocuparon los sitios de adsorción del TiO_2, disminuyendo con esto la cantidad de moléculas de MB que puedan ser adsorbidas para posteriormente ser fotodegradadas.

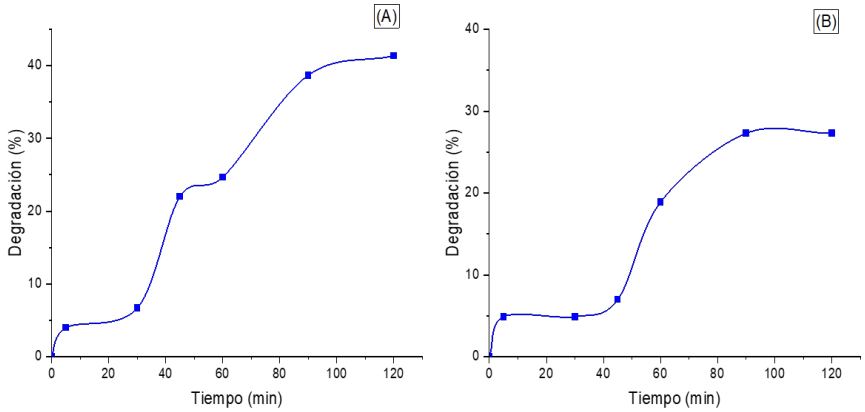


Fig. 2. Cinéticas de degradación de MB bajo luz solar. Muestra 3C-TiO_2 **(A)** y muestra 3C-TiO_2/N3 **(B)**.

Tabla 1. Porcentaje de fotodegradación de MB al cabo de 120 minutos.

Muestra	Fotodegradación (%)
3C-TiO_2	41.33
3C-TiO_2/N3	27.27
Blanco	14.52

CONCLUSIONES

Mediante la metodología propuesta se obtuvieron recubrimientos homogéneos de TiO_2, sin sensibilizar y sensibilizados con el colorante N3 empleando el método sol-gel y la técnica de inmersión. De los experimentos de las cinéticas de fotodegradación con irradiación solar, se concluye que la degradación de MB depende fuertemente del tiempo. A pesar de que la fotodegradación de MB es mayor con el uso del fotocatalizador 3C-TiO_2, el uso del fotocatalizador sensibilizado (3C-TiO_2/N3) no se descarta bajo otras condiciones de pH y cantidad de colorante aplicado.

REFERENCIAS

1. Estrada-Flores, S., Martínez-Luévanos, A., García-Cerda, L. A., Pérez-Berumen, C. M., Flores-Guia, T. E., & Aguilera-González, E. N. (2020). Síntesis de partículas mesoporosas de TiO2 y estudio cinético de la fotodegradación de azul de metileno. 7(42).
2. Gaytan, C., Martinez, A., Aguilera, E., & Perez-Berumen, C. M. (2019). Celdas Solares sensibilizadas con colorantes: Factores para mejorar su eficiencia. 60.
3. Gouvêa, C. A. K., Wypych, F., Moraes, S. G., Durán, N., Nagata, N., & Peralta-Zamora, P. (2000). Semiconductor-assisted photocatalytic degradation of reactive dyes in aqueous solution. Chemosphere, 40(4), 433-440. https://doi.org/10.1016/S0045-6535(99)00313-6.
4. Khan, I., Saeed, K., Zekker, I., Zhang, B., Hendi, A. H., Ahmad, A., Ahmad, S., Zada, N., Ahmad, H., Shah, L. A., Shah, T., & Khan, I. (2022). Review on Methylene Blue: Its Properties, Uses, Toxicity and Photodegradation. Water, 14(2), 242. https://doi.org/10.3390/w14020242.

CISQM-QAMB-CP03

Obtención de materiales de carbón funcionales a partir de desechos por método hidrotermal

Anggy Dabeth Hipólito Peralta, **Linda V. González-Gutiérrez**
Centro de Investigación y Desarrollo Tecnológico en Electroquímica (CIDETEQ) S.C., Parque Tecnológico Sanfandila, Pedro Escobedo, Querétaro, 760703, MEXICO.
lgonzalez@cideteq.mx

RESUMEN

Se obtuvo carbón activado a partir de biomasas residuales por método hidrotermal; con ese método de preparación se obtiene una mejora en el rendimiento y un mayor desarrollo de la porosidad que los carbones activados. La conversión hidrotermal puede tener el potencial de convertir la biomasa en materiales de carbono para catálisis, almacenamiento de energía y purificación de agua. El presente trabajo tuvo como finalidad realizar un estudio de la valorización de residuos agroindustriales, cáscara de naranja, toronja, piña y fibra de coco, utilizando el proceso de síntesis de carbonización hidrotermal (HTC) aplicando 3 solventes distintos: agua (T.1), ácido cítrico (T.2) y urea (T.3). Se analizaron los materiales de carbón obtenidos (hydrochar) mediante técnicas que nos permitieran estudiar la superficie del material, su composición química y física, y determinar el tipo de precursor y solvente que presentara mejores ventajas para posibles aplicaciones como adsorbentes en remoción de agentes contaminantes, catálisis y el sector energético.

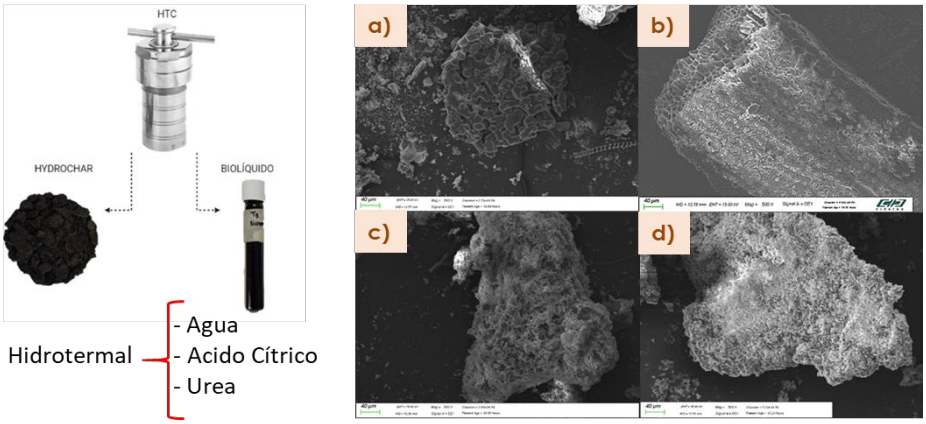


Fig. 1. Proceso hidrotermal. Micrografías SEM|| **(a)** Cáscara de Toronja|ácido|180 °C|19 h, **(b)** Fibra de Coco|ácido|180 °C|19 h, **(c)** Cáscara de Naranja|ácido|180 °C|19 h, **(d)** cáscara de Piña|ácido|180 °C|19h.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se han realizado pruebas para obtener materiales de carbono tales como: geles en diversas categorías, grafeno y óxido de grafeno, en distintos casos, utilizando biomasa, ampliando así el estudio y valoración de residuos orgánicos para la generación de nuevos productos. Se ha demostrado que se puede generar carbón de fuentes orgánicas como lo son cáscaras, huesos de frutas, altos en lignina y lignocelulosa, ya que poseen alto contenido de carbono y en su estructura pocos niveles de compuestos inorgánicos (Chatterjee y Saito, 2015; Romero-Cano et al., 2017; Romero-Cano et al., 2019).

El carbono es uno de los elementos más abundantes en la naturaleza y posee una capacidad para combinarse con otros elementos y consigo mismo por medio de enlaces covalentes. Este elemento cuenta con múltiples propiedades que hacen útil y eficiente al material que se obtendrá de él, como

lo son: actividad catalítica, interacción con microorganismos, propiedades mecánicas, magnéticas, conductoras etc (Zhang et al., 2023). Estas características son analizadas gracias al área superficial, estructura y grupos funcionales en los materiales que se obtienen.
En un proceso de carbonización hidrotermal, la conversión de celulosa puede producir materiales carbonosos sólidos, bioaceite líquido y gases combustibles (p. ej., H_2, CO y CH_4) (Chen et al., 2018). El material carbonoso sólido, es decir, hidrocarbono, puede ser utilizado en electrodos para almacenamiento de energía o en ciertos procesos, tratamiento de aguas residuales y generación de combustibles (Titirici & Antonietti, 2010) (Titirici et al., 2012).
El presente proyecto de investigación tiene por objeto aprovechar los residuos orgánicos que son generados comúnmente, de los cuales no se hace el manejo adecuado para su deposición final, posteriormente utilizar aquella biomasa como elemento clave para la producción de materiales de carbono, aprovechando así su alto contenido del mismo utilizando la síntesis hidrotermal. Se presentan las metodologías utilizadas para la obtención de los materiales junto con la caracterización de los mismos para lograr definir las condiciones aptas que tendrá un material para continuar con su aplicación en procesos de absorción, almacenamiento de energía y electrocatálisis.

MATERIALES Y MÉTODOS

Pruebas de Carbonización Hidrotermal con cáscaras de frutas

El desarrollo del presente trabajo de investigación consistirá en la realización de 3 pruebas distintas de carbonización hidrotermal (HTC) para cada residuo orgánico (cáscaras de frutas) como lo son; Coco (Cocos nucifera L.), Toronja (Citrus paradisi), Piña (Ananas comosus L.) y Naranja (Citrus Cinensis), variando las condiciones de: Temperatura: 180, 210, 230 °C; Tiempo; y solvente: agua, ácido cítrico 0.6 M, y Urea 1 M (Fig. 1).
Para cada prueba variaron las condiciones. Para el tratamiento número 1, se trabajó con H_2O como solvente, donde en las primeras pruebas se realizó el proceso HTC con 50 mL agua/ 5 g de biomasa para cada cáscara (para el coco 2 g fibra/20 mL agua), a una temperatura de 180° C durante 19 h. En la segunda prueba del mismo tratamiento con agua, se modificó la temperatura a 210 °C durante 2 h para el tratamiento de cada cáscara y finalmente para la última prueba del mismo tratamiento con agua, la temperatura aumentó a 235°C durante 2h para cada cáscara. Para el tratamiento número 2, se trabajó usando como solvente ácido cítrico ($C_6H_8O_7$) a una concentración de 0.6 M, en el que se siguió la misma relación de masa/solvente con cada cáscara. En la primera prueba la temperatura fue de 180 °C durante 19h. Para la segunda prueba la temperatura aumentó a 210 °C durante 2 h y finalmente, en la última prueba la temperatura fue de 235 °C durante 2 h para cada cáscara. La síntesis número 3 consistió en utilizar como solvente urea (CH_4N_2O) a una concentración de 1 M, donde se continuó trabajando con la misma relación de masa/solvente con cada cáscara. Para las primeras pruebas, la temperatura se mantuvo en 180 °C durante 19 h. En las pruebas número 2, la temperatura aumentó a 210 °C, y en las terceras a 235 °C, ambas durante 2 h para cada cáscara. Para la síntesis de carbonización, se utilizó un reactor con el volumen de 100 mL de la marca BAOSHISHAN.

Posteriormente, se separó la fase acuosa del hidrocarbón obtenido; cada hidrocarbón se secó a 105 grados por dos horas. Después de esto se procedió a caracterizar tanto la fase líquida obtenida en la síntesis, como el hidrocarbón sólido, por espectroscopía infraroja (FTIR) y microscopía SEM.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A continuación, en la Fig. 2, se presenta el espectro FTIR de las cáscaras de Toronja (Citrus paradisi), Piña (Ananas comosus L.), Naranja (Citrus Cinensis) y fibra de Coco (Cocos nucifera L.), donde se nota la presencia de los grupos funcionales, donde podemos encontrar señales correspondientes a hidroxilos (OH), grupos carboxilos (COOH), carbonilos (C=O), grupos fenólicos y enlaces de C-C, lo que confirma que la biomasa utilizada como precursora contiene lignocelulosa, la cual se compone

de lignina, hemicelulosa y celulosa, los cuales en sus azúcares muestran los grupos funcionales mencionados con anterioridad y que son señalados en los espectros de cada biomasa. El espectro nos muestra una señal característica en la longitud de onda 1008 cm^{-1}, la cual se asocia típicamente a la presencia del grupo funcional (C-O), donde se refleja la vibración de estiramiento del enlace carbono-oxígeno en las moléculas, el cual presenta mayor longitud de pico en la fibra de coco, lo cual indica que la fibra de coco contiene mayores enlaces de C-O, representativos de la lignocelulosa.

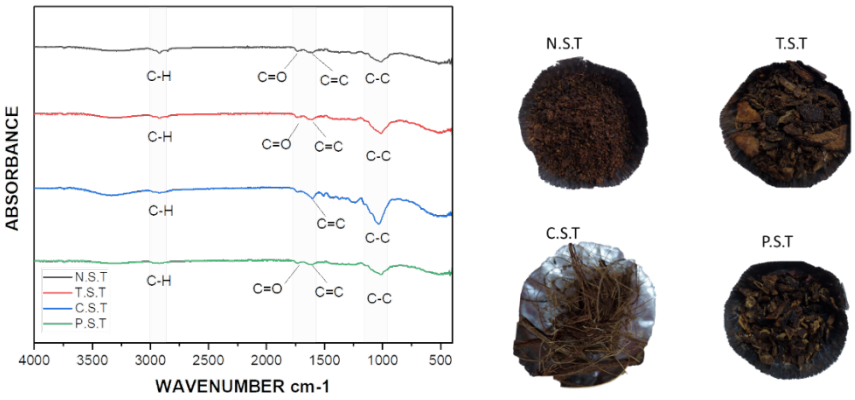


Fig. 2. Espectros FTIR de las cáscaras secas como precursores NST (naranja), TST (toronja), CST (fibra de coco), PST (piña).

En la Fig. 3**(A)**, haciendo una comparativa de los espectros de la preparación con agua 1|180 °C|H_2O|19 h pertenecientes a Toronja (Citrus paradisi), Piña (Ananas comosus L.), Naranja (Citrus Cinensis) y fibra de Coco (Cocos nucifera L.) el mejor resultado obtenido para este tratamiento fue el espectro de fibra de coco, ya que tiene una mayor longitud del pico en el enlace C-O. Uno de los grupos funcionales que podemos observar es C-H y está dado en la longitud de onda 2984 cm^{-1} perteneciente al grupo funcional carboxilo; en la longitud de onda 3300 cm^{-1} se encuentra un enlace O-H que pertenece al agua por el ancho de banda que tiene el espectro, por la transmitancia nos damos cuenta que es muy poca.

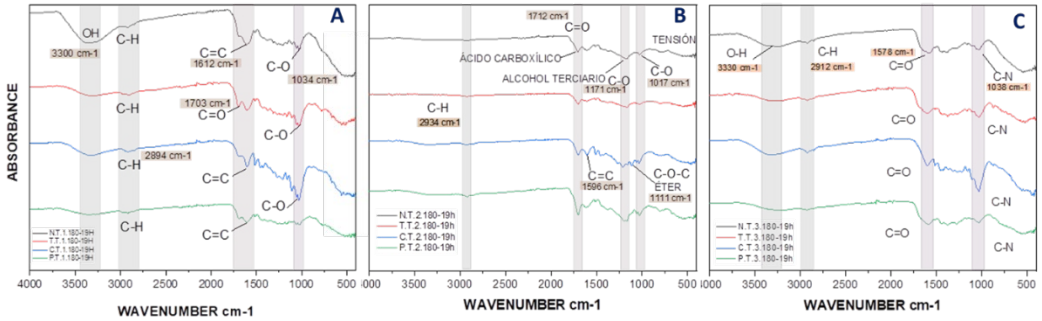


Fig. 3. Espectros FTIR de los carbones obtenidos por método hidrotermal: **(A)** Síntesis con agua |Cáscaras|H_2O|180 °C|19 h; **(B)** Síntesis con ácido cítrico Cáscaras| $C_6H_8O_7$|180 °C|19 h.; **(C)** Síntesis con urea | Cáscaras| CH_4N_2O |180 °C|19 h. NST (naranja), TST (toronja), CST (fibra de coco), PST (piña).

En la Fig. 3**(B)**, se muestran los espectros del tratamiento 2|180 °C|$C_6H_8O_7$|19 h: para este tratamiento fue el espectro de piña y fibra de coco, ya que presentan una mayor longitud en sus picos en las longitudes de onda 1111cm^{-1} y 1712 cm^{-1}. Podemos observar en este espectro de comparación, la molécula de C–H dada en la longitud de onda 2934 cm^{-1} perteneciente al grupo

funcional carbonilo presente en todas las muestras precursoras; en la longitud de onda 1712 cm^{-1} se encuentra un enlace C=O perteneciente a un ácido carboxílico lo cual refleja el solvente con el que se trabajaron las muestras, siendo más representativo en la cáscara de piña; en la longitud de 1171 cm^{-1} se encuentra un pico perteneciente a un alcohol terciario C-O representativo en cada cáscara. Para el espectro perteneciente a la fibra de coco, surge una banda en la longitud de onda 1111 cm^{-1} perteneciente a un éter C-O-C el cual no se muestra en las demás pruebas precursoras.
En la Fig. 3**(C)**, se muestran los espectros del tratamiento 3|180 °C| CH_4N_2O |19 h. Se puede hacer una comparación entre las 4 cáscaras precursoras para este tratamiento y es característico en todos los espectros encontrar el grupo funcional hidroxilo con una pequeña señal del ancho de banda en 3330 cm^{-1}, lo que hace referencia a la humedad que tiene el material. Otras señales indispensables están localizadas en las longitudes de 1578 cm^{-1} donde se tiene a un grupo carbonilo el cual se encuentra más pronunciado para la cáscara de Toronja y Naranja; en la longitud de onda 1038 cm^{-1} encontramos el enlace C-N, lo cual hace referencia a la presencia del grupo funcional amida, ya que el solvente utilizado es Urea. Haciendo una comparación podemos determinar que el coco, la piña y toronja presentan mejores resultados
Los tratamientos también se llevaron a cabo a 210 y 235 °C, siendo más significativo el cambio en las síntesis a mayor temperatura y poco tiempo, mostrados en la Fig. 4. Haciendo una comparativa de los espectros del tratamiento 1|235 °C|H_2O|2 h, podemos observar que los 4 espectros muestran características similares con respecto al tiempo aplicado y la temperatura programada. Sin embargo, para el enlace C=O, es la piña la cual presenta una longitud de pico más amplia, lo cual es contrario de la fibra de coco, ya que esta sin ningún tratamiento presenta este tipo de enlace y con los demás se puede identificar la señal, a excepción de este tratamiento HTC. Uno de los enlaces que podemos observar es C-O y está dado en la longitud de 1028 cm^{-1}, por la transmitancia podemos identificar que es la fibra de coco la cual presenta enlaces más fuertes en esta zona.

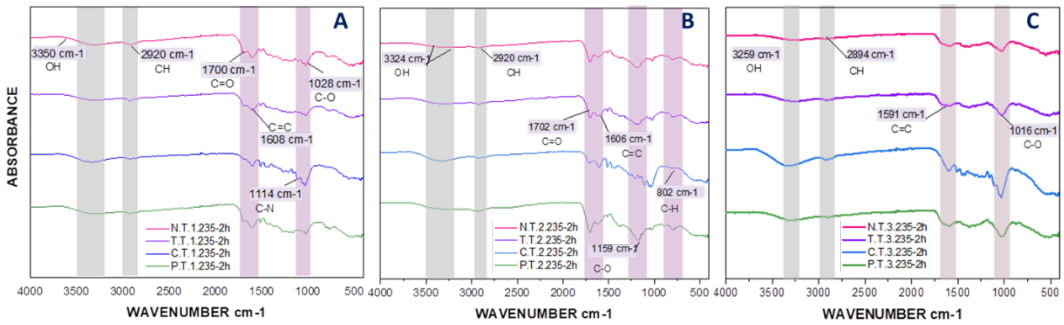


Fig. 4. Espectros FTIR de los carbones obtenidos por método hidrotermal: **(A)** Síntesis con agua |Cáscaras|H_2O|235°C|19h; **(B)** Síntesis con ácido cítrico Cáscaras| $C_6H_8O_7$|235 °C|19h.; **(C)** Síntesis con urea | Cáscaras| CH_4N_2O |235 °C|19h. NST (naranja), TST (toronja), CST (fibra de coco), PST (piña).

La fase líquida del material fue analizada mediante la técnica FTIR al igual que la fase sólida, seguido a la utilización de una lámpara UV para colocar las muestras, esto con el objetivo de comprobar los informes que la literatura científica nos presenta con respecto a la generación de "quantum dots" a partir del biolíquido en el proceso de carbonización hidrotermal. Se utilizaron 50 microlitros de la muestra original disueltos en 10mL de agua, donde posteriormente se colocó la lámpara de rayos UV para comprobar la presencia de puntos cuánticos de carbono con la coloración.
Se puede analizar que el incremento de la temperatura fue un factor de gran relevancia para la obtención de los quantum dots, ya que al aumentar este parámetro, la concentración de los mismos aumenta igual que su intensidad. Ya que todas las muestras emiten luz de color azul, se puede interpretar que en la fase biolíquida del material hay puntos cuánticos de carbono (CQDs) en un tamaño próximo de 1-3 nm. En la Fig. 5, se muestra la comparativa del nivel de luminosidad que

emiten los puntos cuánticos de la muestra precursora, la cáscara de naranja bajo el proceso hidrotermal, en el que podemos apreciar claramente que, utilizando la síntesis con urea, se produce mayor concentración de Quantum dots para este precursor.

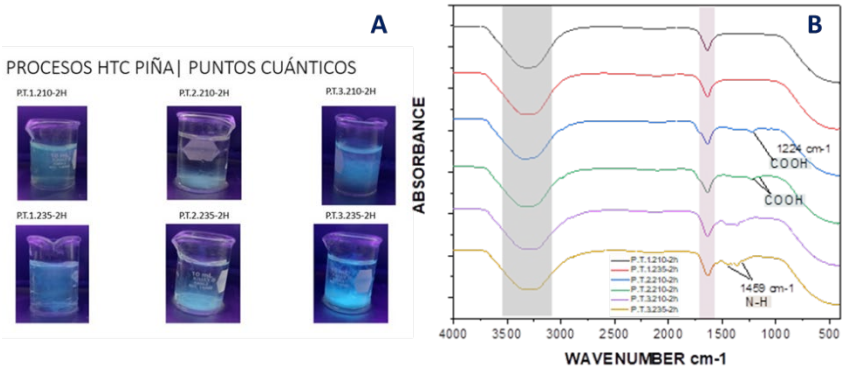


Fig. 5. Quantum dots|Piña|3 tratamientos|210 °C y 235 °C. A. Emisión de luz; B. Espectros FTIR.

CONCLUSIONES

Por este método, la biomasa utilizada como material precursor para la obtención de materiales de carbono, resultó más favorable la cáscara de piña y la fibra de coco, presentando mejores características funcionales respecto a la cáscara de naranja y toronja, usando los 3 solventes distintos; esto puede ser por su mayor contenido de lignocelulosa. De igual forma, para la obtención de Quantum dots de carbono, son los precursores que reflejan mayor intensidad de concentración y coloración, demostrando la presencia de nanopartículas entre 1-3 nm en la fase líquida final de la síntesis; para estos, la síntesis con urea en todos los casos fue la que aumentó la generación. En las micrografías se observa que, al usar agua como solvente, se continúa superficie irregular apreciando las escamas de los precursores, y al aplicar tratamiento con ácido o urea, se definen estructuras y porosidad semejantes al carbón activado.

REFERENCIAS

1. Chatterjee S., Saito T., Lignin-Derived Advanced Carbon Materials. ChemSusChem 2015, 8, 3941. https://doi.org/10.1002/cssc.201500692.
2. Chen, W.-T. e. Renewable diesel blendstocks produced by dydrothermal liquefaction of wet biowaste. Nat.Sustain. 2018, 702-710.
3. He, H., Zhang, R., Zhang, P., Wang, P., Chen, N., Qian, B., Zhang, L., Yu, J., Dai, B., Functional Carbon from Nature: Biomass-Derived Carbon Materials and the Recent Progress of Their Applications. Adv. Sci. 2023, 10, 2205557. https://doi.org/10.1002/advs.202205557.
4. Luis A. Romero-Cano, Helena García-Rosero, Linda V. González-Gutiérrez, Leonardo A. Baldenegro-Pérez, Francisco Carrasco Marín. Functionalized adsorbents prepared from fruit peels: Equilibrium, kinetic and thermodynamic studies for copper adsorption in aqueous solution. Journal of Cleaner Production 162 (2017) 195-204.
5. Luis A Romero-Cano, Helena García-Rosero, Monsalud del Olmo-Iruela, Francisco Carrasco-Marín and Linda V González-Gutiérrez. Amino-functionalized material from a bio-template for silver adsorption: process evaluation in batch and fixed bed. J Chem Technol Biotechnol 2019; 94: 590–599, DOI 10.1002/jctb.5806.
6. Titirici, M. M., & Antonietti, M. (2010). Chemistry and materials options of sustainable carbon materials made by hydrothermal carbonization. Chem. Soc. Rev, 103-116.
7. Titirici, M. M., White, R. J., Falco, C., & Sevilla, M. (2012). Black perspectives for a greeb future: hydrothermal carbons for environment protection and energy storage. Energy Environ. Sci, 6796-6822.

CISQM-QAMB-PO01

Diagnóstico de corrosividad de suelos

Rubén Aguilar Corrales, Martha Patricia González Araoz*, Gabriela Vidal García
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
ruben.aguilarco@alumno.buap.mx; paty_18_glez@hotmail.com

RESUMEN

En este trabajo se utilizaron 38 muestras de suelo las cuales fueron caracterizadas en los parámetros de resistividad, potencial redox, pH, cloruros, sulfatos, sulfuros, los cuales se ponderan de acuerdo a rangos de valores que tienen asignado un índice, la adición de los valores índice (I) obtenidos permiten catalogar el suelo como no agresivo (I=0), débilmente agresivo (-7.9<I<0), medianamente agresivo (-10<I<-8), sumamente agresivo (I<-10), del total de muestras analizadas 69 % clasificó como un suelo medianamente agresivo, 28 % suelo débilmente agresivo y 3 % sumamente agresivo. De acuerdo con los valores de corrosividad se procedió a seleccionar muestras de suelo que se prepararon al 17 % de humectación, se les insertó una placa de acero y se dejaron por 1 semana. Después de una semana se extraen las placas y se observa su superficie. Confirmando que el diagnóstico por índice de corrosividad es aceptable.

Palabras clave: suelo; resistividad; potencial redox; sulfatos; sulfuros; pH, índice corrosividad.

INTRODUCCIÓN

La corrosión se define como la degradación de un material o sus propiedades debido a las reacciones que se producen al estar en contacto con el ambiente (Norhazilan, et al., 2012). Cuando se habla de la corrosividad de un suelo, se hace referencia a la capacidad que tienen éstos para fungir como un electrolito en el que se puede producir y desarrollar el fenómeno de la corrosión (Córdoba, Mejía, Echeverría, Morales, & Calderón, 2011). Este fenómeno es de especial interés en estructuras metálicas enterradas (tales como ductos, tuberías, tanques, puntos de anclaje, entre otros) porque la corrosión es uno de los principales factores de deterioro que podrían ser una causa de problemas económicos, ambientales y sanitarios con el tiempo (Córdoba, Mejía, Echeverría, Morales, & Calderón, 2011).

Entre los parámetros importantes a considerar se encuentra la porosidad del suelo, en la que a menor porosidad hay un incremento en la corrosividad, especialmente si los espacios están saturados con agua (Calderón, Delgado, Peñaranda, & restrepo, 2005). Por otro lado, el contenido de humedad define la resistividad del suelo, por ejemplo, un suelo seco tiene alta resistividad y por ende disminuye la corrosividad, asimismo con un suelo saturado se reduce la corrosividad siempre y cuando no haya bacterias reductoras de sulfato (Norhazilan, et al., 2012) (Calderón J., Delgado, Peñaranda, & Restrepo, 2005). La resistividad controla la corriente de corrosión y está asociada a la humedad y electrolitos en el suelo (Sing, Yahaya, Othman, Fariza, & Noor, 2013). El potencial redox permite predecir la corrosión anaerobia cuando el suelo tiene una cantidad importante de sulfatos influenciado por temperatura y humedad (Pérez, 2019). El pH se considera que en el rango 5<pH<8 las velocidades de corrosión no son grandes (Rodríguez, 2021).

Los tipos de corrosión pueden ser: a) uniforme medio homogéneo; b) localizado medio heterogéneo, manifestándose como picaduras, grafitización sobre la superficie metálica (Pérez, 2019).

Al ser la estimación de corrosividad un evento multifactorial lo más conveniente es valorar la corrosividad mediante valores estandarizados como sería el Índice de corrosividad propuesto por el Instituto Latinoamericano de la Comunicación Educativa (ILCE, 1995) en su repositorio de ciencias tiene el documento VII. Corrosión en suelos, en el cual provee una tabla para evaluar la corrosividad anaerobia acotando los parámetros químicos a determinar, asimismo especificando el rango de valores en los cuales el Índice (I) toma cierto valor, la tabla base se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Cálculo del Índice de Agresividad de suelos (ILCE).

AGRESIVIDAD DE SUELOS				
PARAMETRO	**VALOR**	**INDICE**		**INDICE**
RESISTIVIDAD			>12000	0
ρ (Ω-cm)			12000-5000	-1
			5000-2000	-2
			<2000	-4
POTENCIAL REDOX,Eredox			>+400	2
mV vs enh			400-200	0
			200-0	-2
			<0	-4
pH			>5	0
			<5	-1
CLORUROS, Cl			<100	0
mg/Kg			100-1000	-1
			>1000	-4
SULFATOS, SO4 (-2)			<200	0
mg/Kg			200-300	-1
			>300	-2
SULFUROS, S(-2)			0	0
mg/Kg			0-0.5	-2
			>0.5	-4
	SUMA			
CARACTERISTICAS DEL SUELO				SUMA
NO AGRESIVO				0
DEBILMENTE AGRESIVO				(-1) a (-8)
MEDIANAMENTE AGRESIVO				(-8) A (-10)
SUMAMENTE AGRESIVO				< (-10)

EXPOSICIÓN

En la Tabla 2 se presentan los resultados obtenidos para las 38 muestras, considerando los parámetros indicados en la Tabla 1, después de hacer la valoración de cada parámetro se agrega el valor del índice obtenido y se cataloga la agresividad con la información de los últimos 5 renglones. También en la Tabla 2 se señalan (con amarillo) las muestras seleccionadas para verificar la corrosividad, el suelo seco se mezcla con 17 % de agua y se introduce una placa de acero, las cuales se verifican después de una semana. En la Fig. 1 se muestran imágenes que corroboran el índice de corrosividad asignado, en esta Fig. 1 se presentan las imágenes de la muestra 4 cuyo índice de agresividad la clasifica como de agresividad débil (I=-5), y la muestra 18 clasificada como de agresividad alta (I=-14).

DISCUSIÓN DE RESULTADOS (TABLAS, GRÁFICAS Y FÓRMULAS)

Como puede observarse en la tabla 2 el valor de pH en la solución de suelo oscila alrededor de la neutralidad (6.4<pH<8.11), la concentración de cloruros exhiben una variación de 3 órdenes de magnitud (0<[Cl]<2375.81, mg-kg^{-1}), algo similar ocurre con los sulfatos (0<[SO4]<1100, mg-kg^{-1}), la presencia de sulfuros aunque su variación en concentración es de 3 órdenes de magnitud, en realidad corresponde a 5 veces la cantidad de sulfatos, lo cual es indicativo de que hay procesos anaerobios en el suelo (0<[S]<5200, mg-kg^{-1}).

Tabla 2. Resultados analíticos y el valor del índice de agresividad.

Muestra #	pH	CE, mS-cm	Cl, mg/Kg	SO4, mg/Kg	S, mg/Kg	PO4, mg/Kg	NO3, mg/Kg	NO2, mg/Kg	Φredox mV	ρ ohm-cm	I agresividad
1	7.30	0.53	10.56	20.00	0.00	3.40	6.00	0	220.90	865.58	medio (-9)
2	7.29	0.42	31.68	0.00	0.00	3.80	12.00	0	254.70	103.97	debil (-4)
3	7.01	0.50	73.91	20.00	0.00	18.00	10.00	20	220.60	80.15	debil (-4)
4	7.02	1.24	390.69	140.00	0.00	4.20	6.00	20	221.20	6.09	debil (-5)
5	7.29	0.31	0.00	0.00	0.00	5.20	0.00	20	251.10	142.48	debil (-4)
6	7.26	0.42	52.80	0.00	0.00	3.20	18.00	0	250.30	507.36	debil (-4)
7	7.15	0.59	10.56	40.00	0.00	5.60	2.00	20	209.50	49.46	debil (-4)
8	7.22	1.36	475.16	100.00	0.00	2.00	8.00	20	235.20	136.22	debil (-5)
9	7.60	0.28	0.00	0.00	0.00	1.20	14.00	40	277.60	184.74	debil (-4)
10	7.29	0.37	10.56	0.00	0.00	3.20	24.00	60	264.30	96.18	debil(-4)
11	7.51	0.61	147.83	40.00	20.00	4.00	18.00	0	254.60	76.00	medio (-9)
12	6.74	0.23	126.71	0.00	60.00	4.80	12.00	20	295.50	107.88	medio (-9)
13	7.09	0.27	126.71	20.00	20.00	4.60	4.00	20	299.00	101.24	medio (-9)
14	7.90	0.61	158.39	0.00	280.00	3.20	16.00	0	247.10	284.68	medio (-9)
15	7.11	1.23	475.16	100.00	380.00	3.60	10.00	60	349.00	22.40	medio (-9)
16	7.75	0.65	158.39	80.00	60.00	3.20	10.00	0	251.30	126.83	medio (-9)
17	6.87	2.06	179.51	1000.00	0.00	5.00	10.00	40	338.00	19.81	debil (-7)
18	7.12	6.87	2375.81	900.00	20.00	2.20	12.00	20	292.70	16.94	alto (-14)
19	7.48	0.40	232.30	20.00	60.00	1.00	8.00	0	281.70	66.51	medio (-9)
20	7.41	0.44	42.24	20.00	140.00	1.40	10.00	0	316.00	15.70	medio (-8)
21	7.52	0.69	242.86	60.00	40.00	6.00	16.00	0	262.50	68.05	medio(-9)
22	7.70	2.18	158.39	1100.00	0.00	5.00	14.00	0	311.00	20.86	debil (-7)
23	7.06	0.28	52.80	20.00	80.00	8.40	20.00	20	276.70	6.52	medio (-8)
24	7.35	0.24	10.56	0.00	360.00	2.20	8.00	40	334.00	5.27	medio (-8)
25	7.33	0.81	84.47	140.00	1300.00	14.60	12.00	160	336.00	17.81	medio (-8)
26	7.16	0.42	52.80	0.00	320.00	6.60	2.00	20	256.30	4.87	medio (-8)
27	7.41	0.52	15.84	0.00	200.00	8.40	10.00	40	340.00	17.49	medio (-8)
28	7.45	0.25	23.76	0.00	1020.00	3.20	0.00	120	344.00	9.38	medio (-8)
29	7.14	0.15	21.12	0.00	260.00	2.20	16.00	20	306.60	16.03	medio (-8)
30	7.38	0.29	15.84	40.00	1080.00	1.00	18.00	20	343.00	14.52	medio (-8)
31	6.90	0.24	31.68	0.00	180.00	2.40	14.00	20	292.10	5.13	medio (-8)
32	7.37	0.31	18.48	20.00	420.00	2.60	16.00	60	309.00	8.19	medio (-8)
33	7.00	0.17	21.12	0.00	200.00	2.00	16.00	20	312.10	25.65	medio (-8)
34	7.25	0.20	21.12	0.00	620.00	2.60	16.00	0	337.00	9.16	medio (-8)
35	7.01	0.15	21.12	0.00	60.00	1.20	10.00	0	322.30	19.24	medio (-8)
36	7.33	0.57	147.83	300.00	160.00	3.80	14.00	0	314.00	27.13	medio (-10)
37	8.11	0.80	475.16	140.00	5200.00	6.00	8.00	680	303.00	23.87	medio (-9)
38	7.23	0.89	73.91	40.00	50.00	5.60	10.00	40	234.80	9.16	medio (-8)

Aunque el procedimiento base de la Tabla 1 no requiere la determinación de conductividad eléctrica (CE), fosfatos, nitratos y nitritos se consideró muy importante determinarlos dado que estos aniones intervienen en la acidificación del suelo y son mediadores en la conversión de sulfatos a sulfuros, específicamente la presencia de nitritos confirma la ocurrencia de procesos anaerobios. Asimismo, la resistividad del suelo es inversamente proporcional al contenido salino de la solución de suelo por lo cual también se decidió determinar la conductividad eléctrica del suelo.

Fig. 1. Ejemplos de acción corrosiva del suelo. A la izquierda Muestra 4 (I=-5), a la derecha Muestra 18 (I=-14).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se utilizaron 38 muestras de suelo obtenidas de un sitio donde se planea instalar tubería subterránea, las muestras fueron tamizadas para uniformizar el tamaño de partícula, ocupando la fracción de partículas que pasan la malla 40. Posteriormente se preparó la muestra para medir la resistividad humectando 100 g de suelo con 20 mL de agua destilada (17 % en peso), para este parámetro se utilizó un arreglo tipo Wenner de 4 electrodos de cobre, una batería de 9 Volts, y 2 multímetros para registrar respectivamente el potencial (circuito paralelo) y la corriente (circuito en serie).
Posteriormente esa muestra se humectó hasta alcanzar la proporción de 1:2 (suelo:agua), se dejó reposar 24 horas, se filtró y en el filtrado se procede a hacer la valoración de los parámetros restantes. Para el pH se utiliza un potenciómetro Conductronic; para la conductividad eléctrica un conductímetro Conductronic, para el potencial redox una celda de 2 electrodos (Ag/AgCl, Pt) y un multímetro; para la determinación de sulfatos, sulfuros, fosfatos, nitratos y nitritos se utilizaron reactivos HACH y el espectrofotómetro visible HACH DR2500, para los cloruros se utilizó una técnica gravimétrica con indicador de cromatos y titulando con $AgNO_3$.

CONCLUSIONES

En este trabajo se pudo corroborar la validez de considerar la resistividad del suelo, el potencial redox, el pH, la concentración de sulfatos, sulfuros y cloruros para estimar el índice de corrosividad de un suelo, de los valores obtenidos se tiene que 69 % de las muestras están en el rango de 8-10 es decir, suelos medianamente agresivos, 28 % están en el rango débilmente agresivos y 3 % se hallan en el rango de fuertemente agresivos. La corrosividad fue demostrada al colocar placas de acero en suelo con 17 % de saturación, el diagnóstico obtenido mediante el índice de corrosividad coteja con los datos físicos observados.

REFERENCIAS

1. Ávila, J., & Genescá, J. (1995). Más allá de la herrumbre II. La lucha contra la corrosión. Distrito Federal: Fondo de Cultura Económica.
2. Calderón, J. A., Delgado, J., Peñaranda, S., & Restrepo, A. (2005). Análisis estadístico de los factores que intervienen en la corrosión de tuberías enterradas. Facultad de Ingeniería Universidad de Antioquia, 23-34.
3. Calderón, J., Delgado, J., Peñaranda, S., & Restrepo, A. (2005). Análisis estadístico de los factores que intervienen en la corrosión de tuberías enterradas. Facultad de Ingeniería Universidad de Antioquia, 23-34.

4. Córdoba, V., Mejía, M., Echeverría, F., Morales, M., & Calderón, J. (2011). Corrosion mitigation of buried structures by soils modification. Revista chilena de ingeniería, 486-497.
5. Norhazilan, M., Nordin, Y., Lim, K., Siti, R., Safuan, A., & Norhamimo, M. (2012). Relationship between Soil Properties and Corrosion of Carbon Steel. Journal of Applied Sciences Research, 1739-1747.
6. Pérez, C. (2019). Efecto de las propiedades fisicoquímicas de suelos en la evaluación de velocidad de corrosión en aceros de ductos. Tecnológico Nacional de México, 1-80.
7. Rodríguez, V. (2021). Influencia de los componentes del tipo de relleno (suelo) en la eficiencia de un sistema de protección catódica por cintas anódicas. Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, 1-38.
8. Sing, L., Yahaya, N., Othman, S. R., Fariza, S. N., & Noor, N. (2013). The Relationship between Soil Resistivity and Corrosion Growth in Tropical Region. The Journal of Corrosion Science and Engineering, 1-11.

CISQM-QAMB-PO02

La asignatura de Sistemas Químicos en Ingeniería como antecedente para el laboratorio de Ingeniería Ambiental I en la Facultad de Ingeniería de la UNAM. Caso de estudio *desarrollo de la práctica Transferencia de Gases: Ley de Henry*

Rogelio Soto Ayala[1], Natasha Carime Villaseñor Hernández[2]
[1]Coordinación de Física General y Química, División de Ciencias Básicas, Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional Autónoma de México. Circuito Escolar, Ciudad Universitaria, Coyoacán 04510, México, D.F., Tel. (55)56228150.
[2]Departamento de Ingeniería Sanitaria y ambiental, División de Ingeniería Civil y Geomática, Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional Autónoma de México. Circuito Escolar, Ciudad Universitaria, Coyoacán 04510, México, D.F., Tel. (55)56223020.
rsoto54@hotmail.com; karyme11@yahoo.com.mx

RESUMEN

De acuerdo con el Plan de Estudios de la licenciatura en Ingeniería Civil (Plan de Estudios de la licenciatura en Ingeniería Civil, Facultad de Ingeniería, UNAM, (2023)), Sistemas Químicos en Ingeniería es una asignatura de Ciencias Básicas que se imparte en el cuarto semestre de la carrera, en la Facultad de Ingeniería de la UNAM. Está seriada con la asignatura de Ingeniería Ambiental I, que se ubica en el quinto semestre. Esta asignatura, cuenta con actividades experimentales integradas a la teoría, donde la química, entre otras áreas, juega un papel fundamental tanto para la comprensión de la metodología utilizada en cada una de las prácticas, como para la correcta interpretación de los resultados obtenidos. La práctica de la ley de Henry, que se realiza en el Laboratorio de Ingeniería Ambiental I, es un ejemplo de una actividad experimental donde se puede observar la aplicación de varios de los conceptos estudiados en la asignatura de Sistemas Químicos en Ingeniería.

EXPOSICIÓN

El ingeniero civil es un profesionista que posee una sólida formación multidisciplinaria conformada por conocimientos generales de matemáticas, física y química. Esta última disciplina juega un papel fundamental para aquellos egresados que se dedicarán en su vida profesional a aspectos relacionados con la ingeniería civil, en general, e ingeniería ambiental, en particular.
La Facultad de Ingeniería de la UNAM ofrece la carrera de Ingeniería Civil en 10 semestres. De los 449 créditos totales que conforman el Plan de Estudios, 98 corresponden a asignaturas de Ciencias Básicas, 129 a asignaturas de Ciencias de la Ingeniería y 157 a asignaturas de Ingeniería Aplicada. La asignatura de química que se ofrece a los alumnos se denomina Sistemas Químicos en Ingeniería y se ubica en el cuarto semestre del Plan de Estudios. Pertenece al bloque de las asignaturas de Ciencias Básicas, y a la semana, se imparten 2 h de teoría y 2 h de laboratorio.
A continuación, se indican los temas que conforman el temario de la asignatura Sistemas Químicos en Ingeniería.

Tema No.	Nombre	Horas asignadas
1	Importancia de la química en la Ingeniería Civil	2.0
2	Enlaces químicos y fuerzas intermoleculares	4.0
3	Estequiometría y unidades de concentración	6.0
4	Termoquímica y equilibrio químico	8.0
5	Cinética química	4.0
6	Procesos de oxidación-reducción	4.0
7	Química orgánica	4.0
Total:		32.0 h

Por otra parte, en el laboratorio de Ingeniería Ambiental I, asignatura seriada con Sistemas Químicos en Ingeniería, se realiza la actividad experimental *Transferencia de gases: Ley de Henry*, entre otras. El objetivo de esta práctica es que el alumno compruebe la ley de Henry, observando el efecto de la temperatura y la salinidad sobre la solubilidad de un gas en agua. Es un hecho que los conocimientos adquiridos en la asignatura de Sistemas Químicos en Ingeniería son fundamentales para el desarrollo de esta práctica, ya que, conceptos tales como: unidades de concentración, solubilidad, equilibrio, presión parcial, reacción redox, entre otros, son medulares para la realización de esta actividad.

A continuación, se presenta el desarrollo de la práctica.

Práctica No. 4. Transferencia de gases: Ley de Henry

Conceptos fundamentales

Varias situaciones que se presentan en la ciencia e ingeniería ambientales involucran la transferencia de gases en líquidos. Por ejemplo, la incorporación de oxígeno a ríos y lagos que permite la supervivencia de los peces, la aireación de las aguas residuales para eliminar gases malolientes y el equilibrio que se establece entre el dióxido de carbono de la atmósfera y el agua de lluvia, para impartirle características ácidas a esta última, son sólo algunos ejemplos que muestran la importancia de este proceso (Henry, J.G. y Heinke, G.W. 1999. pp. 175-179).
La solubilidad de un gas en un líquido depende del tipo de gas, de la presión, de la temperatura y de la naturaleza del disolvente. Es importante mencionar que la ley de Henry es una ley de equilibrio; es decir, los cálculos basados en esta ley sirven para determinar la concentración en el equilibrio de los gases disueltos en un líquido.
La ley de Henry expresa que la concentración de un gas disuelto en un líquido a una temperatura determinada es directamente proporcional a la presión parcial que ejerce ese gas sobre el líquido. Matemáticamente se expresa como:

$$x = \frac{P}{H}$$

donde x representa la fracción molar del gas en el líquido, P es la presión parcial del gas sobre el líquido (atm) y H es la constante de absorción o coeficiente de la ley de Henry ($\frac{atm}{fracción\ molar}$) , la cual puede ser consultada en la literatura. Cuanto mayor sea la presión parcial de un gas sobre un líquido, habrá mayor disolución. En cuanto a la temperatura, una disminución de ella causará que el gas se absorba en mayor grado y viceversa. Es preciso comentar que la ley de Henry se puede expresar de varias maneras, utilizando en cada caso unidades diferentes, por lo tanto, hay que ser cuidadoso con la expresión que se maneje (Masters, G.M. y Ela, W.P. 2008. pp. 68-72).

EQUIPO, MATERIAL Y REACTIVOS

Equipo: medidor de oxígeno disuelto.

- Material: vasos de precipitados de 1 [L], vasos de precipitados de 50 [mL], matraces Erlenmeyer de 500 [mL], probeta de 250 [mL], bureta con soporte universal con pinzas, frascos Winkler, pipetas, propipetas, parrilla con agitación y agitador magnético, termómetro.
- Reactivos: tiosulfato de sodio, $Na_2S_2O_3$, 0.025 [N], cloruro de sodio, NaCl, sulfato manganoso (Mn_2SO_4), disolución de álcali-yoduro-nitruro, ácido sulfúrico concentrado (H_2SO_4), almidón.

DESARROLLO

Actividad 1. Determinación de oxígeno disuelto mediante el medidor de oxígeno

Coloque en cada uno de los vasos de precipitados de 1 [L] las siguientes muestras de agua:

a. Agua fría
b. Agua caliente

c. Agua a temperatura ambiente
d. Agua a temperatura ambiente con 1x10^4 [$\frac{mg}{L}$] de NaCl

Determine el oxígeno disuelto en cada una de las muestras utilizando el medidor de oxígeno disuelto, para ello, observe las indicaciones siguientes: a) Encienda el equipo y espere la instrucción de auto calibrado. b) Introduzca el electrodo en la muestra de agua y verifique que se encuentra sumergido por encima de los orificios del capuchón, agite ligeramente. c) Deje de agitar y tome la lectura [$\frac{mg}{L}$] más estable y haga el ajuste siguiendo la indicación del profesor. d) Apague el medidor de oxígeno, retire el electrodo de la muestra y enjuague con agua destilada.

Actividad 2. Determinación de oxígeno disuelto mediante el método volumétrico de Winkler

a) Llene el frasco Winkler de 300 [mL] con la muestra a analizar. Con ayuda de las pipetas graduadas agregue al frasco Winkler 2 [mL] de sulfato manganoso, tape y deje escurrir el excedente, luego adicione 2 [mL] de la disolución de álcali-yoduro-nitruro, tape el frasco y en una tina con agua elimine el excedente y mezcle invirtiéndolo varias veces. Se formará un precipitado. Si el precipitado es blanco, indica ausencia de oxígeno; si es café o amarillo, indica presencia de él.
b) Espere a que sedimente el precipitado hasta el hombro de la botella y vuelva a mezclar invirtiendo varias veces el frasco.
c) Añada 2 [mL] de ácido sulfúrico concentrado, tape, elimine el excedente y mezcle hasta ver que el precipitado se disuelva, esto neutraliza la reacción.
d) Con ayuda de una probeta mida 200 [mL] de la muestra y colóquela en un matraz Erlenmeyer.
e) Agregue de 2 a 3 gotas del indicador de almidón y mezcle.
f) Llene la bureta con la disolución de tiosulfato de sodio 0.025 [N] hasta la marca de cero mililitros.
g) Agregue lentamente la disolución de tiosulfato de sodio a la muestra, agitando manualmente, hasta que el color vire al color original de la muestra.

El volumen utilizado de tiosulfato de sodio corresponde directamente a los [$\frac{mg}{L}$] de oxígeno disuelto en la muestra. En caso de que la concentración de tiosulfato de sodio sea diferente a la indicada, se deberá hacer el ajuste para obtener la concentración de oxígeno disuelto.

RESULTADOS OBTENIDOS

En la tabla 1 se muestran los resultados obtenidos de oxígeno disuelto, en [$\frac{mg}{L}$] , provenientes del informe de una práctica, mediante tres métodos diferentes: con el medidor de oxígeno, con el método de Winkler y con la expresión de la ley de Henry.

Tabla 1. Concentración de oxígeno disuelto ($\frac{mg}{L}$) en las diferentes muestras de agua: C_{LH} concentración obtenida mediante la expresión de la ley de Henry; C_{MO} concentración obtenida mediante el medidor de oxígeno y C_{MW} concentración obtenida mediante el método de Winkler.

Muestra	T (^{0}C)	C_{LH}	C_{MO}	C_{MW}
Agua fría	4	10.1	5.1	6.9
Agua caliente	40	5.4	4.4	5.3
Agua salada	20.5	7.1	3.9	5.5
Agua ambiente	21	7.0	5.3	5.6

Para el cálculo de la concentración de oxígeno disuelto mediante la ley de Henry, los coeficientes se consultaron en (Peavy, H. S. et al (1985), pp. 693) y se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Coeficientes de la ley de Henry para el oxígeno en función de la temperatura.

T (°C)	0	10	20	30	40	50	60
Hx10^{-4} (atm/fracción molar)	2.55	3.27	4.01	4.75	5.35	5.88	6.29

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En un sistema que consiste en un gas y en un líquido, la aplicación de la regla de las fases de Gibbs establece que el número de grados de libertad del sistema serán dos (por ejemplo, presión y temperatura). En el caso de la práctica, la cual se realiza a presión constante (atmosférica local), con solo establecer el valor de la temperatura se define completamente el estado de equilibrio del sistema (Baird, C. 2001. pp. 155-160).

Como se observa en la tabla 1, la solubilidad del oxígeno es mayor a menor temperatura, como predice la teoría. Por otra parte, el efecto que tiene la adición de una sal al agua se atribuye al agrupamiento de moléculas alrededor de los iones del electrólito al disociarse, ocasionando que el gas disuelto disponga de menos moléculas con las cuales generar interacciones moleculares, disminuyendo su solubilidad. Considerando la influencia de una serie de sales se ha podido llegar a la conclusión de que el efecto salino sobre la solubilidad de un gas es tanto mayor cuanto menor es su tamaño y mayor es su carga (Glasstone, S. 1953. pp. 627-637). Como se observa en la tabla 1, en dos de las tres determinaciones se cumple que la solubilidad del oxígeno disminuye al añadir cloruro de sodio al agua.

CONCLUSIONES

La asignatura de Sistemas Químicos en Ingeniería proporciona una serie de herramientas que el ingeniero civil puede utilizar para desarrollar e interpretar correctamente los resultados obtenidos en un estudio de ingeniería ambiental. En la práctica de la ley de Henry se ha comprobado lo que la teoría predice acerca de la influencia que ejercen algunas variables sobre la disolución de un gas en un líquido, como es el caso de la temperatura y de la salinidad.

Por otra parte, la presentación de la determinación de la solubilidad del oxígeno en agua se ha realizado mediante tres enfoques diferentes, lo cual enriquece la perspectiva del alumno en cuanto a los alcances de la práctica. Es importante mencionar que el docente debe fundamentar sólidamente cada uno de los métodos utilizados para que el alumno comprenda la metodología y los procesos químicos que se llevan a cabo en la actividad experimental. Esto es particularmente importante en la determinación del oxígeno disuelto mediante el método de Winkler. Asimismo, es importante aterrizar los conceptos aprendidos en aplicaciones interesantes en su área, propiciando que se generen aprendizajes significativos que pueda utilizar en su vida profesional.

Es importante comentar que el efecto de la presión sobre la solubilidad no forma parte de los objetivos de esta práctica, pero, por supuesto, sería conveniente la inclusión de este parámetro como una actividad adicional para que el alumno conozca su efecto y, adicionalmente, corrobore lo que la teoría predice. Se ha considerado pertinente mostrar esta actividad experimental para reforzar el hecho de que, los docentes debemos preparar sólidamente a nuestros alumnos, para que, en su momento, él tenga las herramientas necesarias para la correcta interpretación de los fenómenos que se le presenten, así como de las aplicaciones que surjan en su campo de interés.

REFERENCIAS

1. Plan de Estudios de la licenciatura en Ingeniería Civil, Facultad de Ingeniería, UNAM, (2023). https://www.ingenieria.unam.mx/programas_academicos/licenciatura/civil_plan2023.php.
2. Henry, J.G. y Heinke, G.W. (1999). *Ingeniería Ambiental*. Segunda Edición. Prentice Hall.
3. Masters, G.M. y Ela, W.P. (2008). *Introducción a la Ingeniería Medioambiental*. Tercera Edición. Prentice Hall.
4. Peavy, H.S. et al (1985). *Environmental Engineering*. McGraw-Hill Book Company.
5. Baird, C. (2001). *Química Ambiental*. Segunda Edición. Reverté.
6. Glasstone, S. 1953. Tratado de Química Física. Segunda Edición. Aguilar.
7. Vázquez, A., Villaseñor, N. Sánchez, J. (2023). *Manual de prácticas del laboratorio de Ingeniería Ambiental I.* http://dicyg.fi-c.unam.mx:8080/labsanitaria/contenidos.

CISQM-QAMB-PO04

Tasa de Emisión de Metano de la Laguna de Oxidación Los Puerquitos de Victoria, Tamaulipas

Ilse Guadalupe Sierra Sanchez, Néstor Guevara García, Rene Ventura Houle,
Efraín Neri Ramírez, **Lorenzo Heyer Rodríguez***
Universidad Autónoma de Tamaulipas, Facultad de Ingeniería y Ciencias, Centro Universitario Victoria, Cd. Victoria, Tamaulipas
lheyer@docentes.uat.edu.mx

RESUMEN

En México la segunda fuente de emisión de metano son los residuos, entre ellos se encuentran los sistemas de tratamiento de agua residual, para las cuales se requiere de metodologías para su medición para poder evaluar las medidas de mitigación que se adopten. En este trabajo se obtuvo la tasa de emisión de metano de la laguna de oxidación Los Puerquitos de Cd. Victoria, Tamaulipas, mediante la técnica de cámara de flujo estática, utilizando un sensor MQ-4. La tasa de emisión promedio fue de 6.6 $\pm$ 3.3 ppm CH_4 min^{-1}, con una emisión de 821.69 kg CH_4 dia^{-1}. La tasa de emisión de metano fue similar a la reportada para un cuerpo de agua mesotróficos ligeramente contaminados en México. El uso de la cámara de flujo estática con sensor MQ-4 para metano es una metodología rápida y de bajo costo que puede ser utilizada para estimar la contribución de GEI provenientes de lagunas de estabilización.

INTRODUCCIÓN

México ocupa el décimo sitio de los principales emisores de gas metano con un estimado de 6.0 Mt (IEA,2023), de esta cantidad se estima que el 32.9 proviene de la digestión anaeróbica de residuos. Sin embargo, el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente menciona que las emisiones de metano están subestimadas en los inventarios nacionales (UNEP, 2022). Esto es debido a que de las metodologías para estimar emisiones de GEI están basados en un balance de masas, en el cual se utilizan factores estandarizados y no consideran las condiciones medioambientales, las cuales pueden varían con cada sitio, además de las variaciones en el diseño y prácticas de manejo de la diversas instalaciones para el manejo de residuos (Riddick et al., 2018; Treviño y Cortés, 2016), esto da como resultado que las estimaciones tienen incertidumbres de entre 5 a 50 % (GMI, 2012). Por lo que se requiere el desarrollo de metodologías que permitan estimar directamente las tasas de emisión de metano. En este trabajo nos propusimos estimar la tasa de emisión de metano en una laguna de oxidación para el tratamiento de agua residual municipal mediante tecnologías de bajo costo.

MATERIALES Y MÉTODOS

El área de estudio corresponde a la Laguna de oxidación "Bordo Los Puerquitos" de Cd. Victoria, Tamaulipas, ubicada a 2 km del margen izquierdo de la carretera Victoria-Matamoros km 12, sus coordenadas son: 23° 48' 53" latitud norte y 99° 06' 00" longitud oeste. Recibe el agua de la red de alcantarillado de la zona norponiente de la ciudad, cuenta con una capacidad de tratamiento de 250 L/s y un caudal de tratado de 500 L/s y una carga de BBO5 de 306.97 kg dia^{-1}. La laguna cuenta con un perímetro de 2,105.79 m y una superficie de 127,114.71 m^2, el tipo de descarga es libre por gravedad y su cuerpo receptor es un arroyo sin nombre (COMAPA, 2016).

La medición de metano se realizó mediante la técnica de cámara de flujo estacionaria (USEPA, 1986; UKEA, 2010). Para la construcción de la cámara de flujo estacionario, se utilizó un recipiente de platico con diámetro de 17 cm y una altura de 13.5 cm, con un área y volumen de captura de 2.26 x 10^{-2} m^2 y 3.05 x 10^{-3} m^3 respectivamente. Dentro del recipiente se colocaron los siguientes sensores:

MQ-4 para metano y DHT22 para temperatura y humedad. En la parte superior del recipiente se anexo un segundo contenedor plástico con una placa Arduino Mega habilitada con un sensor BMP-180 para presión y temperatura atmosférica, un módulo GPS NEO-6M para obtener coordenadas y un Datalogging Shield con lector de tarjetas de memoria SD y reloj CR1220. Como fuente de energía se utilizó un banco de energía de litio de 16800 mAh con salida de 5 V CD. La cámara fue montada en un flotador de poliestireno. El sensor MQ4 fue calibrado previamente por la metodología descrita por Delgado y Rojas (2015).

Para la medición de las tazas de emisión de CH4, se seleccionaron 6 puntos de muestreo dentro de la laguna de oxidación "Bordo Los Puerquitos". En cada uno de los puntos de muestreo se colocó la cámara estática y se monitoreo la concentración de metano dentro de la cámara durante 6 minutos, las lecturas del primer minuto se registraron como tiempo 0. El cálculo de la taza de emisión está basado en asumir un comportamiento lineal de la emisión (Picot et al., 2003, Yacob et al., 2006). Con los datos obtenidos en cada sitio de muestreo se calculó la concentración promedio de metano para cada minuto monitoreado y se efectuó un análisis de regresión simple y se comprobó la validez del modelo mediante ANOVA y la homogeneidad de varianza de las pendientes mediante la prueba de razón de varianzas de dos poblaciones, también conocida como prueba F (Miller y Miller, 2002). Las pendientes de cada sitio se compararon mediante una prueba t. A partir de las pendientes de cada sitio se calcularon las tazas de emisión correspondientes mediante la siguiente ecuación (Lasso, 2010; USEPA, 1986):

$$\text{Taza (mg } CH_4 \text{ m}^{-2}\text{día}^{-1}) = (m \times P \times M)/RT \times (V / Á) \times 60 \text{ min/h} * 24 \text{ h día}^{-1} \quad \text{(Eq. 1)}$$

Donde: m = pendiente (ppm/min), P = presión barométrica en atmosferas, M = masa molar del metano (16 g/mol), V = volumen de la cámara (0.00295 m^3), A = área de captación de la cámara (0.0227 m^2), R = constante universal de los gases (0.08208 atm L mol^{-1} K^{-1}), T = temperatura de la cámara (K).

Se realizó un análisis espacial mediante el programa Q-GIS Versión 3.30.3-'s-Hertogenbosch. Obteniéndose el mapa de distribución de tazas de emisión mediante una interpolación por el método de Kriging simple y las áreas de influencia de cada sitio de muestreo mediante la construcción de los polígonos de Voronoi. Para obtener la emisión de metano total se multiplico el área de los polígonos de Voronoi por su taza de emisión y posteriormente se sumó el resultado de cada uno de los polígonos para obtener la emisión total de metano.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la Fig. 1 se puede observar que las pendientes de los sitios 1 y 6 son las que presentan el menor y mayor valor de pendiente, 0.0173 y 0.0996 respectivamente, no observándose diferencias significativas en las pendientes entre los sitios 2, 3, 4 y 5 ($p > 0.05$). Los coeficientes de determinación fueron mayores a 0.85 con excepción del sitio 4 con un R^2 de 0.75, dadas las bajas concentraciones presentes en este tipo de mediciones un coeficiente de determinación mayor a 0.85 se considera aceptable (Rõõm et al., 2014, Paredes et al., 2015).

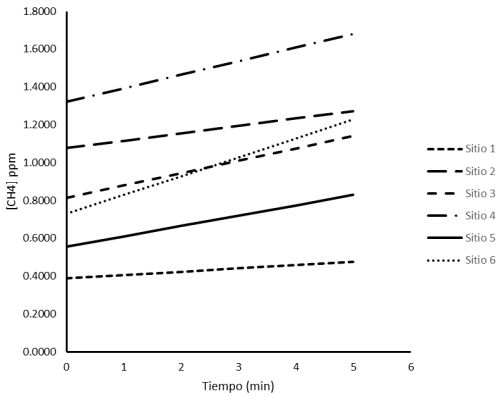


Fig. 1. Comparación de pendientes de las líneas de tendencia en cada uno de los sitios muestreados en la Laguna de estabilización "Bordo Los Puerquitos", Victoria Tamaulipas.

En la Tabla 1, se muestran las tazas de emisión de metano para los puntos de muestreo, siendo el sitio 1 el que presenta la menor taza de emisión de metano, 1.96 mg CH_4 m^{-2} $día^{-1}$, y el sitio 6 la mayor taza de emisión, 11.44 mg CH_4 m^{-2} $día^{-1}$. En la Fig. 3 se muestra el resultado de la interpolación Kriging, se puede observar que hay un gradiente en las tasas de emisión con dirección sur a norte, obteniéndose tazas de emisión más bajas a la entrada de agua residual a la laguna de oxidación.

Tabla 1. Tazas de emisión de metano en los sitios de muestreo de la laguna de estabilización Bordo "Los Puerquitos".

Sitio	Área de influencia (m^2)	Taza de emisión de metano (mg CH4 m^{-2} $día^{-1}$)			Emisión Metano (kg $día^{-1}$)		
		Promedio	Límite inferior	Límite Superior	Promedio	Límite Inferior	Limite Superior
1	12182.61	1.96	0.98	2.94	23.88	11.98	35.78
2	31232.31	4.39	3.06	5.71	136.98	95.64	178.32
3	16861.98	7.27	5.14	9.40	122.59	86.68	158.50
4	28926.35	8.17	1.67	14.67	236.32	48.36	424.29
5	25657.73	6.30	3.54	9.07	161.75	90.73	232.78
6	12253.73	11.44	7.47	15.41	140.16	91.51	188.81
Total	127114.71	-	-	-	821.69	424.90	1218.48

Las tazas de emisión de metano encontrados en la laguna de estabilización Bordo Los Puerquitos son más bajos a los resultados reportados en sistemas de tratamiento de agua residual por lagunas de estabilización en climas subtropicales, los cuales reportan tazas de 600 mg CH_4 m^{-2} $día^{-1}$ para lagunas facultativas y 7000 mg CH_4 m^{-2} $día^{-1}$ para lagunas anaerobias (Hernandez -Paniagua et al., 2014). Estudios realizados en México reportan que las tazas de emisión de CH_4 variaban entre 348 a 2,440 mg CH4 m^{-2} h^{-1} para lagunas aeróbicas y 124 a 192 mg CH_4 m^{-2} h^{-1} para lagunas facultativas (Paredes et al., 2015). Los resultados de este estudio son similares a los reportados para el Lago Zirahuen, un cuerpo de agua fresca mexicano con una condición mesotrófica ligeramente contaminado, 4.9 mg CH_4 m^{-2} $día^{-1}$, (Gonzalez-Valecia, 201).

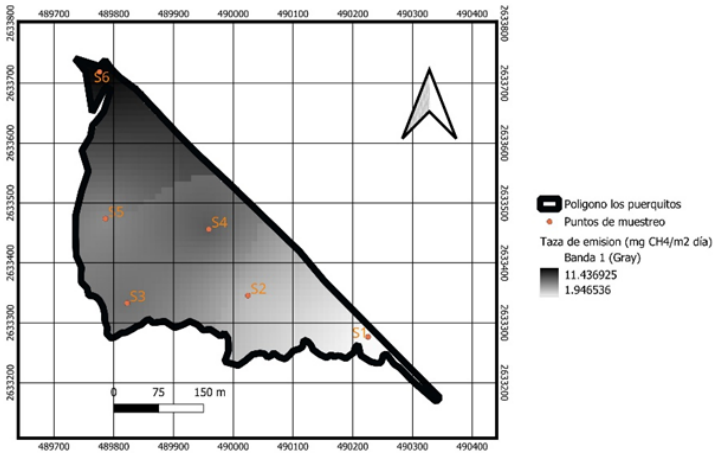


Fig. 3. Distribución de tazas de emisión de metano en la laguna de oxidación "Bordo los Puerquitos, Victoria, Tamaulipas.

En la Fig. 4 se puede observar las áreas de influencia de cada sitio de muestreo. En la Tabla 1 se muestra la emisión de metano por cada área de influencia de los puntos de muestreo. La emisión de metano total en la laguna de oxidación Bordo Los Puerquitos fue de 821.69 kg CH_4 $día^{-1}$.

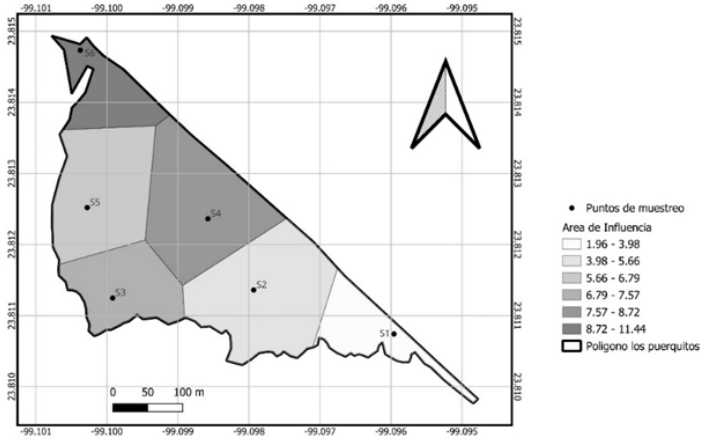


Fig. 4. Áreas de influencia de los sitios de muestreo en el Bordo Los Puerquitos.

CONCLUSIÓN

Las lagunas de estabilización son importantes fuentes de emisión de gases de efecto invernadero. El uso de la cámara de flujo estática con sensor MQ-4 para metano es una metodología rápida y de bajo costo que puede ser utilizada para estimar la contribución de GEI provenientes de lagunas de estabilización.

BIBLIOGRAFÍA

1. COMAPA, 2016. Reporte trimestral de descargas de agua residual. Comision Municipal de Agua Potable y Alcanratillado del Municipio de Victoria, Tamaulipas.
2. Delgado-Castro, A. y O. Rojas-Bolaños. 2015. Construcción de un sistema de bajo costo para el uso y evaluación de sensores semiconductores para gases. Educación Química 26:299-306.

3. Gonzalez-Valencia R, Sepulveda-Jauregui A., Martinez-Cruz K, Hoyos-Santillan J., Dendooven L., Thalasso F., 2014. Methane emissions from Mexican freshwater bodies: correlations with water pollution. Hidrobiología 721:9–22.
4. GMI (Global Methane Initiative). 2012. International best practices guide for LFGE projects. Global methane Initiative. USA. 76 p.
5. Hernandez-Paniagua I.Y., Ramirez-Vargas R., Ramos-Gomez M.S., Dendooven L., Avelar-Gonzalez F.J., F. Thalasso F., 2014. Greenhouse gas emissions from stabilization ponds in subtropical climate. Environmental Technology **35:6**, 727-734.
6. IEA, 2023. Methane Tracker Database, International Energy Agency, Paris. License: Creative Commons Attribution CC BY-SA 4.0.
7. Lasso P. A. P., 2010. Cámaras estáticas para la estimación de gases de efecto invernadero en lagunas de estabilización para el tratamiento de aguas residuales domésticas. [Tesis] Universidad del Valle, Santiago de Cali.
8. Miller J.N., Miller J.C., 2002. Estadística y Quimiometría para Química Analítica. Prentice Hall. 4 ed.
9. Paredes M.G., Güereca L.P., Molina L.T, Noyola A., 2015. Methane emissions from stabilization ponds for municipal wastewater treatment in Mexico. Journal of Integrative Environmental Sciences, 12:sup1, 139-153
10. Picot B, Paing J, Sambuco JP, Costa R, Rambaud A. 2003. Biogas production, sludge accumulation and mass balance of carbon in anaerobic ponds. Water Sci. Technol. 48:243–250
11. Riddick S. N., B. R. Hancock, A. D. Robinson, S. Connors, S. Davies, G. Allen, J. Pitt and N. R. P. Harris. 2018. Development of a low-maintenance measurement approach to continuously estimate methane emissions: A case study. Waste Management 73:210-219.
12. Rõõm E. I., Nõges P., Feldmann T., Tuvikene L., Kisand A., Teearu H., Tiina Nõges T., 2014. Years are not brothers: Two-year comparison of greenhouse gas fluxes in large shallow Lake Võrtsjärv, Estonia. Journal of Hydrology 519: 1594–1606.
13. Treviño, C. A. y F. Cortés M. 2016. Reduced design method for stabilization lagoons. Revista Mexicana de Ciencias Agrícolas 7(14):729-742.
14. UKEA, 2010. Guidance on monitoring landfill gas surface emissions. UK Environment Agency, Almondsbury, Bristol. UK. 67 p.
15. UNEP, 2022. An Eye on Methane: International Methane Emissions Observatory 2022.
16. USEPA, 1986. Measurement of gaseous emission rates from land surfaces using an emission isolation flux chamber user's guide. Klenbusch M. R., Radian Corporation. USA. United States Environmental Protection Agency, 58 p.
17. Yacob S., Ali Hassan M., Shirai Y, Wakisaka M., Subash S., 2006. Baseline study of methane emission from anaerobic ponds of palm oil mill effluent treatment. Science of the Total Environment 366, 187 – 19.

CISQM-QAMB-PO05

Tratamiento para la remoción de iones metálicos de residuos de un Laboratorio de Química utilizando perlas de quitosana-magnetita

Jessica Aileen Bass Lozoya, Nely Rios Donato, **Ilse Paulina Verduzco Navarro***
Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingeniería, Universidad de Guadalajara.
*ilse.verduzco@académicos.udg.mx

RESUMEN

Debido a que los procesos de eliminación de metales pesados generalmente involucran altos costos y dificultad de aplicación es necesario la implementación de un tratamiento efectivo para remover este tipo de contaminantes. En este proyecto se trabajó con un composito de quitosana-magnetita en forma de perlas con el fin de contribuir a la reducción de los residuos que contienen iones metálicos como Cd^{2+} y Zn^{2+} de los residuos acuosos del Laboratorio de Química General por medio de columnas de lecho fijo empacadas con el composito de quitosana-magnetita. La principal ventaja de esta tecnología es que se puede purificar una gran cantidad de aguas residuales en un período muy corto de tiempo usando menos energía y sin producir contaminantes secundarios.

INTRODUCCIÓN

Los tratamientos para el agua suelen ser lentos y limitados por la presencia de contaminantes no biodegradables, incluyendo contaminantes tóxicos como los metales. Además, la aplicación de algunos tratamientos es limitada debido a sus altos costos de operación (Anjum et al., 2019). Existen diferentes técnicas para la eliminación de contaminantes del agua, como precipitación química, intercambio iónico, extracción con disolventes y la adsorción. La adsorción tiene ventajas sobre otros métodos para eliminar contaminantes, ya que su aplicación requiere de un diseño simple y bajo costo de operación, además de que, a diferencia de otros métodos de tratamiento de efluentes acuosos, la adsorción es útil en la remoción de cantidades traza de contaminantes de interés. el uso de materiales provenientes de biopolímeros de interés se ha propuesto en los últimos años como materiales sorbentes alternativos (Tran et al., 2015).

En el año 2010, L. Zhou et al. determinaron las capacidades de adsorción con nanopartículas magnéticas de quitosana modificadas con etilendiamina del platino (IV) y paladio (II) resultando 171 y 138 mg/g respectivamente, y los investigadores determinaron que los metales compiten por los mismos sitios activos de sorción. Wan Ngah *et al.*, 2011 compararon diferentes modificaciones de la quitosana y encontraron que las fibras de quitosana con algodón tienen capacidad de adsorción del níquel de 7.63 mg/g, quitosana magnetita de 53.55 mg/g, quitosana celulosa de 13.05 mg/g, quitosana en perla de 114.94 mg/g, quitosana alúmina cerámica de 153.8 mg/g, quitosana con alginato de calcio de 222.2 mg/g, quitosana sílice de 254.3 mg/g, quitosana PVC de 120.5 mg/g, quitosana clinoptilolita de 247.03 mg/g.

Se han utilizado distintos tipos de adsorbentes de bajo costo para la remoción de iones metálicos en sistemas acuosos en columnas de lecho fijo. Ha sido reportado el uso de fibras de kenaf para la remoción de Cu(II) de disoluciones acuosas a pH de 5 por Hasfalina et al. en el 2012, obteniendo una capacidad de remoción de 47.27 mg/g. Kapur et al. reportaron en el 2015 el uso de aserrín magnetizado para la remoción de Cu(II) a un pH de 5, obteniendo una capacidad de remoción de 31.89 mg/g.

Brion-Roby *et al.,* reportaron en el 2018 el uso de columnas empacadas con un adsorbente de quitosana para la remoción de As(V) a pH de 8, obteniendo una capacidad máxima de adsorción de 50 mg/g para su material. En el año 2017, Dhoble et al. utilizaron un composito de quitosana y óxidos binarios para la remoción de As(III) en proceso operado en lecho fijo, estimando una capacidad de saturación de 4.67 mg/g. Verduzco et al., 2022 utilizaron perlas de quitosana-magnetita e un proceso de columnas de lecho fijo para remoción de arsénico, reportando una capacidad de captación de

5.68 mg/g al alimentar una columna de 13 cm de alto y 1.8 cm de diámetro con una disolución de 5 mg As(V)/L a pH de 7 a una velocidad de flujo de 8.5 mL/h.

METODOLOGÍA

Obtención de las perlas de quitosana-magnetita

Para la obtención del gel de quitosana se disolvió una masa de 4.5 gramos de quitosana grado alimenticio en 100 mL de ácido acético al 2 % (v/v). Se añadió 10 % en masa de nanopartículas de magnetita, agitando hasta homogeneizar. Se utilizó una bomba peristáltica Masterflex L/S modelo 7557-12 y una manguera de silicón Masterflex L/S 14 para gotear la mezcla homogénea de quitosana-magnetita en una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M, con agitación continua. Una vez obtenidas las perlas se dejaron endurecer por 24 horas, enseguida las perlas fueron lavadas con agua bidestilada hasta la obtención de un pH cercano al 7 en el agua de filtrado. A continuación, se secaron en el horno a una temperatura de 30 °C por 24 horas.

Caracterización del composito quitosana-magnetita

El contenido de magnetita del composito fue determinado por análisis gravimétrico, debido a que la quitosana suele descomponerse a temperaturas inferiores a los 600 °C. Para ello, una muestra seca de 1.000 g del composito quitosana-magnetita se calcinó en crisol a la temperatura de 1000 °C durante 4 horas en una mufla Ney M-525 Series II, hasta la obtención de cenizas. Para determinar el contenido de magnetita en las cenizas de las perlas, se necesitó conocer la cantidad de cenizas provenientes de la quitosana, por lo que también se calcinó 1.000 g de quitosana en una mufla a la temperatura de 1000 °C durante 4 horas.

Diámetro promedio de las perlas

El diámetro de una muestra de 30 perlas de quitosana-magnetita fue determinado mediante el uso de un vernier digital Scala.

Caracterización de la superficie y morfología por microscopía

Las perlas fueron observadas utilizando un microscopio electrónico de barrido (SEM) Hitachi TM 1000 con aumentos hasta a 5000x.

Tratamiento de los residuos de laboratorio

Se recolectaron residuos de laboratorio de Química que contenían Cd^{2+} y Zn^{2+} y se ajustó su pH a 7.0 utilizando disoluciones de HNO_3 0.1 *M* y NaOH 0.1 *M*. Fue entonces separada la fase líquida del precipitado y reservada para su proceso en la columna de lecho fijo. La columna utilizada tenía una longitud de 13 cm de longitud y 1.80 cm de diámetro y fue empacada con 18.0 g de perlas de quitosana-magnetita seca. La columna fue alimentada con la muestra previamente filtrada mediante el uso de una bomba peristáltica Masterflex L/S modelo 7557-12 y una manguera de silicón Masterflex L/S 14, a una velocidad de flujo de 4.1 mL/h, tomando cada determinado tiempo muestras de salida de la columna. La concentración de distintos iones metálicos (Zn^{2+} y Cd^{2+}) fue determinada mediante un espectrómetro de absorción atómica varían SpectraAA 220.
Con los datos obtenidos se obtuvieron curvas de avance al graficar la concentración adimensional C_t/C_0, donde se relacionó la concentración a la salida C_t a un tiempo t y la concentración inicial C_0, en función del tiempo de operación. Se utilizó la integración numérica para calcular la capacidad de adsorción, q, en el punto de ruptura del lecho (cuando $C_t = 0.5C_0$) y en el punto de saturación (cuando $C_t = 0.71C_0$), por medio de la ecuación mostrada a continuación, donde Q es la velocidad de flujo y $m_{adsorbente}$ es la masa del composito de quitosana magnetita.

$$q = \frac{QC_0}{m_{adsorbente}}\left[\int_0^t \left(1 - \frac{C_t}{C_0}\right) dt\right]$$

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Caracterización del composito quitosana-magnetita

El composito contenía el 10.1 % de ceniza, y la quitosana pura contenía el 1.3 % de ceniza, de manera que se determinó que el contenido de magnetita en el composito fue del 8.8 % y, por lo tanto, el contenido de quitosana en el composito fue del 90.2 %.
El diámetro promedio obtenido de la medición de las perlas de quitosana-magnetita fue de 1.16 ± 0.09 mm.
Las perlas de quitosana-magnetita fueron casi esféricas (Fig. 1, incisos **(A)** y **(B)**). En la micrografía de SEM (Fig. 1, incisos **(C)** y **(D)**) se observa una superficie irregular con poros, y se muestran aglomerados de magnetita.

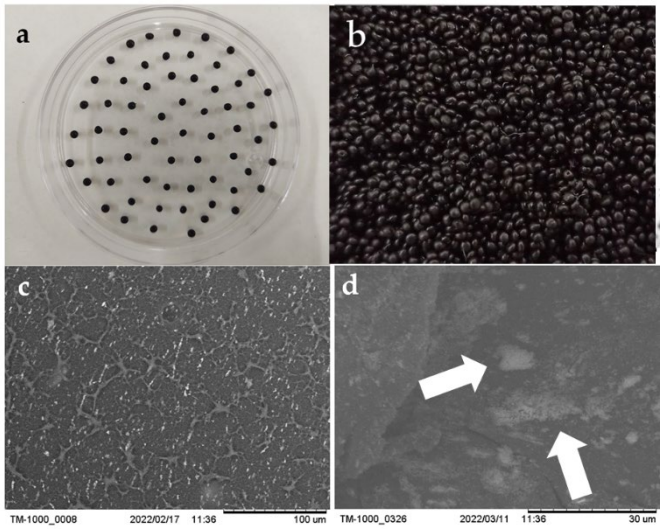


Fig. 1. Imágenes del composito de quitosana-magnetita obtenidas con **(A)** y **(B)** una cámara digital, y **(C)** y **(D)** con un microscopio electrónico de barrido (SEM), en el cual los aglomerados de nanopartículas de magnetita son señalados.

Tratamiento de los residuos de laboratorio

En la Fig. 2 se muestra las curvas de avance del tratamiento de los residuos, que contenían Cd^{2+} y Zn^{2+}. El punto de ruptura para ambos Cd^{2+} y Zn^{2+} se asignó cuando la concentración del catión a la salida de la columna empacada fuera igual al 5 % de la concentración inicial, es decir, cuando C_t/C_0 = 0.05.
Se determinó que los residuos al inicio contenían 1160 mg/L de Cd^{2+} y 123.7 mg Zn^{2+}/L una vez que el pH de la muestra fue ajustada a pH 7.0. El punto de ruptura para el cadmio (Fig. 2) fue a las 146.16 horas, es decir, fueron purificados 605 mL de disolución antes de alcanzar el punto de ruptura (se removió el 95 % de los iones cadmio de los residuos), teniendo una capacidad de captación de Cd^{2+} en el punto de ruptura, q_b, de 37.04 mg Cd^{2+}/g de composito. Al final de la operación de la columna, la capacidad de captación del composito fue de 80.06 mg Cd^{2+}/g. Para la remoción de Zn^{2+}, se alcanzó el punto de ruptura a las 99.07 horas; un volumen de 410 mL de disolución fue purificada de Zn^{2+} previo al punto de ruptura, y se determinó que la capacidad q_b fue de 2.64 mg Zn^{2+}/g de composito, y la capacidad al final de la operación de adsorción fue de 5.45 mg Zn^{2+}/g.

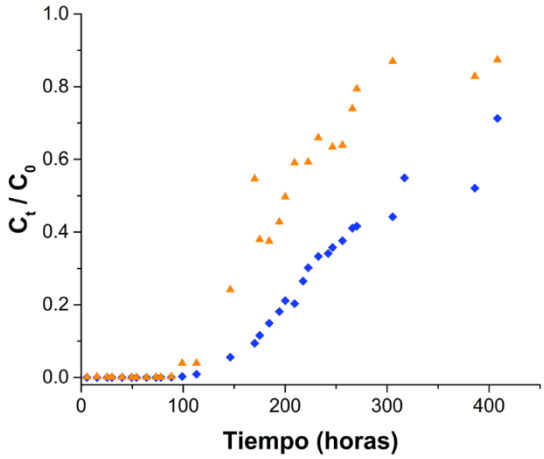


Fig. 2. Curva de avance para la remoción de Cd^{2+} (◆) y Zn^{2+} (▲) en una columna empacada con perlas de quitosana-magnetita. La columna fue alimentada a una velocidad de flujo de 4.14 mL/h de residuos de laboratorio que contenían Cd^{2+} y Zn^{2+} ajustados a pH 7.0.

CONCLUSIONES

Se obtuvo un composito de quitosana-magnetita en forma de perlas con un diámetro promedio de 1.16 ± 0.09 mm. El composito contenía 8.8 % de magnetita y 90.2 % de quitosana.
La remoción de cationes de residuos acuosos de laboratorio utilizando perlas de quitosana-magnetita como material adsorbente fue posible al realizar el proceso de adsorción en una columna de lecho fijo operada de manera continua. Se obtuvo un efecto de purificación, considerando este efecto de purificación como la remoción del 95% o más de los iones metálicos presentes, durante 99.07 y 146.16 horas, respectivamente para Zn^{2+} y Cd^{2+}, obteniendo capacidades de adsorción en este punto de 2.64 mg Zn^{2+}/g y 37.04 mg Cd^{2+}/g. Al finalizar la operación, se obtuvieron capacidades de adsorción de 5.45 mg Zn^{2+}/g y 80.06 mg Cd^{2+}/g.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anjum, M., Miandad, R., Waqas, M., Gehany, F., & Barakat, M. A. (2019). Remediation of wastewater using various nano-materials. In *Arabian Journal of Chemistry* (Vol. 12, Issue 8, pp. 4897–4919). Elsevier B.V. https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2016.10.004.
2. Brion-Roby, R., Gagnon, J., Deschênes, J., & Chabot, B. (2018). Investigation of fixed bed adsorption column operation parameters using a chitosan material for treatment of arsenate contaminated water. *Journal of Environmental Chemical Engineering* (Vol. 6, Issue 1, pp. 505–511). https://doi.org/10.1016/j.jece.2017.12.032.
3. Dhoble, R. M., Maddigapu, P. R., Rayalu, S. S., Bhole, A. G., Dhoble, A. S., & Dhoble, S. R. (2017). Removal of arsenic(III) from water by magnetic binary oxide particles (MBOP): Experimental studies on fixed bed column. *Journal of Hazardous Materials* (Vol. 322, pp. 469–478). https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2016.09.075.
4. Hasfalina, C. M., Maryam, R. Z., Luqman, C. A., & Rashid, M. (2012). Adsorption of Copper (II) From Aqueous Medium In Fixed-Bed Column By Kenaf Fibres. *APCBEE Procedia* (Vol. 3, pp. 255–263). https://doi.org/10.1016/j.apcbee.2012.06.079.
5. Kapur, M., & Mondal, M. K. (2015). Design and model parameters estimation for fixed–bed column adsorption of Cu(II) and Ni(II) ions using magnetized saw dust. *Desalination and Water Treatment* (Vol. 57, Issue 26, pp. 12192–12203). https://doi.org/10.1080/19443994.2015.1049961.
6. Verduzco Navarro, I. P., Mendizábal, E., Rivera Mayorga, J. A., Rentería-Urquiza, M., Gonzalez-Alvarez, A., & Rios-Donato, N. (2022). Arsenate Removal from Aqueous Media

Using Chitosan-Magnetite Hydrogel by Batch and Fixed-Bed Columns. *Gels*, (Vol. 8, Issue 3, pp. 186). https://doi.org/https://doi.org/10.3390/gels8030186.

7. Wan Ngah, W. S., Teong, L. C., & Hanafiah, M. A. K. M. (2011). Adsorption of dyes and heavy metal ions by chitosan composites: A review. In *Carbohydrate Polymers* (Vol. 83, Issue 4, pp. 1446–1456). https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2010.11.004.
8. Zhou, L., Xu, J., Liang, X., & Liu, Z. (2010). Adsorption of platinum(IV) and palladium(II) from aqueous solution by magnetic cross-linking chitosan nanoparticles modified with ethylenediamine. *Journal of Hazardous Materials*, *182*(1–3), 518–524. https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2010.06.062.

CISQM-QAMB-PO06

Determinación de compuestos orgánicos en $PM_{2.5}$ de la Zona Metropolitana del Valle de Toluca

Montes Gorgua Yatziry[1], Valle Hernández Brenda Liz[1], Mugica Álvarez Violeta[1], Millán Vázquez Fernando[1], Neria Hernández Alma Angélica[2]
[1]Universidad Autónoma Metropolitana unidad Azcapotzalco.
[2]Facultad de Química. Universidad Autónoma del Estado de México.
al2212800034@azc.uam.mx.

RESUMEN

Las $PM_{2.5}$ son partículas atmosféricas con diámetro ≤2.5 micrómetros, en ellas se encuentran los HAPs que son compuestos conformados por varios anillos bencénicos unidos que son generados principalmente por fuentes antropogénicas durante la combustión incompleta de hidrocarburos, a temperaturas relativamente elevadas con insuficiencia de oxígeno. En el ambiente suelen ser absorbidos por partículas en suspensión, dependiendo de las condiciones atmosféricas incluyendo la temperatura y humedad. Asimismo, al introducirse al organismo, puede dañar la salud ya que algunos de ellos tienen efectos cancerígenos y mutagénicos.
De acuerdo con la red automática de monitoreo atmosférico en los últimos años las concentraciones de $PM_{2.5}$ superaron las normas de calidad del aire aproximadamente un 65 % del monitoreo anual, catalogándose entre las ciudades con mayor contaminación $PM_{2.5}$ en la República Mexicana. Por ello, el objetivo de este trabajo es determinar las concentraciones de $PM_{2.5}$ y HAPs presentes en la ZMVT en dos sitios, así como estimar el potencial cancerígeno y mutagénico asi como la dosis de exposición de la población en dichos sitios.
La concentración de $PM_{2.5}$ en SMA fue un promedio de 17.56 $\mu g/m^3$ mientras que para SCH fue mayor con 22.02 $\mu g/m^3$ esto debido a que el sitio se encuentra cercano a una zona industrial y terrenos agrícolas. De los HAPs que se encontraron, los 7 HAPs cancerígenos reportados por la IARC representaron el 65.51 % en SMA y 74.64 % en SCH, mientras que el potencial cancerígeno y mutagénico estimado superó al valor de referencia con respecto al Benzo[a]Pireno y la población que presento mayor exposición a los HAPs es la población infantil debido a las actividades cotidianas y la etapa en desarrollo en la que se encuentran.

INTRODUCCIÓN

Las $PM_{2.5}$ son partículas atmosféricas con diámetro ≤2.5 micrómetros, pueden contener hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPs), que son compuestos formados por varios anillos bencénicos, estos son generados principalmente por fuentes antropogénicas en procesos de combustión incompleta por insuficiencia de oxígeno a temperaturas de 300 a 500 °C (Zhang & Tao, 2009). Dependiendo de las condiciones atmosféricas como humedad y temperaturas los HAPs suelen ser absorbidos por las $PM_{2.5}$ e introducirse al organismo y puede traer como consecuencias efectos cancerígenos y mutagénicos (Armstrong et al., 2004).
La Red Automática de Monitoreo Atmosférico (RAMA) de la Zona Metropolitana del Valle de Toluca (ZMVT) ha reportado un incremento considerable en la contaminación atmosférica en las últimas décadas. En 2019 el inventario de emisiones estimó que anualmente se generan 454,995.84 toneladas de $PM_{2.5}$ (RAMA- ZMVT., 2022) siendo aproximadamente un 25% mayor su contaminación comparada con CDMX en 2018 (SEMARNAT, 2018). Por ello, el objetivo del presente trabajo fue determinar las concentraciones de PM2.5 y HAPs presentes en dos sitios de la ZMVT, así como estimar el potencial cancerígeno e identificar sus principales fuentes de emisión.

MATERIALES Y MÉTODOS

Muestreo de las $PM_{2.5}$

El muestreo de $PM_{2.5}$, se realizó con muestreadores de alto volumen (Hi-vol), utilizando filtros de cuarzo, en dos sitios de la ZMVT cercanos a la RAMA, dichos sitios son: San Cristóbal Huichochitlán (SCH), con coordenadas 19.335, -99.631 y San Mateo Atenco (SMA) 19.28, -99.54 (Fig. 1). La determinación de las concentraciones de $PM_{2.5}$ se realizó durante junio a diciembre del año 2022, cada seis días (SEMARNAT, 1993).

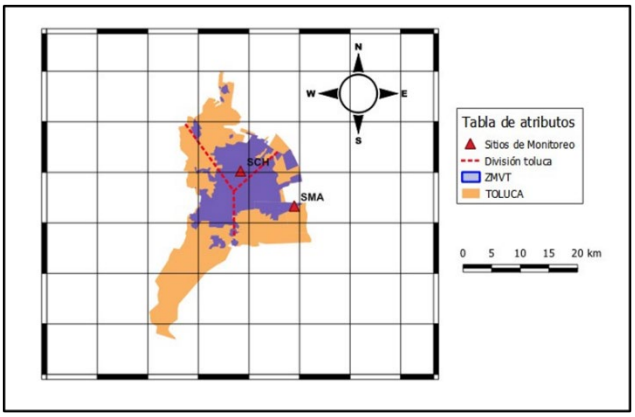


Fig. 1. Ubicación de los sitios de muestreo en la ZMVT (Realizado con información de CONABIO).

De acuerdo con el gobierno del estado de México, la ZMVT en el 2020 contaba con una población de 2,353,924 habitantes, llegando a ser considerada como la quinta metrópoli con mayor población a nivel nacional, de los cuales el 11 % habita en SCH y el 4 % en SMA (Gobierno de México, 2022). El inventario de emisión estima que anualmente se generan 454995.84 toneladas de $PM_{2.5}$ a la atmósfera, de las cuales el 64.3 % corresponden a las fuentes móviles, el 9.6 % a las fuentes de área (comercio y servicios), el 17.3 % a la vegetación y suelos y el 7.8 % a las fuentes puntuales (SEMARNAT., 2004).
En San Mateo Atenco la actividad económica se encuentra enfocada enfocado en comercio al por menor, abarcando el 58.6 %, lo prosigue la industria manufacturara con el 10.8 % , el 8.2 % corresponde por alojamiento temporal y servicio de preparación de alimentos y comercio al por mayor abarca el 4.2 % (locales y establecimientos urbanos), dentro de esta localidad el 29.5 % de la población se traslada en vehículos particulares, el 47.7 % en transporte público y el resto usa otros medíos de transporte como bicicleta, se trasladan a pie, etc.(Gobierno de México, 2022). Mientras que para San Cristóbal Huichochitlán el comercio al por menor abarca un 70 %, el comercio al por mayor cubre un 12 % de la zona y el 19.8 % se encuentra en el sector industrial (Ayuntamiento de Toluca 2022), el 56.9 % de la población utiliza el transporte público, el 35 % cuenta con autos particulares y el resto utiliza otro medio de trasporte (INEGI, 2021).

Determinación de los HAPs

Se extrajeron los compuestos orgánicos de las $PM_{2.5}$, mediante una extracción asistida por ultrasonido (SKYMEN JP-080S) a 60 °C, con un dispositivo de enfriamiento acoplado, como se establece en la metodología de Valle-Hernández y colaboradores (Valle-Hernández et al., 2010), la extracción se realizó por 2 periodos de 30 min cada uno. El extracto se redujo a un volumen de 1 mL en un rotavapor (BÜCHI, 461 Water Bath) a 30 °C. Los HAPs se analizaron por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (Agilent Technologies) por impacto electrónico, haciendo uso de una columna HP-50+ (Agilent Technologies) con una longitud de 30 m, diámetro de 0.250 mm y un espesor de 0.25 µm. El gas de acarreo utilizado fue Helio ultrapuro (99.9 %), con un flujo de1.2 ml/min mientras que el volumen de inyección fue de 1 mL, usando splitless a una temperatura de 300 °C. En el espectrómetro de masas la temperatura de la línea de transferencia fue de 300°C del cuadrupolo fue de 150 °C y para la fuente de iones 230 °C, mientras que la rampa de temperatura

inicio a los 40 °C durante 1 min, posteriormente fue incrementando 50 °C por min hasta 110 °C, sucesivo a una rampa de calentamiento de 5 °C por min hasta alcanzar los 303 °C y finalmente incremento 20 °C, hasta alcanzar una temperatura de 330 °C durante un tiempo aproximado de 13 min.

Estimación del potencial cancerígeno y mutagénico de los HAPs

El potencial cancerígeno y mutagénico de los HAPs, se determinó con los factores de equivalencia tóxica establecido por Dat & Chang, 2017 para el potencial cancerigeno y Nisbet y Lagoy en el potencial mutagénicoconsiderando la ecuación 1.

$$\boldsymbol{BAP_{eq}} = \sum \boldsymbol{C_{HAPs}} * \boldsymbol{TEF} \text{ ó } \boldsymbol{MEF} \quad (1)$$

En la ecuación 1 la toxicidad de los HAPs esta reprentada por BAP_{eq}, donde la sumatoria de la concentración de cada HAP (C_{HAPs}) es multiplicado por el factor de equivalencia tóxica cancerígena (TEF) o mutagenicidad (MEF) estos factores se obtienen de la literatura (Nisbet & LaGoy, 1992).
Una vez determinada el potencial cancerígeno de las sustancias químicas, es necesario evaluar la dosis que genera los efectos carcinógenos y esta dependerá de la ruta de exposición, en el caso de inhalación se tienen diferentes expresiones matemáticas tanto para contaminantes en fase solida como gaseosa sin embargo suele utilizarse para determinar la dosis de exposición por inhalación de partículas para diversos sectores de la población la ecuación 2 representa de dosis de exposición del decreto 9/2005 la comunidad de Madrid para el análisis de riesgos para la salud humana la cual es mencionada por la EPA en las directrices para la evaluación de riesgo (Lloyd & Denton 2005).

$$\boldsymbol{Dosis\ de\ exposición} = \frac{(\boldsymbol{C})(\boldsymbol{CP})(\boldsymbol{TI})(\boldsymbol{FR})(\boldsymbol{LE})(\boldsymbol{DE})(\boldsymbol{TA})}{(\boldsymbol{PC})(\boldsymbol{TL})} \quad (2)$$

Los conceptos y las unidades de la ecuación 2 se encuentran representados de la siguiente manera; CP es la Concentración de partículas en el aire en kg/m^3, TI representa la tasa de inhalación en m3/h (este dato se saca de la literatura de acuerdo con la ubicación a la que pertenezca la población, para considerar esta tasa de inhalación por individuo esta puede variar ya que suele ser afectada por genero, edad, peso, estado de salud y las actividades que el individuo realice, como ejercicio, sueño, alimentación etc), FR es la fracción respirable del del total de partículas (para PM_{10} y $PM_{2.5}$ se considera de 1), LE es la longitud de exposición y las unidades deben ser h/d, DE es la duración exposición en días, TA es considerada como Tasa de absorción (si se desconoce esta debe considerar de 1), PC es el peso corporal (se considera el peso medio de la población de estudio y esta tendrá que estar expresado en Kg) y TL que es la Típica vida media de la persona en días y se sugiere utilizar media de la población de estudio (ATSDR, 2016).

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

la concentración de $PM_{2.5}$ de julio a diciembre del 2022 para los sitios de san Cristóbal Huichochitlán y san mateo Atenco Fig. 2.

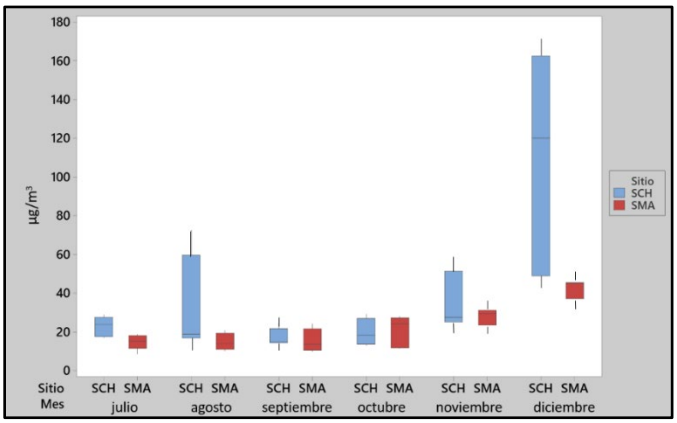


Fig. 2. Concentraciones promedio por mes de la concentración de $PM_{2.5}$ en SCH y SMA.

Las concentración de $PM_{2.5}$ es mayor para el sitio de San Cristóbal Huichochitlán, siendo aproximadamente el doble que en San Mateo Atenco en la mayoría de los días muestreados, cabe mencionar que SCH rebasa la norma el día 21 de agosto, se le asocia ya que durante este mes se realizó la feria patronal que dura aproximadamente dos semanas, teniendo una concentración de 71 µg/m^3 y 1 de noviembre con 51.41 µg/m^3, que a nivel nacional son las festividades de día de muertos, sin embargo durante el mes de diciembre se presentaran las concentraciones más altas de los 6 meses de muestreo el día 25 se encontraron 120.04 µg/m^3 mientras que para el día 31 se encontraron concentraciones de 162.36 µg/m^3 para el sitio de SCH diferencia de SMA lacual durante esos días de diciembre presentaron concentraciones alrededor de los 45.5 µg/m^3, por lo que se intuye que durante estos días se realizaron actividades como la quema de leña y carbón, el uso de fuegos pirotécnicos, asi como el uso de carros alegóricos que se consideran actividades que contribuyen a la emisión de $PM_{2.5}$.
Para los HAPs se analizaron los 17 HAPs mencionados por la EPA, encontrando 14 HAPs para SMA y SCH (tabla 1) cabe señalar que se hallaron los 7 HAPs cancerígenos reportados por la IARC, estos se encuentran resaltados en color rojo.

Tabla 1. Concentración (pg/m^3) promedio mensual de HAPs durante el periodo de julio a noviembre del 2022 para SMA y SCH.

HAPs	Mes	Julio		Agosto		Septiembre		Octubre		Noviembre		Diciembre	
	Sitio	SCH	SMA	SCH	SMA	SCH	SMA	SCH	SMA	SCH	SMA	SCH	SMA
Naftaleno	Naf	0.04 ± 0.06	0.05 ± 0.23	0.18 ± 0.20	0.07 ± 0.04	0.15 ± 0.14	0.11 ± 0.08	0.21 ± 0.16	0.14 ± 0.05	0.24 ± 0.15	0.14 ± 0.00	0.18 ± 0.02	0.27 ± 0.11
2-Metilnaftaleno	2-Mnaf	0.00 ± 0.01	0.00 ± 0.01	0.02 ± 0.12	0.06 ± 0.03	0.10 ± 0.08	0.09 ± 0.06	0.14 ± 0.09	0.11 ± 0.04	0.01 ± 0.08	0.11 ± 0.00	0.12 ± 0.03	0.12 ± 0.09
Acenaftileno	Actil	0.04 ± 0.02	0.02 ± 0.01	0.04 ± 0.07	0.03 ± 0.02	0.04 ± 0.01	0.03 ± 0.01	0.04 ± 0.01	0.07 ± 0.02	0.04 ± 0.09	0.08 ± 0.00	0.26 ± 0.55	0.16 ± 3.22
Acenafteno	Ace	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.01 ± 0.04	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.01	0.01 ± 0.01	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.04	0.01 ± 0.00	0.06 ± 0.10	0.05 ± 3.22
Fluoreno	Flu	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.01	0.02 ± 0.03	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.04	0.02 ± 0.00	0.07 ± 0.19	0.09 ± 0.25
Fenantreno	Fen	0.09 ± 0.02	0.06 ± 0.02	0.13 ± 0.20	0.10 ± 0.03	0.14 ± 0.07	0.11 ± 0.03	0.14 ± 0.03	0.13 ± 0.04	0.14 ± 0.23	0.14 ± 0.00	0.49 ± 0.44	0.27 ± 0.35
Antraceno	Ant	0.03 ± 0.01	0.04 ± 0.20	0.04 ± 0.05	0.03 ± 0.01	0.05 ± 0.02	0.05 ± 0.02	0.04 ± 0.01	0.03 ± 0.01	0.05 ± 0.05	0.03 ± 0.00	0.13 ± 0.14	0.07 ± 4.07
Fluoranteno	Flt	0.19 ± 0.04	0.10 ± 5.19	0.47 ± 0.31	0.12 ± 0.06	0.44 ± 0.58	0.13 ± 0.05	0.42 ± 0.12	0.21 ± 0.07	0.42 ± 0.38	0.22 ± 0.01	2.51 ± 2.13	0.82 ± 1.52
Pireno	Pir	0.22 ± 0.05	0.12 ± 0.02	0.58 ± 0.37	0.17 ± 0.07	0.54 ± 0.79	0.17 ± 0.07	0.51 ± 0.14	0.29 ± 0.10	0.51 ± 0.46	0.30 ± 0.01	27.99 ± 15.70	1.00 ± 0.83
Reteno	Ret	0.02 ± 0.02	0.00 ± 0.01	0.11 ± 0.04	0.03 ± 0.01	0.10 ± 0.02	0.02 ± 0.01	0.07 ± 0.03	0.04 ± 0.01	0.07 ± 0.04	0.04 ± 0.00	6.28 ± 3.12	0.27 ± 0.98
Benzo[a]antraceno	BaA	0.27 ± 0.24	0.12 ± 0.03	1.06 ± 0.82	0.16 ± 0.07	1.13 ± 0.73	0.14 ± 0.10	0.72 ± 0.85	0.26 ± 0.09	0.72 ± 0.39	0.27 ± 0.01	5.66 ± 1.20	1.70 ± 4.08
Criseno	Cris	0.51 ± 0.17	0.20 ± 0.08	1.09 ± 0.85	0.30 ± 0.16	1.63 ± 0.84	0.22 ± 0.25	1.09 ± 0.65	0.52 ± 0.21	0.42 ± 0.40	0.54 ± 0.01	1.24 ± 0.37	0.46 ± 0.64
Benzo[b]fluoranteno + Benzo[k]fluoranteno	BbF+BkF	1.02 ± 0.85	0.44 ± 0.20	2.50 ± 3.11	0.45 ± 0.37	2.51 ± 1.38	0.45 ± 0.14	2.50 ± 0.57	1.16 ± 0.48	2.50 ± 3.82	1.21 ± 0.03	8.02 ± 2.05	1.97 ± 3.45
Benzo[a]pireno	BaP	0.83 ± 0.43	0.25 ± 0.08	1.92 ± 1.63	0.36 ± 0.18	1.69 ± 1.62	0.32 ± 0.26	1.61 ± 0.57	0.63 ± 0.23	1.61 ± 2.10	0.66 ± 0.02	7.57 ± 0.63	1.03 ± 2.80
Indeno[1,2,3-cd]pireno	I123cdP	0.88 ± 0.64	0.50 ± 0.15	5.20 ± 10.51	0.52 ± 0.35	4.65 ± 9.08	1.02 ± 0.94	0.75 ± 3.96	1.10 ± 0.45	0.75 ± 13.11	1.14 ± 0.03	4.70 ± 2.55	6.96 ± 3.60
Dibenzo[a,h]antraceno	DBahA	0.14 ± 0.10	0.09 ± 0.02	0.63 ± 0.78	0.06 ± 0.03	0.28 ± 0.66	0.06 ± 0.04	0.20 ± 0.82	0.04 ± 0.01	0.20 ± 0.46	0.04 ± 0.00	0.30 ± 0.52	0.30 ± 0.62
Benzo[ghi]perileno	BghiP	1.06 ± 0.51	0.67 ± 0.18	1.93 ± 3.15	0.89 ± 0.42	1.94 ± 1.69	0.77 ± 0.29	2.00 ± 0.39	1.42 ± 0.52	2.01 ± 3.75	1.48 ± 0.03	9.23 ± 1.45	2.57 ± 8.71

De la tabla 1, se aprecian las concentraciones de HAPs de junio a diciembre en ambos sitios de la ZMVT, destaca el indeno[1,2,3-cd]pireno, de acuerdo con un estudio realizado por Ravindra y colaboradores este HAP junto con el benzo[a]Pireno, es un indicador de origen de la quema de leña en cocinas rudimentarias cuando se usan kerosene o carbón, asi como la combustión de gasolinas o diésel, mientras que BbF+BkF y el Benzo[ghi]perileno son indicadores debido a las emisiones por vehículos a diésel (Ravindra et al., 2008). Los compuestos que se encontraron con mayor concentración en la tabla 1 nos da una idea de las actividades cotidianas de la sociedad en esos sitios, debido a los HAPs determinados podemos vislumbrar que en estos sitios existes un gran uso de leña o carbón, además de que hay una alta circulación de autos en ambos sitios. Cabe destacar que las concentraciones fueron mayores en SCH a diferencia de SMA, esto puede deberse a que SCH cuenta con una mayor población y el uso de transporte tanto público como privado es mayor.

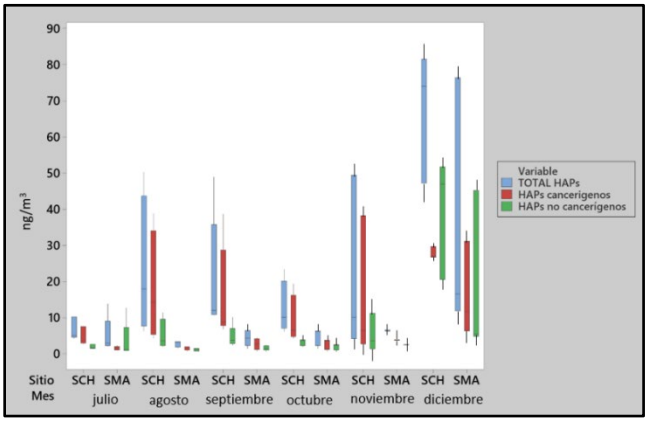


Fig. 3. HAPs totales, cancerígenos y no cancerigenitos de julio a diciembre del 2022 para SMA y SCH.

Los HAPs cancerígenos mostrados en la Fig. 3 representan 65.51 % en SMA y 74.64 % en SCH, siendo esto de interés, ya que los HAPs cancerígenos son los que se presentan en mayor concentración, esto genera polémica pues la población que habita en estos sitios es probable que se encuentre expuesta a sufrir daños a la salud, derivada de estos compuestos orgánico.
El potencial de carcinogenicidad se determinó con el TEF mencionado por Dat y Chang (Dat & Chang, 2017) y el potencial de mutagenicidad se determinó con el MET estimado por Nisbet y LaGoy (Nisbet & LaGoy, 1992).

Tabla 2. Potencial cancerígeno y mutagénico obtenido con la metodología de Nisbet y Lagoy.

HAPs	Potencial cancerígeno		Potencial mutagénico	
	SMA	SCH	SMA	SCH
(Naf)	0.00019	0.00010	-	-
(Actil)	5.21E-05	4.81E-05	-	-
(Fen)	0.00013	0.00014	-	-
(Ant)	0.00092	0.00045	-	-
(Flt)	0.00124	0.00051	-	-
(Pir)	0.00032	0.00065	-	-
(BaA)	0.045	0.088	0.037	0.072
(Cris)	0.005	0.013	0.009	0.022
(BbF+BkF)	0.15	0.26	-	-
(BaP)	0.94	1.90	0.94	1.90
(I123cdP)	0.35	0.47	1.09	1.46
(BghiP)	0.016	0.024	-	-
Total	1.51	2.77	2.24	3.75

Podemos observar, que, para SCH, el BaPeq supera la norma de Directiva 2004/107/CE del Parlamento Europeo considerando 1 ng/m^3 (DIRECTIVA UE, 2015), mientras que la EPA recomienda 0.5ng/m^3, por lo cual considerando al sitio SMA este se encuentra en los límites de dicha norma (NATICH ,1992).
Cabe señalar que la zona en donde se lleva a cabo el monitoreo de SCH es en una ubicación periurbana al norte de la ZMVT y es conocido por los pobladores de la zona, como una localidad en la cual, es común el uso de cocinas rudimentarias, en donde su principal fuente de combustión es la leña o el carbón, que comúnmente suelen ser a fogón abierto, siendo una de las actividades que

mayoritariamente propician la generación de $PM_{2.5}$ dentro de los hogares de los habitantes, trayendo como consecuencia la posible formación de HAPs, estas actividades son motivo de inquietud, pues de acuerdo con Ravindra y colaboradores el indeno[1,2,3-cd]pireno el benzo[a]pireno son un indicador de este tipo de actividades, atribuyéndolo a las fuentes de área, encontrando como máxima la concentración promedio en el mes de septiembre con 2065±1500 pg/m^3, como mínimo en el mes de octubre con 955±557 pg/m^3. Mientras que SMA a pesar de que se encuentra a la periferia de la ciudad del lado este, es probable que sus principales índices de contaminación se deban a las emisiones por vehículos, ya que el sitio se encuentra ente vías principales que son; Paseo Tollocan, que es una vialidad desde la Ciudad de México a Toluca, Av. Solidaridad las Torres que comunican el municipio de Zinacantepec hasta el municipio de Ocoyoacac. Av. Juárez que abarca desde los municipios que se encuentran al norte de la ZMVT al sur, Circuito Exterior Metropolitano - paralela a la Av. Juárez, conecta al bulevar Miguel Alemán con la Av. Tecnológico en Metepec y Calle 2 de abril, Vía directa con Metepec. En dichas vialidades es común ver transporte público como camiones de carga que trabajan con diésel, no obstante, se encuentra la zona industrial Lerma. Debido a las diversas actividades se realizó el análisis de la dosis de exposición a la que se encuentra la población en dichos sitios la Fig. 4 se muestra la dosis de exposición por día para la población de SCH y SMA.

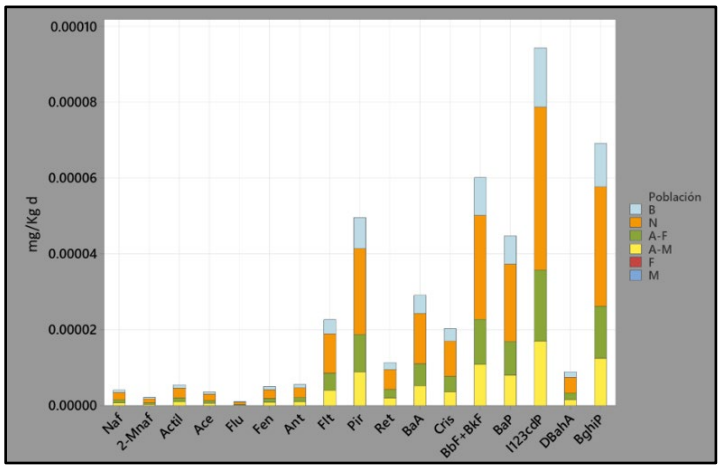


Fig. 4. Dosis de exposición para HAPs en SMA y SCH (B=bebés menores a un año, N=niños de 6 a 8 años, A-F=adolescentes femeninos entre los 12-18 años, A-m=adolescentes masculinos12-18 años, M=hombres adultos entre 35-45años, F=Mujeres adultas 35-45 años).

De la Fig. 4 se puede analizar que la población que se encuentra con mayor exposición a los HAPs es la población infantil dejando en segundo lugar a la población adolescente, esto es debido a que de acuerdo con la Agencia para Sustancias Tóxicas y Registro de Enfermedades en el 2016 en un estudio demuestran las actividades que realizan los infantes en las intemperies generan mayor tiempo de exposición a los contaminantes atmosféricos aunado a esto al igual que los adolescentes la tasa de inhalación es mayor durante estas etapas.

CONCLUSIONES

La concentración de $PM_{2.5}$ es mayor para el sitio de SCH a pesar de ello solo se rebaso la NOM-025-SSA1-202 en dos días muestreados en agosto con 71 µg/m^3 y 1 de noviembre con 51.41 µg/m^3, en tanto que SMA se mantuvo por debajo de la misma.
Se encontraron presentes 14 HAPs para SCH y SMA, de los 17 mencionados por la EPA, entre los cuales se hallaron los 7 HAPs cancerígenos reportados por la IARC. Entre I123cdP, BaP, BbF+BkF y BghiP; cabe destacar que durante el mes de agosto, septiembre y octubre se encuentran mayor concentración de HAPs en SCH, no obstante, en SMA durante el mes de septiembre se encontraron mayores concentraciones de HAPs, esto se cree, está relacionado con los eventos festivos realizados en estos meses y posiblemente sea consecuencia de la cantidad de $PM_{2.5}$ generadas por las celebraciones.

Los HAPs cancerígenos representan 65.51 % en SMA y 74.64 % en SCH, generando interés debido a las problemáticas de salud que pudiesen presentar los habitantes de las zonas en un futuro.
Se observó que SCH supera el valor límite de la Directiva 2004/107/CE del Parlamento Europeo, mientras que SMA se encuentra por debajo de esta, sin embargo, esta rebasa el valor límite marcado por la EPA los meses de septiembre, octubre y noviembre.
La población que presenta mayor vulnerabilidad a los HAPs es la población infantil esto debido a la exposición y actividades diarias que se pueden llevar acabo.
Se especula que las principales fuentes de contaminación son las fuentes móviles para SMA, ya que es un sitio que se encuentra cercano a diversas vías principales, las cuales son mayoritariamente concurridas por el transporte público y camiones de carga, mientras que SCH, es una localidad en la cual es frecuente el uso de leña y carbón, para cocinar los alimentos en el interior de los hogares.

REFERENCIAS

1. Armstrong, B., Hutchinson, E., Unwin, J., & Fletcher, T. (2004). Lung cancer risk after exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: a review and meta-analysis. Environmental health perspectives, p.112, pp. 970-978.
2. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). (2016). Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs) https://www.atsdr.cdc.gov/es/toxfaqs/es_tfacts69.html.
3. Lloyd, A. C., & Denton, J. E. (2005). Technical Support Document for Describing Available Cancer Potency Factors. Secretary for Environmental Protection, California Environmental Protection Agency.
4. Dat, N., & Chang, M. B. (2017). Science of the Total Environment Review on characteristics of PAHs in atmosphere , anthropogenic sources and control technologies. Science of the Total Environment, 609, 682–693. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.07.204.
5. RAMA-ZMVT Red Automática de Monitoreo Atmosférico de la de la Zona Metropolitana del Valle de Toluca (2022) Reporte mensual de calidad de aire. https://rama.edomex.gob.mx/2022, recuperado el 5/03/2023.
6. Nisbet, I. C. T., & LaGoy, P. K. (1992). Toxic equivalency factors (TEFs) for polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs). Regulatory Toxicology and Pharmacology, 16(3), 290–300. https://doi.org/10.1016/0273-2300(92)90009-X.
7. SEMARNAT (1993). NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-035-SEMARNAT-1993 que establece los métodos de medición para determinar la concentración de partículas suspendidas totales en el aire ambiente y el procedimiento para la calibración de los equipos de medición. Diario Oficial de la Federación, México. 6 de enero de 1997.
8. Valle-Hernández, B. L., Mugica-Álvarez, V., Salinas-Talavera, E., Amador-Muñoz, O., Murillo-Tovar, M. A., Villalobos-Pietrini, R., & De Vizcaya-Ruíz, A. (2010). Temporal variation of nitro-polycyclic aromatic hydrocarbons in PM10 and PM2.5 collected in Northern Mexico City. Science of the Total Environment, 408(22), 5429-5438.
9. Zhang & Tao, S. (2009). Global atmospheric emission inventory of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) for 2004. Atmospheric Environment, 43(4), 812–819. https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2008.10.050.

CISQM-QAMB-PO07

Modificación Superficial de Polietileno (PE) Reciclado Mediante Erosión por Plasma y Aminólisis Química Utilizando como Monómero EtDA para la Inserción de los Grupos Amino

Ricardo Gallardo Espinoza, Rosa Idalia Narro Cespedes*, María Cristina Ibarra Alonso, Adalí Oliva Castañeda Facio
Departamento de Polímeros, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Coahuila, Ing. J. Cárdenas Valdez s/n col. Republica Oriente C.P. 2528, Saltillo Coahuila México.
rinarro@uadec.edu.mx; ricardogallardo@uadec.edu.mx

RESUMEN

En este trabajo, se presenta la modificación superficial de PE, con etilendiamina (EtDA) para depositar grupos amino primarios, utilizando un reactor de plasma de radio frecuencia (RF) con una potencia de 50 W, a tiempos de erosión 0, 3 y 6 horas más monómero etilendiamina 30, 60 y 90 minutos. El objetivo fue modificar la superficie del material (PE) como soporte para realizar la inmovilización enzimática. Los resultados mostraron que las muestras tratadas a tiempos largos 60 y 90 minutos presentaron mayor disminución en el ángulo de contacto, indicando un cambio en la hidrofilicidad del material. En los análisis de FTIR se observaron a 90 minutos de modificación con monómero bandas correspondientes a vibraciones de flexión de NH_2, así como en microscopía electrónica de barrido (MEB), se observaron rugosidades intensamente marcadas que se le atribuyen a la degradación total del material y al depósito del grupo funcional EtDA. Los resultados anteriores confirmaron la correcta inserción de grupos amino sobre la superficie del PE a través del plasma de RF aplicado en el gas del monómero EtDA. Además, que a simple vista los cambios de las muestras modificadas mostraron características diferentes respecto a la muestra sin tratamiento (blanco).

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha dado conocer el desarrollo de biomateriales a partir de materiales sintéticos los cuales han sido conocidos como bioactivos y se distinguen por estimular procesos celulares. Recientes trabajos de investigacion han mostrado la importancia de realizar un correcto manejo de los residuos plásticos una vez utilizados, ya que estos al acumularse sin un adecuado tratamiento afectan a las plantas, animales y al ser humano este último tiene la posibilidad de remediar el daño causado (Calatrava Oramas, 2020).

En la actualidad se han desarrollado procesos que permiten reutilizar los residuos plásticos, estos han contribuido al cuidado del ambiente y a la generación de fuentes de empleo para la población, en los últimos años se ha optado por reciclar envases y vender los mismos a industrias que se encargan del desarrollo de estos procedimientos, que con el paso de los años se han ido mejorando y tecnificando para obtener mejores resultados (Flores-Rincón et al., 2021).

Con el desarrollo de este proyecto se priorizó el cuidado del ambiente aplicando un proceso de tratamiento a los envases de polietileno de alta densidad para volver a utilizarlos como nuevos productos con algún valor agregado creando un círculo continuo de recirculación del plástico en la cadena productiva. Este proceso contribuye en la utilización de plasma frío para modificar la superficie del polímero injertando grupos aminos primarios con la finalidad de crear una superficie con características óptimas para poder ser entrecruzada y así llevar acabo la inmovilización de una enzima, con el fin de degradar los compuestos fenoles presentes en las aguas residuales ya que en ellos es posible llevar a cabo una degradación rápida con estos tratamientos que además, cumplen con los requisitos de la química verde al ser procesos rápidos, eficaces, limpios poco costosos y sobre todo amigables con el medio ambiente.

ANTECEDENTES

Una de las técnicas más utilizadas para la modificación superficial de materiales en especial de los polímeros ha sido la técnica de aminólisis química o tratamiento convencional. Se ha encontrado en la literatura estudios que tratan de hacer más eficiente el método y buscan mejoras en la biocompatibilidad, así como tiempos de reacción más cortos y eficientes, incorporando metodologías más limpias. Un estudio realizado por (Gomathi *et al.*, 2017) modificaron policarbonato y polipropileno utilizando plasma N2, formando grupos funcionales amina, imina y nitritos orgánicos mejorando la biocompatibilidad del polipropileno. Encontrando que al generar radicales libres con plasma de gases, sobre estos polímeros se pueden entrecruzar o generar insaturaciones en las cadenas superficiales del polímero.
por otra parte (Sanchis *et al.*, 20016) realizarón la modificación de poliuretano con plasma de O_2 formando grupos oxigenados -C-O-C- y -C=O en la superficie, donde obtuvieron mejora en la humectabilidad, energía superficial y la rugosidad del polímero para una mayor adhesión en la manufactura de materiales aminados.
Sin duda la tecnología del plasma utilizando precursores para la modificación superficial de materiales, ha sido de gran importancia para el estudio sobre las propiedades morfológicas, químicas y físicas del material resultante (Ríos Restrepo et al., 2022).
Ahora bien, en un estudio realizado por (Médard *et al.*, 2017) donde trabajaron en la modificación de películas de polietileno de alta densidad, HDPE, con plasma de CO_2 con el objetivo de maximizar la densidad de grupos -COOH, en la superficie, optimizaron los parámetros de operación (potencia, distancia al equipo y tiempo). Esta investigación demuestra la importancia de las especies reactivas en el plasma para generación de grupos funcionales específicos en la superficie del polímero.
En el campo de los biomateriales, (Kim *et al.*, 2019) modificaron poli(tereftalato de etileno), PET, con plasma de O2 produciendo grupos peróxido que actuaron como indicadores de la polimerización de injerto de ácido acrílico en la superficie de PET, para la inmovilización de insulina y heparina para la compatibilidad sanguínea demostrando que los grupos funcionales generados en la modificación con plasma sirven de intermediarios en la formación de un copolímero tipo injerto que puede seguir funcionalizándose.

MATERIALES Y METODOLOGÍA

En esta experimentación se utilizaron 3 tipos diferentes de modificación superficial, en diferentes muestras de PE:

Erosión de las muestras de polietileno utilizando plasma de aire

Se colocaron las muestras de PE en un matraz de bola, bajo agitación constante, en un reactor de plasma con un generador de radiofrecuencia (RF) marca Advanced Energy modelo RFX600A, con una potencia máxima de trabajo de 50 W, a temperatura ambiente, una presión de 1.5 ± 0.3 mbar. Se utilizó gas de aire, sin la presencia de monómero realizando tratamientos de erosión durante 3 y 6 horas para determinar el tiempo en el cual se generó mayor área superficial para lograr un mejor recubrimiento con los grupos amino para posteriormente llevar a cabo el siguiente tratamiento las muestras tratadas con erosión se identificaron como erosión aire (Ero-aire).

Modificación superficial de las muestras erosionadas con el monómero EtDA

Después de realizar la erosión con aire a las muestras de PE, se llevaron a cabo los tratamientos para la obtención de grupos amino para ello se utilizó el monómero etilendiamina (EtDA $C_2H_8N_2$, marca Golden Bell Reactivos, grado USP). Se realizaron tratamientos de modificación superficial a tiempos de 30, 60 y 90 minutos para determinar los tiempos en los cuales se depositó una mayor cantidad de aminas sobre el PE, bajo una combinación de las condiciones de trabajo descritas anteriormente, referentes a las presiones. Los tiempos para realizar estos experimentos se determinaron a partir de los resultados obtenidos en el primer experimento erosión aire (Ero-aire). Este segundo tratamiento se identificó como Ero-EtDA. Finalmente se realizaron ciclos de lavado

con metanol (CH_3OH pureza de 99.5 %) y agua destilada (H_2O), ambos de marca Jalmek. Los ciclos de lavado se aplicaron en todos los experimentos con plasma y monómero.

Aminólisis química de las muestras de PE con EtDA

Se utilizaron películas de PE comercial de aproximadamente 0.2 g de peso, de 1 cm por 3 cm. Se sumergieron muestras individuales de PET en una solución al 40 % de la amina (EtDA) con 60 % metanol y se mantuvieron a temperatura de 50 °C en una parrilla; este proceso se realizó a 30, 45, 60 y 90 minutos. Este tratamiento ha sido reportado por (Irena *et al.*, 2009). Posteriormente se hicieron ciclos de lavado en ultrasonido 15 minutos con metanol y agua destilada, y se dejaron secar a temperatura ambiente. Las muestras bajo este tratamiento se identificaron como aminólisis-EtDA. Dicho tratamiento se realizó para comparar el efecto del plasma sobre la modificación superficial del PE, en versus el efecto del tratamiento convencional de aminólisis, ya que con ambos métodos se pueden realizar recubrimientos de NH_2. (Ver fig. 1). En la cual se muestra esquemáticamente la etapa 1 donde se llevaron a cabo los tres tratamientos de modificación superficial erosión, aminación y aminólisis química.

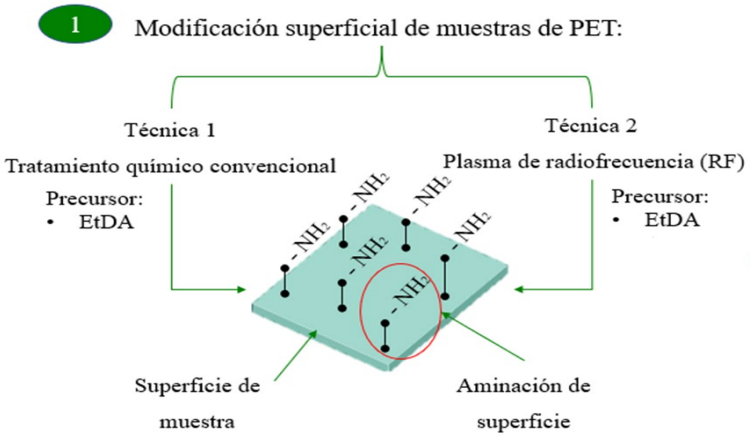


Fig. 1. Ejemplo de modificación superficial de muestras de PE erosionadas y tratadas con monómero por las dos técnicas de modificación.

RESULTADOS Y DISCUSIONES

En la etapa de modificación se llevó a cabo el primer tratamiento el cual consistió en la erosión de las muestras de PE, empleando gas de aire en agitación constante de las muestras en tratamiento. En la tabla 1 se muestran los resultados obtenidos de las muestras corridas a tiempos largos 60 y 90 minutos. Estos presentaron mayor disminución en el ángulo de contacto, indicando un cambio de hidrofilicidad del material (Ver Fig. 2). A si mismo a 90 minutos en los espectros de FTIR se observaron bandas correspondientes a vibraciones de flexión de NH_2, así como en la microscopia electrónica de barrido MEB, se pudieron observar irregularidades en la superficie correspondientes al depósito de este grupo funcional. Finalmente, las muestras con mayor densidad de NH_2, fueron las modificadas a 90 minutos. Los resultados anteriores confirmaron la correcta inserción de grupos amino sobre la superficie del PET a través del plasma de RF aplicado en el gas del monómero EtDA. Esto se puede atribuir a la previa erosión realizada a las muestras antes de ser aminadas con el monómero. Cabe mencionar que en las dos técnicas de aminación: plasma y aminólisis hubo cambios visuales muy notorios, por ejemplo; cambio de color y cambio en la textura de las muestras para ello se tomó como referencia el trabajo de (Ma *et al.*, 2021) quienes modificaron fibras de polietileno de tereftalato con grupos amino -NH_2 obtenidos de EtDA, para unir nanotubos de carbono de paredes múltiples a través de fuerzas de atracción electrostática que se dan entre la carga positiva de las aminas y la carga negativa del grupo carboxilo (-COOH) de los nanotubos. Estos autores atribuyeron pequeñas aglomeraciones de color blanco sobre la superficie del PET al depósito del

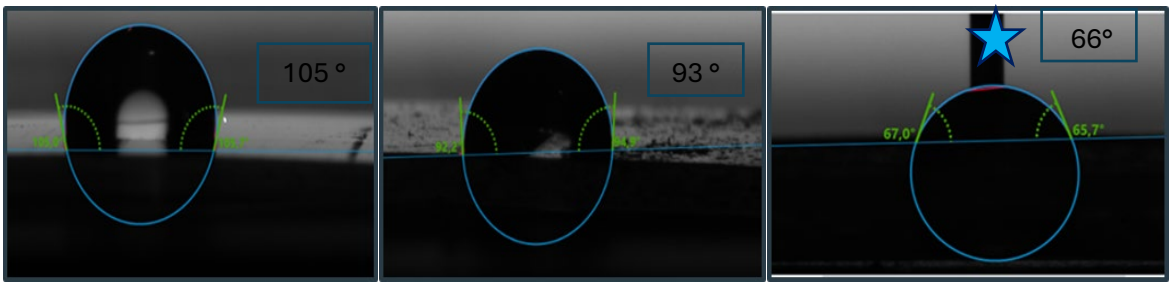
grupo amino, por lo que el al comparar con las muestras obtenidas en este trabajo, se comprobó a simple vista la aminación.

Tabla 1. Ángulos de contacto resultado de la erosión por aire.

Tratamiento (horas)	Valor de AC
0	105°
3	93°
6	66°
Promedio	88°

Tabla 2. Ángulos de contacto de las muestras aminadas con EtDA.

Tratamiento	Valor de AC
0 horas erosión – 30 minutos EtDA	95°
0 horas erosión – 60 minutos EtDA	81°
0 horas erosión – 90 minutos EtDA	76°
Promedio	84°



0 horas erosión 3 horas erosión 6 horas erosión

Fig. 2. Ángulos de contacto después de la erosión de las muestras a tiempos de 0, 3 y 6 horas.

CONCLUSIONES

Se realizó un estudio donde se probaron diferentes técnicas para la inserción de grupos amino en láminas de PE, donde se buscaron las mejores condiciones de reacción para llevar a cabo la aminación, se mostró que la funcionalización por plasma es la mejor técnica que mostro mayor efectividad en comparación con la funcionalización por aminólisis ya que los tiempos de tratamiento a 3 y 6 horas resultaron óptimos generando mayor área superficial. Posterior a la erosión se depositó el monómero EtDA para la inserción de los grupos amino trabajando a diferentes tiempos de reacción presentando el mejor tiempo a 90 minutos. Para la verificación de los grupos amino en el PE se realizó la tinción colorimétrica para poder observar visualmente en que tiempos había mayor cantidad de amina sobre las muestras. Dicho todo lo anterior se puede deducir que la tecnología del plasma sobre la modificación superficial de polímeros es una opción viable ya que genera mayor área superficial para lograr obtener más grupos amino y gracias a que el material no es biodegradable no contamina con la emisión de otros compuestos, debido a que se modifica superficialmente para ser unido con la amina y el entrecruzante y de esta manera anclar químicamente a la enzima sobre él soporte , además, que el plasma se considera una tecnología que contribuye con el cuidado del medio ambiente.

REFERENCIAS

1. Calatrava Oramas, L. A. (2020). Materiales restauradores bioactivos. Pertinencia y desafíos. Acta odontológica venezolana, 58(1), 9-10.

2. Flores-Rincón, M. C., Julio-Llain, A. K., Hoyos-Patiño, J. F., & Velásquez-Carrascal, B. L. (2021). Reciclaje como alternativa para el diseño sostenible Recycling as a sustainable design alternative. Formación Estratégica, 3(02), Article 02.
3. Gomathi, N., Rajasekar, R., Babu, R. R., Mishra, D., & Neogi, S. (2012). Development of bio/blood compatible polypropylene through low pressure nitrogen plasma surface modification. Materials Science and Engineering: C, 32(7), 1767-1778. https://doi.org/10.1016/j.msec.2012.04.034.
4. Irena, G., Jolanta, B., & Karolina, Z. (2009). Chemical modification of poly(ethylene terephthalate) and immobilization of the selected enzymes on the modified film. Applied Surface Science, 255(19), 8293-8298. https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2009.05.126.
5. Kim, Y. J., Kang, I.-K., Huh, M. W., & Yoon, S.-C. (2000). Surface characterization and in vitro blood compatibility of poly(ethylene terephthalate) immobilized with insulin and/or heparin using plasma glow discharge. Biomaterials, 21(2), 121-130. https://doi.org/10.1016/S0142-9612(99)00137-4.
6. Ma, J., Fan, H., Li, Z., Jia, Y., Yadav, A. K., Dong, G., Wang, W., Dong, W., & Wang, S. (2021). Multi-walled carbon nanotubes/polyaniline on the ethylenediamine modified polyethylene terephthalate fibers for a flexible room temperature ammonia gas sensor with high responses. Sensors and Actuators B: Chemical, 334, 129677. https://doi.org/10.1016/j.snb.2021.129677.
7. Médard, N., Soutif, J.-C., & Poncin-Epaillard, F. (2002). Characterization of CO2 plasma-treated polyethylene surface bearing carboxylic groups. Surface and Coatings Technology, 160(2), 197-205. https://doi.org/10.1016/S0257-8972(02)00407-3.
8. Ríos Restrepo, M. F., Loaiza Castaño, L. F., & Pelaez Vargas, A. (2022). Tratamiento superficial de biomateriales dentales con plasma de oxígeno—Revisión. https://repository.ucc.edu.co/handle/20.500.12494/45180.
9. Sanchis, M. R., Calvo, O., Fenollar, O., Garcia, D., & Balart, R. (2007). Surface modification of a polyurethane film by low pressure glow discharge oxygen plasma treatment. Journal of Applied Polymer Science, 105(3), 1077-1085. https://doi.org/10.1002/app.26250.

CISQM-QAMB-PO08

Niveles y variación de metales en partículas respirables $PM_{2.5}$ de dos sitios de la Ciudad de México

Fernando Millán Vázquez, Claudia Adriana Martínez Reyes, Brenda Liz Valle Hernández, Yatziry Montes Gorgua, Veronica Laksmi Villareal Sánchez, Axel Aguiñaga Plata*
Universidad Autónoma Metropolitana-Azcapotzalco, Laboratorio de química atmosférica, edificio W-201, Av. San Pablo #180, Col. Reynosa Tamaulipas CP: 02200, Ciudad de México.
fernandomillan117@gmail.com

RESUMEN

Debido a la importancia de las partículas $PM_{2.5}$ por su asociación a problemas respiratorios con la población, la Organización Mundial de la Salud (OMS) resalta la importancia de determinar las concentraciones de diferentes metales como: Cr, V, Fe y Pb que se encuentran con las partículas, emitidas por distintas y numerosas fuentes. Por ello, se seleccionaron dos sitios para el muestreo de $PM_{2.5}$ utilizando filtros de cuarzo; el primero, se encuentra al norte de la Ciudad de México (CDMX) en la Universidad Autónoma Metropolitana-Azcapotzalco (UAM) y el segundo en la Merced (MER) donde se determinaron las concentraciones de algunos metales (Sb, Cd, Cr, Pb, Mn, Se, Ti, V, Cu, Fe, Mg y Zn), mediante el método IO-3.1 de la EPA durante el año 2022 a lo largo de tres temporadas: Fría seca (FS), Caliente seca (CS) y Lluvia (LL).
Las concentraciones más elevadas para la mayor parte de los metales fueron en el sitio UAM, en la temporada FS entre los metales de Fe, Mg, Zn y Cu; una tendencia similar se siguió para el sitio MER en la temporada FS; teniendo en menor concentración la temporada de lluvia en ambos sitios. Adicionalmente se realizó un análisis estadístico, en el que se demostró que existen diferencias significativas para las mismas temporadas en diferentes sitios, principalmente el Cu demostró tener diferencias significativas todo el año, para la temporada FS se tuvieron diferencias para 6 metales, la temporada CS tuvo diferencias para 9 metales y LL solo 2 metales.

INTRODUCCIÓN

La OMS clasifica la contaminación atmosférica como una afectación a la salud humana, ya que se ha encontrado una fuerte relación con infecciones respiratorias, entre las que destacan el cáncer de pulmón y padecimientos cardiovasculares cuando aumenta la concentración de contaminantes que alteran la composición de la atmósfera. En dicha contaminación, se encuentran las partículas $PM_{2.5}$ consideradas como contaminante criterio, llamadas así por tener un diámetro aerodinámico menor o igual a 2.5 micrómetros y se originan por la emisión proveniente de distintas fuentes naturales y antropogénicas (OMS, 2014).
Las elevadas concentraciones de $PM_{2.5}$ no solo afectan la visibilidad, lo más importante se destaca en el contenido de elementos tóxicos como es el caso de los metales (Shah et al., 2006). Los metales pesados son peligrosos y entre algunas de sus características podemos encontrar: elevada toxicidad, persistencia, bioacumulación y biotransformación; algunas de estas características permiten que los metales permanezcan más tiempo en los ecosistemas (Dunia, 2017). Los efectos sobre la salud debidos al aumento en la concentración de elementos metálicos como Pb, Cd, Cr, Ni y Sb han sido relacionados con diversas enfermedades, entre ellas el cáncer (IARC, 2023).
Dentro de las fuentes que emiten metales se encuentran los incendios forestales, la resuspensión del suelo, industrias y vehículos. Algunos de ellos son: Ca, Cr, Fe, Ti, Zn, Cd, y Sb, aunque también metales como el Pb, Cu, Ba, se han encontrado en emisiones de vehículos que utilizan gasolina; asimismo, el desgaste de las llantas con el pavimento ocasiona que la resuspensión del suelo los lleve a la atmósfera (Doria & Fagundo, 2017). En las grandes ciudades se ha estudiado la presencia de estos contaminantes ocasionado por el aumento de vehículos, no solo debido a la combustión incompleta generada en los motores, sino también por los embotellamientos en las vías principales.

Otras fuentes son las industrias, las emisiones de fuentes dispersas o de "área" que se generan principalmente en los hogares, restaurantes, talleres pequeños y la quema de basura que se genera alrededor de la ciudad (Pandey, 2013).
Entre los metales que se han encontrado en diversos estudios se destacan algunos como el Pb, que tiene la facilidad de acumularse en los tejidos del cuerpo y su exposición puede ocasionar daños a riñones e hígado, daño gastrointestinal y óseo; siendo los niños la población más vulnerable; el Cd se ha estudiado principalmente en los pulmones, lugar donde se acumula en mayor proporción, siendo la intestinal la segunda fracción más importante por lo que ocasiona agravamiento de enfermedades respiratorias, puede conducir a cáncer de pulmón y próstata y daños renales; de igual forma, el As ambos puede provocar cáncer de pulmón. El Cu es importante y necesario para el ser humano, sin embargo, la exposición a este contaminante deriva en irritación de nariz, boca y ojos, mientras que el Zn y Ni al ser inhalados causan daños respiratorios (Sedema, 2020).
En este estudio se determinaron 12 metales, con el propósito de conocer la concentración y variación de cada metal durante el año 2022 en la Ciudad de México, con el fin de alimentar una base de datos para futuras investigaciones, contribuyendo a conocer la influencia del transporte y la contaminación por emisión de metales en procesos de combustión y otros procesos.

METODOLOGÍA

Sitios de muestreo

Para determinar la concentración y fracción metálica en $PM_{2.5}$, se seleccionaros dos sitios de muestreo en la CDMX desde Diciembre de 2021 a Diciembre de 2022, con base a lo establecido por la norma de referencia NOM-035-SEMARNAT-1993, que establece una frecuencia de un muestreo cada 6 días durante 24 ± 1 hr. El primer sitio está ubicado en un edificio de la Universidad Autónoma Metropolitana Azcapotzalco (UAM) (19.503753, -99.185754); en este sitio se encuentran industrias y residencias. El segundo sitio se encuentra a una distancia de aproximadamente de 11 km lineales con respecto al sitio UAM, ubicado en una escuela secundaria (MER) (19.424642, -99.119568), en este sitio se realizan actividades residenciales y comerciales. En ambos sitios se colocaron dos equipos Hi Vol marca Tish Environmental con cabezales $PM_{2.5}$, donde se utilizaron filtros de cuarzo marca Whatman para colectar las partículas, los filtros fueron previamente calcinados y acondicionados 24 horas antes de su pesaje con el objetivo de disminuir errores en el peso, estos equipos trabajan a flujos de 1,130 L/min, y se encontraban a una altura aproximada de 15 metros sobre el nivel del suelo. La concentración de partículas se determinó con base a la norma de referencia NOM-035-SEMARNAT-1993 que utiliza el método gravimétrico y el flujo patrón de muestreo para obtener la concentración en µg/m³.

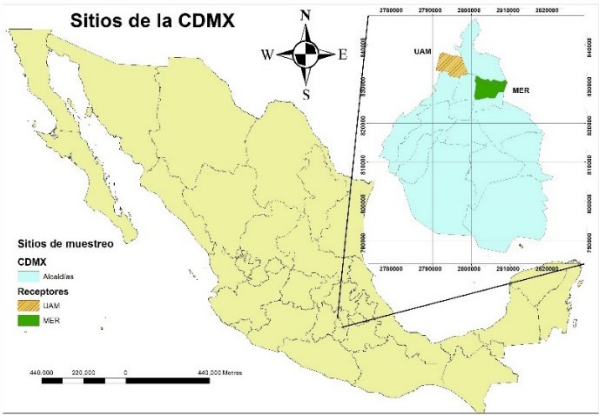


Fig. 1. Sitios de muestreo en la CDMX.

Digestión de la muestra

Una vez obtenida la concentración de $PM_{2.5}$, cada filtro fue cortado en 9 partes, se tomó 1/9 con un área de 45 cm^2, se cortó en pedazos más pequeños y se colocó en un vaso de teflón donde fue sometido a una digestión ácida; la extracción se realizó con HNO_3 a 5.5 % y HCl a 16.75 % con base al método de referencia EPA IO-3.1, las muestras se llevaron hasta 170 °C durante 23 min en un horno MARS 6, la solución fue filtrada y aforada a 25 mL, para posteriormente refrigerar a una temperatura de -4°C.

Lectura en ICP-OES

En el espectroscopio de Emisión Atómica con Plasma de Acoplamiento Inductivo (ICP-OES), marca Thermo modelo ICAP 7000 en la Universidad Autónoma Metropolitana-Azcapotzalco, la muestra es nebulizada y medida en modo axial, utilizando las propiedades ópticas del equipo a diferentes longitudes de onda para cada metal disuelto en la muestra líquida.

Estadística descriptiva

El análisis estadístico para tratar los datos se realizó con el paquete Statistica, obteniendo promedios, medianas, moda y coeficientes de variación, se realizó un estudio de la población de datos, para lograr conocer la naturaleza no paramétrica y realizar pruebas de Mann Whitney U con el fin de comparar las medianas de los dos grupos independientes.

RESULTADOS

Concentraciones de $PM_{2.5}$

La concentración anual de $PM_{2.5}$ para el sitio UAM fue de 28 ± 11.1 µg/m³ lo que rebasa los límites anuales que menciona la NOM-025-SSA1-2021 (10 µg/m³), siendo la temporada FS (Noviembre a Febrero) la más elevada con un promedio de 34.2 ± 12 µg/m³. La temporada con menor concentración fue la de LL (Julio-Octubre) con una concentración promedio de 20.3 ± 6.4 µg/m³; la temporada CS mantuvo una concentración promedio de 29.8 ± 9.4 µg/m³. Se rebasaron los límites de la NOM-025-SSA1-2014 (41 µg/m³) en 8 días del año y los límites que propone la OMS (15 µg/m³) solo se cumplieron 5 días con respecto a los días muestreados.
La estación MER reportó una concentración anual de 20.7 ± 8.3 µg/m³ al igual que el sitio UAM; la temporada FS tuvo la concentración más elevada con un promedio de 25.62 ± 8.6 µg/m³; la temporada con menor concentración fue también la de LL con una concentración promedio de 17.54 ± 6.09 µg/m³, la temporada CS mantuvo una concentración de 18.3 ± 7.79 µg/m³. Se rebasaron los límites de la NOM-025-SSA1-2014 (41 µg/m³) en 2 días del año y los límites que propone la OMS (15 µg/m³) solo se observaron 20 días de los muestreos realizados.

Concentración de metales

El sitio UAM, donde se realizan actividades industriales y residenciales presentó concentraciones elevadas de metales como Mg, Fe, Zn y Cu, las temporadas con más altas concentraciones fueron la FS y CS, mostrando una disminución en la temporada LL; el aumento en la temporada CS y FS sugiere factores como la resuspensión de partículas, además que en la temporada FS la dispersión de los contaminantes se ve alterada por las condiciones meteorológicas asociadas a las masas de aire frio del sitio que no permiten la dispersión. En la temporada de lluvia se logra un lavado en las $PM_{2.5}$ que tiene como resultado la disminución de la concentración (Fig.s 2 y 3).
El Mg presentó una concentración anual de 376 ± 221 ng/m³, donde la temporada FS fue la más afectada, el Fe tuvo una concentración anual de 383 ± 161 ng/m³ y el Zn 131 ± 32 ng/m³. El Zn tuvo mayor afectación en la temporada CS; los metales con menor concentración fueron el Ti y Cu, que tuvieron una concentración anual de 36.5 ± 20.3 ng/m³ y 71.99 ± 14.5 ng/m³, respectivamente. En

ambos sitios en la temporada FS se presentó mayor concentración; el Pb, V y Mn tuvieron concentraciones promedio anuales de 2.6 ± 0.4, 8.1 ± 2.2 ng/m³ y 9.5 ± 4.3 ng/m³ respectivamente; el V y Mn tuvieron mayores niveles durante la temporada CS y el Pb mantuvo la mayor concentración en la temporada FS. Los metales como el Sb, Cd, Cr y se tuvieron concentraciones menores a 20 ng/m³, donde la temporada la temporada más afectada fue la FS; solamente el Cr tuvo mayor impacto en la temporada de LL.

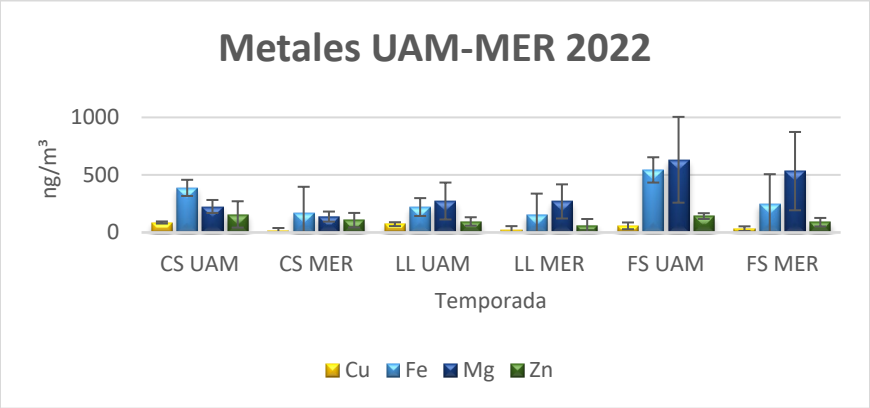


Fig. 2. Metales en mayor concentración $PM_{2.5}$.

El sitio MER, que se caracteriza por sus actividades residenciales y comerciales, tuvo las mayores concentraciones de los metales en mayor abundancia (Mg, Fe, Zn y Cu) en la temporada FS, con excepción del Zn, que presentó niveles más altos en la temporada CS, estos metales tuvieron concentraciones promedio de 313 ± 201 ng/m³, 188 ± 50.1 ng/m³, 85.4 ± 23.2 ng/m³ y 22.4 ± 9.1 ng/m³ respectivamente, mientras las concentraciones (menor a 20 ng/m³) más bajas fueron para metales como V, Sb, Cr,

Para el Pb, Mn, Se, Cd y Ti, la temporada más afectada fue la FS, en comparación con el Sb y Pb que tuvieron mayores concentraciones en la temporada CS; el único metal que se encontró con el doble de concentraciones durante todo el año con respecto al sitio UAM fue el Pb, lo que sugiere una fuente adicional cercana al sitio, este metal es el único que cuenta con una Norma en México (NOM-026-SSA1-2021) que establece un límite anual de 0.5 µg/m³ como límite anual en PM_{10}, este límite no se rebasó en ningún sitio, las normas internacionales tampoco fueron rebasadas para los metales mencionados. La concentración anual de Ti fue más elevada en el sitio UAM que en la MER (36.5 ± 20.3 ng/m³ y 11.7 ± 7.1 ng/m³ respectivamente), esto sugiere actividades principalmente industriales distintas en ambos sitios.

Las diferencias encontradas por las pruebas de Mann Whitney U para algunos metales comparados en la misma temporada mostraron diferencias significativas (Muestras con $p< 0.05$) para las mismas temporadas en diferentes sitios, principalmente el Cu demostró tener diferencias significativas todo el año, para la temporada FS se tuvieron diferencias para 6 metales como Cr, Cu, Fe, Se V y Zn, la temporada CS tuvo diferencias en 9 metales como Cu, Fe, Pb, Mg, Mn, Se, Ti, V y Zn y LL solo demostró diferencia para 2 metales, el Cu y Ti.

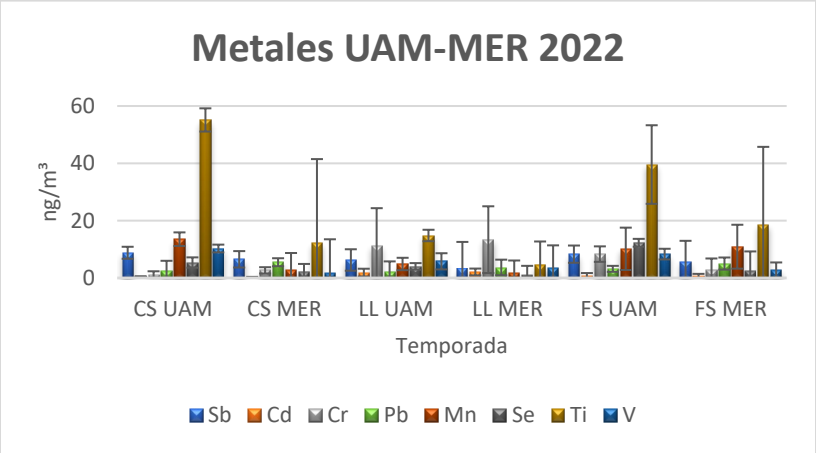


Fig. 3. Metales en menor concentración $PM_{2.5}$.

CONCLUSIONES

La concentración de partículas para ambos sitios excedió los límites en promedio anual que propone la NOM-025-SSA1-2021 de 10 µg/m³. Los promedios anuales rebasaron en un 100% para ambos sitios, sin embargo, las concentraciones diarias cumplieron la norma en más del 90% de los días muestreados, siendo el sitio MER quien mantiene las concentraciones más cercanas a los límites de la norma y lo establecido por la OMS; la temporada FS tuvo las concentraciones más elevadas para $PM_{2.5}$, debido a las condiciones meteorológicas que se tienen en esta temporada lo cual evita la dispersión de los contaminantes en la Ciudad de México.

Los metales encontrados para ambos sitios sugieren la aportación de fuentes vehiculares asociadas también con el desgaste de llantas y resuspensión del suelo como es el caso del Zn, Fe y Cr, el conjunto de Cu, Mn y Zn ha sido reportado en la emisión de industrias y vehículos (Ledoux et al.,2017).

Para la ciudad, el Pb tiene en el sitio MER el doble de la concentración, lo que puede sugerir alguna fuente emisora como industrias de fundición o recuperación de metales de baterías de auto. No se rebasó el límite establecido para ningún sitio ya que las concentraciones anuales para UAM y MER fueron de 0.0026 µg/m³ y 0.0047 µg/m³ respectivamente. El Ti también mostró tener concentraciones anuales hasta 3 veces más elevadas en el sitio UAM comparado con el sitio MER, que se relaciona con actividades industriales que emiten este metal.

Las pruebas realizadas Mann Whintey U demuestran diferencias significativas en la concentración de metales para ambos sitios en las mismas temporadas.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece el financiamiento del Proyecto Pronaces-CONAHCyT con número de registro 316642, así como la beca obtenida por CONAHCyT para realizar los estudios de posgrado, al área de química aplicada de la UAM-Azcapotzalco por la ayuda brindada.

REFERENCIAS

1. Shah, M.H., Shaheen, N., Jaffar, M., Khalique, A.,Tariq, S.R., Manzoor, S. 2006, "*Spatial variations in selected metal contens and particle size distribution in a urban Islamabad, Pakistan"*. Bulletin of Enviromental Contamination and Toxicology, 75 (4), 739-746.
2. Organización Mundial de la Salud (OMS). 2014. "*Calidad del aire (exterior) y salud"*. Nota Descriptiva Nº 313.
3. Dunia Rodríguez Heredia. (2017). *Intoxicación ocupacional por metales pesados.* Medisan 2017; 21 (12):3372.

4. International Agency for Research on Cancer (IARC) 2023. "*List of classifications by cancer sites with sufficient or limitedevidence in humans IARC".* Worlld Health Organization Volumes 1-134, 2023.
5. Doria-Argumedo, Carlos, & Fagundo-Castillo, Juan. (2017). "*Niveles de metales en partículas atmosféricas en la zona minera de carbón, norte de Colombia*". Iteckne, 14(2), 110-121. https://doi.org/10.15332/iteckne.v14i2.1765.
6. P. Pandey, D. K. Patel, A. H. Khan, S. C. Barman, R. C. Murthy & G. C. Kisku (2013) "*Temporal distribution of fine particulates (PM2.5, PM10), potentially toxic metals, PAHs and Metal-bound carcinogenic risk in the population of Lucknow City, India*" Journal of Environmental Science and Health, Part A, 48:7, 730-745, DOI: 10.1080/10934529.2013.744613.
7. Ashutosh K Pathak, Mukesh Sharma & Pavan K Nagar (2022). "*An approach for cancer risk-based apportionment of PM2.5 constituents and sources, Human and Ecological Risk Assessment*". An International Journal, 28:2, 205-221, DOI: 10.1080/10807039.2022.2033612.
8. Secretaría del Medio Ambiente SEDEMA 2020, "*Calidad del Aire de la CDMX Efectos en Salud por Plomo 2020*", http://www.aire.cdmx.gob.mx/default.php?opc=%27Y6BhnmKkZw==%27.
9. Ledoux F, Kfoury A, Delmaire G, Roussel G, El Zein A, Courcot D. 2017. "*Contributions of localand regional anthropogenic sources of metals in PM2.5 at an urban site in northern France"*. Chemosphere [Internet]. 181:713–724.

CISQM-QAMB-PO09

Diagnóstico de fuentes de emisión de compuestos orgánicos en $PM_{2.5}$ en varios sitios de la Zona Metropolitana del Valle de México

Brenda Liz Valle-Hernández, Brenda Bautista Ramírez, Erika Rubio Flores, Mirella Gutiérrez Arzaluz, Violeta Mugica-Álvarez
Ciencias Básicas. Universidad Autónoma Metropolitana-Azcapotzalco, Ciudad de México.
blvh@azc.uam.mx

RESUMEN

Los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPs) y nitro-HAPs son compuestos orgánicos considerados mutagénicos y carcinogénicos, sin embargo, en México no existen normatividad para regular sus niveles de concentración en la atmósfera. Aunque se conoce que los HAPs y nitro-HAPs son emitidos principalmente por fuentes de combustión incompleta, para poder establecer medidas de mitigación es necesario determinar sus fuentes principales de emisión. En este proyecto se estimaron las fuentes de emisión de HAPs y nitro-HAPs en $PM_{2.5}$, de cuatro sitios de la ZMVM con diferentes fuentes de emisión predominantes; dos zonas residenciales, una industrial y una comercial. En todos los sitios se rebaso rebasó el límite de $PM_{2.5}$ establecido en la NOM-025-SSA1-2021. Las mayores concentraciones de compuestos cancerígenos se obtuvieron en la zona industrial, rebasando el límite recomendado para el benzo[a]pireno. Se determinaron como principales fuentes de emisión la combustión de diésel y gasolina y procesos industriales, como la fundición de metales.

INTRODUCCIÓN

Los HAPs y nitro-HAPs son compuestos orgánicos asociados a las partículas atmosféricas (Bamford and Baker 2003; Valle-Hernández et al. 2010) algunos poseen alta actividad mutagénica y/o carcinogénica (IARC 1989; ATSDR., 2016), entre otros efectos a la salud, sus propiedades y concentración dependen de las actividades que los emiten (IARC 1989; Pope and Dockey, 2006), por lo que la exposición y el daño que pueden causar a la población dependen de las fuentes de emisión presentes en cada sitio. Aunque se conoce que los HAPs y nitro-HAPs son emitidos principalmente por fuentes de combustión incompleta, para poder establecer medidas de control de emisiones es necesario determinar cuáles son las fuentes que producen la mayor cantidad de dichos compuestos y/o los más dañinos a la salud. En el presente proyecto se determinaron las concentraciones de los HAPs y nitro-HAPs en partículas atmosféricas ≤2.5 micrómetros ($PM_{2.5}$) emitidas en diversos sitios con diferentes fuentes de emisión predominantes; zonas residenciales, zona comercial y zona industrial. Asimismo, se identificaron las fuentes de emisión de HAPs basadas en la relación de marcadores sugeridos en la literatura.

METODOLOGÍA

Se seleccionaron 4 sitios de muestreo con diferentes fuentes de emisión predominantes en la ZMVM (tabla 1):

Tabla 1. Características de los sitios de muestreo.

Clave	Sitio	Características
ZR1	Zona residencial 1	Vialidad secundaria (poca afluencia vehicular) predominan vehículos a gasolina
ZR2	Zona residencial 2	Vialidad principal, vehículos a gasolina y diésel.
ZC1	Zona comercial	Estacionamiento de centro comercial, predominan vehículos a gasolina.
ZI1	Zona industrial	Diversos tipos de industrias con vialidad primaria, afluencia vehicular variada, predomina el transporte pesado a diésel.

La colecta de partículas se realizó con muestreadores de bajo volumen (miniVol TAS-5.0, Tactical Air Sampler), con un flujo de 5 L/min. Se usaron filtros de fibra de cuarzo (Whatman) previamente acondicionados a 800°C por 6 h y estabilizados durante 24 h a 24 °C y 25 % de humedad relativa. Para ZR1, ZR2 y ZI1 se realizaron 6 muestreos de 24 h cada uno y para ZC1 se realizaron 4 muestreos de 8 h. La concentración de $PM_{2.5}$ fue determinada por gravimetría usando una balanza analítica Mettler Toledo MT5 (d=0.1 mg).

Se analizaron los HAPs prioritarios por la EPA (tabla 2) y algunos nitro-HAPs (tabla 3). La extracción de los compuestos orgánicos se realizó de acuerdo con la metodología establecida por Santiago *et al.* (2022). Se determinaron los porcentajes de recuperación de los HAPs y nitro-HAPs de la técnica de extracción. Los HAPs y nitro-HAPs se realizaron por cromatografía de gases-espectrometría de masas (CG-EM). Para el análisis de HAPs se empleó un CG-EM Agilent Technologies, en modo de impacto electrónico conforme a la metodología establecida por Valle-Hernández *et al.,* (2021). Para el análisis de los nitro-HAPs se empleó un CG-EM Thermo SCIENTIFIC TRACE 1310, en modo de ionización química negativa, conforme a la metodología establecida por Valle-Hernández *et al.,* (2010). Para el análisis de HAPs se usó una columna DB35-MS y para los nitro-HAPs una columna Agilent HP50+, ambas de 30 m, 0.250 nm, 0.25 µm. La cuantificación se realizó por dilución isotópica con estándares deuterados.

En la literatura se han sugerido algunos HAPs como marcadores de ciertos procesos que liberan HAPs al ambiente, también se han empleado las relaciones entre HAPs para diagnosticar fuentes potenciales de emisión (Manoli *et al.* 2004) y evaluar la contribución relativa de las diferentes fuentes de contaminación (Perrone *et al.* 2012). Las fuentes predominantes de emisión de los HAPs, en cada sitio, se estimaron basándose en los HAPs marcadores de algunas fuentes de emisión y mediante las relaciones entre dichos marcadores.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La Fig. 1 muestra la comparación de medianas entre sitios para las $PM_{2.5}$. En ZC1 se observaron mayores concentraciones, atribuyéndose a que es un lugar cerrado, lo que ocasiona una lenta dispersión de los contaminantes, aunado a que se presentaron situaciones inesperadas, como el uso de plantas de energía eléctrica a diésel y trabajos de remodelación del centro comercial. Se esperaba que las mayores concentraciones de $PM_{2.5}$ se observaran en ZI1 debido a que es una zona industrial y los procesos que se desarrollan en ella tiene mucho que ver con el uso de algún derivado del petróleo, además de que cuenta con vías primarias en las cuales predomina el tránsito de vehículos de carga.

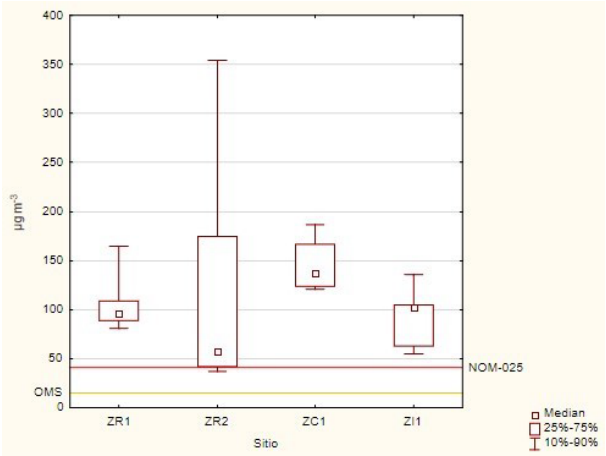


Fig. 1. Mediana y percentiles (10 y 90) de la concentración de $PM_{2.5}$, por sitio.

En todos los sitios de estudio se sobrepasaron los límites máximos establecidos en la norma oficial mexicana NOM-025-SSA1-2021 (41 µg m^{-3} promedio de 24 h) (DOF, 2021) hasta más de 3 veces, como se observa en la Fig. 1. Asimismo, también se superó el valor máximo de exposición a $PM_{2.5}$ que establece la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2021) de 15 µg/m^3 en 24 h.

En la Fig. 2 se muestran las medianas de la suma de los HAPs analizados en los cuatro sitios, las concentraciones de HAPs cancerígenos y no cancerígenos fueron estadísticamente similares ($p<0.05$) entre los dos sitios de las zonas residenciales, indicando que las fuentes de emisión de HAPs son similares. El sitio que presentó mayor concentración de HAPs cancerígenos y no cancerígenos fue el de la zona industrial (ZI1). Por otra parte, ZC1 que fue el sitio que presentó mayor concentración de $PM_{2.5}$, presentó menor concentración de HAPs cancerígenos, lo que indica que su principal fuente de emisión de $PM_{2.5}$ pudo ser la obra de remodelación y en menor medida procesos de combustión.

Asimismo, se muestra que existe una diferencia en la composición de las $PM_{2.5}$ en cada sitio, con respecto a las HAPs (tabla 2), se observa que ZI1 fue el que presentó mayor concentración de todos los HAPs, principalmente Naf, Fen, Flt y Pir considerados marcadores de combustión de diésel (Perrone *et al.* 2014), asimismo, presentó la mayor concentración de BkF, marcador de combustión de carbón, lo cual era de esperarse debido a que el sitio se encuentra rodeado de avenidas principales con predominación vehicular a diésel, así como numerosos procesos industriales. Con respecto al BaP, considerado cancerígeno en humanos, se tuvo una concentración de 0.09 a 0.87 ng m^{-3}, rebasando en tres de los sitios los límites establecidos en algunos países europeos que establecen un valor de 0.1 ng m^{-3} (European Commission, 2021).

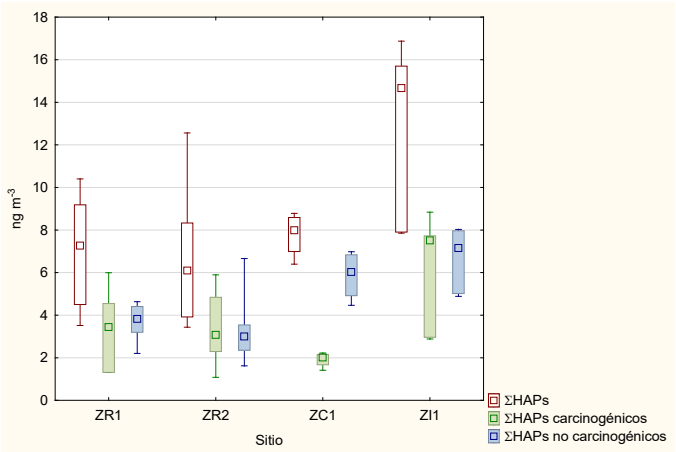


Fig. 2. Mediana y percentiles (10 y 90) de la suma de las concentraciones de HAPs totales, carcinogénicos y no carcinogénicos. HAPs carcinogénicos: BaA, Cris, Bb+kF, BaP, I123,cdP y DBahA.

Tabla 2. Medianas de la concentración de HAPs en ng/m^3 por sitio.

HAP	ZR1	ZR2	ZC1	ZI1
Naftaleno (Naf)	0.81	0.63	1.92	2.08
Acenaftileno (Actil)	0.11	0.06	0.05	0.13
Acenafteno (Acno)	0.05	0.02	0.05	0.07
Fluoreno (Fno)	0.05	0.04	0.10	0.10
Fenantreno (Fen)	0.43	0.32	0.74	0.75
Antraceno (Ant)	0.04	0.05		0.10
Fluoranteno (Flt)	0.44	0.38	0.63	0.71
Pireno (Pir)	0.65	0.43	0.86	1.08
Benzo[a]antraceno (BaA)	0.25	0.26	0.33	0.57
Criseno (Cris)	0.61	0.40	0.51	1.41
Benzo[b+k]fluoranteno (Bb+kF)	2.14	1.73	0.95	3.79
Benzo[a]pireno (BaP)	0.38	0.31	0.09	0.87
Indeno[I123cdP]pireno (I123cdP)	0.56	0.52	0.30	0.84
Dibenzo[ah]antraceno (DBahA)	0.26	0.08		
Benzo[ghi]perileno (BghiP)	0.73	0.81	0.72	1.11

En la Fig. 3 se muestra la suma de las concentraciones de los nitro-HAPs por sitio. En cuanto a la suma de nitro-HAPs, las mayores concentraciones se observaron en ZC1 y ZI1, sin embargo, esto se puede deber a que en el sitio ZC1 se presentaron concentraciones de 1-nitronaftaleno muy altas (tabla 3), este compuesto es emitido, pero también formado mediante reacciones atmosféricas tanto de día como de noche, en presencia de radicales OH o NO_3 (Feilberg *et al.* 2001).
Entre ZR1 y ZR2 no se observaron diferencias significativas ($p<0.05$), Sin embargo, ZR1 presentó mayor concentración de 9-nitrofenantreno, 3-nitrofenantreno y 2-nitrofluoaranteno (Tabla 3), marcadores de combustión de diésel, esto puede deberse a que ZR1 está cerca de una zona de bodegas donde circulan camiones a diésel. Otros nitro-HAPs que se han observado en los gases de combustión a diésel son el 1-NNaf, el 2-NFno y el 9-NAnt, entre otros (Bamford y Baker 2003). En el presente estudio, el 1NNaf y el 2-NFno fueron los que presentaron mayores concentraciones en las zonas residenciales y la zona industrial, lo que podría indicar presencia significativa de camiones pesados a diésel. ZC1 presentó las concentraciones más altas de 1-NNaf, pero las del 2-NFno fueron mucho menores que en los otros sitios, lo que indica que estás emisiones podrían provenir de alguna planta de energía a diésel y formación secundaria, y no de la combustión de camiones pesados. ZI1 presentó las mayores concentraciones de todos los nitro-HAPs (a excepción del 1-NNaf), debiéndose a que este es un sitio con diversas fuentes de emisión, tanto vehiculares como industriales.

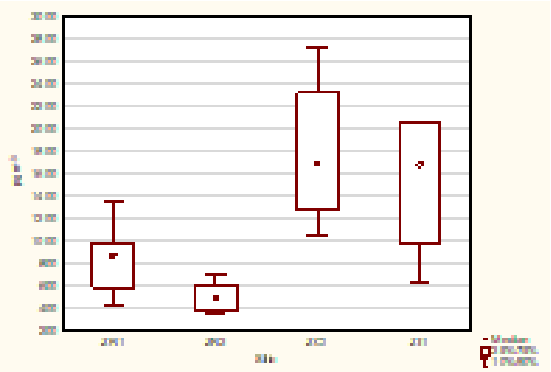


Fig. 3. Medianas y percentiles (10 y 90) de la suma de la concentración de nitro-HAPs por sitio.

Tabla 3. Medianas de la concentración de nitro-HAPs por sitio (pg m^{-3}).

Nitro-HAP	ZR1	ZR2	ZC1	ZI1
1-nitronaftaleno (1-NNaf)	159.32	180.67	927.51	230.29
2-nitrofluoreno (2-NFno)	139.09	113.09	75.14	178.04
9-nitroantraceno (9-NAnt)	30.40	36.66	29.00	137.79
9-nitrofenantreno (9-NFen)	29.48	6.29	37.71	56.80
3-nitrofenantreno (3-NFen)	47.90	11.72	16.35	97.00
2-nitroantraceno (2-NAnt)	20.27	14.59		50.66
2-nitrofluoranteno (2-NFlt)	93.91	47.56	34.50	147.33
7-nitrobenzo[a]antraceno (7-NBaA)	51.58	23.62	4.21	60.14
6-nitrocriseno (6-NCris)	3.68	1.37		3.10

En la tabla 4 se muestran algunas tasas de HAPs que se emplean para identificar fuentes de emisión para cada sitio. A continuación, se presentan algunos resultados para algunas tasas:

- BaP/BghiP: Un intervalo de 0.3 a 0.44 indica combustión de motores a gasolina (Sicre *et al*. 1987), 0.5 a 0.6 emisiones de tráfico (Pandey *et al.* 1999), valores de 0.3 a 0.8 indica combustión a diésel (Ströher *et al.* (2007). Se puede observar que todos los sitios a excepción del comercial son cercanos a estos valores, lo que indica este tipo de fuentes. El valor de 0.13 para ZC1 indica que en este sitio su fuente principal no son emisiones a diésel.
- BaP/IcdP: valores cercanos a 1 indican emisión de diésel (Sicre *et al*. 1987), sólo ZI1 presentó 1.04, por lo que se sugiere que tiene varias emisiones de combustión a diésel.

- Flt/(Flt+Pir): valores de 0.4 a 0.44 indican combustión de vehículos a gasolina (Sicre *et al*. 1987). Como se observa en la tabla 4, en todos los sitios circulas vehículos a gasolina.
- Flt/Pir: valores de 0.6 a 0.8 indican emisiones de tráfico (Singh *et al.* 2010). En todos los sitios se presentaron estos valores.
- (BbF+BkF)/BghiP y BaA/(BaA+Cris): valores cercanos a 4 y 0.28, respectivamente, indican fundición de metales (Sicre *et al*. 1987). El sitio ZI1 presentó ambos valores para las dos tasas correspondientes, lo que indica este tipo de fuentes en la zona.

Tabla 4. Tasas de algunos HAPs, relacionados con diferentes fuentes de emisión en cada sitio.

HAP	ZR1	ZR2	ZC1	ZI1
BaP/BghiP	0.52	0.38	0.13	0.78
BaP/IcdP	0.68	0.60	0.30	1.04
Flt/(Flt+Pir)	0.40	0.47	0.42	0.40
I123cdP/BghiP	0.77	0.64	0.42	0.76
I123cdP/(I123cdP + BghiP)	0.43	0.39	0.29	0.43
Flt/Pir	0.68	0.88	0.73	0.66
(BbF+BkF)/BghiP	2.93	2.14	1.32	3.41
BaA/(BaA+Cris)	0.29	0.39	0.39	0.29

CONCLUSIONES

La NOM-025-SSA1-2021 establece como límite máximo permisible para $PM_{2.5}$ en 24 h una concentración de 41 µg m^{-3}, que fue rebasado en todos los sitios, con mayor concentración en ZC1. Sin embargo, para que una población esté en riesgo no sólo se debe de considerar la concentración de $PM_{2.5}$, sino también su composición. A pesar de que ZC1 fue el sitio con mayor concentración de $PM_{2.5}$ fue el que presentó menor concentración de HAPs cancerígenos (2 ng/m^3). Entre los sitios ZR1 y ZR2 no hubo diferencias significativas, con aproximadamente 3 ng/m^3, el ZI1 fue el que presentó mayores concentraciones de HAPs cancerígenos, con un valor de 7.5 ng/m^3, más del doble que ZR1 y ZR2 y 3.7 veces más que ZC1. Con respecto a los nitro-HAPs no hubo diferencias significativas entre ZC1 y ZI1 presentando las mayores concentraciones. En general, los HAPs considerados cancerígenos, fueron los que presentaron las mayores concentraciones. Con respecto al BaP, se rebasó en tres de los sitios el límite establecido por algunos países europeos (de 0.1 ng m^{-3}). Su principal fuente de emisión para ZC1 fue los vehículos a gasolina, para ZR1 y ZR2, las fuentes predominantes fueron vehículos a gasolina y en menor medida a diésel, finalmente ZI1 presentó como fuentes predominantes combustión a diésel y fundición de metales.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece el financiamiento del Proyecto Pronaces-CONAHCyT con número de registro 316642.

REFERENCIAS

1. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). (2016). Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs) https://www.atsdr.cdc.gov/es/toxfaqs/es_tfacts69.html.
2. Bamford H. A. y Baker J. E., (2003). Nitro-polycyclic aromatic hydrocarbon concentrations and sources in urban and suburban atmospheres of the Mid-Atlantic region. *Atmospheric Environment*. 37, 2077-2091.
3. Diario Oficial de la Federación, 2021. NOM-025-SSA1-2021, Salud ambiental. Criterio para evaluar la calidad del aire ambiente, con respecto a las partículas suspendidas PM_{10} y $PM_{2.5}$. https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php.
4. European Commission, 2001. "http://ec.europa.eu/environment/air/pdf/annex_pah.pdf," *Ambient Air Pollution by Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAH)*. ISBN 92-894-2057-X.
5. Feilberg A., Poulsen M.W. B., Nielsen T. y Skov H. (2001). Occurrence and sources of particulate nitro-polycyclic aromatic hydrocarbons in ambient air in Denmark. *Atmospheric Environment.* 35, 353-366.

6. IARC (International Agency for Research on Cancer) (1989). Diesel and gasoline engine exhausts and some Nitroarenes. Lyon, France, International Agency for Research on Cancer, Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans 46, 458pp.
7. Manoli E., Kouras A., y Samara C. (2004). Profile analysis of ambient and source emitted particle bound polycyclic aromatic hydrocarbons from three sites in northern Greece. *Chemosphere.*, **56**, 867-878.
8. Organización Mundial de la Salud (2021). Las nuevas Directrices mundiales de la OMS sobre la calidad del aire. https://www.who.int/es/news/item/22-09-2021-new-who-global-air-qualityguidelines-aim-to-save-millions-of-lives-from-air-pollution.
9. Pandey, P.K., Patel, K.S., and Lenicek, J. (1999). Polycyclic aromatic hydrocarbons: need for assessment of health risks in India? Study of an urban-industrial location in India. *Environ. Monitor. Assess.,* **59**, 287-319.
10. Perrone M.G., Bo L., Ferrero L., Sangiorgi G., De Gennaro G., Udisti R. (2012). Sources for high $PM_{2.5}$ concentration in Milan, North Italy. Molecular marker data and CMB modeling. *Sci. Total Environ*. 414, 343-355.
11. Perrone M.G., Carbone C., Faedo D., Ferrero L., Maggioni A., Sangiorgi G. y Bolzacchini E. (2014). Exhaust emissions of polycyclic aromatic hydrocarbons, n-alkanes and phenols from vehicles coming within different European classes. *Atmos. Environ.* 82, 391-400.
12. Pope C, Dockery D. N (2006). Health effects of fine particulate air pollution: lines that connect. *JAWMA*. 56:709-742.
13. Santiago-De La Rosa N., Mugica-Álvarez V., González-Cardoso G., De Vizcaya-Ruiz A., Uribe-Ramírez M. & Valle-Hernández B.L. (2022). Emission Factors of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Oxidative Potential of Fine Particles Emitted from Crop Residues Burning, Polycyclic Aromatic Compounds, 42:8, 5123-5142, DOI: 10.1080/10406638.2021.1924801.
14. Sicre M.A., Marty J.C. y Saliot A. (1987). Aliphatic and aromatic hydrocarbons in different sized aerosols over the Mediterranean Sea: Occurrence and origin. *Atmos. Environ. 21, 2247-2259.*
15. Singh D.P., Gadi R. y Mandal T.K. (2010). Emissions of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in the Atmosphere: An Indian Perspective. *Human and Ecological Risk Assessment*. 16, 1145-1168.
16. Valle-Hernández B.L., Mugica-Álvarez V., Salinas-Talavera E., Amador-Muñoz O., Murillo-Tovar M.A., Villalobos-Pietrini R. y De Vizcaya-Ruíz A. (2010). Temporal variation of nitro-polycyclic aromatic hydrocarbons in PM_{10} and $PM_{2.5}$ collected in Northern Mexico City. *Science of the Total Environment*. 408, 5429-5438.

CISQM-QAMB-PO10

Desarrollo de una metodología electroquímica para la determinación indirecta de la materia orgánica electroactiva disuelta en agua de mar

Esperanza Elizabeth Vilchis Barrera*[1], Ricardo Galdino Martínez Pérez[2], Emmanuel Ruíz Villalobos[2], Arturo de Jesús García Mendoza[2], Joan Albert Sánchez Cabeza[1]
[1]UNAM. Instituto de Ciencias del Mar y Limnología. U.A. Mazatlán, 82040 Sinaloa. México.
[2]UNAM. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. Teoloyucan Km 2.5. San Sebastián Xhala. 54714 Cuautitlán Izcalli. México.
elivilchis.95@gmail.com

RESUMEN

La materia orgánica disuelta (DOM por sus siglas en inglés) en agua de mar es una mezcla compleja de compuestos orgánicos, destacando las sustancias húmicas como agentes reductores. Estos compuestos son fundamentales como fuente de nutrientes y energía para micro y macroorganismos. El análisis de DOM se realiza mediante la combustión a alta temperatura (HTC), donde la materia orgánica es convertida hacia $CO_{2(g)}$, que se cuantifica mediante un detector de radiación infrarroja. Sin embargo, este método no puede aplicarse *in situ* debido a limitantes operacionales durante el proceso de muestreo y requiere un equipamiento costoso. En este trabajo se presenta una propuesta alternativa para la determinación de DOM. Se desarrolló una metodología electroquímica utilizando voltamperometría de onda cuadrada (SWV) empleando Ce(IV) como agente oxidante, así como ácido gálico, ácido tánico y ácido húmico (sal de sodio) como estándares de materia orgánica. Se prepararon disoluciones amortiguadoras del tipo Britton-Robinson para evaluar la influencia del pH con pleno conocimiento y corrección de los efectos de la fuerza iónica impuesta con KNO_3 sobre la disociación de los componentes del medio de reacción. Se construyeron curvas de calibración para ocho valores de pH utilizando disoluciones de Ce(IV) en una celda electroquímica de 3 mL. Se agregaron nueve adiciones de 10 µL de una disolución estándar de $(NH_4)_2[Ce(NO_3)_6]$ (C_1=0.1 mol L^{-1}), generando así la primera curva de calibración, seguida de nueve adiciones de 10 µL de una disolución estándar de materia orgánica (C_2=0.1 g L^{-1}). Después de un período de 60 s, se aplicó una perturbación electroquímica para observar la reducción del Ce(IV) a Ce(III), generando así una nueva curva de calibración. Una vez determinado el pH con la mejor respuesta electroquímica, se analizaron muestras de agua de mar. Fue posible la determinación de materia orgánica disuelta electroactiva con base en su reactividad frente al catión metálico empleado, monitoreando la señal asociada al proceso de reducción de Ce(IV) a Ce(III). Se evaluó la posibilidad de aplicar el método propuesto en condiciones de campo.

INTRODUCCIÓN

La materia orgánica disuelta (DOM, por sus siglas en inglés) en el agua de mar es una mezcla compleja de compuestos orgánicos que desempeña un papel crucial en los ecosistemas marinos y en el ciclo del carbono terrestre. La dinámica de la DOM en los océanos está influenciada por varios factores, como la actividad microbiana, las transformaciones fotoquímicas y procesos físicos como la mezcla y la advección (Hansell et al. 2021; Libes, 2009). El cambio climático, debido principalmente al aumento del CO_2 atmosférico, ha causado el calentamiento y la acidificación global de los océanos (Lønborg, C, et al., 2020; Millero, 2016). Estos cambios han causado a su vez un aumento en la producción primaria, la liberación de DOM y una mayor actividad de los consumidores bacterianos primarios.

El análisis de la DOM se realiza típicamente mediante la combustión a alta temperatura (HTC), donde la materia orgánica es convertida hacia $CO_{2(g)}$, que se cuantifica utilizando un detector de radiación infrarroja (Hansell et al. 2021). Sin embargo, este método no es adecuado para aplicarlo *in situ* debido a limitaciones operativas durante el muestreo y el costo del equipo.

En este trabajo se presenta una posible alternativa para superar esta limitación. Se desarrolló una metodología electroquímica utilizando voltamperometría de onda cuadrada (SWV, por sus siglas en

inglés), utilizando Ce(IV) como agente oxidante, así como ácido gálico, ácido tánico y ácido húmico (sal de sodio) como estándares de materia orgánica (Chaudhari, U., & Madhava Rao, B. 1994). SWV presenta mayor sensibilidad con respecto a la voltamperometría cíclica (CV, por sus siglas en inglés) por lo que la determinación de la materia orgánica disuelta electroactiva (EDOM) en muestras de agua de mar reales puede llevarse a cabo minimizando el impacto de la corriente capacitiva. La EDOM consiste principalmente en sustancias húmicas, las cuales en su estructura presentan polifenoles que son agentes reductores frente a cationes metálicos como el Ce(IV) (Rashid, 1985). Con esta metodología, es posible determinar la materia orgánica disuelta electroactiva, basándose en su reactividad frente al catión metálico utilizado, y monitoreando la señal asociada al proceso de reducción de Ce(IV) a Ce(III). Eventualmente se plantea la posibilidad de aplicar este método en condiciones de campo.

PARTE EXPERIMENTAL

Se realizó una serie de disoluciones amortiguadoras bajo la preparación clásica de Britton-Robinson para evaluar la influencia del pH en medio amortiguado. En estas disoluciones fue posible ajustar el pH cambiando la proporción de base fuerte añadida. El valor de la fuerza iónica se ajustó mediante la adición de KNO_3. Los valores de pH evaluados fueron 1.92, 3.42, 4.74, 6.52, 7.53, 8.62, 9.69 y 10.98. Se llevó a cabo la caracterización del medio de reacción mediante el uso CV. Se examinaron tanto el potencial de circuito abierto, el dominio de electroactividad y el potencial formal de reducción del Ce(IV), así como su reactividad química frente a tres sustancias de referencia de materia orgánica: ácido húmico (AH), ácido gálico (AG) y ácido tánico (AT). Después de obtener una respuesta eléctrica satisfactoria, se evaluó la viabilidad del método construyendo curvas de calibración. Estas curvas se obtuvieron mediante adiciones de disoluciones de Ce(IV) a una celda que contenía 3 mL del medio de reacción (Britton-Robinson). Se realizaron nueve adiciones de 10 µL de una disolución de $(NH_4)_2[Ce(NO_3)_6]$ con una concentración C=0.1 mol L^{-1}, seguidas de nueve adiciones de 10 µL de una disolución de ácido gálico como sustrato orgánico con una concentración C=0.1 g L^{-1}. Después de 60 s, se aplicó una perturbación electroquímica para observar la disminución en la señal atribuida a la reducción del Ce(IV) a Ce(III). Así, se construyó una nueva curva de calibración asociando la intensidad de corriente de pico y la concentración remanente del catión. Con el fin de optimizar el método, se utilizó SWV para propiciar la electrólisis de las especies electroactivas. Se determinó el valor del pH que mostró la mejor respuesta electroquímica durante el proceso de construcción de las curvas de calibrado. Después, se analizaron tres muestras reales tomadas de las Estaciones 01, 05 y 09 del Observatorio costero en Estero de Urías en Mazatlán, Sinaloa (Fig. 1; (Sanchez-Cabeza, et al., 2018)). Este análisis se realizó mediante curvas de calibración por adición estándar con dilución, utilizando como estándar el ácido tánico, ya que presenta una elevada solubilidad en agua y es un compuesto representativo de la EDOM en agua de mar en general (Rashid, 1985).

Fig. 1. Estaciones del Observatorio costero de Mazatlán. Rojo, estaciones analizadas en este trabajo; amarillo, estaciones contempladas para un estudio ulterior.

Reactivos

Agua Tipo I (R = 18.2 MΩ cm^{-1}), ácido fosfórico concentrado (H_3PO_4, C=13.11 mol L^{-1}), ácido acético, ácido bórico (H_3BO_3, J. T. Baker, p ≥ 99.5%), hidróxido de potasio (KOH, J. T. Baker, p ≥ 99.9 %), ácido gálico ($(HO)_3C_6H_2CO_2H$, Sigma Aldrich, p ≥ 97.5%), ácido tánico ($C_{76}H_{52}O_{46}$, Sigma Aldrich, p ≥ 99.9 %), ácido húmico (sal de sodio, mezcla, Sigma Aldrich, grado técnico), nitrato de potasio (KNO_3, Sigma Aldrich, p ≥ 99%), nitrato de amonio cérico ($(NH_4)_2[Ce(NO_3)_6]$), J.T. Baker, p ≥ 99.2 %).

Equipo

Se empleó un potenciostato EmStat4S® con el software PSTrace V5.9 para la adquisición de los datos experimentales. Se empleó una celda de vidrio de capacidad de 5 mL; un electrodo de referencia (RE) a base de la interfase $Ag^0|AgCl_{(s)}||KCl_{(sat)}||$ delimitada por una unión líquida Vicor®; un electrodo de trabajo (ET) de Au^0 (CH Intruments®, d=2 mm) y un electrodo auxiliar (EA) de Pt° (Aldrich® ≥99.99%) en forma de espiral. El ET fue pulido con alúmina en polvo (Buehler, tamaño de partícula 0.05 µm) dispersa en agua Tipo I.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Curvas de calibración por voltamperometría cíclica

En la Fig. 1 se presentan los voltamperogramas para la electrólisis de la disolución de Ce(IV). La señal asociada al proceso de reducción de Ce(IV) a Ce(III) se observó en E=-0.602 V *vs.* ER. La corriente de pico catódico presentó incrementos a medida que se hicieron adiciones sucesivas de la disolución de $(NH_4)_2[Ce(NO_3)_6]$.

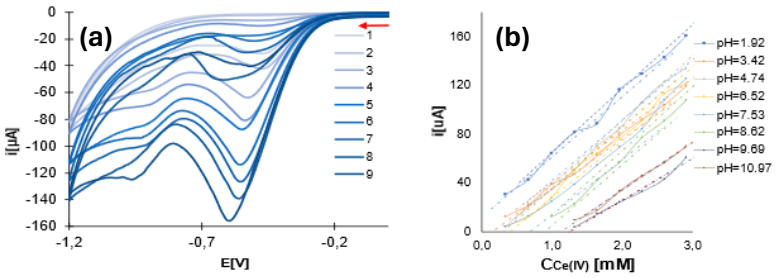


Fig. 2. Registros obtenidos por voltamperometría cíclica. **(a)** Voltamperogramas de la electrólisis de Ce(IV), C=0.1 mol L^{-1}. Parámetros: ET: Pt, ER: Ag|AgCl(s)||, EA: Pt; E_i=0.5 V vs. ER, E_f=-1.2 V *vs.* ER, v=0.1 Vs^{-1}. La flecha roja indica la dirección del barrido contenido en una ventana de exploración de -1.2 V ≤ E vs. ER ≤ 0.5 V. **(b)** Corriente de pico catódico *vs.* la concentración de Ce(IV), C=0.1 mol L^{-1}. En línea punteada se presentan los cinturones de confianza al 95 %. Parámetros: Ep = - 0.6 V vs. ER.

Para la mayoría de los valores de pH utilizados se observó una tendencia similar cuando se presentó la corriente de pico catódico frente a la concentración de Ce(IV) (Fig. 2**(a)**). La Fig. 3**(a)** exhibe los voltamperogramas obtenidos a partir de la electrólisis del Ce(IV) remanente en presencia de ácido gálico y la reacción electroquímica que tiene lugar durante el proceso. La corriente de pico catódico presentó una disminución directamente proporcional a la concentración de Ce(IV) remanente y, con ellos, se obtuvieron curvas de calibración voltamperométricas en las cuales se relacionan $i_{p.c.}$ *vs.* $C_{Ce(IV)]remanente}$. En la Fig. 2**(b),** se presentan las curvas de calibración para cerio remanente a los diferentes valores de pH utilizados.

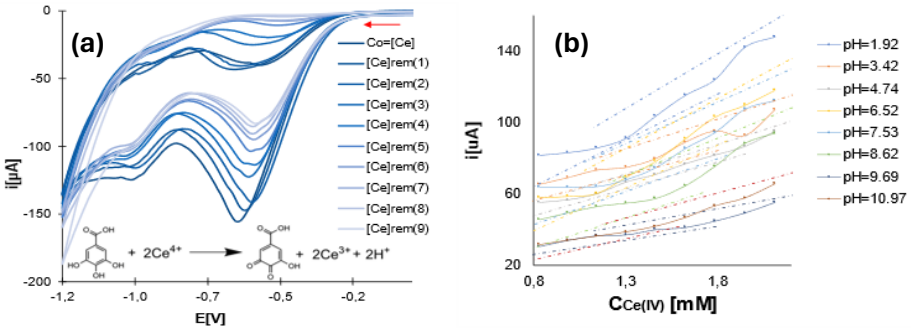


Fig. 3. Registros obtenidos por voltamperometría cíclica. **(a)** Voltamperogramas de la electrólisis de Ce(IV) remanente, C=0.1 mol L^{-1}, en presencia de adiciones acumulativas de una disolución de ácido gálico, C=24.2 mmol L^{-1}. **(b)** Corriente de pico catódico *vs.* la concentración de Ce(IV) tras la reacción con ácido gálico, C=24.2 mmol L^{-1}, en línea punteada se presentan los cinturones de confianza al 95 %. Parámetros: Ep = - 0.6 V *vs.* ER.

Se obtuvieron curvas de calibración a partir de nueve puntos con valores de pH≤7, siendo notable la alta sensibilidad y linealidad observadas para pH 4.74, con r^2=0.9986 y residuales no correlacionados entre sí. Estas condiciones son deseables en la etapa actual de optimización. En relación con los valores de pH>7, se observó que las tres primeras adiciones de la disolución de $(NH_4)_2[Ce(NO_3)_6]$ no produjeron un aumento en la señal debido a la especiación que presenta el Ce(IV) a bajas concentraciones. A partir este valor de pH el Ce(IV) suele formar hidroxocomplejos solubles y algunos compuestos polinucleares (Martell, A., & Smith Robert, 1976) que dificultan la reproducibilidad del método a medida que la concentración analítica del catión avanza a lo largo de la curva de calibrado.

Curvas de calibración por voltamperometría de onda cuadrada

En la Fig. 4**(a)** se muestran los voltamperogramas obtenidos mediante SWV aplicada a la electrólisis de Ce(IV). A diferencia de la técnica de CV, éstos muestran corrientes significativamente mayores, lo que indica un mayor nivel de sensibilidad. Se obtuvieron curvas de calibración (Fig. 4**(b)**) relacionando la corriente (i) con la concentración de Ce(IV).

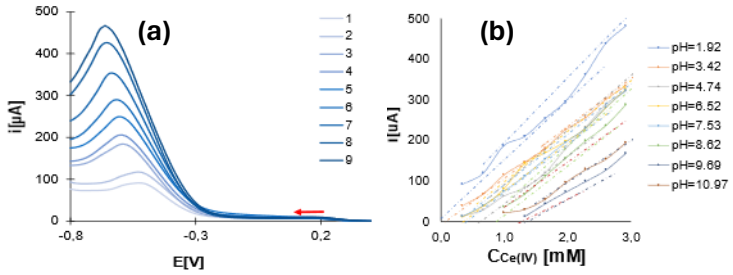


Fig. 4. (a) Voltamperogramas de la electrólisis de Ce(IV), C=0.1 molL^{-1}. Parámetros: ET: Pt, ER: Ag|AgCl(s)||, EA: Pt; Ei=0.5 V vs. ER, Ef=-1.4 V vs. ER, f=50 Hz, E_{step}=0.005 V. **(b)** Corriente de pico catódico *vs.* la concentración de Ce(IV), C=0.1 molL^{-1}, en línea punteada se presentan los cinturones de confianza al 95 %. Parámetros: Ep = - 0.6 V vs. ER.

En la Fig. 5**(b)** se presentan los voltamperogramas obtenidos mediante la técnica de voltamperometría de onda cuadrada para las curvas de calibración de Ce(IV) en presencia de ácido gálico. En comparación con la técnica de CV, esta técnica muestra una disminución más significativa de la señal. La Fig. 5**(b)** muestra una representación gráfica de las corrientes en función de la concentración de Ce(IV) restante en la solución después de la reacción con ácido gálico.

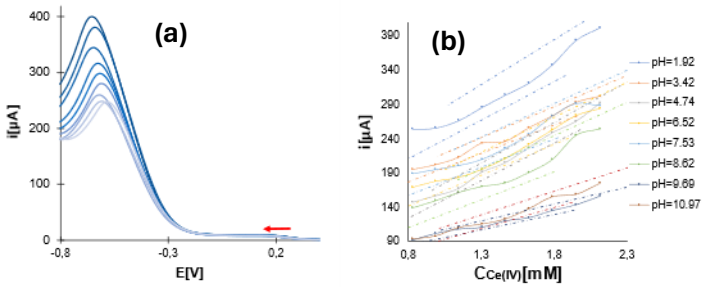
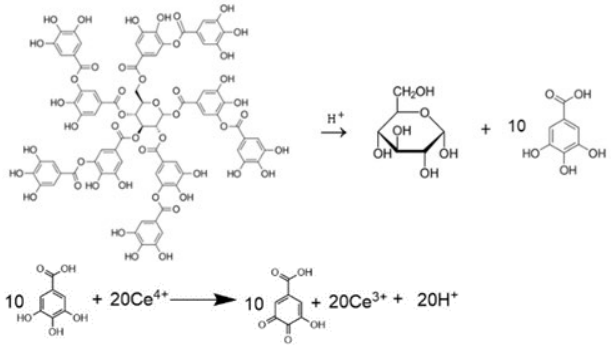


Fig. 5. (a) Voltamperograma de la electrólisis de Ce(IV) remanente, C=0.1 molL^{-1}, en presencia de adiciones acumulativas de una disolución de ácido gálico, C=24.2 mmoL^{-1} (b) Corriente de pico catódico vs. la concentración de Ce(IV) tras la reacción con ácido gálico, C=24.2 mmolL^{-1}.

De manera similar a las curvas obtenidas por CV, se generaron curvas de calibración utilizando nueve puntos con valores de pH iguales o inferiores a 7. Se destacó una mejor sensibilidad y linealidad a pH = 4.74, lo cual es altamente favorable durante la etapa actual de optimización. En cuanto a los valores de pH superiores a 7, se notó que las tres primeras adiciones de la disolución de $(NH_4)_2[Ce(NO_3)_6]$ no generaron un incremento en la señal detectada debido a la especiación que presenta el Ce(IV) a bajas concentraciones.

Análisis de muestras

Una vez optimizado el método, se analizaron tres muestras tomadas del Estero de Urías, Mazatlán durante el mes de octubre de 2016. Este análisis se realizó por SWV, obteniendo curvas de calibración por adición estándar en donde las reacciones que se cree responsables de la electrólisis se presentan en la Ecuación 1 y Ecuación 2. Primero ocurre la hidrólisis en medio ácido del AT, produciendo δ-piranosa y ácido gálico (Chaudhari, U., & Madhava Rao, B.,1994). Posteriormente, el ácido gálico se oxida a quinona al estar frente al Ce(IV).



(1)

(2)

La EDOM consiste principalmente en sustancias húmicas, las cuales en su estructura presentan polifenoles, siendo estos agentes reductores frente a cationes metálicos como el Ce(IV) (9) . En la Tabla 1, se presenta la concentración de EDOM determinada en las muestras. Es posible hacer un estimado de la EDOM con base en los grupos funcionales electroactivos, en este caso, se utilizó la estequiometría de la reacción ilustrada en la Ecuación 2 para este ejercicio. La incertidumbre se estimó como la repetibilidad del análisis por triplicado de cada una de las muestras.

Tabla 1. Concentración de EDOM presente en las muestras de agua de mar reales tomadas el 5 de octubre de 2016.

Muestra	EDOM [ppm]
MZT 01	18.9 ± 6.5
MZT 05	14.6 ± 0.4
MZT 09	15.1 ± 0.3

Las características de la zona geográfica influyen en la concentración de DOM y EDOM. El Estero de Urías es una laguna costera con grandes aportes de materia orgánica y nutrientes, por parte de instalaciones industriales, granjas acuícolas, una planta termoeléctrica, desechos urbanos sin tratamiento y manglar. La muestra MZT 01 tomada en la entrada de la laguna presenta un valor más elevado del que se podría esperar, probablemente debido a las intensas lluvias que se presentaron días antes del muestreo, ocasionando arrastre de materia orgánica.
La metodología propuesta presentó un límite de detección de 0.97 ppm de EDOM, el cual se calculó a partir de las curvas de calibración por adición estándar del análisis de las muestras, siguiendo las recomendaciones de Miller & Miller (2011).

CONCLUSIONES

Usando SWV a un pH = 4.74 se encontraron los mejores resultados para la reducción del Ce(IV) y los tres compuestos orgánicos evaluados. Al estar presente como Ce(IV) y Ce(III), se puede establecer con certeza que la señal detectada está relacionada con el proceso de reducción en cuestión. SWV presenta mayor sensibilidad con respecto a CV, por lo que la determinación de la EDOM en muestras de agua de mar puede llevarse a cabo minimizando el impacto de la corriente capacitiva.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a los proyectos UNAM-PAPIME PE209023, UNAM-PAPIIT IA202122 y UNAM-PAPIIT IN103721 por el apoyo otorgado para la realización de este proyecto. Los autores, E. Elizabeth Vilchis Barrera (No. De CVU 1161847) y Ricardo G. Martínez Pérez (No. De CVU 1201856) agradecen el apoyo otorgado por CONAHCYT.

REFERENCIAS

1. Hansell, D., & Orellana, M. (2021). Dissolved Organic Matter in the Global Ocean: A Primer. Gels. doi:https://doi.org/10.3390/gels7030128.
2. Chaudhari, U., & Madhava Rao, B. (1994). Kinetic and Analytical Studies of Oxidation of Tannic Acid with Ammonium Hexanitratocerate(IV) in Nitric Acid Medium. Asian Journal of Chemistry, 215-224.
3. Libes, S. (2009). Introduction to Marine Biogeochemistry (2nd ed.). (A. Press, Ed.) United States of America.
4. Lønborg, C., Carreira, C., Jickells, T., & Álvarez-Salgado, X. (2020). Impacts of Global Change on Ocean Dissolved Organic Carbon (DOC) Cycling. Frontiers in Marine Science, 7. doi:10.3389/fmars.2020.00466.
5. Martell, A., & Smith Robert. (1976) Critical Stability Constants. Volume 4: Inorganic Complexes. Springer Sciencie + Business Media, LLC.
6. Middelburg, J. J. (2019). Marine Carbon Biogeochemistry: A prime for Earth System Scientists. Utrcht, The Netherlands: Springer Open.
7. Miller, J. N., & Miller, J. C. (2011). Statistics and Chemometrics for Analytical Chemistry. England: Pearson Education Limited.
8. Millero, F. (2016). Chemical Oceanography. CRC Press Taylo&Francis Group.
9. Rashid, M. (1985). Geochemistry of Marine Humic Compounds. New York: Springer-Verlag.
10. Sánchez-Cabeza, J., Sánchez, L., Cardoso-Mohedano, J., Mancera, E. E., Díaz-Asencio, M., López-Rosas, H., Machain-Castillo, M. L., Merino-Ibarra, M., Ruiz-Fernández, A. C., Alonso-Rodríguez, R., Gómez-Ponce, M. A., Ávila, E., Rico-Esenaro, S. D., Gómez-Reali, M. Á., Herrera-Becerril, C. A., & Grutter, M. (2018). A low-cost long-term model of coastal observatories of global change. Journal of Operational Oceanography, 12(1), 34–46. https://doi.org/10.1080/1755876x.2018.1533723.
11. Wagner , S., Schubotz, F., Kaiser, K., Hallman, C., Waska, H., Rossel, P., Galy, V. (2020, Mayo). Soothsaying DOM: A Current Perspective on the Future of Oceanic Dissolved Organic Carbon. Frontiers in Marine Science, 1-17. doi:10.3389/fmars.2020.00341.

CISQM-QAMB-PO11

Propuesta analítica para la determinación de la alcalinidad total (A_T) en cuerpos marinos

Ricardo Galdino Martínez Pérez*[,1], Esperanza Elizabeth Vilchis Barrera[2], Arturo de Jesús García Mendoza[1], José Alejandro Baeza Reyes[3]
[1]UNAM. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. Teoloyucan Km 2.5. San Sebastián Xhala. 54714 Cuautitlán Izcalli. México. Tel. +52 (55) 47615188.
[2]UNAM. Instituto de Ciencias del Mar y Limnología. U.A. Mazatlán, 82040 Sinaloa. México. Tel. +52 (55) 4856 3692.
[3]UNAM. Facultad de Química. Departamento de Química Analítica. 04510. CDMX.
ricard.mtz.p@gmail.com

RESUMEN

El control y análisis del agua de mar en México es de vital importancia e interés debido a su relevancia en múltiples áreas (SEMARNAT, 2016). En literatura asidua al tema, se puede encontrar que ciertos iones predominan en la mayoría de las matrices marinas, donde sus proporciones alrededor del mundo son relativamente constantes (Stumm, 1996). En este contexto, este trabajo procura brindar una evaluación de dos de los parámetros típicos de control de los cuerpos marinos, pH y la alcalinidad total (A_T); mediante valoraciones por titulaciones volumétricas empleando un seguimiento potenciométrico y la generación de una función no lineal sin segmentación basada en el balance de electroneutralidad de la titulación, obtenidos con unos cinturones de confianza al 95 %. Para la obtención de este polinomio se seleccionaron trece constantes de formación reportadas en la literatura (Smith, 1976; Martell, 1982; Smith, 1989), se construyó el balance de electroneutralidad, y finalmente se llevó a cabo el ajuste de la función no lineal y la optimización de la función mediante el software Solver de Excel®. De este ajuste, para cada titulación, se obtuvieron las concentraciones molares efectivas de las especies que componen la muestra de agua de mar y los valores ajustados de las constantes de formación empleadas en esa función a las condiciones de trabajo. Todos los ajustes se acompañan de sus cinturones de confianza del 95 %. Finalmente se calculó la A_T y se comparó contra otros dos métodos encontrados en la literatura. Mediante la metodología propuesta, se obtuvo un valor de alcalinidad total, A_T, de (117.91 ± 1.19) mg de $CaCO_3$ por litro de disolución para una muestra de agua de mar real proveniente de Mazatlán, Sinaloa, México.

INTRODUCCIÓN

El control y análisis del agua de mar en México es de vital importancia e interés debido a su relevancia en múltiples áreas, desde la investigación científica hasta la pesca, la gestión ambiental, comercial y de salud pública (SEMARNAT, 2016). Su análisis requiere de una evaluación precisa y confiable que permita determinar la concentración de sus distintos componentes, y en caso de ser posible los contaminantes presentes en este tipo de matrices. En literatura asidua al tema, se puede encontrar que ciertos iones predominan en la mayoría de las matrices marinas, dentro de estos se encuentran, ordenados de mayor a menor concentración, los iones Cl^-, Na^+, Mg^{2+}, SO_4^{2-}, K^+ y Ca^{2+}; donde sus proporciones alrededor del mundo son relativamente constantes (Stumm, 1996). En este contexto, en busca de brindar una valoración de los parámetros típicos de control del agua de mar (pH, alcalinidad total (A_T), carbono orgánico disuelto (DOC), carbono inorgánico disuelto (DIC) y pCO_2), se requiere el desarrollo de métodos analíticos robustos y la optimización de procedimientos experimentales los cuales garanticen la confiabilidad de los datos obtenidos a las condiciones de los cuerpos marinos. La metodología propuesta aborda parte del problema determinando dos de estos parámetros, el pH y la A_T, de distintas muestras de agua de mar; mediante valoraciones por titulaciones volumétricas empleando un seguimiento potenciométrico y la construcción de una función no lineal sin segmentación basada en el balance de electroneutralidad de la titulación en cuestión, con cinturones de confianza al 95 %. Esta propuesta representa una herramienta útil para el análisis químico de este tipo de muestras gracias a su accesibilidad, rapidez y costos bajos.

PARTE EXPERIMENTAL

Se llevó a cabo la valoración por titulación volumétrica empleando un monitoreo potenciométrico, a lecho cerrado y temperatura controlada (T = 25 °C), de una disolución de agua de mar simulada empleando como titulante una disolución controlada de HCl preparada a una fuerza iónica elevada, I = 0.72 mol L^{-1}; dicho experimento se llevó a cabo por decuplicado (n = 10). La misma metodología se empleó en una muestra de agua de mar real; aunque este experimento se llevó a cabo por triplicado (n = 3). Previo a realizar las valoraciones el electrodo combinado de vidrio empleado se calibró con seis disoluciones amortiguadoras controladas preparadas a una fuerza iónica elevada, I = 0.72 mol L^{-1} (Martínez, 2022), obteniendo un coeficiente de determinación R^2 = 0.9983 y una eficiencia electromotriz β% ≥ 99.9 % (Vilchis, 2023). Este instrumento se utilizó para todos los ensayos experimentales.

REACTIVOS

Para la elaboración de la disolución de agua de mar simulada (Millero, 2013): 24.8998 g de cloruro de sodio (p ≥ 99.5 %, Merck®), $NaCl_{(s)}$; 4.2111 g sulfato de sodio (p ≥ 99.0 %, Merck®), $Na_2SO_{4(s)}$; 0.7545 g de cloruro de potasio (p ≥ 99.0 %, J.T. Baker®), $KCl_{(s)}$; 0.1500 g de bicarbonato de sodio (100.1 % ≥ p, J.T. Baker®), $NaHCO_{3(s)}$; 0.1202 g de bromuro de potasio (100.9 % ≥ p, J.T. Baker®), $KBr_{(s)}$; 0.0379 g de ácido bórico (100.7 % ≥ p, J.T. Baker®), $H_3BO_{3(s)}$; 0.0040 g de fluoruro de sodio (p ≥ 99.0 %, Sigma-Aldrich®), $NaF_{(s)}$; 5 2930 g de cloruro de magnesio (p ≥ 99.0 %, Sigma-Aldrich®), $MgCl_2•6H_2O_{(s)}$; 1.1997 g de cloruro de calcio (p ≥ 99.0 %, Tecsiquim®), $CaCl_2•2H_2O_{(s)}$; y 0.0177 g de cloruro de estroncio (p ≥ 99.0 %, grado analítico), $SrCl_2•6H_2O_{(s)}$. Para las preparación de las disoluciones: agua desionizada con R = 18.2 MΩ cm^{-1}, $H_2O_{(l)}$. Como titulante: una disolución de ácido clorhídrico, $HCl_{(ac)}$ (C_{HCl} = 0.0077 mol L^{-1}) preparada a una I = 0.72 mol L^{-1}, impuesta con $NaCl_{(s)}$.

EQUIPO

Para las titulaciones se empleó un titulador automático Metrohm®, modelo 785 DMP Titrino; un electrodo combinado de vidrio Metrohm®, modelo 10934453; para la contención de las disoluciones durante la experimentación se empleó una celda de vidrio con recirculación de un volumen aproximado de 120 mL y para el control de la temperatura se empleó un recirculador PolyScience®, modelo 9106A12E (Fig. 1).

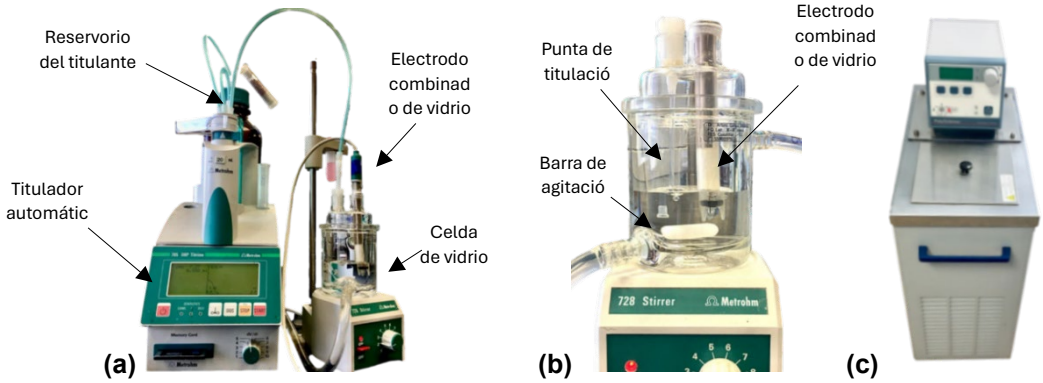


Fig. 1. Equipo empleado en los experimentos. **(a)** Titulador automático 785 DMP Titrino®. **(b)** Celda empleada para las titulaciones potenciométricas. **(c)** Recirculador PolyScience®.

TRATAMIENTO DE DATOS

Preparación de 1.0 L de una disolución de agua de mar simulada

En la Tabla 1 se muestra la formalidad para cada uno de los reactivos de acuerdo con sus masas pesadas. Estas concentraciones se emplearon como valores pivote/semilla para el ajuste de la función no lineal.

Tabla 1. Formalidades de acuerdo a las masas experimentales pesadas para el agua de mar simulada preparada.

Especie	Formalidad (mol L^{-1})	Especie	Formalidad (mol L^{-1})
$NaCl_{(s)}$	0.4257	**$B(OH)_{3\,(s)}$**	0.0004
$Na_2SO_{4\,(s)}$	0.0293	**$NaF_{(s)}$**	0.0001
$KCl_{(s)}$	0.0097	**$MgCl_{2\,(s)}$**	0.0547
$NaHCO_{3\,(s)}$	0.0018	**$CaCl_{2\,(s)}$**	0.0107
$KBr_{(s)}$	0.0009	**$SrCl_{2\,(s)}$**	0.0001

Construcción de la función no lineal

Para la obtención de un polinomio sin segmentación que describa el proceso de titulación de una disolución de agua de mar empleando como titulante una disolución de HCl, se seleccionaron trece constantes de formación reportadas en la literatura (Smith, 1976; Martell, 1982; Smith, 1989) y, considerando las reacciones de disolución y las posibles reacciones al equilibrio de los reactivos pesados, se construyó el balance de electroneutralidad para la titulación descrita en (1).

$$\begin{bmatrix} [OH^-] + [Cl^-]_{HCl} + [Cl^-]_{NaCl} + \\ [Cl^-]_{KCl} + [Br^-] + [F^-] + 2\,[Cl^-]_{MgCl_2} + \\ 2\,[Cl^-]_{CaCl_2} + 2\,[Cl^-]_{SrCl_2} + 2\,[CO_3^{2-}] + \\ [HCO_3^-] + 2\,[SO_4^{2-}] + [HSO_4^-] + \\ [B(OH)_4^-] + [B_3O_3(OH)_4^-] + [B_5O_6(OH)_4^-] \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} [H^+]+[Na^+]_{NaCl} + 2[Na^+]_{Na_2SO_4} + [K^+]_{KCl} + \\ [Na^+]_{NaHCO_3} + [K^+]_{KBr} + [Na^+]_{NaF} + \\ 2\,[Mg^{2+}] + 2\,[Ca^{2+}] + 2\,[Sr^{2+}] + \\ [MgOH^+] + [CaOH^+] + [SrOH^+] + [H_2F^+] \end{bmatrix} \quad (1)$$

Sobre el balance de electroneutralidad (1) se sustituyeron las concentraciones de las especies por los parámetros operacionales de la operación analítica. Se involucraron las respectivas constantes de formación global mediante las fracciones molares distributivas (φ_i) para cada especie, y se generó una función no lineal sin segmentación (García, 2019), particular para la titulación en cuestión, mostrada en (2).

$$\mathrm{FIT(v)} = \frac{v_0 \begin{pmatrix} [HO^-] - [H^+] + (C_{Cl^-}) + C_{NaSO_{4(s)}} \left(\left(2\,\Phi_{SO_4^{2-}}\right) + \left(\Phi_{HSO_4^-}\right) \right) + \left(C_{KBr_{(s)}}\right) - \left(C_{Na^+}\right) - \left(C_{K^+}\right) + \\ C_{NaHCO_{3(s)}} \left(\left(2\,\Phi_{CO_3^{2-}}\right) + \left(\Phi_{HCO_3^-}\right) \right) + C_{NaF_{(s)}} \left(\left(\Phi_{F^-}\right) - \left(\Phi_{H_2F^+}\right) \right) + \\ C_{H_3BO_{3(s)}} \left(\left(\Phi_{B(OH)_4^-}\right) + \left(\Phi_{B_3O_3(OH)_4^-}\right) + \left(\Phi_{B_5O_6(OH)_4^-}\right) \right) - C_{MgCl_{2(s)}} \left(\left(2\,\Phi_{Mg^{2+}}\right) - \left(\Phi_{MgOH^+}\right) \right) - \\ C_{CaCl_{2(s)}} \left(\left(2\,\Phi_{Ca^{2+}}\right) - \left(\Phi_{CaOH^+}\right) \right) - C_{SrCl_{2(s)}} \left(\left(2\,\Phi_{Sr^{2+}}\right) - \left(\Phi_{SrOH^+}\right) \right) \end{pmatrix}}{([H^+] - [HO^-] - C_{HCl})} \text{ [mL]} \quad (2)$$

El ajuste de la función no lineal se llevó a cabo mediante Solver de Excel® y de él se obtuvieron las concentraciones molares efectivas de las especies que componen el agua de mar simulada preparada, así como los valores de las constantes de formación empleadas en el ajuste a las condiciones de trabajo (I y T), con unos cinturones de confianza del 95 %, para cada una de las titulaciones efectuadas.

Propuesta analítica para determinar la alcalinidad total (A_T)

La alcalinidad total es una forma de conservación de masa que se puede considerar como el número de mol de protones equivalentes al exceso de aceptores de protones (bases de Brønsted-Lowry) sobre los donadores de protón en un kilogramo de muestra (Dickson, 2007). Tomando en cuenta lo anterior, y con la descripción de las concentraciones de las especies en disolución mediante la función no lineal, se puede generar la ecuación mostrada en (3).

$$A_T = \begin{pmatrix} [HCO_3^-] + 2\,[CO_3^{2-}] + [B(OH)_4^-] + [HO^-] - \\ [H^+]_F - [HSO_4^-] - [HF] - [B_5O_6(OH)_4^-] \end{pmatrix} \left(\frac{1\text{ meq}}{1\text{ mmol}}\right)\left(\frac{50\text{ mg } CaCO_3}{1\text{ meq}}\right)\left(\frac{1000\text{ mL}}{1\text{ L}}\right) \quad [\text{mg } CaCO_3 / \text{L}] \quad (3)$$

METODOLOGÍA

Valoraciones potenciométricas

Para las titulaciones se empleó una alícuota de 50.0 mL de una disolución de agua de mar. El volumen final del titulante empleado (C_{HCl} = 0.0077 mol L^{-1}) fue de 35.0 mL y se seleccionó tal que se cumpliera un exceso del 100 % sobre el volumen de punto final de la titulación; se realizaron adiciones del titulante de 0.2 mL en 0.2 mL, obteniendo al final de la titulación 176 puntos para la curva de titulación sobre la cual se realizó el ajuste de los parámetros de la función no lineal.

Comparación de la alcalinidad total (A_T)

Se emplearon tres distintas metodologías para la determinación de la alcalinidad. Se comparó la propuesta analítica, descrita en la parte de TRATAMIENTO DE DATOS, contra otras dos metodologías encontradas en la literatura.

- Mediante la NMX-AA-036-SCFI-2001 (NMX-AA-036-SCFI-2001, 2001).

$$A_T = \frac{(V_{pf})(N_{HCl})}{V_{muestra}} \left(\frac{50\ mg\ CaCO_3/1\ L}{1\ eq/1\ L}\right)\left(\frac{1000\ mL}{1\ L}\right) \qquad [mg\ CaCO_3\ /\ L] \qquad (4)$$

Para el tratamiento de datos detallado por este método consultar las referencias indicadas (https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/166776/NMX-AA-036-SCFI-2001.pdf).

- Mediante el método de REMARCO (método de Kragten) (Cartas, 2021; Gómez, 2021).

$$A_T + \left(\frac{S_T}{1+\left(\frac{K_S Z}{f[H']}\right)}\right) + \left(\frac{F_T}{1+\left(\frac{K_F}{f[H']}\right)}\right) + \left(\frac{m_0+m}{m_0}\right)\left(\frac{f[H']}{Z}\right) - \left(\frac{m}{m_o}\right) C = 0 \qquad [mol\ /\ L] \qquad (5)$$

La A_T se calculó a partir del volumen de titulante y los valores de potencial determinados durante la titulación mediante una función de tipo Gran, realizando correcciones mediante un ajuste no lineal de mínimos cuadrados; donde la ecuación (5) se resuelve mediante Solver en Excel®, para la metodología completa de tratamiento de datos por este método consultar las referencias indicadas (https://remarco.org/manual-ao/).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para todas las titulaciones se obtuvo un $R^2 \geq 0.99$. En las tablas de este apartado se muestran los distintos resultados, junto con sus desviaciones estándar y los coeficientes de variación porcentuales obtenidos mediante los distintos métodos.

Valoraciones potenciométricas

En la Tabla 2 se muestran las concentraciones ajustadas para la disolución de agua de mar simulada. De las trece constantes involucradas en la función no lineal, siete de ellas presenta una variación ínfima dentro del ajuste del modelo, por lo que los valores de dichas constantes se mantuvieron fijos y únicamente se ajustaron seis de ellas. Así, en la Tabla 3 se muestran las constantes ajustadas obtenidas mediante el ajuste no lineal propuesto.
Gráficamente, se obtuvieron registros típicos como el que se muestra en el Fig. 2, a la derecha se muestran las condiciones experimentales empleadas durante las titulaciones.

Tabla 2. Concentraciones ajustadas obtenidas para la disolución de agua de mar simulada (n = 10).

Especie	Concentración (mol L^{-1})	CV (%)	**Especie**	Concentración (mol L^{-1})	CV (%)
NaCl (s)	0.4304 ± 0.0000	0.00	**$B(OH)_3$ (s)**	0.0006 ± 0.0000	0.62
Na_2SO_4 (s)	0.0298 ± 0.0001	0.49	**NaF (s)**	0.0001 ± 0.0000	0.50
KCl (s)	0.0102 ± 0.0000	0.00	**$MgCl_2$ (s)**	0.0561 ± 0.0001	0.24
$NaHCO_3$ (s)	0.0018 ± 0.0000	0.81	**$CaCl_2$ (s)**	0.0109 ± 0.0000	0.00
KBr (s)	0.0010 ± 0.0000	0.00	**$SrCl_2$ (s)**	0.0001 ± 0.0000	0.00

Tabla 3. Constantes de formación ajustadas obtenidas del modelo a partir la titulación potenciométrica del agua de mar simulada empleando como titulante una disolución de HCl (n = 10).

Constante	Valor de la constante [CV (%)]	Constante	Valor de la constante [CV (%)]
$\log \beta_1^{CO_3^{2-}\|H^+}$	9.56 ± 0.08 [0.83 %]	$\log \beta_2^{F^-\|H^+}$	3.51 ± 0.01 [0.19 %]
$\log \beta_2^{CO_3^{2-}\|H^+}$	15.59 ± 0.10 [0.66 %]	$\log \beta_1^{B(OH)_4^-\|H^+}$	8.91 ± 0.03 [0.39 %]
$\log \beta_1^{SO_4^{2-}\|H^+}$	0.50 ± 0.00 [0.45 %]	$\log K_{5,4}^{B(OH)_4^-\|H^+}$	37.34 ± 0.63 [1.69 %]

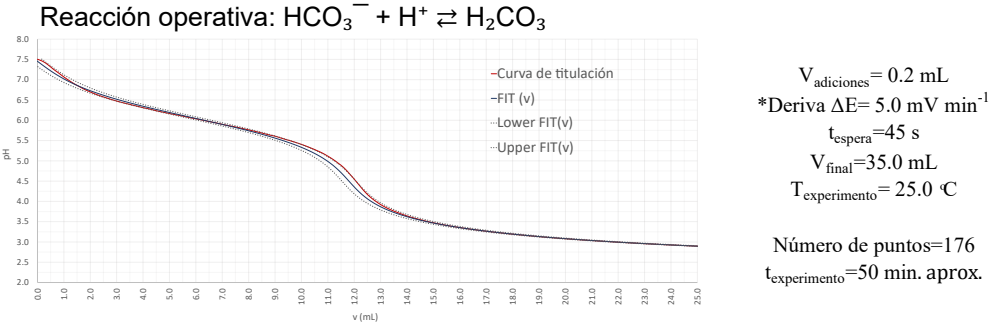


Fig. 2. Registro típico para la curva de titulación de agua de mar simulada empleando como titulante una disolución de HCl (rojo), para la función no lineal propuesta, FIT(v) (azul), y los respectivos cinturones de confianza al 95 % (líneas punteadas grises). *Deriva ΔE: Máximo valor de potencial entre adiciones.

Comparación de la alcalinidad total (A_T) en una muestra simulada

En la Tabla 4 se muestran los valores de la A_T obtenidos para las titulaciones empleando los distintos métodos descritos. La comparación realizada genera una idea de la exactitud de los resultados obtenidos mediante la metodología propuesta, tomando como referencia los valores de A_T determinados mediante el método de Kragten.

Tabla 4. Resultados para determinación de alcalinidad total (A_T) para la muestra de agua de mar simulada mediante tres distintos métodos de análisis. (n = 10).

Método	A_T (mg de $CaCO_3$ por L de disolución)	CV(%)
Metodología propuesta	117.74 ± 0.80	0.68
NMX-AA-036-SCFI-2001	93.11 ± 1.48	1.59
Método de Kragten	97.12 ± 1.29	1.32

Dentro de las ventajas que presenta el método propuesto está el emplear todos los datos adquiridos del experimento; los métodos comparados no presentan esta ventaja pues la NMX emplea el volumen de punto final de la titulación y el método de Kragten emplea una función de tipo Gran que utiliza los datos adquiridos para después del punto de equivalencia (exceso del titulante). El método propuesto permite conocer con gran exactitud (95 % de confianza) los valores de las concentraciones y las constantes de equilibrio de las especies químicas en disolución, detalle que no permiten ninguno de los otros dos métodos previamente reportados. Es apreciable que la metodología propuesta presenta el menor CV(%) entre los tres métodos empleados; sin embargo, también presenta en una diferencia de 21.23 % en el valor obtenido para la A_T, comparándolo contra el método de Kragten; brindándonos un área de oportunidad para mejorar la propuesta analítica.

Determinación de la alcalinidad total (A_T) en una muestra real

Para las titulaciones de la muestra real de agua de mar real, proveniente de Mazatlán, Sinaloa, México, el modelo presento un mejor ajuste, comparándolo contra los otros dos métodos, resultando

en una diferencia de 2.88 % en el valor obtenido para la A_T, comparándolo contra el método de Kragten.

Tabla 5. Resultados para determinación de alcalinidad total (A_T) para una muestra de agua de mar real mediante tres distintos métodos de análisis. (n = 3).

Método	A_T (mg de $CaCO_3$ por L de disolución [1])	CV(%)
Metodología propuesta	121.45 ± 1.19	0.98
NMX-AA-036-SCFI-2001	115.25 ± 1.77	1.51
Método de Kragten	118.04 ± 2.72	2.31

CONCLUSIONES

- Mediante la metodología propuesta se generó una función no lineal sin segmentación que describe la titulación de una muestra de agua de mar simulada empleando como titulante una disolución de HCl; obteniendo, con una bondad de ajuste del 95 % de confianza, las concentraciones ajustadas de una matriz marina y los valores de las constantes de formación empleadas en la función.
- A partir de los resultados de la función no lineal, se obtuvo un valor de alcalinidad total, A_T, de 117.91 mg de $CaCO_3$ por litro de disolución. Valor que fue comparado contra otros dos métodos encontrados en literatura, resultando en una diferencia de 2.88 % en el valor obtenido para la A_T, comparándolo contra el método de Kragten.

AGRADECIMIENTOS

- Los autores agradecen al programa **UNAM-PAPIME** con clave **PE209023** y **PAPIIT 2023** con clave **IA209123** por el apoyo otorgado para la realización del proyecto.
- Los autores, Ricardo G. Martínez Pérez (No. de CVU **1201856**) y E. Elizabeth Vilchis Barrera (No. de CVU **1161847**), agradecen a **CONAHCYT** por el apoyo otorgado.

REFERENCIAS

1. Cartas H., Sanchez-Cabeza J.A., Gómez M., Perez, E., Herrera J., Ruiz G., & Bernal C. (2021) Excel file for the calculation of total alkalinity with SOLVER and uncertainties with the Kragten method. Red de Investigación de Estresores Marinos - Costeros en Latinoamérica y El Caribe – REMARCO. Cienfuegos, Cuba. URL: https://remarco.org/manual-ao/ .
2. Dickson, A.; Sabine, C.; y Christian, J. (2007). Guide to Best Practices for Ocean CO_2 Measurements. PICES Special Publication 3, 191. (pp. 3, 8-13). ISSN: 1813-8519
3. Gómez M., Bernal C., Sánchez-Cabeza J.A., Cartas H., Pérez, E., Ruiz G., & Herrera J.(2021). Determinación de alcalinidad total en agua de mar utilizando titulador automático Titrando 888. Método de titulación en celda abierta. Red de Investigación de Estresores Marinos -Costeros en Latinoamérica y El Caribe – REMARCO. Santa Marta, Colombia. 38. URL: https://remarco.org/manual-ao/.
4. Martell, A., y Smith, R. (1982). Critical Stability Constants. Volume 5: First Supplement. Springer Science + Business Media, LLC. (pp. 393-415). DOI: 10.1007/978-1-4615-6761-5
5. Martínez, R., Vilchis, E., García, A., Baeza, A., y Sánchez, J. (2022). Efecto de la fuerza iónica en las disoluciones buffer ácido-base empleadas para el calibrado de sondas potenciométricas comerciales. Revista Digital Innovación en Ciencia Tecnología y Educación (ICTE) (6). (pp. 415-424). URL: http://masam.cuautitlan.unam.mx/RevistaICTE/wp-content/uploads/2023/03/ICTE-2022-FINAL-2.pdf .
6. Mendoza, A., y Aguilar, J. (2019). Silver(I) chlorides speciation and its relationship to the design, construction and evaluation of true Ag(s)/[AgCln]1-n reference electrodes for their use in bis(trifluoromethylsulfonyl)imide room temperature ionic liquids. Electrochimica Acta 302. (pp. 344-351). DOI: https://doi.org/10.1016/j.electacta.2019.02.029
7. Millero, F. (2013). Chemical Oceanography. CRC Press. Taylor & Francis Group. 4. (pp. 55-69).

8. NMX-AA-036-SCFI-2001. Análisis de agua – Determinación de acidez y alcalinidad en aguas naturales, residuales y residuales tratadas. Secretaria de Economía. Estados Unidos Mexicanos. CDU:543.3:66:094.6/7. URL: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/166776/NMX-AA-036-SCFI-2001.pdf
9. SEMARNAT. (2016). Costas y mares de México. Manejo integrado con amor. IIES. Universidad Autónoma de México. URL: https://biblioteca.semarnat.gob.mx/janium/Documentos/Ciga/Libros2013/CD002471.pdf .
10. Smith, R., y Martell, A. (1976). Critical Stability Constants. Volume 4: Inorganic Complexes. Springer Science + Business Media, LLC. (pp. 1, 25, 37, 79, 96). DOI: 10.1007/978-1-4757-5506-0
11. Smith, R., y Martell, A. (1989). Critical Stability Constants. Volume 6: Second Supplement. Springer Science + Business Media, LLC. (pp. 426-452). DOI: 10.1007/978-1-4615-6764-6
12. Stumm, W., y Morgan, J. (1996). Aquatic Chemistry., Third Edition, Wiley Interscience Publication. John Wiley & Sons, Inc. (pp. 895- 897, 909, 914).
13. Vilchis, E., Martínez, R., García, A., Baeza, A., y Sánchez, J. (2023). Influencia de la fuerza iónica sobre el desempeño de electrodos combinados de vidrio para determinar el pH. Pädi Boletín Científico de Ciencias Básicas e Ingenierías del ICBI. 11 (No. Especial). (pp. 40- 49). DOI: 10.29057/icbi.v11iEspecial.10229. URL: https://repository.uaeh.edu.mx/revistas/index.php/icbi/article/view/10229.

CISQM-QAMB-PO12

Cell damage caused by heavy metals deposited in oak trees (Quercus ssp.)

Marcos Loredo Tovias[3], Miguel Angel Rico Rodriguez[1], Rodrigo E. Sepulveda Saa[2], Antonio Guzmán Velasco[2], **Laura Ivone Puente Luna**[1], Melisa Denise Arce Martínez[1], José Ignacio González Rojas[2]

[1]Laboratorio de Ecología, FCB, UANL, Pedro de alba s/n San Nicolás de los Garza, 66455, México.
[2]Laboratorio de Biología de la Conservación y Desarrollo Sustentable, FCB, UANL Pedro de alba s/n San Nicolás de los Garza, 66455, México.
[3]Facultad de Ingeniería, área ciencias de la tierra, de la UASLP. Dirección: Av. Dr. Manuel Nava 304, Zona Universitaria, CP 78210 San Luis, S.L.P.
laura.puenteln@uanl.edu.mx; jose.gonzalezrjs@uanl.edu.mx

SUMMARY

The toxicological properties of liquid samples exposed to urban pollution from the metallurgical industry were studied, applying the *Allium cepa* onion bulb root test. The liquid samples were obtained from washing leaves of trees of the *Quercus ssp* species, located in the university city in San Nicolas de los Garza, NL, México, which is beside to the metallurgical industrial zone. Trees were selected and leaf samples were taken in different polygons of this area, following the protocol described. The clean and healthy *Allium cepa* bulbs were placed directly in the liquid samples with the substance to be evaluated. The experiments were carried out at room temperature 20 ± 2°C and were kept in the dark. The exposure period of the bulbs was 2 hours and the roots that were used for the genotoxicity assembly were on average 2 to 2.5 cm long. 21 heavy metal elements were analyzed by inductively coupled plasma spectroscopy (ICP-MS), of which only Pb, As, Sr, Cd, Al, Fe, Mn, Zn and Cu presented the highest concentrations in each of the samples. analyzed. The substances evaluated can be considered eugenic, since they act at the level of cellular and molecular structures, which causes the displacement of chromosomes in anaphase or loss of chromosomes. The preliminary analysis indicated the presence of cellular aberrations in the liquid samples of leachates from the leaves of trees in the industrial zone.

REFERENCES

1. World Health Organization. (2021). WHO global air quality guidelines: particulate matter (PM2. 5 and PM10), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide. World Health Organization.
2. Martínez Muñoz, A., & Valdez Cavazos, A. (2016). Calidad del aire en el área metropolitana de Monterrey. Ciencia UANL, 19(77), 9-12.
3. Bretón, R. M. C., Bretón, J. G. C., Kahl, J., Lara, E. R., Quiroz, A. V. C., Guzmán, A. A. E., ... & Guzmán, A. R. (2018). Atmospheric N and S Deposition fluxes in the Metropolitan Area of Monterrey, Mexico and its relationship with criteria air pollutants and meteorological conditions. In Air Pollution-Monitoring, Quantification and Removal of Gases and Particles. IntechOpen.
4. Salonen, R. O., Hälinen, A. I., Pennanen, A. S., Hirvonen, M. R., Sillanpää, M., Hillamo, R., ... & Aarnio, P. (2004). Chemical and in vitro toxicologic characterization of wintertime and springtime urban-air particles with an aerodynamic diameter below 10 μm in Helsinki. Scandinavian journal of work, environment & health, 80-90.
5. Restrepo, R., Reyes, D., Ortiz, M. C., Rojas Ruiz, F. A., & Kouznetsov, V. V. Aberraciones cromosomales en bulbos de cebolla Allium cepa inducidas por moléculas híbridas 4-aminoquinolínicas. Universitas Scientiarum, Vol. 17, No. 3, p. 253-261, (2012).
6. Leme, D. M., & Marin-Morales, M. A. Allium cepa test in environmental monitoring: a review on its application. Mutation research/reviews in mutation research, Vol. 682, No. 1, p. 71-81. (2009).

7. Hoshina, M. M., & Marin-Morales, M. A. Micronucleus and chromosome aberrations induced in onion (Allium cepa) by a petroleum refinery effluent and by river water that receives this effluent. Ecotoxicology and Environmental Safety, Vol. 72, No. 8, p. 2090-2095. (2009).
8. Sharma, A.K.; Sharma, A. Chromosome Technique Theory and Practice, 3rd ed.; Butterworths:London, UK, 1980; p. 474.

CISQM-QAMB-PO13

Tratamiento de agua sintética compuesta por aditivos tóxicos de la industria de los plásticos (ácido ftálico y dimetil ftalato) por ozono y CeO_2/δ-MnO_2

Erandi Irene Rojas Perez*, Julia Liliana Rodríguez Santillán, Itzany Janet De la cruz Salazar
Lab. Ing. Química Ambiental. ESIQIE-Instituto Politécnico Nacional. 07738,
Ciudad de México, México.
*irene.rojas052000@gmail.com

RESUMEN

En el presente trabajo se estudió la degradación de aditivos tóxicos de la industria del plástico como son el ácido ftálico (AF) y el dimetil ftalato (DMF) presentes en agua, mediante ozonización catalítica como proceso de oxidación avanzada. El catalizador empleado se sintetizó por el método hidrotérmico con una proporción en peso de 10% óxido de cerio (CeO_2) y 90% de la fase delta de óxido de manganeso (δ-MnO_2) y se caracterizó por difracción de rayos X para determinar su estructura cristalina. De acuerdo con los resultados de evaluación, los perfiles de concentración de la mezcla modelo demostraron un comportamiento de eliminación, logrando el 95% de remoción con ambos procesos de ozonización (convencional y catalítica) en 120 min. Sin embargo, al obtener el porcentaje de mineralización, el proceso de ozonización catalítica fue 7 veces mayor al obtenido con la ozonización convencional. Lo anterior demuestra que la presencia de catalizador en el sistema de reacción logró incrementar la descomposición de ozono favoreciendo la formación de especies reactivas de ozono (como los radicales hidroxilos), las cuales incrementaron la mineralización del sistema.

INTRODUCCIÓN

La segunda amenaza más grave a la que nos enfrentamos hoy en día es la contaminación del agua, que se define universalmente como el agotamiento de la calidad del agua, debido a la liberación de sustancias tóxicas directamente de las industrias o de otras fuentes sin tratamiento. El ecosistema acuático se ve inmensamente afectado porque, los productos químicos se filtran a través del suelo y contaminan diversos suministros de agua [1]. De acuerdo con datos de la Asociación Nacional de la Industria del Plástico, A.C. (ANIPAC) en el año 2022 la industria del plástico en México registró una producción de 3.8 millones de toneladas [2] motivo por el cual gasta una cantidad inconmensurable de agua para la fabricación de plásticos. Además, durante su procesamiento se utilizan diversos aditivos (como plastificantes, ablandadores, entre otros) que se adicionan al problema de contaminación del agua residual provenientes de las industrias del plástico. En el caso de los plastificantes son sustancias que se adicionan a los plásticos para darles flexibilidad, peso ligero y carácter duradero. En la industria del plástico, los ftalatos se han empleado como plastificantes o como disolventes en combinación con otros aditivos en revestimientos [3]. Debido a la toxicidad de los ftalatos en el medio acuático se han buscado alteratividas para su eliminación, como lo son los procesos de oxidación avanzada (POAs).

Los POAs son tratamientos terciarios que se basan en la generación de especies altamente reactivas que se utilizan para lograr la destrucción oxidativa de los contaminantes modelo. Existen varias alternativas de POAs entre los que se encuentran la ozonización catalítica, la cual combina el poder oxidante del ozono con un catalizador, para promover la descomposición de ozono y generar diversas especies oxidantes tales como: los radicales hidroxilo (•OH), oxígeno singulete ($^1O_2$) y el ion superóxido ($•O_2^-$). Una gran gama de catalizadores ha sido empleada entre los que destaca el óxido de manganeso (MnO_2) debido a que es económico y exhibe buena actividad catalítica. Existen diversas estructuras cristalinas del MnO_2 tales como α-, β-, γ-, δ-, y ε-MnO_2, que se diferencian porque se enlaza de diferente manera la unidad básica octahedra [MnO_6]. Luo et al. (2018) [4] reportaron que δ-MnO_2 mostró la mejor actividad catalítica para la degradación de formaldehido

(HCHO) en comparación con α-, β-, y γ-MnO_2, debido a su estructura de túneles y a las especies de la activas de oxígeno en su red cristalina. Por otra parte, el óxido de cerio (CeO_2) posee excelente estabilidad y la lixiviación de iones de cerio durante el proceso de ozonización catalítica es insignificante [5]. Por lo que en el presente trabajo de investigación se propuso la síntesis de CeO_2/δ-MnO_2 con la finalidad de hacer sinergia entre los dos óxidos metálicos y favorecer la eliminación de una mezcla modelo compuesta por ácido ftálico y el dimetil ftalato en solución acuosa (compuestos presentes en la industria del plástico) mediante ozono como agente oxidante.

MATERIALES Y MÉTODOS

Síntesis del catalizador CeO_2/δ-MnO_2

La obtención del material se llevó a cabo en dos etapas: a) primero se realizó la síntesis del δ-MnO_2 y b) posteriormente se colocaron los precursores y condiciones para síntesis de CeO_2 en presencia de cierta cantidad de δ-MnO_2 previamente sintetizado. De manera detallada se describe a continuación:

Primera Etapa. Síntesis de δ-MnO_2

La síntesis de este material se realizó por el método hidrotérmico en un reactor que consta de una cámara de teflón y una parte metálica. La solución con los precursores se preparó con 4.3 g de permanganato de potasio y 9.8 g de urea en 80 mL de agua desionizada. La solución se puso en agitación durante 30 minutos, después se vació a la cámara de teflón y se introdujo la parte metálica del reactor sellando perfectamente. En seguida se llevó a la autoclave a 90 °C por 24 h, transcurrido ese tiempo se dejó enfriar a temperatura ambiente. El contenido del reactor se filtró y se realizaron 3 lavados con agua desionizada y 3 con etanol absoluto. Finalmente, el catalizador se secó en la estufa a 60 °C por 24 h.

Segunda Etapa: Síntesis de CeO_2/δ-MnO_2

La solución precursora se preparó con 0.26 g de nitrato de cerio hexahidratado, 2.25 g de urea y 60 ml de agua desionizada, además se le adicionaron 2.6554 g del catalizador δ-MnO_2 previamente sintetizado y secado. La mezcla resultante se sometió a agitación durante 30 min, y posteriormente se colocó en el reactor para realizar la síntesis hidrotermal. La temperatura de síntesis fue de 160 °C por 24 h, después se dejó enfriar a temperatura ambiente. El material se lavó de manera similar que en la primera etapa. El secado se realizó en la estufa a 60 °C por 24 h, finalmente el material seco se trituró en un mortero de ágata, hasta obtener un polvo fino para calcinarlo en la mufla a 300 °C por 3 h.

Caracterización del catalizador CeO_2/δ-MnO_2

La caracterización del catalizador se llevó a cabo mediante la técnica de difracción de rayos X (DRX), con un difractómetro Philips Xpert con una fuente de cobre, empleando un intervalo de exploración de 10° a 80° (2θ) y una velocidad de barrido de 10° min^{-1}.

Evaluación del catalizador CeO_2/δ-MnO_2

La evaluación de los catalizadores se llevó a cabo mediante dos tipos de ozonización: a) convencional (O_3) la cual se realizó únicamente con ozono y b) la catalítica (CeO_2/δ-MnO_2) donde se introdujo el catalizador en la solución. Para ambos procesos de ozonización la reacción se llevó a cabo en un reactor de vidrio con una capacidad de 462 mL el cual tiene un difusor en la parte inferior que permite distribuir el ozono de manera uniforme. El volumen de reacción es de 300 mL de agua sintética compuesta por ácido ftálico y dimetil ftalato con una concentración teórica de 50 mg L^{-1} para cada compuesto y una concentración del catalizador de 0.1 mgL^{-1}. El suministro de ozono

se produce mediante oxígeno seco a un flujo de 0.2 $Lmin^{-1}$ que pasa por un generador de ozono que entrega una concentración de ozono de 15 ± 0.1 mg L^{-1}.
Para obtener la degradación de los compuestos de estudio se realizó un análisis por cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) el equipo empleado fue un cromatógrafo marca Perkin Elmer series 200 a las longitudes de onda de 200 y 210 nm con una columna Previal Organic Acid 5 µm, (Fase móvil: Buffer:ACN (60:40), buffer a pH 2.5 con H_3PO_4), empleando un volumen de inyección de 30 µL y un flujo de 0.6 mL min^{-1}.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Caracterización del catalizador

Con el objetivo de conocer la estructura cristalina se empleó la técnica de difracción de rayos X. El difractograma del catalizador CeO_2/δ-MnO_2 se muestra en la Fig. 1 en donde se observan varios picos característicos de esta estructura cristalina en 12.6º, 17.8º, 28.3º, 37º, 41.5º y 49º. El pico a 12.54º pertenece a la estructura δ-MnO_2 perteneciente al plano cristalino (001) y el pico a 37º representa al plano cristalino (220) del CeO_2.

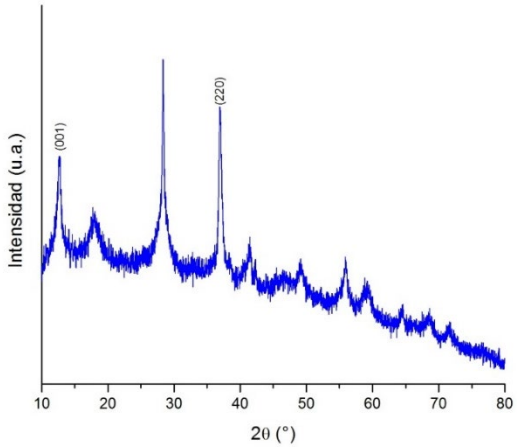


Fig. 1. Difractograma del catalizador CeO_2/δ-MnO_2 en polvo.

Evaluación del catalizador

La descomposición de la mezcla de AF y DMF (Fig. 2) presenta un perfil de degradación tanto para la ozonización convencional como para la catalítica, logrando un 95 % de eliminación de los compuestos principales en ambos procesos en 120 min. La presencia del catalizador no mostró una diferencia significativa en la velocidad de eliminación del compuesto principal, lo cual coincide con resultados obtenidos por diversos investigadores [6], donde el efecto catalítico se logró observar en la remoción de los subproductos generados durante el proceso de ozonización o en la eficiencia global del sistema.

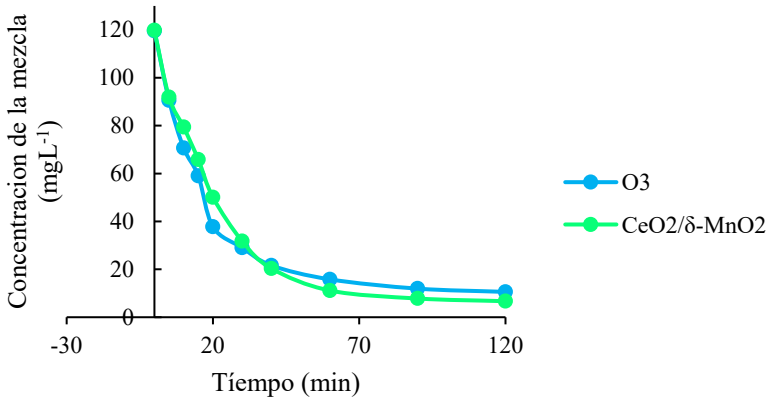


Fig. 2. Perfil de degradación de la mezcla AF y DMF por ozonización convencional y catalítica.

Para obtener la eficiencia global del sistema catalítico se obtuvo el valor de carbono orgánico total (COT), que es un parámetro que indica la cantidad de carbono unido a compuestos orgánicos presentes en la muestra. En la Fig. 3 se observan los porcentajes de remoción de COT, para los sistemas de ozonización convencional y catalítico a 120 min de tratamiento. Para el caso de la ozonización catalítica solo se logró obtener un 10 % de mineralización, lo que indica que una gran cantidad de materia orgánica aún está presente en la solución, es posible que sean ácidos orgánicos de cadena corta (como el ácido oxálico) debido a que son recalcitrantes al ozono y solo se acumulan en el medio de reacción. Por otra parte, en presencia de CeO_2/δ-MnO_2 se logró una mineralización del 71%, que es 7 veces mayor que la obtenida en la ozonización convencional. Este resultado indica que la formación de especies reactivas de oxígeno se está generando entre el catalizador y el ozono favoreciendo la descomposición de ozono. Además, se ha reportado que las vacancias de oxígeno presentes en los óxidos metálicos también son sitios activos en el proceso de ozonización catalítica, por lo que el catalizador CeO_2/δ-MnO_2 es un material atractivo para la eliminación de compuestos tóxicos presentes en agua.

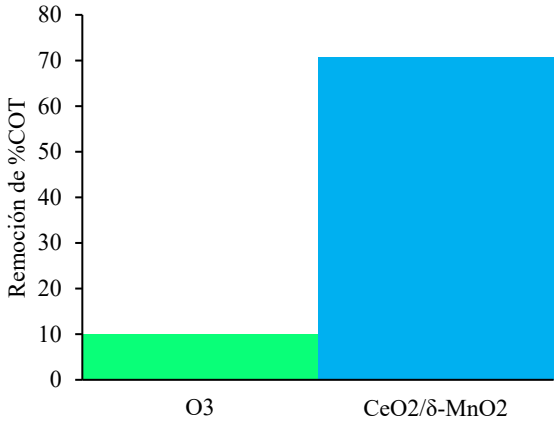


Fig. 3. Porciento de remoción de TOC en la degradación del AF y DMF mediante ozonización convencional y catalítica.

CONCLUSIONES

El proceso de ozonización con y sin catalizador logró la eliminación de AF y DMF en un 95 % durante 120 min de tratamiento. La eficiencia del catalizador se obtuvo en los niveles de remoción de TOC,

logrando un 71 % en el sistema catalítico en comparación con el 10 % de la ozonización convencional. La diferencia se debe a la probable formación de especies oxidantes generadas a partir de la descomposición de ozono, así como la presencia de vacancias de oxígeno de los óxidos metálicos, los cuales son sitios activos en el proceso de ozonización catalítica.

REFERENCIAS

1. Saravanan, A., Deivayanai, V. C., Kumar, P. S., Rangasamy, G., Hemavathy, R. V., Harshana, T., ... & Krishnapandi, A. (2022). A detailed review on advanced oxidation process in treatment of wastewater: Mechanism, challenges and future outlook. Chemosphere, 136524.
2. Leyva, M. N. O. (2022, diciembre 22). Industria del plástico en México cierra 2022 con números positivos. Plastics Technology México. https://www.pt-mexico.com/noticias/post/industria-del-plastico-en-mexico-cierra-2022-con-numeros-positivos.
3. Ramírez, M. M. B., Flores, M. L., Caamal, R. D., & von Osten, J. R. (2016, enero). Contaminación costera por plastificantes. In AINA (Vol. 27, No. 1, p. 3).
4. Luo K., Zhao S-X., Wang Y.F., Zhao S.J., Zhang X.H. (2018). Synthesis of petal-like delta-MnO_2 and its catalytic ozonation performance. New J. Chem. 42) 6770 – 6777.
5. Wang J., Quan X., Chen S., Yu H., Liu G. (2019). Enhanced catalytic ozonation by highly dispersed CeO_2 on carbon nanotubes for mineralization of organic pollutants. J. Haz. Mat. 368, 621 – 629.
6. Guzmán I., Rodríguez J.L., Poznyak T., Chairez I., Hernández I., Hernández R. (2020). Catalytic ozonation of 4-chlorophenol and 4-phenolsulfonic acid by CeO_2 film. Cat. Comm. 133, 105827.

CISQM-QAMB-PO14

Estudio de los parámetros de operación de un proceso electro-Fenton empleando residuos de $FeSO_4$ de la industria acerera para la remoción de un colorante azul comercial

Víctor Manuel González Ortiz[1], Rodolfo González Chávez [1], Carolina Martínez Sánchez [2*]
[1]Laboratorio de Fitoquímica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Zona Universitaria Poniente, San Luis Potosí, S.L.P. CP. 78210.
[2]CONAHCYT-Centro de Investigación y Desarrollo Tecnológico en Electroquímica, Pedro Escobedo, Querétaro, C.P. 76703.
*csanchez@cideteq.mx

RESUMEN

En este trabajo se evaluó el uso de un residuo proveniente de la industria acerera ($FeSO_4$) como catalizador en la degradación por electro-Fenton (EF) del colorante comercial azul mezclilla marca El Caballito® (AM). Como electrodos se propuso el uso de fieltro de carbón (FC). Se realizó la caracterización elemental del residuo, mientras que el FC fue caracterizado por Espectroscopia de Infrarrojo y un Microscopio Óptico. Los parámetros de operación que se evaluaron fueron voltaje aplicado, concentración de electrolito soporte y cantidad de residuo adicionado. Los resultados mostraron que el AM (200 mg/L) se degradó en un 96.62 % después de 10 minutos bajo las siguientes condiciones 2 V, Na_2SO_4 0.1 M y $FeSO_4$ 50 mg/L. Los datos se ajustaron a una cinética de primer orden con un valor de k = 0.351 min^{-1}. Finalmente, la degradación en agua residual sintética de tipo doméstico superó el 90 % después de 60 minutos de tratamiento. Esto demostró el aprovechamiento de residuos de $FeSO_4$ como catalizador en un proceso EF para la remoción eficiente de colorantes.

REFERENCIAS

1. Berrones-Bastar, X. Empleo del residuo $FeSO_4$ proveniente de la industria acerera de San Luis Potosí como promotor en un proceso Fenton para la degradación de naranja de metilo y rojo granada de origen comercial (2021). Tesis de licenciatura, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, S.L.P. México.
2. Brillas, E; Martínez-Huitle, C. (2015). Decontamination of wastewaters containing synthetic organic dyes by electrochemical methods. An updated review. Applied Catalysis B: Environmental. 166-167, 603-643. https://doi.org/10.1016/j.apcatb.2014.11.016.
3. García-Espinoza, J. D., Robles, I., Gil, V., Becerril-Bravo, E., Barrios, J. A., & Godínez, L. A. (2019). Electrochemical degradation of triclosan in aqueous solution. A study of the performance of an electro-Fenton reactor. Journal of Environmental Chemical Engineering. 7, 103228. https://doi.org/10.1016/j.jece.2019.103228.
4. Huu T.V., Lan H. N., Trung K. H., Thi T. N., Thi N. H., Thi B. H., Xuan V., Minh T. P., Thi P.T., T.T. P., Hai D. N., Huan-Ping C., Nguyenij X.C. (2020). Heterogeneous Fenton oxidation of paracetamol in aqueous solution using iron slag as a catalyst: Degradation mechanisms and kinetics. Environmental technology & Innovation. 18, 100670. https://doi.org/10.1016/j.eti.2020.100670.
5. Jinisha R., Gandhimathi R., Ramesh S. T., Nidheesh P. V., Velmathi S. (2018). Removal of rhodamine B dye from aqueous solution by electro-Fenton process using iron-doped mesoporous silica as a heterogeneous catalyst. Chemosphere. 200, 446-454. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.02.117.
6. Martínez-Sánchez, C; Robles, I; Godínez, L.A. (2022). Review of recent developments in electrochemical advanced oxidation processes: application to remove dyes, pharmaceuticals, and pesticides. International Journal of Environmental Science and Technology. 19, 12611-12678. https://doi.org/10.1007/s13762-021-03762-9.

7. Mora, A., García-Gamboa, M., Sánchez-Luna, M. S., Gloria-García, L., Cervantes-Avilés, P., & Mahlknecht, J. (2021). A review of the current environmental status and human health implications of one of the most polluted rivers of Mexico: The Atoyac River, Puebla. Science of the Total Environment.782, 146788. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.146788.
8. Santillán F.A, & Maza I.M. Remoción de colorantes azoicos rojo allura (rojo 40) mediante el uso de perlas de quitosano magnetizadas en medio acuoso. (2018). Revista de la Sociedad Química del Perú. 84(1), 18-26. DOI: 10.37761/rsqp.v84i1.161.
9. Sharma, J., Sharma, S., & Soni, V. (2021). Classification and impact of synthetic textile dyes on Aquatic Flora: A review. Regional Studies in Marine Science. 45, 101802. https://doi.org/10.1016/j.rsma.2021.101802.
10. TaheriAshtiani, N., & Ayati, B. (2022). Using chitosan-based heterogeneous catalyst for degradation of Acid Blue 25 in the effective electro-Fenton process with rotating cathodes. Journal of Electroanalytical Chemistry. 905, 115983. https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2021.115983.
11. Zhao, Y., Ma, Y., Li, T., Dong, Z., & Wang, Y. (2018). Modification of carbon felt anodes using double-oxidant HNO_3/H_2O_2 for application in microbial fuel cells. RSC Advances. 8, 2059-2064. https://doi.org/10.1039/c7ra12923h.

CISQM-QAMB-PO15

Variación temporal de la presencia de metales asociados a partículas en la Zona Metropolitana de Cuernavaca

Verónica Villarreal[1], Fernando Millán[1], Mario Murillo[2], Hugo Saldarriaga[2], Alhelí Brito[2],
Violeta Mugica[1]
[1]Universidad Autónoma Metropolitana-Azcapotzalco, Av. San Pablo #420,
Col. Nueva el Rosario, Azcapotzalco. C.P. 02128.
[2]Centro de Investigaciones Químicas (CIQ), Universidad Autónoma del Estado de Morelos.
Av. Universidad 1001, Col. Chamilpa, C.P.62209. Cuernavaca, Morelos, México.
vma@azc.uam.mx

RESUMEN

La calidad del aire en ciudades medianas ha sido menos estudiada en comparación con las investigaciones realizadas en grandes ciudades; por ello, en este proyecto, se llevó a cabo la caracterización de elementos metálicos contenidos a las partículas atmosféricas $PM_{2.5}$ en dos sitios de la Ciudad de Cuernavaca, Morelos. Se colectaron partículas en las temporadas seca fría y seca caliente en dos sitios de la ciudad de Cuernavaca, el primer sitio en el Centro ubicado en el palacio de gobierno en la plaza de armas y el segundo sitio en el Centro de Investigaciones Químicas, ubicado en la Universidad Autónoma del Estado de Morelos. Se realizó una digestión ácida con las muestras y se determinaron las concentraciones de los elementos mediante un equipo de Plasma Acoplado Inducido (ICP-OES). Se encontró que las concentraciones de $PM_{2.5}$ fueron más altas en la época seca caliente (febrero 2022-abril 2023) en los dos sitios de monitoreo con 22.28 ± 17.84 $\mu g/m^3$ en el Centro y 15.77 ± 13.52 $\mu g/m^3$ en el Centro de Investigaciones Químicas. El metal traza más abundante fue el hierro que contribuyó con hasta el 83 % del total de metales presentes en las partículas.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, ha aumentado la preocupación por la mala calidad del aire en las ciudades mexicanas, aunque han logrado abatirse algunos contaminantes criterio, no ha sido el caso de las partículas atmosféricas o PM (por sus siglas en inglés), las cuales se clasifican por su tamaño: con diámetros de 2.5 y 10 micrómetros (PM_{10} y $PM_{2.5}$). De especial inquietud son los niveles de concentración de las partículas finas ($PM_{2.5}$), que por su tamaño logran penetrar hasta los alveolos pulmonares, e incluso al torrente sanguíneo, por lo que se han vinculado a enfermedades respiratorias y cardiovasculares por la exposición aguda, y en exposiciones crónicas con el incremento de los índices de mortalidad (Hoek et al., 2013; USEPA, 2016; Felipe Brito, 2022). El valor límite de concentración establecido en la NOM-025-SSA1-2014 es de 41 $\mu g/m^3$ como promedio de 24 horas (corto plazo) y de 10 $\mu g/m^3$ como promedio anual (largo plazo), aunque los límites establecidos por la Organización Mundial de la Salud (WHO, 2021, por sus siglas en inglés) son de 15 $\mu g/m^3$ y 5 $\mu g/m^3$ respectivamente, para dichos rangos de exposición. Además de su tamaño, lo que determina el tipo de daño o enfermedad asociado a la exposición de partículas es la composición de las mismas, ya que en ellas puede haber compuestos de silicoaluminatos relacionados con la resuspensión del polvo del suelo, compuestos carbonáceos asociados a la combustión de combustibles fósiles y de biomasa y/o metales provenientes de procesos industriales y actividad vehicular, principalmente de las emisiones de diésel y de los mecanismos de frenado (Mohankumar & Agrawal, 2018).

La exposición a metales en la atmósfera se asocia con enfermedades respiratorias, como bronquitis crónica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, así como enfermedades cardiovasculares, que incluyen un mayor riesgo a infartos, embolias, etre otras (Huang et al., 2006). Metales como el mercurio y el plomo (Hg y Pb) son neurotóxicos que pueden afectar al sistema nervioso central y

afectar el desarrollo cognitivo y retraso mental en niños (Liu et al, 2023). La mayoría de los metales pueden causar envenenamiento por metales alterando funciones hepáticas, renales y gastrointestinales y metales como el cadmio y el níquel son reconocidos cancerígenos humanos que incrementan el riesgo de desarrollar cáncer al ser inhalados (Thévenod & Lee, 2013).
La Ciudad de Cuernavaca es la capital del estado de Morelos situado en la zona centro de la República Mexicana teniendo límites geográficos con las siguientes entidades: Ciudad de México (CDMX), Estado de México, Puebla y Guerrero. Durante décadas, ha sido una ciudad referencial de descanso y recreación, sin embargo, se encuentra en riesgo, debido a cambios en el clima y de todos los ecosistemas urbanos y peri-urbanos, pues ha experimentado un crecimiento acelerado de su población y de servicios que provoca conflictos urbanísticos y ambientales. Cabe mencionar que en la última década el estado de Morelos se convirtió en el tercer estado del país con más habitantes (INEGI, 2021). Se ha reportado que en Cuernavaca las $PM_{2.5}$ son generadas en gran cantidad por los sectores de la industria de alimentos y bebidas, seguidas de la combustión doméstica (ProAire, Morelos 2020). A la fecha se han reportado pocos estudios de calidad del aire en el Estado de Morelos, principalmente de sus componentes inorgánicos, por ello, en esta investigación se determinaron los niveles de concentración de elementos tóxicos metálicos contenidos en partículas atmosféricas $PM_{2.5}$ en dos sitios de la Ciudad de Cuernavaca, durante dos temporadas climáticas: época de seca fría y época seca caliente, con la finalidad de incrementar el conocimiento sobre la química atmosférica local que sirva de base a los tomadores de decisiones para la formulación de estrategias de control.

MATERIALES Y MÉTODOS

Muestreo y análisis

Se realizó un monitoreo de partículas $PM_{2.5}$ durante 28 semanas desde el mes de octubre de 2022 al mes de abril de 2023, cada seis días de acuerdo a la NOM-035-SEMARNAT-1993, en dos sitios de la Ciudad de Cuernavaca: en el Palacio de gobierno en la plaza de armas (CEN) y en el Centro de Investigaciones Químicas (CIQ), ubicado en la Universidad Autónoma del Estado de Morelos (Fig. 1), utilizando equipos Hi-Vol (TISCH) (Villareal Sánchez, 2023). Se utilizaron filtros de cuarzo previamente pesados para colectar las partículas. Los filtros se pesaron nuevamente y se cortaron para realizar una digestión ácida en un Horno Mars-6 de acuerdo al método EPA-IO-3.1 (USEPA, 1999) usando un noveno del filtro colmado. Finalmente se cuantificaron los distintos elementos en un espectrofotómetro de Plasma de Acoplamiento Inducido (ICP-OES). Se separaron los filtros en dos temporadas climáticas, la seca fría (SF) del mes de octubre al mes de enero y la seca caliente (SC) del mes de febrero al mes de abril.

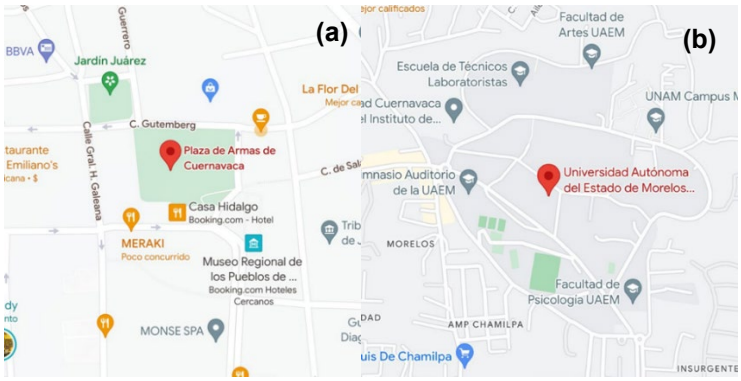


Fig. 1. Sitios de muestreo Centro **(a)**, Universidad Autónoma del Estado de Morelos **(b)**. (Tomadas de Google Earth).

Análisis estadístico

Se realizó el análisis estadístico de los datos utilizando el paquete STATISTICA. Se realizó la prueba de Shapiro-Wilk con los resultados obtenidos y se apreció que no siguen una distribución normal, por lo que para realizar los estudios comparativos de medianas entre las partículas $PM_{2.5}$ medidas en los dos sitios se utilizaron pruebas no paramétricas de Mann-Whitney con nivel de significancia del 5 %.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Concentraciones de $PM_{2.5}$

La Fig. 2 muestra las concentraciones de $PM_{2.5}$ obtenidas durante el periodo de muestreo en las dos temporadas y los dos sitios CEN y CIQ; se marcan también los límites establecidos por la Norma Mexicana y la Organización Mundial de la Salud (Villarreal-Sánchez, 2023). Se observa una tendencia similar de las concentraciones entre los dos sitios con la mayoría de los días con una calidad del aire regular, de acuerdo al Indice de Aire y Salud y con excepción de 8 de los 32 días, las concentraciones en el Centro, en la Plaza de Armas, fueron mayores a los del Centro en Investigaciones Químicas. Febrero y marzo fueron los meses con mayores concentraciones, debido probablemente a las tolvaneras de la época, excediéndose la norma mexicana 3 días (mala calidad del aire) y el 60% de los días la directriz de la OMS en el Centro, mientras que en el CIQ la norma mexicana se excedió un día (mala calidad del aire) y la directriz de la OMS el 31% de los días. La prueba U de Mann-Whitney reveló diferencias significativas entre las concentraciones de los dos sitios y en las dos épocas. En el CEN en la época seca-fría, la concentración promedio fue de 17.39±5.84 ug/m^3, mientras que en el CIQ fue de 14.26±4.60 ug/m^3; en la época seca caliente hubo muchas variaciones en las concentraciones medidas, la concentración promedio en el CEN fue de 22.28±17.46 ug/m^3 y en el CIQ de 15.77±16.53 ug/m^3. En el CEN se encontraron diferencias significativas entre las medianas de las concentraciones de las dos épocas, aunque en el CIQ no se presentaron diferencias entre las medianas de las dos épocas.

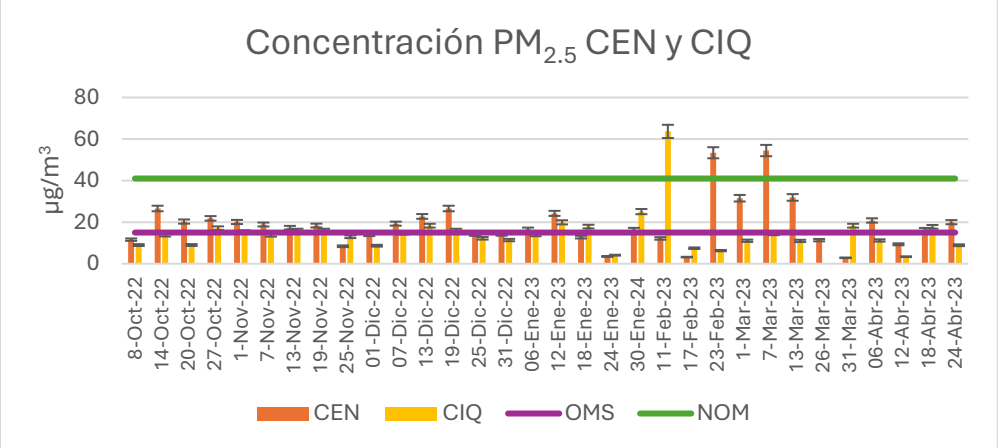


Fig. 2. Concentraciones medidas en los dos sitios de muestreo. La línea azul representa la directriz de la OMS y la verde la norma mexicana para $PM_{2.5}$.

Concentraciones de metales

La suma promedio de los metales medidos (Cu, Cr, Fe, Mn, Mo, Ni, Pb, Se, Ti, V, Zn) se presenta en la Fig. 3 donde se muestra también las concentraciones promedio del metal más abundante, que es el hierro, debido a que es un metal que se encuentra en el suelo, además de ser emitido por algunas industrias. El Fe contribuye entre el 65 % y 72 % de la masa total de metales medidos en el CEN, y

con el 79% al 83%, respectivamente en el CIQ, lo que sugiere una fuente mayor adicional de este metal, cercana al CIQ. La suma total de concentración de metales y la concentración de hierro, fueron más altas en la época seca fría que en la época seca caliente en ambos sitios, presentando diferencias significativas; sin embargo, la suma total de metales en la SF fue un poco mayor en el CIQ que en el CEN, aunque no hubo diferencia significativa, lo cual se debe a las altas concentraciones de Fe en esa época, qué sí presentó diferencia significativa.

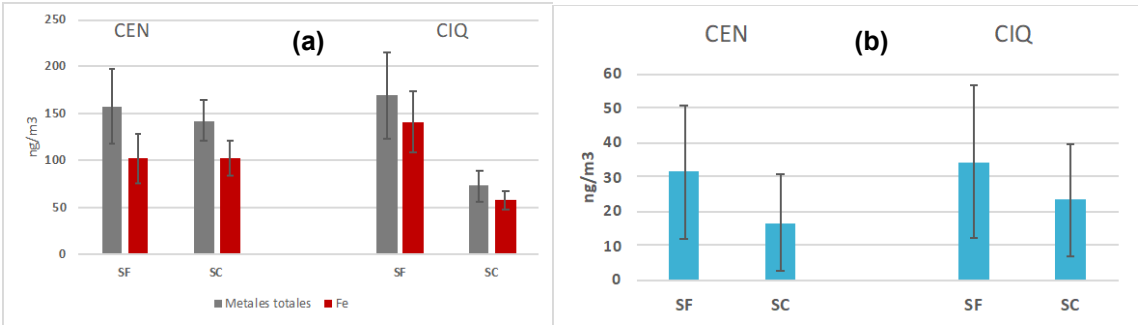


Fig. 3. (a) Concentraciones totales de metales y de hierro en las épocas seca fría (SF) y seca caliente (SC), **(b)** Suma de concentraciones de metales traza en las dos épocas.

La concentración de los distintos metales traza, en las dos estaciones y temporadas, muestra que los perfiles de concentración de los metales son distintos en los dos sitios. En el CIQ el metal con más alta concentración fue el plomo, seguido del cromo, cobre y cinc; mientras que en el Centro el metal traza más abundante fue el cromo, seguido por el cinc, cobre, níquel y titanio, lo que indica que las fuentes de emisión son muy distintas. En la época seca caliente, la concentración de Pb fue hasta 100 veces más alta que en la época fría, sugiriendo una fuente adicional de dicho metal. (Tabla 1)

Tabla 1. Concentraciones promedio y desviaciones estandar de metales traza en las dos estaciones

Elemento	Centro (Plaza de armas)		Centro de Investigaciones Químicas	
	Seca-fría	Seca caliente	Seca-fría	Seca caliente
Cobre (Cu)	2.37±2.1	1.27±1.19	5.70±3.86	8.52±3.14
Cromo (Cr)	14.60±10.79	3.69±2.29	8.34±6.74	0.25±0.23
Manganeso (Mn)	1.16±0.68	1.18±0.70	1.93±1.41	2.73±2.28
Molibdeno (Mo)	0.45±0.34	0.20±0.18	0.84±0.59	0.37±0.22
Níquel (Ni)	2.17±1.43	0.21±0.15	0.92±0.78	0.22±0.15
Plomo (Pb)	0.88±0.65	0.89±0.72	102.17±77.02	103.02±52.82
Selenio (Se)	0.80±0.67	1.17±0.54	1.27±1.05	0.31±0.27
Titanio (Ti)	1.66±1.24	2.83±1.28	2.41±2.42	9.04±7.37
Vanadio (V)	0±0	0.25±0.16	0±0	0.25±0.15
Cinc (Zn)	3.9±2.4	4.3±3.9	5.58±4.21	3.44±2.70

CONCLUSIONES

Cuernavaca es una ciudad mediana que se encuentra en pleno crecimiento, lo cual se refleja en un índice de calidad del aire regular por $PM_{2.5}$ en la mayoría de los días de las épocas seca-fría y seca-caliente, presentando mayores concentraciones durante la época seca-fría en ambos sitios. La concentración promedio de $PM_{2.5}$ fue mayor en el Centro de Cuernavaca que en el Centro de Investigaciones Químicas de la UAEM, presentando diferencias significativas entre los dos sitios y épocas. En la época seca caliente se presentaron algunas excedencias de la norma mexicana.

El metal más abundante fue el hierro y representa entre el 36 % y 83 % del contenido total de metales. El plomo se encontró en concentraciones mayores en el CIQ que en el CEN al igual que el cobre y el cinc; por el contrario, el CEN reportó mayores concentraciones de cromo y de níquel.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece el financiamiento del Proyecto Pronaces-CONAHCyT con número de registro 316642 y a los laboratorios del Área de Química Aplicada donde se realizó la investigación.

REFERENCIAS

1. Chen, Y., Cao, F., Xiao, J. P., Fang, X. Y., Wang, X. R., Ding, L. H., & Pan, H. F. (2021). Emerging role of air pollution in chronic kidney disease. Environmental Science and Pollution Research, 28(38), 52610-52624.
2. Felipe Brito, V. (2022). Efectos sobre la salud humana de la exposición al aire contaminado por partículas PM10 y PM2.5. Tesis U. de la Laguna, España.
3. Hoek G, Krishnan RM, Beelen R, Peters A, Ostro B, Brunekreef B, Kaufman JD. (2013). Long-term air pollution exposure and cardio-respiratory mortality: a review. Environ Health. May 28;12(1):43. doi: 10.1186/1476-069X-12-43.
4. Huang, Y. C. T., & Ghio, A. J. (2006). Vascular effects of ambient pollutant particles and metals. Current vascular pharmacology, 4(3), 199-203
5. INEGI. (2021). Aspectos Geográficos, Morelos. Recuperado 08 de noviembre de 2022, de: https://www.inegi.org.mx/contenidos/app/areasgeograficas/resumen/resumen_17.pdf.
6. Liu, F., Liu, C., Liu, Y., Wang, J., Wang, Y., & Yan, B. (2023). Neurotoxicity of the Air-Borne Particles: From Molecular Events to Human Diseases. Journal of Hazardous Materials, 131827.
7. Mukherjee A, Agrawal M. A. (2018). Global Perspective of Fine Particulate Matter Pollution and Its Health Effects. Rev Environ Contam. Toxicol; 244:5-51. doi: 10.1007/398_2017_3
8. ProAire Morelos (2020). Programa de Gestión para Mejorar la Calidad del Aire en Morelos. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/323929/30_ProAire_Morelos.pdf. Recuperados 20 de Junio de 2023.
9. Thévenod, F., & Lee, W. K. (2013). Toxicology of cadmium and its damage to mammalian organs. Cadmium: from toxicity to essentiality, 415-490.
10. US EPA. (2016). Health and Environmental Effects of Particulate Matter (PM). https://www.epa.gov/pm-pollution/health-and-environmental-effects-particulate-matter-pm.
11. Villareal Sánchez Verónica Laksmi. (2023). Composición elemental contenida en partículas PM2.5 colectadas en dos zonas de la Ciudad de Cuernavaca, Morelos. Tesis, proyecto de Integración. Universidad Autónoma Metropolitana Azcapotzalco.
12. World Health Organization. Ambient (outdoor) air pollution [Internet]. (2021). Available from: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health.

CISQM-QAMB-PO16

Determinación de carbonilos en fase gas durante la época 2022 de contingencias ambientales en la Ciudad de México

Rodrigo Ortiz Vieyra*, Irma D. Santamaría Pantoja, Lida Solórzano García,
Iván Y. Hernández Paniagua, Gema L. Andraca Ayala
Instituto de Ciencias de la Atmósfera y Cambio Climático, Circuito de la Investigación Científica,
Ciudad Universitaria, 04510 Coyoacán, Ciudad de México
rodrigoortiz995@gmail.com

RESUMEN

En este trabajo se presentan los resultados de la determinación y cuantificación de la concentración de una serie de compuestos carbonílicos en la atmósfera de la ZMVM , medidos en la azotea del ICAyCC , localizado al sur de la Ciudad de México, en la época de contingencias ambientales (marzo-mayo) de 2022. Se realizaron muestreos de aire usando un método activo en un periodo de tiempo de 12 horas; para el estudio de la química atmosférica durante la actividad diaria, en días aleatorios y en días de contingencia ambiental por ozono, con la finalidad de la obtención de muestras de carbonilos presentes en el aire, mediante la implementación de un tren de muestreo activo de un sistema semiautomático para la captura de carbonilos a través de cartuchos de sílica-gel impregnados con 2,4-dinitrofenilhidrazina, para la identificación y cuantificación de las especies se utilizó Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (HPLC) con detección por UV-visible.

INTRODUCCIÓN

La contaminación del aire es la presencia de agentes químicos, físicos o biológicos que alteran las características naturales de la atmósfera. Para que exista es necesario que se produzca una emisión de sustancias nocivas a la atmósfera. Estas emisiones pueden ser naturales o antropogénicas, siendo esta la principal responsable de la generación de contaminación atmosférica.

Aunque estas emisiones son producidas en todo el mundo, en los países industrializados los vehículos son la principal fuente de emisiones, seguidas por las fuentes de área, las cuales consisten en instalaciones emisoras de contaminantes que son pequeñas, numerosas y dispersas, pero que, en conjunto, pueden generar emisiones considerables. Entre las principales fuentes se incluyen a las emisiones domésticas, de combustibles, de solventes, de residuos, agrícolas y ganaderas, así como comercios y servicios no regulados y las emisiones de fuentes naturales (biogénicas). (Secretaria del Medio Ambiente de la Ciudad de México, Agosto, 2021)

La actividad diaria de la ZMVM genera una gran cantidad de emisiones que modifican la composición natural del aire, siendo estas fuentes móviles o fijas, lo que resulta en la importancia de la medición y el control de estos contaminantes que tienen un impacto negativo en la salud de la población y en el medio ambiente. De la misma forma, es necesario realizar una investigación en la que se puedan analizar la concentración, origen y trayectorias de los contaminantes mencionados anteriormente.

Los carbonilos son compuestos formados por la actividad humana y prácticamente todos los compuestos orgánicos que son emitidos en la atmósfera son propensos a formar compuestos carbonílicos por fotooxidación (Carlier, Hannachi, & Mouvier, 1986). Estos a su vez son constituyentes comunes en la atmósfera urbana, y es la misma razón por la cual son considerados contaminantes secundarios; así, después de los NO_x, son los compuestos más fácilmente fotolizados (García, Pérez, Campos, & González, 1995). Los carbonilos son precursores de ozono (O_3) troposférico, en áreas urbanas se produce cuando los óxidos de nitrógeno (NO_x) y los compuestos orgánicos volátiles (COV-s) reaccionan en la atmósfera en presencia de luz solar. En altas concentraciones el ozono representa un riesgo para la salud humana y la vegetación (Aire, 2022). Durante la temporada seca-caliente (marzo-mayo) los niveles de ozono en la CDMX aumentan debido a la estabilidad atmosférica, con la consecuente activación del Programa para Prevenir y

Responder a Contingencias Ambientales Atmosféricas, que prevé un conjunto de medidas aplicables durante la ocurrencia de un episodio de contaminación severa por ozono.
Una Contingencia Ambiental o Emergencia Ecológica es la situación eventual y transitoria declarada por las autoridades competentes cuando se presenta o se prevé con base en análisis objetivos o en el monitoreo de la contaminación ambiental, una concentración de contaminantes o un riesgo ecológico derivado de actividades humanas o fenómenos naturales que afectan la salud de la población o al ambiente de acuerdo con las normas oficiales mexicanas (SEMARNAT, 1999), estas normas se encuentran vigentes y sin ningún cambio en la regulación actual.
Por lo tanto, durante la temporada caliente-seca en la Ciudad de México, las contingencias por ozono son disparadas por bloqueos atmosféricos, es decir, condiciones atmosféricas de ausencia de viento, baja humedad relativa, alta intensidad UV y bajas fluctuaciones de la temperatura. Este escenario va a estar presente en ciudades rodeadas por montañas y con niveles elevados de precursores de ozono (Silva-Quiroz, Leonor Rivera, Ordoñez, Gay-García, & Frank, 2019). Estas condiciones meteorológicas dificultan la renovación de aire y eliminación de contaminantes.
Por lo tanto, se espera que en los días de contingencia las concentraciones sean mayores a los días de muestreo aleatorio, debido a la implementación de programas como el Doble Hoy No Circula y las restricciones ambientales que se determinan en la Zona Metropolitana de la Ciudad de México. Cuando se implementan las restricciones de circulación de los vehículos se están limitando las emisiones de óxidos de nitrógeno y compuestos orgánicos volátiles y por lo tanto se debería observar una reducción en las concentraciones de ozono. En la temporada seca-caliente 2022 fue un periodo de recuperación y de vuelta a las actividades después de una pandemia que afectó de diversas maneras la atmósfera, por lo que se esperan concentraciones bajas debido al lento aumento del flujo económico y social que atraviesa México.

METODOLOGÍA

Se llevó a cabo el acoplamiento del sistema adaptado de captura de carbonilos en fase gas, en el cual se tuvo que revisar el correcto funcionamiento de cada uno de los equipos y líneas que componen el sistema de captura; el cual consta de los siguientes elementos: bomba de pulso *GAST Model No. DAA-V174-EB*, prefiltros de teflón impregnado de yoduro de potasio (KI), mangueras de teflón, rotámetro *Dwyer RMA-26-SSV*, temporizador (timer) digital industrial de 2 canales *TEMP-310*, cartuchos de Sílica-DNPH *SEP-PAK Waters WAT037500*.
El proyecto consistió en llevar a cabo muestreos activos sobre la azotea del ICAyCC donde se colocó un sistema adaptado utilizando una bomba para la succión de aire seguido de un rotámetro para obtener una lectura directa del flujo de aire y conocer el volumen de aire muestreado, el flujo del rotámetro se dejó en 3 LPM asegurando la captura de contaminantes acorde a lo mencionado en el manual técnico (Waters Corporation, 2009), seguido de esto un cartucho de sílica SEP-PAK marca *Waters* impregnados con DNPH como agente derivatizante. Posteriormente, en el sistema de muestreo se incluyeron filtros impregnados de KI al 10 % antes de la corriente de entrada a los cartuchos para evitar las interferencias con el ozono troposférico, una vez realizado esto, el tren de muestreo adaptado fue conectado por medio de mangueras y cinta de teflón con el objetivo de no generar pérdida de los carbonilos en las paredes y posibles fugas del sistema, respectivamente.
Cada muestreo consistió en un periodo total de monitoreo de las 5:00 a las 19:45 h, que abarcan intervalos de muestreo en los cuales los cartuchos fueron reemplazados una vez termine su horario establecido para cada monitoreo. Se cuenta con un total de 7 cartuchos durante todo el monitoreo diario y todos fueron debidamente etiquetados para su posterior análisis. El muestreo consta de un total de 7 periodos, los cuales son de: 5:00 a 6:30 h, 8:00 a 9:45 h, 10:00 a 11:45 h, 12:00 a 13:45 h, 14:00 a 15:45 h, 16:00 a 17:45 h y 18:00 a 19:45 h, respectivamente. Los eventos de muestreo aleatorio se eligieron en días donde no se llegarán a presentar probabilidades de lluvia y con temperatura superior a la media de 20 °C, esto con respecto a las predicciones meteorológicas del Servicio Meteorológico Nacional. Y los eventos de muestreo con contingencia fueron elegidos

mediante la activación del Programa para Prevenir y Responder a Contingencias Ambientales Atmosféricas de la Comisión Ambiental de la Megalópolis (CAMe).
Una vez concluido el monitoreo del día, todos los cartuchos fueron almacenados en un ambiente frío para su posterior análisis.
Antes de poder analizar las muestras en el cromatógrafo fue necesario la preparación de la fase móvil el cual consistió en una relación 60/40 % de Acetonitrilo/Agua en un volumen de 2 L. Después se procede con un tratamiento de filtración para eliminar partículas y posteriormente se realiza una sonicación en un matraz aforado de 2 L por 30 minutos para des gasificarla y que la disolución pueda ser usada dentro del equipo de cromatografía.
Una vez realizados los muestreos, los carbonilos que reaccionaron con la 2,4-DNPH forman los derivados de hidrazonas (Fig. 1) que son retenidos en los cartuchos para su posterior análisis cuantitativo.

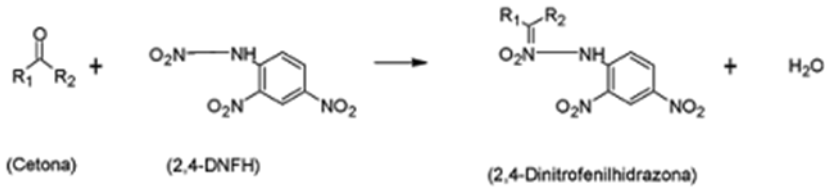


Fig. 1. Reacción química de 2,4-dinitrofenilhidrazina (Waters Corporation, 2009).

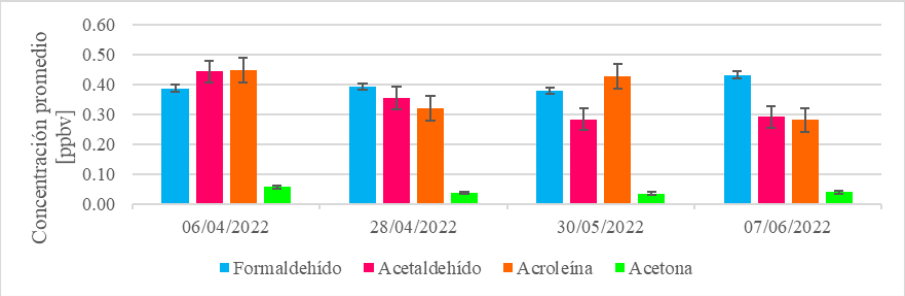
Las muestras de aire que fueron recolectadas en los cartuchos tienen que ser extraídas del mismo para su posterior análisis. Esto se realizó con el paso de 3mL/min de acetonitrilo con ayuda de una jeringa, después hacer pasar aire para arrastrar el material que se pudo quedar en el interior del material absorbente hacía un matraz aforado de 5mL. Finalmente, se llevó a un volumen de 5mL con el mismo disolvente.
Enseguida de la extracción de las muestras, se llevó a cabo la determinación de los carbonilos mediante HPLC, donde las condiciones cromatográficas de análisis las observamos en la Tabla 1, con la inyección de un volumen deseado mediante una jeringa con la muestra, un acrodisco (para la eliminación de partículas) y una aguja.

Tabla 1. Condiciones cromatográficas de la técnica analítica.

Parámetro	Característica
Columna	Fase reversa, ACE5 18, 5µm, 25 cm x 4.6 mm I.D.
Número de serie	A151544
Fase móvil	Acetonitrilo/Agua (60/40%)
Flujo	2mL/min
Longitud de onda	360 nm
Elución	Isocrática
Detector	UV-Visible SHIMADZU SPD-20 AV
Bomba	SHIMADZU LC 20AD
Inyección	20µL

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

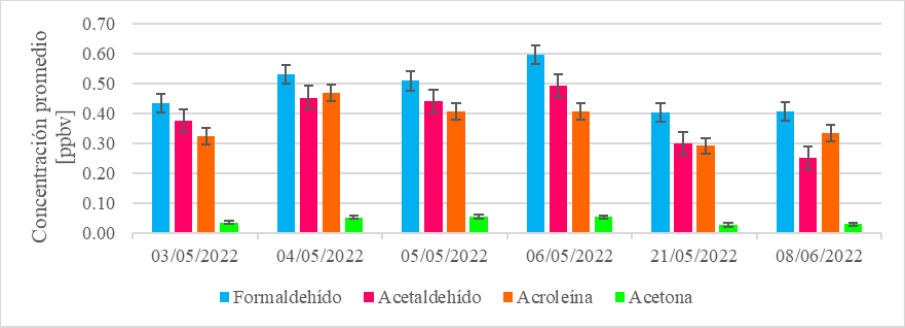
Se obtuvieron valores por horario de muestreo de los distintos compuestos carbonílicos mediante un tratamiento de datos. En total se obtuvieron 13 contaminantes derivados, sin embargo, en el presente trabajo sólo se enlistan los 4 principales (Gráfica 1) o los que tienen magnitudes cuantificables y representativas, ya que a mayor número de átomos de carbono tenga el carbonilo, estos serán menos abundantes en el aire ambiente. De igual manera sólo se hizo un tratamiento estadístico en base a la media aritmética, con el fin de representar el comparativo entre las principales diferencias entre días de muestreo aleatorio y un muestreo donde se presentó una contingencia ambiental.



Gráfica 1. Concentraciones promedio de formaldehído, acetaldehído, acroleína y acetona durante días de muestreo aleatorio.

El formaldehído mostró un comportamiento relativamente estable entre los días de muestreo con valores promedio de 0.40 ppbv con apenas un ligero incremento el 7 de junio ya que ese día se decretó contingencia ambiental durante el periodo de muestreo. En cambio, el acetaldehído mostró un perfil de decremento durante 2 días y para al último día conserva una tendencia constante. La acroleína presenta un comportamiento variable por cada día de muestreo, esto se debe a la cantidad de emisiones y precursores, incluyendo la combustión incompleta de gasolinas y quema de aceites. Mientras que los niveles de acetona se mantuvieron en pequeñas cantidades con respecto a los demás contaminantes.

Las principales fuentes de emisión de carbonilos en ambientes interiores son los materiales de construcción (madera), el amueblado, las alfombras, la combustión en estufas, calentadores de baño y sobre todo, el humo del tabaco. En ambientes exteriores, su emisión es producida por los escapes de los vehículos de combustión interna, y constituyen las principales fuentes de carbonilos en el aire (Báez P., y otros, 2001).



Gráfica 2. Concentraciones promedio de formaldehído, acetaldehído, acroleína y acetona durante días de muestreo de contingencia ambiental.

La semana laboral que comprende del 3 de mayo al 6 mayo del 2022 fue un evento único donde se mantuvieron los niveles de contaminación atmosférica por ozono dentro de la ZMVM (Gráfica 2); por lo que se puede observar en incremento de las concentraciones de los diferentes carbonilos en estos días, y por supuesto mayores niveles promedios que los presentados en los muestreos aleatorios llegando hasta los 0.60 ppbv. Para los dos muestreos restantes del 21 de mayo y 8 de junio se observan una disminución notable con respecto a los demás días, llegando a concentraciones similares a las presentadas en días aleatorios.

Dentro de los carbonilos; formaldehído y acetaldehído son los más abundantes en la atmósfera urbana (Grosjean, Miguel, & Tavares, 1990).

Y por lo mismo es de importancia estudiar el impacto que estos tienen en la salud humana:

- El formaldehído es un compuesto irritante del sistema respiratorio superior, que produce síntomas tales como irritación de ojos, nariz y garganta, comúnmente asociado con la exposición en ambientes interiores de este gas.
- El acetaldehído es un compuesto tóxico que, cuando se aplica externamente, por periodos prolongados, resulta irritante y, probablemente, carcinógeno.
- La acetona es un compuesto que, al respirarse en niveles moderados, puede causar irritación de nariz, garganta, pulmón, ojos, y a niveles altos, produce dolor de cabeza, mareos, confusión e incremento del pulso. (Báez Pedrajo, Torres Barrera, & García Martínez, 2009).

El formaldehído es de interés para la salud pública, debido a que es el carbonilo más abundante en las atmósferas urbanas y la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer lo clasificas como cancerígeno (Carlier, Hannachi, & Mouvier, 1986).

CONCLUSIONES

El presente estudio permitió determinar las concentraciones de formaldehído, acetaldehído, acroleína y acetona en la atmósfera de la CDMX. Las magnitudes promedio de las concentraciones son mayores en los días de muestreo de contingencia que los de muestreo aleatorio, lo que sugiere que tanto las emisiones de fuentes antropogénicas como las condiciones meteorológicas contribuyen de manera significativa a la formación de carbonilos y por lo tanto a la formación de ozono troposférico.

Se determinó que, en promedio, el formaldehído es el carbonilo más abundante en el aire ambiente de la CDMX.

REFERENCIAS

1. Aire. (3 de Marzo de 2022). Dirección de Monitoreo Atmosférico. Obtenido de Gobierno de la Ciudad de México. Calidad del Aire: http://www.aire.cdmx.gob.mx/default.php.
2. Báez P., A., Padilla, H., Cervantes, J., Pereyra, D., Torres, M. d., García, R., & Belmont, R. (2001). Preliminary study of the determination of ambient carbonyls in Xalapa City, Veracruz, Mexico. Atmospheric Environment 35, 1813-1819, 1.
3. Báez Pedrajo, A., Torres Barrera, M. d., & García Martínez, R. (2009). Carbonilos en la atmósfera y sus efectos en la salud. Revista Ciencia y Desarrollo, Vol. 35, no. 235, p. 8-17.
4. Carlier, P., Hannachi, H., & Mouvier, G. (1986). The chemistry of carbonyl compounds in the atmosphere - a review. Atmosferic Environmental 21. 2079-2099, 5.
5. García, S., Pérez, R. M., Campos, A., & González, D. (1995). Determinación de compuestos carbonílicos en aire por HPLC. Informes técnicos CIEMAT, 1-22.
6. Grosjean, D., Miguel, A. H., & Tavares, T. M. (1990). Urban air pollution in Brazil: acetaldehyde and other carbonyls. Atmospheric Environment 24B, 101-106.
7. Secretaria del Medio Ambiente de la Ciudad de México. (Agosto, 2021). Inventario de Emisiones de la Zona Metropolitana del Valle de México 2018. Ciudad de México.
8. SEMARNAT. (23 de Diciembre de 1999). MANUAL PARA LA APLICACIÓN DEL PROGRAMA DE CONTINGENCIAS AMBIENTALES ATMOSFÉRICAS EN EL DISTRITO FEDERAL. Obtenido de http://legismex.mty.itesm.mx/instruc/manual_contingencias.pdf.
9. Silva-Quiroz, R., Leonor Rivera, A., Ordoñez, P., Gay-García, C., & Frank, A. (2019). Atmospheric blockages as trigger of environmental contingencies in Mexico City. Heliyon, 1.
10. Waters Corporation. (March de 2009). Waters Corporation : The Science of What's Possible. Obtenido de CARE AND USE MANUAL: www.waters.com.

CISQM-QAMB-PO17

Aprovechamiento de la biomasa de Sargazo para su empleo en la remoción de Cd(II) y Pb(II) del agua

Lázaro Adrián González Fernández[1]*, Nahum Andrés Medellín Castillo[1,2], Amado Enrique Navarro Frómeta[3], Candy Carranza Álvarez[1,4], Rogelio Flores Ramírez[1,5], Paola Elizabeth Díaz Flores[1,6], Hilda Guadalupe Cisneros Ontiveros[1], Sergio Armando Cruz Briano[1], Alfredo Israel Flores Rojas[2]

[1]Programa Multidisciplinar de Postgrado en Ciencias Ambientales. Av. Manuel Nava 201, 2do. piso, Zona Universitaria, 78000, San Luis Potosí, S.L.P., México.

[2]Centro de Investigación y Postgrado de la Facultad de Ingeniería. Dr. Manuel Nava No. 8, Zona Universitaria Poniente, 78290, San Luis Potosí, S.L.P., México.

[3]Universidad Tecnológica de Izúcar de Matamoros. De Reforma 168, Campestre la Paz, 74420, Izúcar de Matamoros, Pue., México.

[4]Facultad de Estudios Profesionales Zona Huasteca. Romualdo del Campo 501, Rafael Curiel, 79060, Ciudad Valles, S.L.P, México.

[5]Coordinación para la Innovación y Aplicación de la Ciencia y la Tecnología. Av. Sierra Leona # 550, Col. Lomas 2a. Sección, 78210, San Luis Potosí, S.L.P., México.

[6]Facultad de Agronomía y Veterinaria. Carretera San Luis Potosí - Matehuala Km. 14.5 Ejido Palma de la Cruz, 78321, Soledad de Graciano Sánchez, S.L.P., México.

lazaroadrian1995@gmail.com

RESUMEN

La contaminación de los recursos hídricos, en particular el agua potable, es un fenómeno de ocurrencia común (Kanetoshi et al., 1992; Rossner et al., 2009). Un grupo importante de contaminantes de interés son los metales pesados que se utilizan en varias industrias y afectan a los organismos en la cadena trófica. Otra problemática es el Sargazo, un alga marina que llega a las playas caribeñas periódicamente, afectando el desarrollo socioeconómico y los ecosistemas costeros al provocar la muerte de especies marinas (Devault et al., 2021) y que se ha reconocido como el mayor problema ambiental de México. El alga Sargassum (Sargazo) se ha convertido en un importante problema medioambiental debido a su abundancia en el Océano Pacífico, con cientos de toneladas que llegan a las playas del Caribe mexicano cada año. Esto genera grandes cantidades de materia orgánica en descomposición que tienen un impacto negativo en la economía y los ecosistemas de la región. La valorización del Sargazo se ha convertido en un aspecto fundamental para mitigar su impacto ambiental. Este estudio propone el uso y aplicación de la biomasa de Sargazo natural (sin tratar) para la descontaminación de aguas contaminadas con plomo (Pb) y cadmio (Cd) mediante ensayos de adsorción individuales y competitivos. Las propiedades fisicoquímicas y texturales fueron examinadas mediante SEM, XRD y FT-IR y permitieron comprobar que la biomasa de Sargazo es viable para ser utilizada como un potencial adsorbente benigno para el medio ambiente, exhibiendo capacidades de adsorción de Cd(II) y Pb(II) tan altas como 240 mg g^{-1} y 350 mg g^{-1}, respectivamente, superando a los adsorbentes utilizados convencionalmente. Esto se atribuye a su morfología, a la favorable distribución de la carga superficial y a la presencia de grupos -OH y -COH. A partir del estudio termodinámico se evidenció una fuerte afinidad entre la biomasa y los contaminantes metálicos, mostrando un proceso espontáneo y endotérmico. Este trabajo establece una ruta práctica para la utilización de la biomasa de Sargazo, demostrando su aplicabilidad como materiales potenciales para la remediación de aguas contaminadas con metales pesados, derivando en una contribución sustancial a un sistema de economía circular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Andrade, A. D., Rollemberg, M. C. E., & Nóbrega, J. A. (2005). Proton and metal binding capacity of the green freshwater alga Chaetophora elegans. Process Biochemistry, 40(5), 1931–1936. https://doi.org/10.1016/j.procbio.2004.07.007.

2. Blanco, D. E., Llanos, B., Cuizano, N. A., Maldonado, H. J., & Navarro, A. E. (2005). Optimizacion de la adsorcion de cadmio divalente en Lessonia trabeculata mediante reticulacion con CaCl~ 2~ 7. Revista-Sociedad Quimica Del Peru, 71(4), 237.
3. Davis, T. A., Volesky, B., & Mucci, A. (2003). A review of the biochemistry of heavy metal biosorption by brown algae. Water Research, 37(18), 4311–4330. https://doi.org/10.1016/S0043-1354(03)00293-8.
4. Devault, D. A., Modestin, E., Cottereau, V., Vedie, F., Stiger-Pouvreau, V., Pierre, R., Coynel, A., & Dolique, F. (2021). The silent spring of Sargassum. Environmental Science and Pollution Research, 28(13), 15580–15583. https://doi.org/10.1007/s11356-020-12216-7
5. He, J., Hong, S., Zhang, L., Gan, F., & Ho, Y. S. (2010). Equilibrium and thermodynamic parameters of adsorption of Methylene blue onto rectorite. Fresenius Environmental Bulletin, 19(11 A), 2651–2656.
6. Kanetoshi, A., Katsura, E., Ogawa, H., Ohyama, T., Kaneshima, H., & Miura, T. (1992). Acute toxicity, percutaneous absorption and effects on hepatic mixed function oxidase activities of 2,4,4′-trichloro-2′-hydroxydiphenyl ether (Irgasan® DP300) and its chlorinated derivatives. Archives of Environmental Contamination and Toxicology, 23(1), 91–98. https://doi.org/10.1007/BF00226000.
7. Kumar, S., Sahoo, D., & Levine, I. (2015). Assessment of nutritional value in a brown seaweed Sargassum wightii and their seasonal variations. Algal Research, 9, 117–125. https://doi.org/10.1016/j.algal.2015.02.024 .
8. Nakamoto, K. (2001). Infrared and R aman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds . Handbook of Vibrational Spectroscopy. https://doi.org/10.1002/0470027320.s4104.
9. Pahlavanzadeh, H., Keshtkar, A. R., Safdari, J., & Abadi, Z. (2010). Biosorption of nickel(II) from aqueous solution by brown algae: Equilibrium, dynamic and thermodynamic studies. Journal of Hazardous Materials, 175(1–3), 304–310. https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2009.10.004.
10. Rossner, A., Snyder, S. A., & Knappe, D. R. U. (2009). Removal of emerging contaminants of concern by alternative adsorbents. Water Research, 43(15), 3787–3796. https://doi.org/10.1016/j.watres.2009.06.009.
11. Saeed, T., & Sun, G. (2011). A comparative study on the removal of nutrients and organic matter in wetland reactors employing organic media. Chemical Engineering Journal, 171(2), 439–447. https://doi.org/10.1016/j.cej.2011.03.101.
12. Sivakumar, P., & Palanisamy, P. N. (2009). Adsorption studies of Basic Red 29 by a non-conventional activated carbon prepared from Euphorbia antiquorum L. International Journal of ChemTech Research, 1(3), 502–510.
13. Thilagan, J., Gopalakrishnan, S., & Kannadasan, T. (2013). Thermodynamic study on adsorption of copper (II) ions in aqueous solution by chitosan reinforced by banana stem fibre. International Journal of Green and Herbal Chemistry, 2(2), 226–24.
14. Tong, Y., Mayer, B. K., & McNamara, P. J. (2016). Triclosan adsorption using wastewater biosolids-derived biochar. Environmental Science: Water Research and Technology, 2(4), 761–768. https://doi.org/10.1039/c6ew00127k.
15. Yu, Q., Matheickal, J. T., Yin, P., & Kaewsarn, P. (1999). Heavy metal uptake capacities of common marine macro algal biomass. Water Research, 33(6), 1534–1537. https://doi.org/10.1016/S0043-1354(98)00363-7.

CISQM-QAMB-PO18

Aplicación de aditivos para la mejora de la codigestión anaerobia de biomasa lignocelulosica

Diana González-Tenorio[*], Alfonso Durán-Moreno, Isael Emiliano Ramos, García Saldaña Elba
Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México
diana6710@gmail.com

RESUMEN

El lirio acuático (LA) (*Eichhornia crassipes*) es considerado una plaga en los canales de Xochimilco, junto con la alta cantidad de residuos sólidos orgánicos que se produce en la Ciudad de México provocan daños ambientales. Ambos residuos son residuos lignocelulósicos, que son una fuente de celulosa y hemicelulosa que se puede emplear para la producción de biogás. La vía para la transformación de estos residuos a biogás (CH_4 y CO_2) es por la digestión anaerobia, que puede ser incrementada por pretratamientos, la codigestión de sustratos o bien por la adicción de aditivos. El objetivo de este trabajo fue determinar la producción de metano a partir del lirio acuático en codigestión con residuos de tamal y la adicción de un aditivo. La metodología consistió en determinar la mejor proporción en la combinación de los sustratos y la evaluación de los aditivos magnetita y biocarbón sobre la digestión anaerobia de La mejor producción de metano fue cuando ocurre la codigestion en una proporción de L/T al 50:50 y como aditivo biocarbón obteniendo hasta 90 NmL CH_4/g-DQO

INTRODUCCIÓN

El lirio acuático (LA) (*Eichhornia crassipes*) en exceso en los cuerpos de agua daña a los ecosistemas acuáticos, provoca graves problemas como las inundaciones debido al bloqueo y afecta a la población animal (Kumar et al., 2020); también se emplea como adsorbente para eliminar metales pesados, nanopartículas metálicas para industrias farmacéutica, fotocatalizadores y también se puede valorizar energéticamente por su contenido de carbono (33-46 %) en forma de celulosa y hemicelulosa, contenido de hidrógeno (4-6 %) y poder calorífico elevado (13-18 MJ/kg) (Li et al, 2021). Por otro lado, según el Gobierno de México el tamal es "un alimento que tiene como base la masa de maíz, salsa, y relleno que es cocido en un paquete de hojas vegetales como la del maíz". Su cocimiento consiste en empleando vapor de agua (75-80 °C) durante 45 a 60 minutos. Se calcula que se venden un millón 950 mil tamales diarios solo en la Ciudad de México (Huerta y Sánchez, 2023). Ambos residuos se pueden utilizar de manera eficiente debido a su abundante disponibilidad en la Ciudad de México y a bajo costo. La vía para la transformación de estos residuos a biogás (CH_4 y CO_2) es por la digestión anaerobia (DA) (Liu et al., 2021). Para incrementar la producción de metano empleando residuos se hace uso de diferentes estrategias como pretratamientos, la codigestión de sustratos, el proceso en dos etapas o la adicción de aditivos, por medio de la bioestimulación (Oduor et al, 2022 y Altamirano-Corona et al., 2021). El objetivo de este trabajo fue determinar el efecto de dos aditivos sobre la producción de metano en una etapa a partir del lirio acuático en codigestión con residuos de hojas tamal.

MATERIAL Y MÉTODOS

La metodología se dividió en tres etapas experimentales. La primera consistió en el muestreo de los sustratos, del inóculo y en su caracterización; la segunda se determinó entre cinco diferentes combinaciones de los sustratos que incrementan el potencial bioquímico de metano (PBM); y en la tercera etapa se determinó la influencia de dos aditivos en la DA de los sustratos. El muestreo del LA (*Eichhornia crassipes*) fue en los canales del barrio de San Francisco Caltongo Xochimilco de la Ciudad de México, los residuos de tamal en un local de venta de tamales, los residuos en su mayoría

están conformado por hojas de tamal que son hojas de maíz (*Zea mays*) con un pretratamiento térmico y para el inóculo lodos anaerobio granular del reactor anaerobio de una cervecera, previamente reportados por Alcántara-Hernández et al. (2017). Inicialmente el LA se lavó con agua corriente para remover impurezas, después los dos sustratos se secaron al sol por 12 horas y se redujo su tamaño empleando un mortero. Los dos inóculos y el lodo anaerobio fueron tamizados con una malla del número 20 (850 µm) y fueron caracterizados midiendo el pH, Sólidos Totales (ST), Sólidos Volátiles (SV), Demanda Química de Oxígeno (DQO) según los métodos de APHA (1992). En la segunda etapa se determinó por triplicado el Potencial Bioquímico de Metano (PBM) usando el equipo de gas Endeavour (Bioprocess Control), Sweden se evaluaron cinco diferentes combinaciones de los sustratos en concentración de DQO de Lirio/Tamal (L/T): 0/100, 25/75, 50/50, 75/25 y 100/0 equivalentes a 5 g DQO/L. Estos reactores tuvieron un volumen de trabajo de 500 mL y efectivo de 360 mL, con una relación de 0.5 (g VS sustrato/g VS inóculo), se empleó como inóculo lodos anaerobio previamente muestreados a un pH de 7.5, en una atmósfera rica en N_2, con nutrientes básicos y se mantuvieron a una temperatura de 37°C según lo reportado por Angelidaki et al. (2009). y el tiempo de incubación fue de 15 días. En la tercera etapa se llevó a digestión anaerobia la mejor combinación determinada en la primera etapa empleando dos materiales aditivos: 1 g/L de biocarbón elaborado a partir de la cascara de coco (Navarrete, 2023) y 0.1 g/L de magnetita siguiendo lo sugerido por (Altamirano-Corona et al., 2021). Se emplearon como controles de la segunda y tercera etapa glucosa y lodo anaerobio solo con nutrientes. La significación estadística se determinó con un método unidireccional ANOVA con un nivel de significancia del 95 %. El análisis se realizó con Excel, Microsoft Office Professional (2016).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la tabla 1 se muestra la caracterización de los dos sustratos y del inóculo, donde evidentemente ambos sustratos tienen un alto contenido de materia orgánica representada por la DQO y muy bajo contenido de ST. Se considera entonces que estos residuos tienen un alto contenido de carbono presente en la hemicelulosa y celulosa, que a través de la DA se puede obtener metano.

Tabla 1. Caracterización del lirio acuático y de lodos anaerobios (n=3).

Parámetro	Lodos Anaerobios	LA	Hojas de tamal
pH	7.817 ± 0.006	6.79 ± 0.04	4.79 ± 0.200
ST (g/g)	0.104 ± 0.002	0.124 ± 0.002	0.916± 0.051
SV (g/g)	0.022 ± 0.0002	0.081 ± 0.002	0.773± 0.153
DQO (g/L)	6.35 ± 0.06	112.034 ± 4.5	56.38 ± 2.379

En la Fig. 1 se muestra los resultados de la segunda etapa de está experimentación. El metano obtenido a partir de la H. tamal es 4.3 veces mayor que las H. de maíz, esto es debido al tratamiento en la elaboración de tamales, a una temperatura baja, pero por mayor tiempo el contacto con el agua mejora la disponibilidad de la glucosa y xilosa de una forma sin daños al ambiente y sin un costo adicional (Kim et al., 2016). Comparando las diferentes combinaciones de los sustratos, la menor producción fue cuando se tiene en mayor proporción el LA que las hojas de tamal (L/T, 25/75). La que mayor producción resultó con la combinación de Lirio Acuático/Tamal (L/T) de 50:50, 4.9 veces mayor de productividad respecto al LA y 1.2 veces mayor respecto a la hoja de tamal sin combinación. La cogestión mejora por la capacidad amortiguadora, dilución de los tóxicos potenciales (como nitrógeno amoniacal y ácidos grasos volátiles), se promueve el aprovechamiento de nutrientes (N, K y P), la diversidad microbiana o bien un alto contenido orgánico o una alta tasa de carga orgánica y no el sinergismo microbiano (Cucina et al., 2021).

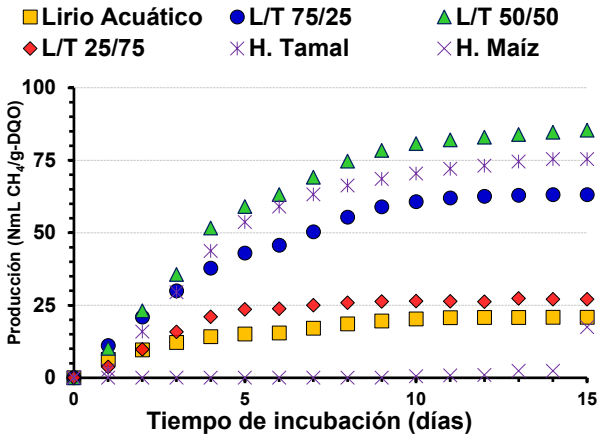


Fig. 1. Producción para las diferentes combinaciones de los sustratos.

En la Fig. 2 se muestra los resultados de la tercera etapa de está experimentación enfocada en los aditivos. La producción de metano obtenido a partir de la combinación del L/T 50/50 cuando se agregó un aditivo ya sea magnetita o biocarbón mejoró. Cuando se agregó como aditivo biocarbón la producción de metano aumento 1.1 veces más que cuando no se agregó aditivo, y comparado solo con la producción de H. de Tamal hasta 1.45 veces y comparado con el LA es 4.35 veces mayor la producción de metano. El uso de biocarbón como adsorbente en la DA aún sigue siendo investigado, pero se reporta que influye en la estabilidad operativa del proceso de DA como en la calidad del digestato producido. También se reporta que el uso reduce la inhibición inducida por el sustrato y que el aumento de la estabilidad del proceso es mediante la sorción de inhibidores, el aumento de la capacidad amortiguadora del sistema y mediante la inmovilización de las células bacterianas además a que contribuye a la retención de nutrientes y aumenta la proporción de carbono a nitrógeno (Fagbohungbe *et al.*, 2017 & Altamirano-Corona et al., 2021).
Cuando se agregó como aditivo magnetita la producción de metano aumento 1.03 veces más que cuando no se agregó aditivo. Al comparar solo con la producción de H. de Tamal hasta 1.13 veces y comparado con el LA es 4.09veces mayor la producción de metano. El incremento de la producción empleando magnetita puede porque la magnetita actúa como transbordador de electrones realizando una función similar a la proteína transportadora, además de que se acelera y estabiliza la conversión de los sustratos a metano por la promoción de interespecies directa de la transferencia de electrones (DIET) (Dang et al., 2016 & Altamirano-Corona *et al.*, 2021).

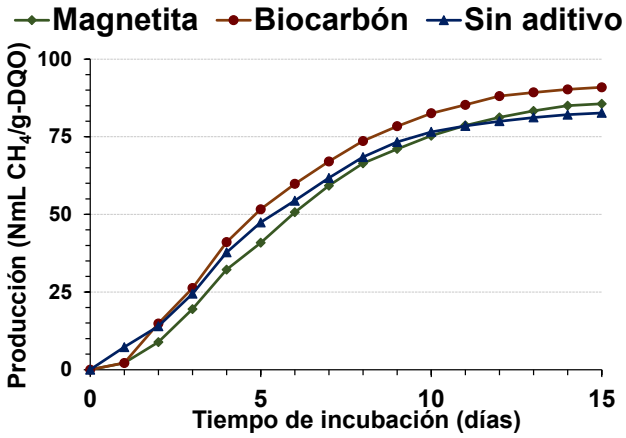


Fig. 2. Producción de biometano con diferentes aditivos.

CONCLUSIONES

La combinación de sustratos lignocelulósicos y la adicción de un aditivo aumenta la producción de la digestión anaerobia.
El empleo de biocarbón sobre la producción de metano mediante la digestión anaerobia a partir de dos cosustratos lignocelulósicos aumenta en mayor grado la producción de metano comparado que cuando se agrega magnética.

AGRADECIMIENTO

A DGAPA-UNAM PAPIIT IT102322.

REFERENCIAS

1. Altamirano-Corona M. F., Anaya-Reza O., Durán-Moreno A. (2021) Biostimulation of food waste anaerobic digestion supplemented with granular activated carbon, biochar and magnetite: A comparative analysis, Biomass and Bioenergy,149, 106105, doi.org/10.1016/j.biombioe.2021.106105.
2. Angelidaki, I., Alves, M., Bolzonella, D., Borzacconi, L., Campos, J. L., Guwy, A. J., Kalyuzhnyi, S., Jenicek, P., & van Lier, J. B. (2009). Defining the biomethane potential (BMP) of solid organic wastes and energy crops: a proposed protocol for batch assays. *Water science and technology*, 59(5), 927–934. https://doi.org/10.2166/wst.2009.040.
3. APHA, AWWA & WFE (2005). Standard Methods for the Examination of Water & Wastewater American Public Health Association
4. Cucina M., Pezzolla D., Tacconi C., Gigliotti G. (2021) Anaerobic co-digestion of a lignocellulosic residue with different organic wastes: Relationship between biomethane yield, soluble organic matter and process stability. *Biomass and Bioenergy,* 153:106209, doi.org/10.1016/j.biombioe.2021.106209.
5. Dang Y., Holmes D. E., Zhao Z., Woodard T. L., Zhang Y., Sun D., Wang L-Y., Nevin K. P., Lovley D. R., (2016) Enhancing anaerobic digestion of complex organic waste with carbon-based conductive materials, *Bioresource Technology*, 220: 516-522, doi.org/10.1016/j.biortech.2016.08.114.
6. Fagbohungbe M. O., Herbert M.J B., Hurst L., Ibeto C. N., Li H., Usmani S. Q., Semple Ki.T., (2017) The challenges of anaerobic digestion and the role of biochar in optimizing anaerobic digestion, *Waste Management*, 61: 236-249, doi.org/10.1016/j.wasman.2016.11.028.
7. Gobierno de México, Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria ¿De qué vas a querer tu tamal? Recuperado el 18 de julio en https://www.gob.mx/senasica/articulos/de-que-vas-a-querer-tu-tamal.
8. Huerta y Sánchez, Tamales en la CDMX: sorprendente derrama económica y son sumo (2023, Febrero) https://unamglobal.unam.mx/global_revista/tamales-en-la-cdmx-sorprendente-derrama-economica-y-consumo/.
9. Kim S. M., Dien B. S., Tumbleson M.E., Rausch K. D., Singh V. (2016) Improvement of sugar yields from corn stover using sequential hot water pretreatment and disk milling, Bioresource Technology, 216: 706-713 doi.org/10.1016/j.biortech.2016.06.003.
10. Kumar G. G., Mehmood T., Cheng L., Klemeš J. J., Shrivastava D. K, (2020) Water hyacinth as a biomass: A review,*Journal of Cleaner Production,* 277: 122214, 10.1016/j.jclepro.2020.122214.
11. Li F., He X., Srishti A., Song S., Tan H. T. W., Sweeney D. J., Ghosh S., Wang C-H., (2021) Water hyacinth for energy and environmental applications: A review, *Bioresource Technology*, 327, 10.1016/j.biortech.2021.124809.Navarrete, 2023 Tesis de licenciatura en proceso de escritura.

12. Oduor W. W., Wandera S. M., Murunga S. I., Raude J. M., (2022), Enhancement of anaerobic digestion by co-digesting food waste and water hyacinth in improving treatment of organic waste and bio-methane recovery, *Heliyon*, 8 (9): e10580, https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e10580.

CISQM-QAMB-PO19

Remoción de diclofenaco en solución acuosa a través de hidróxidos dobles laminares soportados en carbón activado

Edinson Castellar Arroyo[1*], Edgardo Meza-Fuentes[1], Johana Rodriguez Ruiz[2]
[1]Grupo de Estudios en Materiales y Combustibles, Universidad de Cartagena, Colombia.
[2]Centro para la Industria Petroquímica, Servicio Nacional de Aprendizaje-SENA.
ecastellara@unicartagena.edu.co

RESUMEN

En este trabajo se sintetizaron derivados de hidróxidos dobles laminares soportados en carbón activado para la remoción de diclofenaco en solución acuosa. Los sólidos sintetizados fueron caracterizados por DRX, FTIR, TGA-DSC, medida del área superficial especifica por el método BET y de porosidad por el método BJH. La remoción de diclofenaco en solución acuosa es un proceso rápido a temperatura ambiente, alcanzando el equilibrio alrededor de 100 minutos, el mayor porcentaje de remoción se presentó a una concentración de 100 mg•L^{-1} en todos sólidos, siendo el sólido CA-5,0D el que obtuvo mayor porcentaje de remoción con un valor de 96 %.

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, aumentó el consumo excesivo de fármacos como diclofenaco, ibuprofeno, amoxicilina, ampicilina entre otros. Esto ha generado una problemática de impacto ambiental, ya que sus residuos son clasificados como microcontaminantes que son detectados en el medio acuático y que pueden causar efectos dañinos a especies acuáticas, animales e incluso el ser humano. Estos residuos de fármacos llegan a los efluentes acuosos a través de aguas residuales, por una eliminación inapropiada de los medicamentos utilizados, o por diversos residuos líquidos agrícolas, así como por los efluentes de instalaciones de fabricación o producción que no están suficientemente controladas, principalmente las relacionadas con medicamentos genéricos (Cervantes, 2017). Un reciente estudio realizado en Europa determino que el diclofenaco es detectado hasta un 83% de las muestras de aguas analizadas, por lo tanto, el diclofenaco es uno de los 10 componentes comúnmente encontrado en aguas de consumo humano (Martinez, 2018). Varios métodos se han desarrollado para el tratamiento de aguas contaminadas con fármacos, entre los que se encuentran; procesos de oxidación avanzada (Sandoval, 2007) fotocatálisis heterogénea, filtración con membrana sumergida (Lewis, 2015), entre otros, sin embargo, estos métodos son altamente costosos y poco rentable, por lo tanto, es necesario buscar alternativas con rendimientos mayores a bajo costo. Una de las técnicas que se acopla a ello es la adsorción; siendo está considerada la más prometedora debido a la simplicidad y flexibilidad de diseño, facilidad de operación y rentabilidad. Entre los sólidos adsorbentes tenemos; óxidos de aluminio, sílice, zeolitas, cerámicas y carbones activados**.** En el caso el carbón activado (CA), este material es considerado de los más útiles para la remoción de diversos contaminantes. Sin embargo, para contaminantes aniónicos es limitado, por lo que la combinación con otras sustancias conduciría al aumento de la retención de esos contaminantes. Un material interesante para aumentar la capacidad de retención de CA son los hidróxidos dobles laminares (HDLs), que son arcillas aniónicas que calcinadas a bajas temperaturas forman mezclas de óxidos de metales y que en presencia de agua y aniones pueden restructurase en la fase del tipo hidrotalcita inicial (Cavani, 1991). El presente estudio evalúa la capacidad de remoción de diclofenaco a partir de derivados de HDLs en carbón activado.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para la síntesis de los HDLs soportados en el carbón activado comercial se utilizaron dos soluciones; una solución A compuesta por la mezcla de nitrato de magnesio [$Mg(NO_3)_2$•$6H_2O$] y nitrato de aluminio [$Al(NO_3)_3$•$9H_2O$] y otra solución B integrada por hidróxido de potasio [KOH] y carbonato de potasio [K_2CO_3] Esto teniendo en cuenta que al final se obtendrían concentraciones de 5,0 % (CA-5,0D), 7,5 % (CA-7,5D) y 10,0 % (CA-10,0D) de óxido de magnesio + oxido de aluminio (MgO-Al_2O_3)

en la superficie del carbón activado después del proceso de calcinación. Los materiales preparados fueron posteriormente calentados a 573 K durante 2 h. Los materiales sin calcinar fueron caracterizados por las técnicas de espectroscopia en la región del infrarrojo (FTIR) y análisis termogravimétrico (TGA). En cuanto a los materiales preparados a 573 K, se realizaron análisis por las técnicas de espectroscopia en la región del infrarrojo (FTIR) y medida del área superficial especifica.
Los experimentos de adsorción de diclofenaco se realizaron en un recipiente de vidrio de 250 mL en el cual se añadieron 200 mg de los materiales adsorbentes (CA-5.0, CA-7.5, CA-10,0) y 200 mL de solución de diclofenaco a concentraciones de 50, 75, 100, y 150 mg•L^{-1}, a pH 5. Este estudio se realizó con agitación constante a 400 rpm durante un intervalo de tiempo determinado, en una plancha de agitación magnética modelo MS-H280-Pro, en donde se tomaron alícuotas a diferentes tiempos. La concentración de diclofenaco se determinó espectrofotométricamente en el equipo Uv/Vis Shimadzu, modelo UV-1800.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En la Fig. 1**(a)** se muestran los espectros infrarrojos de los sólidos sintetizados antes de la calcinación (CA-5,0A, CA-7,5A, CA-10,0A). en todos los solido se observó en la región de 3440 cm^{-1}, una banda amplia asociada con la vibración de los grupos hidroxilo -OH^- característica de las moléculas de agua presentes en la superficie de los sólidos, también se observa una banda generada alrededor de 1640 cm^{-1} que corresponde a la vibración de deformación angular de δ-H-O-H y se debe a las moléculas de agua presente en capa interlaminar de los sólidos sintetizados. En la región central de los espectros en torno a 1383 cm^{-1} aparece un pico relacionado con el estiramiento antisimétrico del ion CO_3^{2-}.

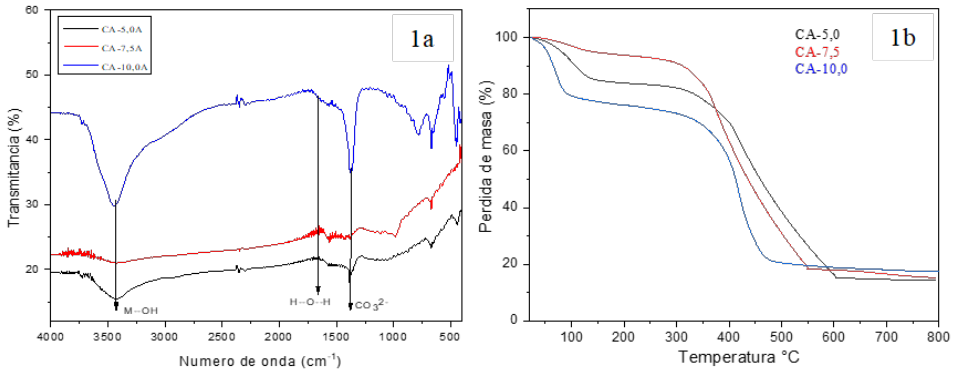


Fig 1. Espectros FTIR de los solidos sintetizados antes de la calcinación.

En la Fig. 1**(b)** muestran las curvas termogravimétricas (TGA) de los sólidos sintetizados. La primera pérdida de masa. en todos los diagramas se produce por debajo de 100 °C y corresponde a la perdida de agua adsorbida físicamente en la superficie de los sólidos y es asociada con un pico endotérmico en el intervalo de 80 a 100 °C, la pérdida de masa por lo solidos corresponde a 14.60 % para el sólido CA-5,0, 5,78 % para el sólido CA-7,5 y 4,75 % para el sólido CA-10,0. En la segunda parte del diagrama, a temperaturas por encima de 130-350 °C, ocurren dos procesos simultáneamente, la pérdida de los grupos OH^- de la lámina (deshidroxilación), y la pérdida del anión interlaminar (CO_3^{2-}), con el consiguiente colapso de la estructura y la formación de una metafase de óxidos mixtos de los metales laminares.

Los solidos calcinados presentaron una banda entre 3300-3500 cm^{-1} y es atribuida al estiramiento de los enlaces de las moléculas de agua fisisórbida en la superficie. La banda a 2110 cm^{-1} y 870 cm^{-1} se asocian a los estiramientos C···H y C···C respectivamente. A diferencia de los sólidos sin calcinar, el proceso de calentamiento condujo al aparecimiento de una banda a 1510 cm^{-1} característica de los octaedros que forman la lámina para el enlace Al-OH y en 470 cm^{-1} para el enlace Mg-OH, lo cual demuestra la formación de los óxidos en el carbón activado (Kloprogge *et al.*, 2002; Schaper *et al.*, 1989). En todos los materiales se observó una banda aguda en torno a 1440 cm^{-1}, la que puede

deberse a la presencia de carbonato de magnesio o de aluminio en la superficie interna de los materiales.

La forma de las isotermas de todos los sólidos indica que son microporosos; sin embargo, en todos los gráficos se presentó un ciclo de histéresis del tipo H_4 el cual se asocia con la condensación capilar que tiene lugar en los mesoporos presentes en los materiales. En la Tabla 4 se observa que el sólido CA, utilizado como soporte posee la mayor área superficial específica, y que esta disminuye en los sólidos sintetizados debido a la formación de partículas de HDLs al interior de los poros del CA. Los valores de este parámetro en los sólidos sintetizados presentan notables diferencias entre sí, caso similar sucede con el área de microporos donde observa que hay diferencias marcadas en todos los sólidos, siendo el menos afectado el material CA-5,0. En los sólidos CA-7,5 y CA-5,0 se observan las menores áreas superficiales específicas con valores (49 $m^2 \cdot g^{-1}$ y 151 $m^2 \cdot g^{-1}$) y con volúmenes de microporos de (0,20 $cm^3 \cdot g^{-1}$ y 0,11 $cm^3 \cdot g^{-1}$) respectivamente, lo que sugiere que la incorporación de HDLs sucede preferiblemente en poros de mayores dimensiones.

Tabla 1. Valores parámetros texturales obtenidos por la adsorción de N_2 a -196 °C, a través de los métodos BET, y t-plot para CA y para los sólidos sintetizados.

Sólido	**Área** $m^2 \cdot g^{-1}$	**Área de microporos** $m^2 \cdot g^{-1}$	**Superficie de área externa** $m^2 \cdot g^{-1}$	**Volumen de microporos** $cm^3 \cdot g^{-1}$
CA	708	457	251	0,24
CA-5,0	463	336	126	0,20
CA-7,5	200	151	49	0.11
CA-10,0	550	260	290	0,12

En la Fig. 2, se muestran los porcentajes de remoción de diclofenaco en el carbón activado. En estos se puede apreciar que el CA y los sólidos CA-7,5D y CA-10,0D presentaron adsorciones inferiores a la registrada por CA-5.0D. Lo cual puede deberse a la mayor área de microporos y a la presencia de los óxidos generados por la descomposición de la hidrotalcita en este material.

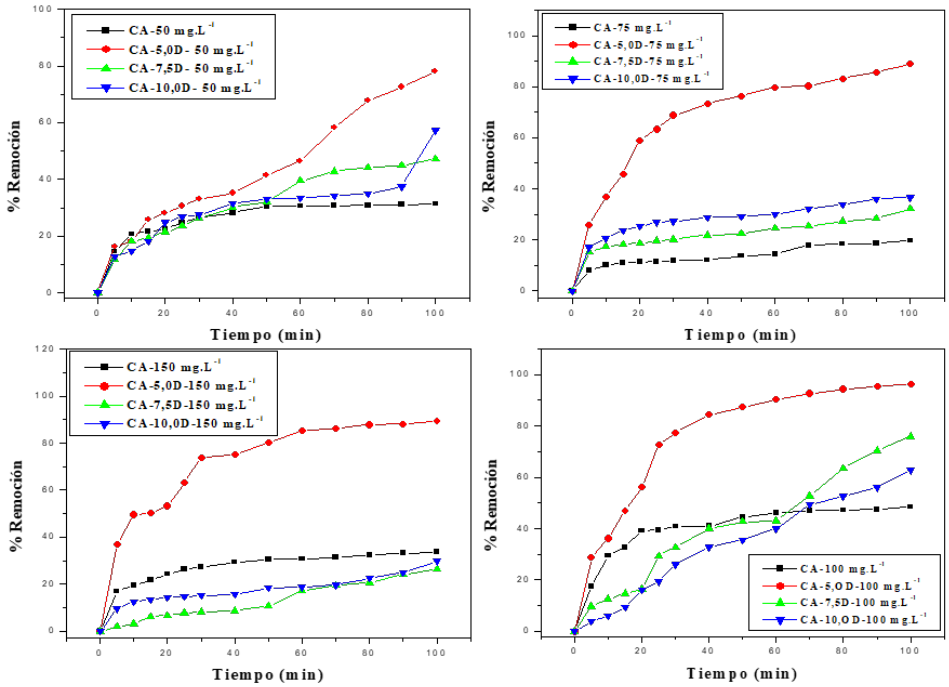


Fig 2. Remoción de diclofenaco por los sólidos CA, CA-5,0D CA-7,5D y CA-10,0D [50, 75, 100 y 150 mg/L].

La cinética de adsorción de diclofenaco se examinó ajustando los datos experimentales a los modelos cinéticos de pseudo primer orden, pseudo segundo orden, Elovich y difusion intraparticula (Fig. 3). Los parámetros cinéticos de adsorción mostrados en la Tabla 2 muestran que los mejores coeficientes de correlación R^2 se obtienen en el modelo cinético de pseudo primer orden para todos los sólidos, lo que indica que la adsorción de diclofenaco es proporcional a la cantidad de sitios disponibles del adsorbente, además de que el adsorbato se une únicamente a un centro activo de la superficie del adsorbente y que las interacciones de adsorbato y adsorbente son de naturaleza física.

Tabla 2. Parámetros de los modelos cinéticos utilizados para los diferentes sólidos.

Modelo	Parámetro	CA-5,0D	CA-7,5D	CA-10,0D
	$q_{e(cal)}$ (mg•g^{-1})	97,00	80,68	77,37
PPO	k_1 (min^{-1})	4,10x10^{-2}	2,0x10^{-2}	2,87 x10^{-2}
	$q_{e(cal)}$ (mg•g^{-1})	90,09	90,97	79,43
	R^2	0,9907	0,9911	0,9936
PSO	k_2 (g•mg^{-1}•min^{-1})	3,8972 x10^{-1}	7,6322 x10^{-5}	3,441 x10^{-3}
	$q_{e(cal)}$ (mg•g^{-1})	10,46	154,55	469,48
	R^2	0,9643	0,5484	0,3947
Elovich	β	25,404	22,686	20,79
	α	0,9762	0,9282	0,9083
	R^2	0,9567	0,9609	0,9193
DIn	k (mg•g^{-1}•min$^{-1/2}$)	17,26	16,13	18,24
	R^2	0,8885	0,9609	0,9883

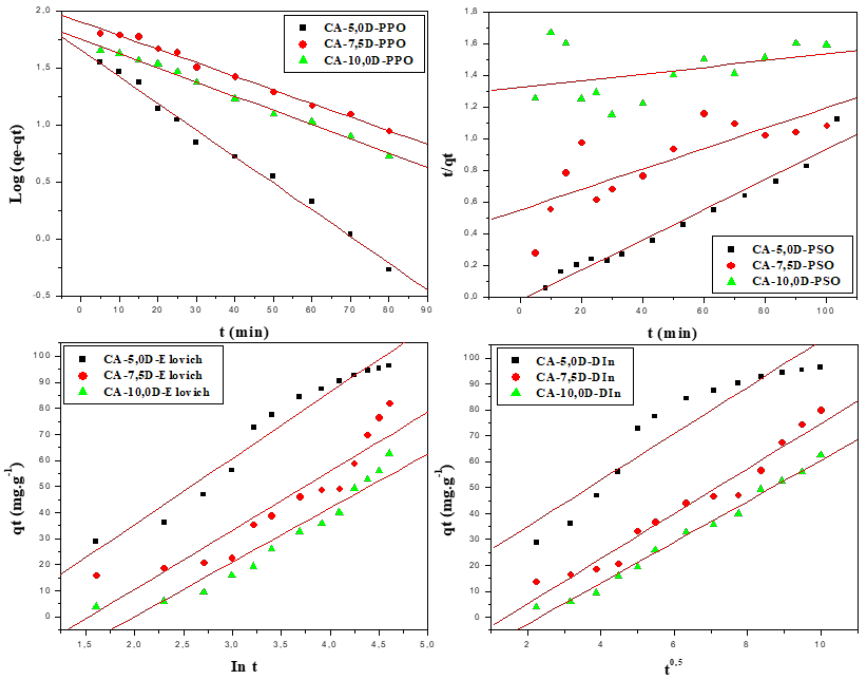


Fig. 3. Cinética de Adsorción de diclofenaco por de acuerdo a los modelos PPO, PSO, Elovich y Din.

CONCLUSIONES

La remoción de diclofenaco en solución acuosa es un proceso rápido a temperatura ambiente alcanzando el equilibrio alrededor de 100 minutos, el mayor porcentaje de remoción se presentó a una concentración de 100 mg•L^{-1} en todos sólidos, siendo el sólido CA-5,0D el que obtuvo mayor porcentaje de remoción con un valor de 96 %. El fenómeno de adsorción se ajusta de mejor manera al modelo de pseudo primer orden lo que indica que la adsorción de diclofenaco es proporcional a la cantidad de sitios disponibles del adsorbente, y que la adsorción es de naturaleza física.

REFERENCIAS

1. Cavani, F., Trifirò, F., & Vaccari, A. (1991). Hydrotalcite-type aniónic clays: Preparatión, properties and applicatións. Catalysis today, 11(2), 173-301. doi: 10.1016/0920-5861(91)80068-K.
2. Cervantes, S. P., Londoño, Y. A., Roa Gutiérrez, F., & Peñuela, G. A. (2017). Evaluación de humedales artificiales de flujo subsuperficial en la remoción de diferentes concentraciones de ibuprofeno empleando Cyperus papyrus. *Tecnología y ciencias del agua*, *8*(5), 105-116.
3. Kloprogge, J. T. (2002) Infrared and Raman study of interlayer anions CO_3^{2-}, NO_3^-, SO_4^{2-} and ClO_4^- in Mg/Al-hydrotalcite. *American Mineralogist*, *87*(5-6), 623-629.
4. Lewis, J. D., Chen, E. Z., Baldassano, R. N., Otley, A. R., Griffiths, A. M., Lee, D., ... & Bushman, F. D. (2015). Inflammation, antibiotics, and diet as environmental stressors of the gut microbiome in pediatric Crohn's disease. *Cell host & microbe*, *18*(4), 489-500.
5. Martinez-Costa, J. I., Leyva-Ramos, R., & Padilla-Ortega, E. (2018). Sorption of diclofenac from aqueous solution on an organobentonite and adsorption of cadmium on organobentonite saturated with diclofenac. *Clays and Clay Minerals*, *66*, 515-528.

CISQM-QAMB-PO20

Estudios de riesgo ecotoxicológico para 71 compuestos orgánicos en sedimentos del río Tula, Estado de México, México

Víctor Alcántara-Concepción[2]*, Edelmira García-Nieto[2], Marisa Mazari-Hiriart[1].
[1]Laboratorio Nacional de Ciencias de la Sostenibilidad (LANCIS) Instituto de Ecología, Universidad Nacional Autónoma de México (IEUNAM), C.P. 04510.
[2]Centro de Investigación de Genética y Ambiente (CIGyA) y Posgrado en Ciencias Ambientales, Universidad Autónoma de Tlaxcala, C.P. 90120. México.
victor.alcantara.con@gmail.com

RESUMEN

En el río Tula, Estado de México, México se realizan intensas actividades agrícolas con uso extensivo de pesticidas, actividades industriales y actividades residenciales. Los plaguicidas de polaridad media a alta no se han estudiado intensamente en sedimentos a pesar de su mayor uso en los últimos años. Este trabajo tuvo como objetivo evaluar la ocurrencia de 71 pesticidas, compuestos aromáticos policíclicos, fármacos, e incluso bifenilos policlorados, incluyendo compuestos de polaridad media a alta, en sedimentos recolectados de los canales de drenaje y riego del río Tula durante el mes de febrero de 2023. Además, se realizó una evaluación de riesgo ambiental para evaluar los efectos adversos potenciales para los organismos que habitan en sedimentos con el enfoque del cociente de riesgo. Se detectaron un total de 71 compuestos en sedimentos como DDT, endrinas o cipermetrina, que mostraron altas frecuencias de detección (hasta un 92 %), así como altos niveles medios de concentración (755 ng/g de peso seco, respectivamente). En general, el Valle del Mezquital, presentó mayor contaminación por plaguicidas. La presencia de clorofenol, 2-diclorobenceno, ftalida en los sedimentos puede representar un riesgo (QR) moderado para los organismos que habitan en los sedimentos, mientras que el clorpirifos, DDT, el endrin y la cipermetrina exhibieron un alto riesgo potencial. Así, se enfatiza la importancia de la inclusión de plaguicidas de polaridad media a alta en el análisis de sedimentos ya que existen plaguicidas polares que pueden suponer un riesgo para los organismos acuáticos. Además, la concurrencia de plaguicidas e hidrocarburos aromáticos policíclicos puede potencialmente representar un alto riesgo para los organismos que habitan en los sedimentos en los 9 sitios muestreados. Finalmente, se puede concluir que se debe evaluar el riesgo derivado de la presencia de plaguicidas en los sedimentos ya que algún compuesto orgánico detectado en niveles preocupantes, puede suponer un riesgo moderado/alto en los sedimentos.

Palabras clave: Compuestos Orgánicos Tóxicos en sedimentos del río Tula; Cromatografía de gases-masas triple cuadrupolo con espacio de cabeza; Monitoreo de Múltiple Reacción (HS-SPME.MRM) ; riesgo ecotoxicológico.

INTRODUCCIÓN

Distintos Compuestos Orgánicos (CO) Tóxicos fueron evaluados en este trabajo, muchos inscritos en las listas de contaminantes prioritarios por sus propiedades mutagénicas y cancerígenas y su impacto en las cadenas tróficas (Tian *et al.*, 2013, Ferreira *et al.*, 2019). Muchos pesticidas se caracterizan como contaminantes orgánicos, que son sustancias químicas tóxicas que afectan negativamente la salud humana y el medio ambiente en todo el mundo. Son áreas periurbanas o rurales donde estos compuestos orgánicos permanecen por largos periodos de tiempo en el ambiente y pueden acumularse y transferirse de una especie a otra a través de la cadena alimentaria. Entre esos compuestos se encuentran plaguicidas organoclorados y organofosforados, productos farmacéuticos, hidrocarburos aromáticos policíclicos, entre otros, siendo de amplio uso en todo el mundo para el control de plagas agrícolas, enfermedades transmitidas por vectores, transporte, industria y agricultura (Muhammad *et al.*, 2023). En los últimos años, los pesticidas y otros compuestos orgánicos han recibido mucha atención de investigación debido al riesgo que representan tanto para el medio ambiente natural como para la salud humana (Özkara et al. 2016).

La medición de compuestos orgánicos en muestras ambientales, por tanto, se vuelve fundamental, proponiendo una técnica analítica multicomponente para más de 70 compuestos orgánicos por Cromatógrafo de Gases acoplado a un Espectrómetro de Masas triple cuadrupolo (GC/MS-QQQ) y la evaluación de los riesgos ecotoxicológicos presentes en agua, suelo o sedimentos (Kuzmanovic et al., 2015) a partir de la determinación de las concentraciones de plaguicidas, fármacos, hidrocarburos, entre otros al mismo tiempo, por la complejidad de la composición de contaminantes en el río del estado de México es importante encontrar la mejor opción. Por último, los sedimentos son sumideros de contaminantes que ingresan al medio acuático, y se consideran un índice de contaminación y de potencial riesgo ecotoxicológico, además la complejidad de los contaminantes en sedimentos puede complicar la acción de consorcios bacterianos que los degraden o transformen. A menudo no existen datos limitados, ya sea sobre la concentración, toxicidad potencial, numero de compuestos identificados o evaluación del área afectada, esté es el caso en el río Tula, por lo que fue interesante medir concentraciones en sedimentos y posteriormente medir los riesgos ecotoxicológicos a nivel de sedimentos para conocer el grado de contaminación y las posibles afectaciones.

En este contexto, el objetivo de este estudio fue evaluar la presencia de una variedad de plaguicidas, compuestos orgánicos, hidrocarburos policíclicos aromáticos en sedimentos del río Tula y sus riesgos asociados. Para estudiar las implicaciones de la contaminación por plaguicidas en los sedimentos para microbiota de agua dulce, se realizó una evaluación del riesgo ambiental utilizando el enfoque del cociente de riesgo (RQ). Este tipo de evaluación de riesgos basada en concentraciones experimentales en el sedimento es escasa para plaguicidas polares donde generalmente se utilizan los valores en aguas superficiales (Tang *et al.*, 2018).

MATERIAL Y MÉTODO

Todos los estándares utilizados fueron adquiridos a Se compró a Fluka (Honeywell Specialty Chemicals Seelze mbH, Alemania), Sigma Aldrich (Merck KGaA, Darmstadt, Alemania), Toronto Research Chemicals (North York, ON, Canadá), Cambridge isotope Laboratories (Tewksbury, MA, EE. UU.) y Dr. Ehrenstorfer (LGC Standards, Teddington, Reino Unido).

Tabla 1. Coordenadas y claves de sitios de muestreo en el Río Tula, Estado de México.

Clave	Coordenadas		Observaciones
	Latitud Norte	Longitud Oeste	
S2	19°56'21''	-99°17´04''	Río Tula. Antes de PTAR. Agua obscura negro-azulado.
S12	20°00'16''	-99°12'36''	Río Salado. Coincide con el de vocaciones científicas. Bajo nivel de agua. Terreno adjunto brota agua de la pared se ve limpia, parece manantial.
T5	20°02'57''	-99°13'21''	Río Salado. Canal Tlamaco. Parque industrial. DM.
T7	20º06'13''	-99º21'58''	Río Tula. Tributario a Presa Endhó.
S2	29°00'59''	-99°19'36''	Zona agrícola después de PTAR LMC). Cultivo maíz.
S13	20°02'57''	-99°13'21''	Río Salado. Canal Tlamaco. Parque industrial.
S10	20°08'22''	-99°21'05''	Zona agrícola, Cultivo maíz.
S15	19°58'25''	-99°10'40''	Río Salado. Frente a cementera Holcim-Apaxco
S24	19°58'17''	-99°18'08''	Río Tula. Salida de la PTAR. DM.

Para los análisis se utilizó un GC/MS-QQQ, modelo Agilent 7010 (Agilent Technologies Inc., Santa Clara, CA), equipado con una columna cromatográfica DB-5 (J&W 30 m x 0.25 mm d.i. x 0.25 µm de espesor de película) para cuantificación de compuestos orgánicos en sedimentos, realizando una modificación del método de Meza-González et al., 2021, el Metodo 8260 (USEPA, 1996), Hjort (4) con la adición de un paso previo de extracción por sonicación con MeOH (grado HPLC), realizado por medio de la técnica de micro extracción en fase sólida por headspace, o Headspace Solid Phase

Micro Extraction (HS-SPME, por sus siglas en inglés) mediante un automuestreador Agilent GC 120 (Agilent Technologies Inc., Santa Clara, CA) para 57 CO, usando un análisis de monitoreo de reacción múltiple (Multiple Reaction Monitoring, MRM), realizando pruebas con muestras ambientales del río Tula, el cual se encuentra altamente contaminado por descargas aguas negras, industriales, urbanas y residuos de agroquímicos.

Muestreo

El trabajo de campo consistió en el muestreo prospectivo de sedimentos en nueve sitios del río Tula, Estado de México, México, el cual se encuentra altamente contaminado por descargas aguas negras, industriales, urbanas y residuos de agroquímicos, donde aprox. el 70% del agua no está tratada y proviene de la Ciudad y el Estado de México, mientras pocos trabajos han evaluado el contenido de estos contaminantes orgánicos en aguas de la zona, se han cuantificado pocos compuestos orgánicos. En total, se muestrearon 9 canales de riego durante la estación seca (última semana de febrero de 2023) en una sola campaña de muestreo. La selección de los sitios muestreados se realizó sobre la base de lugares que habían mostrado contaminación positiva en otros fotógrafos del grupo de investigación. Los sitios muestreados se distribuyeron por toda el área de estudio. Se tomaron tres muestras puntuales de sedimento en cada una de ellas en frascos de vidrio ámbar prelavado de medio litro de boca ancha. Durante el proceso de muestreo, los frascos se enjuagaron tres veces y luego se llenaron por completo, se taparon herméticamente y se almacenaron inmediatamente a 4 °C hasta su procesamiento.

RESULTADOS

Se elaboraron las curvas de calibración para los 71 CO, con curvas de concentración desde 10 hasta 0.001 ng/g, encontrando coeficientes de correlación lineal desde 0.924 hasta 0.997 con un porcentaje mínimo de recuperación del 85 % y un límite de detección (LDD) hasta de 0.0005 µg/g.
En cuanto a los resultados, se pudieron encontrar concentraciones de compuestos orgánicos en 94 % de las muestras con valores que van desde 0.12 µg/g hasta muestras con concentraciones de 755 µg/g, con un promedio de concentraciones de 30.40 µg/g, donde los compuestos organofosforados e hidrocarburos aromáticos policíclicos reportaron los valores más altos como 705.44 µg/g o 484.76 µg/g, en los puntos de muestreo S13 y S12 para el Parathion, correspondiente a zonas industriales, también se reportaron concentraciones altas de 174.20 µg/g y 182.19 µg/g, correspondientes para el compuesto Endrin para los puntos de muestreo T7 (cercano a la presa Endhó, sitio de descarga de las aguas residuales de la región) y S2 (zona agrícola) respectivamente, por motivos de espacio, la tabla de las concentraciones se dejara de lado, ya que con 71 compuestos por 9 sitios, lo cual da una tabla con 639 datos, sin embargo a continuación se presenta la tabla de los cocientes de riesgo ecotoxicológicos calculados para sedimentos del río Tula (ver Tabla 2).
Los valores acumulados de riesgos los pudimos apreciar para los puntos de muestreo que van desde 0.4 para S2 hasta 28.2 en S10, los riesgos acumulados son graves para la biota del sitio, y por ende para la cadena trófica en el río Tula; las concentraciones de compuestos encontradas. para los grupos de compuestos en cada estación de muestreo y con los valores totales de riesgo encontrados que está por encima de QR>1, sólo en S15 y s2 pudimos observar valores bajos.

Tabla 2. Cocientes de riesgo ecotoxicológicos para la biota en sedimentos del Río Tula, Estado de México.

Sitios de muestreo	SUMA QRs-OPs	SUMA QRs-PAEs	SUMA QRs-OCLs	SUMA QRs-SVOCs	SUMA QRs-PAHs	OTROS	Riesgo total para biota en sedimento por sitio de muestreo	Porcentaje del total de sitios muestreados por sitio de muestreo
S2	9.29	4.00	0.54	0.03	0.89	0.13	14.74	0.4
S12	42.26	0.54	42.48	0.43	1.89	0.51	87.60	2.5
T5	120.90	4.72	648.66	1.79	1.93	5.11	777.99	22.3
T7	90.77	4.34	118.52	1.70	6.07	7.27	221.40	6.4
S2	245.41	35.39	368.56	7.76	23.78	33.79	680.90	19.5
S13	148.83	3.04	105.47	0.17	2.77	0.91	260.28	7.5
S10	805.00	6.92	154.75	9.67	5.96	11.69	982.31	28.2
S15	15.52	0.23	23.44	0.12	0.32	0.82	39.63	1.1
S24	280.02	5.64	128.37	1.32	3.49	1.83	418.84	12.0

Como podemos apreciar los cocientes de riesgo ecotoxicológicos más importantes se dieron en los puntos de muestreo S10, S2 y T5 con valores.
Esté trabajo permitirá, junto con la evaluación de riesgos ecotoxicológicos en sedimentos ayudando a la ubicar los riesgos a la biota del río Tula, como una muestra de los riesgos que significa para la cadena trófica en el Valle del Mezquital, donde se encuentra el río Tula, Edo. de México.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La mayoría de los compuestos orgánicos estudiados se encontraron en el área de estudio, con concentraciones niveles promedio de 30 ng/g. Las concentraciones y frecuencias de detección al menos una vez en todas las muestras, y se detectaron de cuatro a seis de los sitios de muestreo. Se detectaron plaguicidas organoclorados, organofosforados, hidrocarburos aromáticos policíclicos, en el 85 % de los sitios de muestreo, y se detectaron otros compuestos como fármacos, Piretroides, Clorofenoles y Anilinas de la mayoría de los sitios de muestreados, mezclas de compuestos que hacen difícil su remoción por consorcios bacterianos "naturales" sin la ayuda de plantas de tratamiento de aguas residuales, al considerar que estos compuestos siguen desechándose y acumulándose tanto en sedimentos como en la biota acuática con los impactos negativos inherentes. Los herbicidas detectados con las frecuencias o concentraciones más altas fueron los que se usan comúnmente en los campos de maíz o trigo, que representaron el 40,4 % y el 36,0 % del área total de siembra de Shijiazhuang en 2020, y estos herbicidas también se informaron en otros estudios de monitoreo.

CONCLUSIONES

En este estudio, todos los compuestos orgánicos objetivo se detectaron en el 85% de los sitios muestreados, revelando así una contaminación generalizada lo largo del río Tula, Edo de México, México. No había un patrón definido de presencia los plaguicidas organoclorados, organofosforados, hidrocarburos aromáticos policíclicos en los sedimentos; sin embargo, mayores concentraciones de compuestos se registraron en sitios específicos muestreados en S2 y T5, sitios identificados como de descarga y tratamiento de agua residuales, actividades agrícolas, así como de actividades industriales. Esto indica una clara evidencia de vertimiento de materiales agrícolas (aplicación de plaguicidas) y actividades industriales recientes.

Otras posibles fuentes incluyen las aguas residuales domésticas de los asentamientos, así como el uso generalizado de plaguicidas en el valle agrícola. El riesgo ecotoxicológico estimado reveló que

los organismos acuáticos como los peces y las dafnias en el río Tula tienen un mayor riesgo de desarrollar ciertas anomalías debido a la concentración de compuestos orgánicos objetivo.
El enfoque de Suma de RQs mostró deterioro de la calidad ecológica en la mayoría de los puntos de muestreo de los puntos muestreados, de ahí una posibilidad tangible de impacto en la cadena trófica. Como resultado, se necesita un estudio en profundidad para comprender las vías de bioacumulación de los compuestos orgánicos estudiados en esta región, en mayor numeró de puntos de muestreo. La investigación adicional también debe centrarse en el uso de especies acuáticas residentes para ensayos ecotoxicológicos a fin de comprender el riesgo potencial presente. Además, las políticas gubernamentales diseñadas para mitigar la contaminación en el país deben aplicarse para reducir la contaminación, el deterioro de la calidad del agua y la pérdida de servicios ecosistémicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Colunga, E.R., 2019. Detección de plaguicidas en muestras ambientales mediante la técnica de cromatografía de gases. Tesis, Posgrado, UNAM.
2. Ferreira, Carlos; Ribeiro, José; Freire, Fausto, 2019. "A hazard classification system based on incorporation of REACH regulation thresholds in the USEtox method". Journal of Cleaner Production 228, 856-866. http://dx.d|oi.org/10.1016/j.jclepro.2019.04.131.. Hjort,
3. Kuzmanovic M., Ginebreda A., Petrovic, M., Barcelo, D., 2015. Risk assessment based prioritization of 200 organic micropollutants in 4 Iberian rivers. Sci Total Environ 503-504:289–299.
4. Lécrivain, N., Vincent A., Nathalie C., V. y Clément, B. 2018. Multi-Contamination (Heavy Metals, Polychlorinated Biphenyls and Polycyclic Aromatic Hydrocarbons) of Littoral Sediments and the Associated Ecological Risk Assessment in a Large Lake in France (Lake Bourget). Science of The Total Environment. 619: 854-865. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.11.151.
5. Lu X, Chen C, Zhang S, Hou Z, Yang J, 2013. Concentration levels and ecological risks of persistent organic pollutants in the surface sediments of Tianjin coastal area, China. The Scientific World Journal, 2013: 1–8.
6. Meza-González, J., Hernández-Quiróz, M., Rojo-Callejas, F., Hjort-Colunga, E., Mazari-Hiriart, M., Valiente-Riveros, E., Arellano-Aguilar, O., & Ponce de León-Hill, C.* (2022). Screening and Risk Evaluation of Organic Contaminants in an Urban Wetland Fed with Wastewater Effluents. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, 108(1), 114-121. doi:10.1007/s00128-021-03243-2.
7. Muhammad Sohail, Syed Ali Musstjab Akber Shah Eqani, Shazia Ilyas, Habib Bokhari, Nadeem Ali, Joel E. Podgorski, Shafi Muhammad, Dave; Adelman, Rainer; Lohmann. Gaseous and soil OCPs and PCBs along the Indus River, Pakistan: spatial patterns and air–soil gradients. Environmental Science: Processes & Impacts 2023, 25 (3) , 531-541. https://doi.org/10.1039/D2EM00363E.
8. Özkara A, Akyıl D, KonukM, 2016. Pesticides, environmental pollution, and health. Environmental Health Risk - Hazardous Factors to Living Species. doi: 10.5772/63094.
9. Tang, X.Y., Yang, Y., Tam, N.F., Tao, R., Dai, Y.N., 2018. Pesticides in three rural rivers in Guangzhou, China: spatiotemporal distribution and ecological risk. Environ Sci Pollut Res Int, 26(4):3569-3577, doi: 10.1007/s11356-018-3808-y
10. Tian, Y., Li, W., Shi, G., Feng, Y., & Wang, Y., 2013. Relationships between PAHs and PCBs, and quantitative source apportionment of PAHs toxicity in sediments from Fenhe reservoir and watershed. Journal of Hazardous Materials 248 - 249, 89 - 96.
11. USEPA. Method 8260B "Volatile Organic Compounds by Gas Chromatography/Mass Spectrometry (GC/MS)", EPA SW-846, Environmental Protection Agency, Office of Solid Waste and Emergency Response, Washington D.C., December 1996.

CISQM-QAMB-PO21

Análisis del comportamiento de diversos extractos vegetales con propiedades antioxidantes en la recuperación de la plata metálica contenida en las placas radiográficas

Laura Erika Sosa, Lidia Meléndez Balbuena, Esteban Sánchez Muñoz
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Facultad de Ciencias Químicas. Avenida San Claudio y 18 sur, Colonia San Manuel, Ciudad Universitaria. Puebla, Pue. C.P. 75570. México.
Tel: (222) 2295500 ext 7545
laura.sosamun@alumno.buap.mx

RESUMEN

La industria fotográfica es la mayor usuaria de la plata en el mundo debido a que es única en su habilidad para reaccionar con la luz y producir imágenes en aplicaciones tales como la fotografía y radiografías (rayos X), ningún otro elemento metálico posee estas propiedades, para garantizar un suministro adecuado de este metal debemos hacer todo lo posible para conservar y reutilizar tan valioso recurso natural que existe en una cantidad limitada en el planeta, es un recurso natural cuya demanda actual es mayor que su producción. Una vez que se diluye es muy difícil de recuperar la plata. En este trabajo se presentan resultados de un proyecto cuyo objetivo fue recuperar la plata metálica contenida en las placas radiográficas a través de un método biológico utilizando, como agentes reductores de la plata extractos acuosos y alcohólicos de los vegetales de Eucaliptus y Pipicha, vegetales que contienen metabolitos secundarios como los polifenoles que poseen propiedades antioxidantes. La recuperación de la plata en forma metálica inicio con el tratamiento químico de las placas radiográficas con la finalidad de obtener un compuesto en donde la plata se encuentra en forma acomplejada con amoniaco, este compuesto es tratado con los extractos vegetales acuosos y alcohólicos para reducir la plata de forma iónica Ag^{+} a plata metálica Ag^{0}. La plata recuperada por este método es una plata limpia y brillante con un rendimiento aceptable que depende de cada uno de los extractos utilizados. La Fig.1, muestra las imágenes de la plata recuperada en forma metálica. Con este método se logró obtener plata limpia brillante en forma de polvo y hojuelas con un rendimiento aceptable, que depende de cada uno de los extractos vegetales y los solventes utilizados, por lo que se considera que la reducción de la plata con extractos vegetales es una alternativa viable para recuperar la en forma metálica disminuyendo la contaminación del medio por lo que se plantea seguir los estudios con otros vegetales.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad existe una preocupación creciente en lo concerniente a los problemas medioambientales provocados por la actividad humana y en cómo estos problemas pueden afectar a nuestra salud, entre los residuos contaminantes se encuentran los de la industria fotográfica cuyos desechos contienen sales de plata, provenientes de las películas radiográficas utilizadas en todos los hospitales del mundo, estas son desechadas en la basura e impactan en la contaminación de los ríos. La plata es un recurso natural cuya demanda actual es mayor que su producción, siendo la industria fotográfica la mayor usuaria de la plata en el mundo, debido a que es única en su habilidad para reaccionar con la luz y producir imágenes en aplicaciones tales como la fotografía y en la elaboración de las placas radiográficas (Cabrero, 2004). Es el insumo más importante del servicio de rayos X de cualquier hospital o clínica del mundo, desafortunadamente, una vez que las placas radiográficas han cumplido su función, terminan siendo desechadas por completo y puede afirmarse que la plata contenida en las radiografías va a parar a los ríos y mares, plata que se enjuaga de las películas radiográficas y una vez que se diluye es muy difícil recuperarla, por lo que debemos hacer todo lo posible para conservar y reutilizar tan valioso recurso natural que existe en una cantidad limitada en el planeta, es un recurso natural cuya demanda actual es mayor que su producción, tal y como lo da a conocer Shayne McGuire en su libro titulado *The Silver Bull Market Investing in the Other Gold*. Menciona la importancia de la plata resaltando que en poco tiempo será el otro oro en

los mercados financieros (Shayne, 2013). Es importante resaltar que existen múltiples beneficios de recuperar la plata de las placas radiográficas ya que es un metal precioso se considerado altamente rentable para su comercialización, es decir, el beneficio económico es evidente sustentado en el mercado actual de metales preciosos que considera a este metal como un componente de alta rentabilidad debido a los usos tecnológicos que actualmente ofrece (Barba, 2015; Barba, 2017). Actualmente, se cuenta con métodos para recuperar plata de los residuos generados por el sector fotográfico, los más comunes reportados en la literatura son los métodos químicos que incluyen reemplazo o sustitución metálica, electrólisis, intercambio iónico y precipitación (Fabregas,2002). Estas técnicas están usualmente relacionadas con un alto costo inicial en cuanto al equipamiento, operación y purificación de los productos finales. Debido a este problema existe el interés explorar métodos menos contaminantes con el ambiente como los métodos biológicos es decir son utilizadas plantas que contienen en su estructura química compuestos fenólicos que constituyen una de las principales clases de metabolitos secundarios de los vegetales, donde desempeñan diversas funciones fisiológicas en las que resaltan sus propiedades antioxidantes. Se trata de compuestos que intervienen en el crecimiento y reproducción de las plantas, así como en procesos defensivos contra agentes patógenos, depredadores o radiación ultravioleta. Estos métodos son ampliamente utilizados con éxito en la reducción de sustancias como radicales libres y iones metálicos, siendo utilizados extractos vegetales con gran éxito en la síntesis de nanopartículas de plata y otros metales como el oro y el cobre utilizando extractos, en donde actúan como agentes reductores de los metales (Mittal et al.,2013).
Por tal motivo, el objetivo de este trabajo fue analizar el comportamiento de los extractos vegetales con propiedades antioxidantes en la recuperación de la plata metálica contenida en las placas radiográficas, extractos vegetales que contienen metabolitos secundarios con propiedades antioxidantes, entre los cuales los más importantes son los *compuestos polifenólicos* (Makarov et al., 2014) y los *flavonoides*, compuestos que poseen bajos potenciales de reducción con alta capacidad antioxidante. Los bajos potenciales redox de estos antioxidantes hacen termodinámicamente favorable la reducción de la gran mayoría de radicales libres y algunos metales (Han et al., 2012). Los extractos vegetales estudiados en este trabajo fueron los de las hojas de Eucaliptus y de Pipicha, se utilizaron como solventes agua y etanol con la finalidad de comparar la cantidad de plata obtenida con diferentes solventes ya que la extracción de la cantidad y tipo de polifenoles que se extraen depende en gran medida de la naturaleza del solvente siendo los solventes polares los más utilizados para el caso de los polifenoles, ya que se ha demostrado su eficacia en la extracción de grandes concentraciones de estos compuestos (Sultana et al., 2009; Naczk et al., 2006).

PARTE EXPERIMENTAL

En este apartado se describe la metodología experimental que se llevó a cabo para recuperar la plata en forma metálica.

Vegetales elegidos

Los vegetales elegidos en este trabajo fueron las hojas de árbol eucaliptus y pipicha, pepicha o chepiche, vegetales a los que inicialmente se les aplicó el método de Folin-Ciocalteu para determinar el contenido en polifenoles (Muñoz et al., 2007).

Elaboración de extractos vegetales

la elaboración de extractos se llevó a cabo para cada especie mediante un proceso de extracción sólido-líquido, empleando como solventes, agua y etanol. Los vegetales fueron previamente lavados secados y posteriormente triturados, se obtienen los extractos por contacto de 1.0 g del vegetal con 100 ml de disolvente, en el caso del agua calentando y dejando ebullir por un tiempo de 40 min a una temperatura de 80 °C tras el cual se obtiene el extracto líquido por filtración. Los extractos se almacenan a 4 ºC y protegidos de la luz.

Tratamiento de las placas radiográficas

la recuperación de la plata en forma metálica dio inicio con el tratamiento de las placas radiográficas. Se colocaron 100 g de radiografías trituradas a unas dimensiones alrededor de 1 cm^2, en un matraz Erlermeyer de 500 ml, se sometieron a una digestión ácida, con una disolución de ácido nítrico (20 %, M), la mezcla color azul (Fig. 1) se agito por 2 horas a una temperatura de 80 °C tornándose amarilla. La disolución amarilla conteniendo la plata en forma de nitrato de plata fue filtrada utilizando papel filtro Whatman No. 42. La solución filtrada amarilla (nitrato de plata) se adicionó una disolución de cloruro de amonio preparada con 2.56 g de cloruro de amonio en 40 ml de agua destilada, tornándose lechosa de color blanco debido a la formación del cloruro de plata, se deja reposar un día hasta la precipitación total del cloruro de plata en forma de un precipitado blanco. Se filtra el precipitado y se lava varias veces con agua destilada; el precipitado de cloruro de plata después se seca mediante una estufa de calentamiento a una temperatura de 25 °C para su posterior uso.
A 1.0 g cloruro de plata obtenido fue utilizado en la formación del complejo diaminplata(I), adicionándole 20 mL de disolución acuosa de amoniaco al 20 % (Douglas et al., 2007), mejorando las condiciones de reacción aumentando la temperatura, para la formación del complejo diaminplata en solución, a la cual se le adicionó la disolución de los extractos vegetales con la finalidad de llevar a cabo la reacción de reducción de la plata.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como se mencionó con anterioridad a los vegetales elegidos que fueron las hojas de Eucaliptus y la pipicha a ambos se les aplicó el método de Folin-Ciocalteu para determinar el contenido en polifenoles presentes, el estudio realizado reveló que la cantidad de polifenoles presente en 50 microlitros del extracto de Eucaliptus fue de 7.50988E-05 M y la de la pipicha 6.69715E-05 M.
La reacción de digestión de 100 g de placas radiográficas con ácido nítrico se produjo sobre la emulsión que cubre el acetato de la radiografía formada por halogenuros de plata (González et al., 1997), dando como resultado una disolución de color amarillo, correspondiendo a la forma líquida del nitrato de plata. La Fig. 1 muestra la imagen de este proceso químico y la ecuación 1 muestra la reacción química ocurrida (Douglas et al., 2007).

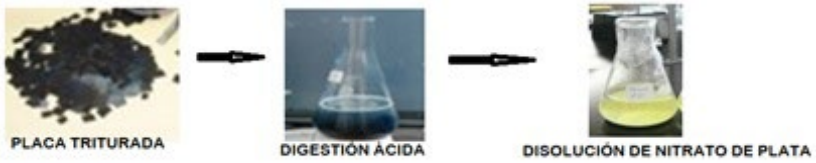


Fig. 1. Proceso de la digestión química.

$$4Ag_{(s)(radiografías)} + 6HNO_{3(aq)} \longrightarrow 4AgNO_{3(l)} + NO_{(g)} + NO_{2(g)} + 3H_2O_{(l)} \quad (1)$$

En la disolución amarilla obtenida la plata se encuentra en medio ácido en forma de nitrato de plata, disolución que se hizo reaccionar con NH_4Cl de lo cual se obtuvo un sólido blanco que corresponde a cloruro de plata AgCl, fue separado por decantación y llevado a sequedad para ser tratado posteriormente (ecuación 2). La Fig. 2 muestra el proceso de la formación y precipitación del AgCl (Douglas et al., 2007).

Fig. 2. Proceso de formación del AgCl.

$$AgNO_{3(ac)} + NH_4Cl_{(ac)} \longrightarrow AgCl_{(s)} + NH_4NO_3 \quad (2)$$

El proceso se realizó con tres muestras de 100 g de las placas radiográficas con la finalidad de obtener un promedio de la cantidad de AgCl obtenido. La tabla 1, contiene la cantidad de cloruro de plata obtenido de cada una de las muestras.

Tabla 1. Cantidad de cloruro de plata obtenida de 100 g de placas radiográficas.

Placas radiográficas 100 g	$AgCl_{(s)}$ obtenido (g)
Muestra 1	0.9104
Muestra 2	0.8194
Muestra 3	0.8793
Promedio	0.8697

La cantidad de cloruro de plata obtenida en promedio fue de 0.8697 g por 100 g de radiografías. Como es de esperarse la cantidad de AgCl obtenida en los tres casos no es la misma debido a que la cantidad de plata depende de las condiciones de la placa radiográfica utilizada.

Recuperación de la plata

Para el estudio de la recuperación de la plata se utilizó en todos los casos 1.00 g de cloruro de plata, obtenido del tratamiento de las radiografías, este fue tratado con hidróxido de amonio al 20% con la finalidad de obtener el compuesto diaminplata. La ecuación 3 muestra la reacción química del proceso (Douglas et al., 2007).

$$AgCl_{(s)} + 4NH_{3(l)} + H_2O_{(l)} \longrightarrow 2[Ag(NH_3)_2]^+_{(ac)} + 2OH^-_{(ac)} \quad (3)$$

El $[Ag(NH_3)_2]^+$ es un oxidante muy débil con un potencial de oxidación (0.376 V), que reacciona con los componentes de los extractos vegetales de Eucalipto y Pipicha preparados tanto en solución acuosa como en solución alcohólica (en etanol), originando que los iones plata se reduzcan a plata metálica por la presencia de electrones originados por la oxidación de los extractos vegetales, la ecuación 4 muestra la reacción química ocurrida (Chang, 2002).

$$\text{Extracto vegetal}_{(\text{acuoso o alcohólico})} + [Ag(NH_3)_2]^+_{(ac)} \longrightarrow Ag_{(s)} + \text{Residuos}_{(ac)} \quad (4)$$

En ambos casos, con los extractos de Eucaliptus y Pipicha en solución acuosa y en solución alcohólica de se observa que la plata aparece en la solución en forma de un sólido en forma de capa delgada con apariencia plateada, como resultado de la reducción de la plata de Ag^{1+}a $Ag^0_{(s)}$, considerándose una evidencia de la reducción de la plata Ag^{+1} a plata metálica Ag^0, al mismo tiempo poniendo en evidencia el poder reductor de los extractos vegetales. Capa de plata se fue precipitando poco a poco al fondo del recipiente. La apariencia y cantidad de la plata recuperada varían dependiendo del extracto utilizado y su composición química. La Fig. 3 muestra la apariencia de la plata recuperada con extractos de eucaliptus en etanol.

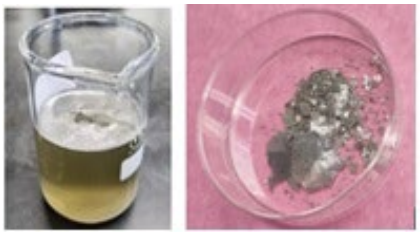


Fig. 3. Formación de la plata con el extracto de Eucalipto en etanol.

Por otra parte, en el caso de la utilización de los extractos preparados con etanol, la plata recuperada presento una apariencia granular de diferentes tamaños, desde un polvo fino hasta un polvo con gránulos de mayor tamaño, plata de apariencia más limpia.
La precipitación de la plata con extractos acuosos se llevó a acabo de forma más lenta, y con mayor velocidad cuando se utilizaron los extractos con alcohol. Con respecto a la apariencia de la plata recuperada, se observó que con los extractos acuosos la plata precipitada se obtiene en forma de

hojuelas y polvo muy fino y fue necesario lavar varias veces debido a que quedaban residuos de los extractos utilizados, muy probablemente subproductos que se formaron en el transcurso de la reacción. La Fig. 4 muestra la apariencia de la plata recuperada con extractos acuosos y alcohólicos.

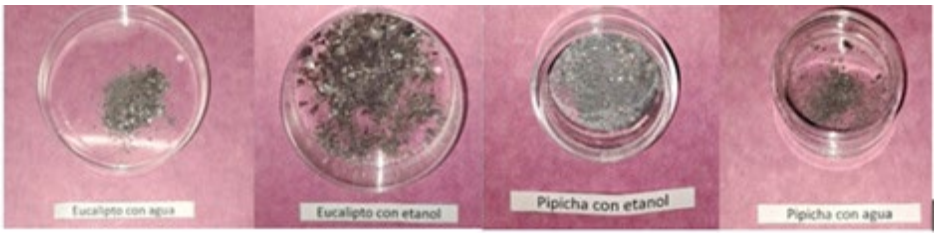


Fig. 4. Plata recuperada con los extractos acuosos y alcohólicos de Eucaliptus y Pipicha.

La plata obtenida fue filtrada, lavada con agua destilada, posteriormente se mantuvo en la estufa por 30 minutos a una temperatura de 100 °C y finalmente fue pesada.
La tabla 2, muestra la cantidad de plata recuperada por 1.0 g de AgCl con cada uno de los extractos en solución acuosa y etanol.

Tabla 2. Cantidad de plata obtenida con los extractos acuosos y los extractos alcohólicos.

Extracto	Cantidad de Ag en gramos (Extracto en agua)	Cantidad de Ag en gramos (Extracto en etanol)
Eucaliptus	0.807	0.974
Pipicha	0.635	0.790

En ambos casos la cantidad de plata recuperada es mayor cuando se emplean los extractos elaborados con etanol como solvente muy probablemente a que son disueltos los metabolitos presentes en las plantas en mayor proporción.

CONCLUSIONES

El uso de extractos vegetales acuosos y alcohólicos para la recuperación de la plata contenida en las placas radiográficas es una opción eficiente amigable con el ambiente y de bajo costo. Este método ofrece vastas posibilidades de su aplicación en la reducción de la plata teniendo en cuenta que existe una gran diversidad de plantas con gran variedad de metabolitos que poseen con propiedades como agentes reductores y estabilizantes en su composición.
Se logró obtener plata limpia brillante en forma de polvo y hojuelas con un rendimiento aceptable, que depende de cada uno de los extractos vegetales y los solventes utilizados.
Finalmente se considera que la reducción de la plata con extractos vegetales es una alternativa viable para recuperarla en forma metálica disminuyendo la contaminación por lo que se plantea seguir los estudios con otros vegetales, así como realizar estudios analíticos de la plata recuperada para determinar su pureza.

REFERENCIAS

1. Cabrero, F.J. Imagen radiológica: principios físicos e instrumentación. (2004) 1ª Ed. Elsevier Masson, p. 83-90.
2. Barba, G. (11 de mayo de 2015). forbes. Obtenido de forbes: https://www.forbes.com.mx/plata-el-metal-mas-importante-de-nuestrotiempo/
3. Barba, G. (24 de marzo de 2017). Forbes. Obtenido de Forbes: https://www.forbes.com.mx/la-plata-va-hacia-maximos-jamas-vistos/
4. Chang, R. W. (2002). College. Química. 7ª Ed. MC. Graw.Hill.
5. Douglas, A., Skoog, A., M. Donald, M. W. (2002). Introducción a la química analítica. Ed. Reverté, S.A.
6. Fabregas, J., Francesc, E.C., Oliver, P. R. (2002) Recuperación de la plata de las radiografías. Diversos métodos analíticos y galvánicos que permiten recuperar la plata de

las radiografías médica para evitar la contaminación del medio ambiente. *Técnica industrial.,* 245, 32-37. https://www.tecnicaindustrial.es/recuperacion-de-la-plata-de-las-radiografias/

7. González, R. J., Delabat, R y Muñoz, C. (1996). Tecnología Radiológica. **Ed.** Thomson-*Paraninfo*, Madrid.
8. Han, R. M., Zhang, J. P., Skibsted, L. H. (2012). Reaction Dynamics of Flavonoids and Carotenoids as Antioxidants. *Molecules.*, **17**: 2140-2160. doi:10.3390/molecules17022140.
9. Mittal, A. K., Chisti, Y & Banerjee, U.C. (2013). Synthesis of metallic nanoparticles using plant extracts. *Biotechnology Advances,* **31**(2), 346–356. https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2013.01.003.
10. Makarov, V., Makarova, S.S. (2014). Biosynthesis of Stable Iron Oxide Nanoparticles in Aqueous Extracts of Hordeum vulgare and Rumex acetosa Plants. *Langmuir.*, ***30****:* 20, 5982–5988. https://doi.org/10.1021/la5011924.
11. Muñoz, J. A. M., Ramos, E. F. Alvarado, O. U. y Castañeda, C. B. (2007). Evaluación de la capacidad antioxidante y contenido de compuestos fenólicos en recursos vegetales promisorios. Rev. Soc. Quím. Perú v.**73** n.3 Lima. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1810634X2007000300003&script=sci_arttext&tlng=pt
12. Naczk, M., Shahidi, F. (2006). Phenolics in cereals, fruits and vegetables: Occurrence, extraction and analysis. J. Pharm. Biomed. Anal. **41**, 1523-1542. https://doi.org/10.1016/j.jpba.2006.04.002. (2006).
13. Sultana, B., Anwar, F., Ashraf, M. (2009). Effect of Extraction Solvent/Technique on the Antioxidant Activity of Selected Medicinal Plant Extracts. Molecules.14(6):2167-80. https://doi.org/10.3390/molecules14062167.
14. Shayne McGuire. (2013). The Silver Bull Market Investing in the Other Gold. 1ª Edición, Ed. Wiley.

SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO, A.C.
"La química nos une"

UASLP
Universidad Autónoma de San Luis Potosí

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

CONAHCYT
CONSEJO NACIONAL DE HUMANIDADES CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS

Congreso Internacional de la
Sociedad Química de México 2023
Del 2 al 6 de octubre del 2023
"La Química: de México para el Mundo"

QANA
Química Analítica

CENTENARIO DE LA AUTONOMÍA 2023

www.sqm.org.mx | congresos@sqm.org.mx

"La química nos une"

145 ANIVERSARIO FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

CISQM-QANA-CE02

Determinación de cobre total en disolución acuosa por dos métodos electroquímicos, como una alternativa a la determinación por espectroscopia de absorción atómica

Aguirre Contreras Eleazar Shael*, Arturo de Jesús García Mendoza, Jorge Ruvalcaba Juárez, Norma Rodríguez Laguna
Departamento de Ciencias Químicas, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, Estado de México, 54714, Cuautitlán Izcalli. México.
esacst08@gmail.com

RESUMEN

En este trabajo se compara la viabilidad de la determinación de cobre total en disolución acuosa mediante tres metodologías de cuantificación para muestras que contengan este metal. Una de las técnicas con mayor aceptación para la cuantificación de cobre y otros cationes metálicos es la espectrometría de absorción atómica (EAA) debido a su eficacia, rapidez y su selectiva. Sin embargo, resulta costosa considerando la compra de un equipo y sus componentes, así como su mantenimiento para un análisis no rutinario. Por esta razón se plantean dos métodos electroquímicos para la cuantificación de cobre total que resulten comparables con el método de mencionado.
El primer método propuesto se basa en una volumetría indirecta de tipo redox en condiciones de amortiguamiento múltiple. Este proceso culmina con la reducción del Cu(II) solubilizado de las muestras hacia Cu(I), con la subsecuente generación del anión I_3^- *in situ* que posteriormente es titulado con una disolución de tiosulfato de sodio empleando monitoreo tanto visual como instrumental del volumen del punto final. El segundo método de análisis consiste en la preconcentración y posterior redisolución de cobre en un medio amortiguado mediante su complejación con los aniones NH_3 y SCN^-. El proceso ocurre por la perturbación de un pulso cronoamperométrico y un barrido anódico por voltamperometría de onda cuadrada. Tras la electrólisis, se registra la corriente de pico asociada al proceso para correlacionarla con la concentración. Las curvas de calibrado obtenidas son útiles para la posterior evaluación de muestras de metales puros, reactivos químicos de grado analítico y disoluciones residuales, en donde se obtuvieron resultados satisfactorios en términos de reproducibilidad y exactitud.

INTRODUCCIÓN

El cobre es un metal ampliamente utilizado y destacado en la fabricación de cables, alambres y en procesos de soldadura (Cartwright, 2017). Los errores en la composición del cobre pueden tener diversas consecuencias dependiendo del contexto en el que se encuentre; así, impurezas en el cobre presentan afecciones en sus propiedades mecánicas, simultáneamente pueden causar un detrimento en su conductividad eléctrica, aparte de aumentar la susceptibilidad a su corrosión (Kinas et al, 2018). Para el análisis cualitativo y cuantitativo de muestras de cobre suele recurrirse a la espectrometría de absorción atómica (EAA) como técnica idónea por antonomasia. La EAA se basa en la absorción de energía, en forma de radiación electromagnética, por parte de átomos en estado gaseoso. Este proceso provoca la excitación de los electrones de los átomos desde un estado basal a un estado de mayor energía. El objetivo es medir la cantidad de radiación absorbida durante el proceso de excitación de tales átomos (Douglas et al, 2005).
En este trabajo se plantea el uso de dos métodos electroquímicos como herramientas de análisis alternativas para la determinación de cobre total en disolución acuosa usando condiciones de amortiguamiento múltiple.
Como primer método se plantea un análisis volumétrico con base en la valoración por titulación volumétrica del I_3^- con adiciones ulteriores de $S_2O_3^{2-}$. El I_3^- es generado *in situ* a partir de una reacción redox entre (Cu^{2+})' y I^-, como se ve representado en (1) mediante una reacción generalizada (Baeza, 2010; Rojas, 1995). Se diseñó un medio de reacción bajo condiciones de amortiguamiento múltiple de tal manera que fuese posible ajustar las condiciones de pL para encaminar la especiación química

hacia entidades predominantes en concreto que estén vinculadas a una reacción operativa cuantitativa y analíticamente útil para la determinación de cobre total en disolución. Se justificó la especiación química del Cu^{2+} en dicho medio poliamortiguado en donde se utilizaron los ligantes OH^-, NH_3, CH_3COO^-, I^- y e^- para la construcción de los diagramas bidimensionales de predominio de especies, DPE (Baeza, 2010; Rojas, 1995), así como la resolución gráfica de las funciones polinomiales sin aproximaciones para la determinación de los valores del pL' al equilibrio mediante la introducción de funciones tipo apuntador (Rincón, 2022).

$$(Cu^{2+})' + jI^- + e^- \rightleftarrows Cu(I)_j^{1-j} + I_3^- \quad (1)$$

Como segundo método se utilizó una variante reportada para la determinación de Ag(I) usando voltamperometría de onda cuadrada (SWV) precedida de un pulso cronoamperométrico (CA) (Dilleen, et al, 1998; Ruvalcaba, 2023). Para este trabajo se utilizó un medio de reacción en donde los ligantes NH_3 y SCN^- fueran capaces de coordinar exitosamente al catión Cu^{2+} en disolución acuosa. Para identificar el intervalo de potencial en donde este coordinado es electroactivo se empleó voltamperometría de barrido lineal (LSV) (Bard et al, 2000; Wang, 2000) sobre un electrodo de carbón vítreo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se utilizó un alambre de Cu^0 estándar (p ≥ 99.98%, Sigma Aldrich®) para la creación de las curvas de calibración. Como muestra representativa se empleó una disolución de cloruro de cobre (I), CuCl, disuelto en el líquido iónico bis(trifluorometil-sulfonil)imida de 1-butil-3-metilimidazolio, $[C_4mim][NTf_2]$, (p ≥ 98%, Merck) con una C=1.124x10^{-3} mol L^{-1}. Como el CuCl es una sal altamente higroscópica resulta conveniente el determinar su concentración real en disolución en este medio iónico. Una alícuota de la disolución muestra fue analizada mediante ASSWV en un medio acuoso coordinante y EAA en un medio acuoso ordinario.

Metodología EAA

Se partió de la metodología propuesta por Parker (Parker, 1983) y posteriormente adaptada por nuestro grupo de investigación (Ruvalcaba, 2023) para la construcción de las curvas de calibración directas. Se prepararon disoluciones stock a partir de una masa de aproximadamente 159.5 mg de un alambre de cobre (p ≥ 99.98%, Sigma Aldrich®) que fue solubilizado en presencia de 0.64 mL de HNO_3. Se denominó ésta como Disolución A, con una C = 0.05 mol L^{-1} de la cual se realizaron las diluciones pertinentes a no más de dos procesos consecutivos de aforo para preparar un juego de 6 disoluciones con concentraciones entre 0.03ppm-10.21ppm. Para la medición de la absorbancia de los estándares y de la muestra de CuCl en $[C_4mim][NTf_2]$ se ocupó un equipo SpectrAA-200 con un software SpectrAA-200 utilizando un sistema de atomización con llama, una mezcla de gases aire/acetileno con un flujo de aire de 13.50 Lmin^{-1}, un flujo de acetileno de 2.0 Lmin^{-1} y un tiempo de muestreo de 5.0 s para la medición por triplicado de la absorbancia de los estándares de Cu(II) y la disolución muestra CuCl en $[C_4mim][NTf_2]$. La muestra ilustrada en este proceso atiende a la necesidad de la determinación de la concentración real de la disolución problema pues ya que es probable que la concentración real sea menor a la nominal. Este proceso también se aplicó para la determinación de la pureza de reactivos químicos y muestras comerciales de cobre para alambrado, así como en el seguimiento de aguas residuales.

Metodología volumétrica

Esta operación analítica viene comprendida en cinco etapas; las primeras cuatro corresponden a la generación del medio de reacción en condiciones de amortiguamiento múltiple para lograr la reducción del $(Cu^{2+})'$ hacia $(Cu^{+})'$ con la consecuente formación del I_3^- y la última etapa corresponde a la titulación de este I_3^- con $S_2O_3^{2-}$.

Etapa 1

En un matraz Erlenmeyer se solubilizó una masa de Cu^0 estándar (p ≥ 99.98%, Sigma Aldrich®) mediante la adición de HNO_3 concentrado (2).

$$Cu^0 + 4HNO_{3(ac)} \rightleftarrows Cu^{2+} + 2NO_3^- + 2NO_{2(g)} + 2H_2O \quad (2)$$

Etapa 2

Se neutralizó el exceso de HNO_3 en el medio añadiendo NH_3 concentrado. Se evitó el uso de cualquier base nivelada debido a que el Cu^{2+} en medios muy alcalinos tiende a formar hidroxocomplejos solubles y uno insoluble ($Cu(OH)_{2(s)}$). El ligante NH_3 reacciona con el Cu^{2+} formando especies solubles predominantes en un gran intervalo de valores de pH (3), simultáneamente se logró imponer un valor de pNH_3'. Es importante recordar que el almidón (que es empleado como indicador en la Etapa 5) es susceptible a ser hidrolizado en medios ácidos altamente concentrados.

$$Cu_{(ac)}^{x+} + mNH_{3(ac)} \rightleftarrows [Cu(NH_3)_m]_{(ac)}^{x+} \quad (3)$$
$$m \in \{1,2,3,4,5/x = 2\}; m \in \{1,2/x = 1\}$$

Etapa 3

Se adicionó CH_3COOH con un doble propósito. Primero, para generar complejos solubles de Cu(II) que reaccionarán favorablemente con el I^- para producir Cu(I) y I_3^-; y el segundo, de neutralizar el exceso de NH_3 generando un buffer *in situ* con un valor de pH cercano al $pK_a(CH_3COOH/CH_3COO^-)$, en donde el funcionamiento del indicador almidón es óptimo, a la vez que se impone un valor de pAcO' (4).

$$Cu_{(ac)}^{2+} + nAcO_{(ac)}^- \rightleftarrows [Cu(AcO)_n]_{(ac)}^{2-n} \quad (4)$$
$$n \in \{1,2,3,4\}$$

Etapa 4

Se adicionó KI. El I^- liberado en el medio es susceptible a reaccionar con el Cu(II) reduciéndolo a Cu(I). Se forman yodocomplejos de cobre (5) en su estado de oxidación inferior y se impone un valor de pI'.

$$Cu_{ac}^{2+} + jI_{(ac)}^- + e^- \rightleftarrows \left[Cu(I)_j\right]_{(ac)}^{1-j} \quad (5)$$
$$j \in \{1,2,3,4,5\}$$

Es menester justificar la especiación química del polirreceptor Cu^{2+} con los demás ligantes presentes en el medio de reacción. Para ello construyeron los diagramas bidimensionales de predominio de especies (DPE), así como los diagramas tipo Pourbaix (Baeza, 2010; Rojas, 1995) que representan las especies químicas predominantes como resultado de las interacciones del Cu^{2+} con los ligantes OH^-, NH_3, CH_3COO^-, I^- y e^-. A continuación, se presenta el diagrama tipo Pourbaix (Fig. 1) con función continúa y sin segmentación entre transición de estados que fue construido con base en el Modelo de Especies y Equilibrios Químicos Generalizados adaptado por nuestro grupo de investigación (Baeza, 2010; Rojas, 1995). En este trabajo no se empleó el software Medusa® ni similares para la creación de los DPE.

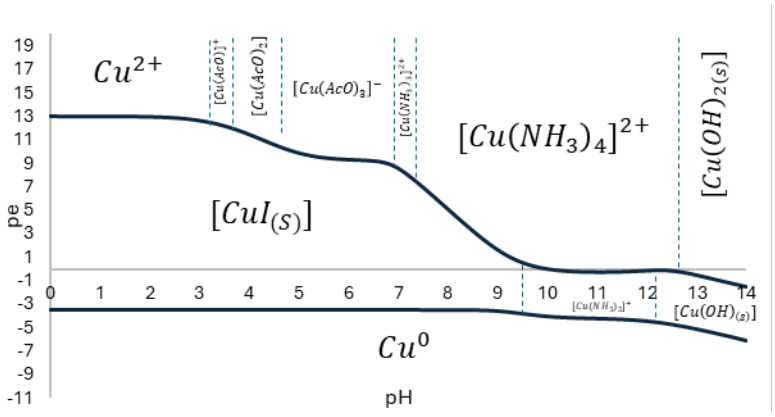


Fig. 1. Diagrama de Tipo Pourbaix función continúa construido a partir del modelo de partículas intercambiadas a condiciones de amortiguamiento pCu'=0.53 ,pNH3'=-0.23 , pAcO'=-0.11 ,pI'=0.02.

Etapa 5

Una vez preparado el medio de reacción se procedió a realizar la valoración volumétrica del I_3^- generado *in situ* usando una disolución estandarizada de NaS_2O_3 (6) y almidón como indicador redox. Se utilizó una bureta de vidrio de 10.00 mL (Kimax® Clase A, d = 0.05 mL) para las adiciones de $Na_2S_2O_3$.

$$I_3^- + 2S_2O_3^{2-} \rightleftarrows 3I^- + S_2O_6^{2-} \quad (6)$$

El vire corresponde a un cambio de coloración típico de negro grisáceo hacia blanco. Simultáneamente se optó por realizar un seguimiento potenciométrico con asistencia de un electrodo indicador combinado de platino (Pt^0) Hanna Instruments® que emplea una referencia interna $Ag^0|AgCl_{(s)}$, $KCl_{(sat)}||$ en conjunto con un pHmetro Oakton pH 2100, con el fin de complementar los resultados obtenidos. Para el análisis de la muestra se siguieron los mismos pasos, añadiendo una alícuota pertinente desde el inicio a fin de desarrollar una curva de calibración por adiciones estándar.

Metodología Electroquímica (Redisolución Anódica)

Se utilizó una celda electroquímica (Fig. 2) que consta de un electrodo de carbón vítreo como electrodo de trabajo (WE); un alambre de platino (p ≥ 99.99%, Sigma Aldrich®) como electrodo auxiliar (AE) y un electrodo de $Cu^0|CuSO_{4(sat)}||$ como electrodo de referencia (RE). Se usó un puente salino relleno de KNO_3 para evitar procesos de difusión que deriven en contaminaciones.

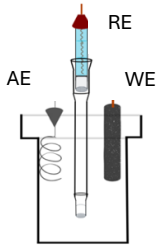


Fig. 2. Montaje de celda en microescala utilizada en la metodología electroquímica.

Se usó tiosulfato de sodio ($Na_2S_2O_3$, HACH®, p ≥ 99.50 %), sulfito de sodio (Na_2SO_3, Sigma Aldrich®, p ≥ 98.00 %), nitrato de amonio (NH_4NO_3, J. T. Baker®, p ≥ 99.68 %) y tiocianato de potasio (KSCN J. T. Baker®, p ≥ 98.50 %) para la preparación de un medio de reacción propuesto por Dilleen y cols. para la determinación de Ag(I) (Dilleen et al. 1998). Este medio tiene como objetivo la formación de compuestos de coordinación de Cu(II) con los ligantes NH_3 y SCN^- que serán absorbidos por la superficie del electrodo de trabajo (WE) a potenciales suficientemente reductores por un pulso CA y posteriormente redisueltos a potenciales oxidantes con un barrido por SWV. Las señales de corriente de oxidación fueron seleccionadas para la construcción de las curvas de calibración ante adiciones sucesivas del estándar de Cu(II) descrito en la sección de EAA. Para la construcción de la curva de

calibración adición patrón se utilizó un equipo PalmSense 4 con el software PSTrace V5.9. Se adicionaron 40 µL de la disolución CuCl en $[C_4mim][NTf_2]$ (muestra) al medio de reacción para proceder con el barrido exploratorio por LSV en donde se aplicó un potencial de inicio, E_i = 0.0 V *vs.* ER; un potencial final, E_f = 1.1 V *vs.* ER y una velocidad de barrido, v = 0.1 V/s. Una vez determinado el dominio de electroactividad de la disolución se procedió a aplicar un pulso cronoamperométrico (CA) con un tiempo de muestreo, t = 90 s; en un potencial de imposición, E_{imp} = -1.1 V *vs.* ER. En este paso el Cu^{2+} coordinado se reduce a Cu^0 sobre el WE generando una película en su superficie. Finalmente se aplicó un barrido por SWV desde un potencial de inicio, E_i = -1.1 V *vs.* ER; un potencial final, E_f = 0.8 V *vs.* ER; un incremento de potencial entre pulsos, E_{step} = 0.002 V; una amplitud, ΔE = 0.1 V; y una frecuencia, f = 80.0 Hz. En este proceso se oxida de forma global al Cu^0 previamente depositado hacia su forma coordinada, en un proceso de redisolución anódica por voltamperometría de onda cuadrada (ASSWV). Se realizaron adiciones de 25 µL de la Disolución A al medio de reacción y, tras a agitación y un periodo de relajación de 30 s, se procedió a aplicar los programas de perturbación descritos. Se pulió el WE entre mediciones usando alúmina (d = 0.5 µm, Buheler®) y agua desionizada. Finalmente se colectó la corriente de electrólisis cuando el E_p = -0.270 V *vs.* ER para la construcción de la curva de calibrado adición patrón con un intervalo de concentraciones de 4.20 ppm-42.08 ppm.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Curvas de calibración por ASSWV y EAA

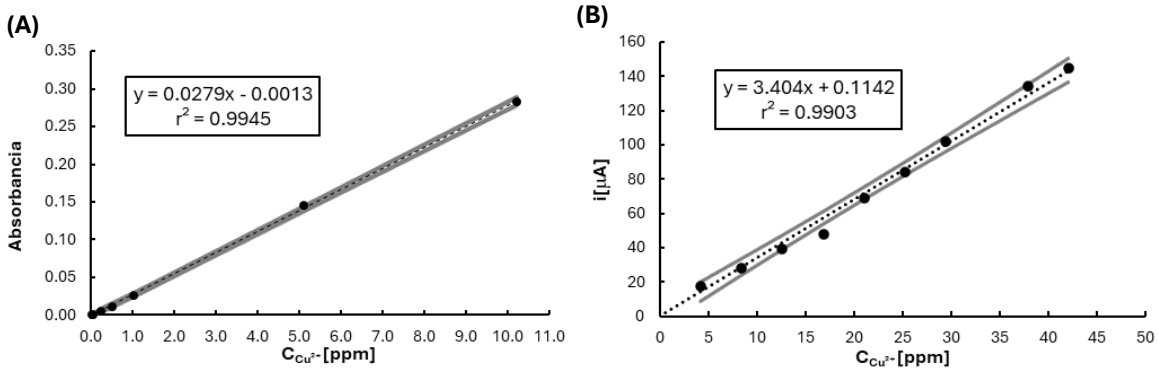


Fig. 3. (A) Curva de calibración directa con cinturones de confianza al 95 % con LOD= 0.00019 ppm y LOQ= 0.00057 ppm construida a partir de EAA. **(B)** Curva de calibración adición patrón con cinturones de confianza al 95% con LOD=0.0330 ppm y LOQ=0.100 ppm construida a partir de ASSWV.

En la Fig. 3 se presentan las curvas de calibración por (A) EEA y por (B) ASSWV en donde se aprecia una clara relación entre la corriente de electrólisis y la concentración analítica de Cu(II). Se observa que por EAA el factor de correlación r^2 es perceptiblemente mayor, aunado a que el límite de detección (LOD) y límite de cuantificación (LOQ) son mejores en comparación a la curva obtenida mediante ASSWV. Se corroboró la importancia que conlleva la correcta preparación del medio de reacción pues variaciones en su composición producen señales de electrólisis que no corresponden a la concentración de la especie Cu(II), imposibilitando la construcción de la curva.

Tabla 1. Comparación de concentraciones de muestra obtenidas por ASSWV y EAA.

Concentración aproximada de disolución muestra CuCl en $[C_4mim][NTf_2]$.	Concentración medida por ASSWV	Concentración medida por EAA
$1.124x10^{-3}$ mol L^{-1}	$6.884x10^{-4}$ mol L^{-1}	$8.007x10^{-4}$ mol L^{-1}

La Tabla 1 muestra una discrepancia entre la concentración calculadas por EAA y ASSWV. Sin embargo, es viable la optimización de los parámetros electroquímicos durante el barrido por SWV para mejorar la linealidad entre la respuesta de la corriente de electrolisis y la concentración

permitiendo análisis cuantitativos ulteriores comparables en calidad con los obtenidos por EAA. Se considera que el método electroquímico propuesto resultó ser comparablemente sensible y selectivo a la especie de interés con respecto a EAA.

RESULTADOS EXPERIMENTALES DE METODOLOGÍA VOLUMÉTRICA

Tabla 2. Resultados y porcentajes de error experimental de la valoración volumétrica usando indicador visual del volumen del punto final.

Ensayo	Masa de Cu^0 [mg]	mmol de Cu^0 pesados	Volumen punto final [mL]	mmol de $Na_2S_2O_3$	mmol de I_3^- titulado	mmol de Cu^0 titulados	Mg de Cu^0 titulados	% error
1	25.7	0.4044	4.30	0.4085	0.2042	0.4085	25.958	1.01
2	27.8	0.4374	4.75	0.4512	0.2256	0.4512	28.675	3.15
3	24.2	0.3808	4.10	0.3895	0.1947	0.3895	24.751	2.28
4	26.6	0.4185	4.55	0.4322	0.2161	0.4322	27.467	3.26

En la Tabla 2 se resumen algunos de los resultados obtenidos por el método que involucra la valoración por titulación volumétrica. Lo porcentajes de error son relativamente altos y se perciben por exceso, lo que significa que se adicionó una cantidad de titulante ligeramente mayor a la requerida para la obtención del volumen del punto final (vpf). Se prevén mejoras al proceso de identificación visual del vire, así como modificaciones a la celda para optimizar el aislamiento con la atmósfera, pues el I^- producido por la reacción entre I_3^- y el $S_2O_3^{2-}$ puede ser oxidado parcialmente por el oxígeno del ambiente y retornar a su estado previo a la reacción con el titulante. Es recomendable el seguimiento potenciométrico, como se observa en la Tabla 3 en donde mejora la precisión y la exactitud del método. El uso de un método instrumental para seguir la operación analítica facilita la elucidación del volumen del punto final pues el porcentaje de error decrece con respecto a los mismos análisis con monitoreo visual (usando únicamente el almidón).

Tabla 3. Resultados y porcentajes de error experimental de la valoración volumetrica empleando un seguimiento potenciometrico del volumen del punto final.

Ensayo	Masa de Cu^0 [mg]	mmol de Cu^0 pesados	Volumen punto final [mL]	mmol de $Na_2S_2O_3$	mmol de I_3^- titulado	mmol de Cu^0 titulados	Mg de Cu^0 titulados	% error
1	51.3	0.8072	8.7	0.8265	0.4132	0.8265	52.520	2.38
2	52.8	0.8308	8.8	0.8360	0.4180	0.8360	53.124	0.61
3	52.2	0.8214	8.67	0.8236	0.4118	0.8236	52.33	0.27
4	53.9	0.8482	8.9	0.8455	0.4227	0.8455	53.728	0.32

Este método es selectivo para cobre pues otros cationes metálicos no ofrecen señales de electrólisis ni de consumo de yoduro. Es viable la optimización de la operación analítica mediante la subsanación de las problemáticas mencionadas con anterioridad, así como la propuesta de distintos valores de pL que proyecten un medio de reacción con amortiguamientos particulares que favorezcan la formación de especies deseadas que experimentalmente puedan desembocar en una disminución considerable del error experimental manteniendo una cuantitatividad deseada.
Los valores reales de concentraciones obtenidos permiten el cálculo del número de moléculas de agua en la fórmula mínima de sales de cobre altamente higroscópicas resaltando al cloruro de cobre (I), CuCl, como muestra representativa del trabajo presente. Esta metodología se aplicó exitosamente a otro tipo de muestras en las que fuese necesario determinar cobre total, tales como reactivos químicos de grado analítico o alambrado comercial (determinación de pureza) o aguas residuales (presencia o ausencia de cobre). Estos resultados particulares no se muestran en este documento por cuestiones de extensión.

CONCLUSIONES

El método electroquímico basado en ASSWV y el método volumétrico ofrecieron resultados comparables con aquellos obtenidos por la EAA. La selectividad del método volumétrico puede ser

modulada ajustando los parámetros pL del medio de reacción, lo que puede ser muy ilustrativo en términos docentes para aplicar el concepto de amortiguamiento múltiple. Ambos métodos resultan prometedores como técnicas complementarias de menor costo y de mayor accesibilidad que EAA; representando un buen indicador para el análisis futuro de matices de mayor complejidad involucrando la presencia de cationes metálicos u otros contaminantes.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al programa UNAM-PAPIME PE209023 por el apoyo otorgado para la realización de este proyecto. Arturo García-Mendoza y Norma Rodríguez-Laguna agradecen al programa
UNAM-PAPIIT IA202122 y UNAM-PAPIIT IA209123 por el apoyo otorgado para la realización de este proyecto.

REFERENCIAS

1. Baeza, A. (2010). *Química Analítica: Expresión Grafica de las Reacciones Químicas*.
2. Bard, A. J., & Faulkner, L.R. (2000). *Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications.* Electrochemical Instrumentation. (2ed). WileyVCH.
3. Cartwright, M. (2017). *El cobre en la Antigüedad [Copper in Antiquity]*. World History Encyclopedia. (C. A. S. B, Traductor). https://www.worldhistory.org/trans/es/1-28/el-cobre-en-la-antiguedad/.
4. Dilleen, J. W., Sprules, S. D., Birch, B. J. & Haggett, B. G. D. (1998). *Electrochemical determination of silver in photographic solutions using fixed-volume single-use sensors. Analyst 123* (pp. 2905–2907) https://doi.org/10.1039/a806344c.
5. Douglas A. Skoog. et al. (2005). *Fundamentos de química analítica*. Espectrometría Atómica (8th ed). Paraninfo.
6. Holze, R. (2016). Compton RG, Laborda E, Ward KR. *Understanding Voltammetry: Simulation of Electrode Processes. Journal of Solid State Electrochemistry* (pp. 305–306). https://doi.org/10.1007/s10008-015-3033-2.
7. Kinas, I., et al (2018). *The Effect of Oxygen Content on Mechanical and Conductivity Properties of Copper Rods Produced by Contirod and Up-Cast Continuous Casting Methods. International Journal of Scientific and Technological Research* (pp. 388-389). https://doi.org/10.7176/JSTR.
8. Parker, G. A. (1983). *Atomic Absorption Spectrometry. Analytical Chemistry of Molybdenum* (pp.75–82) Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-642-68992- 5_8.
9. Rincón, H. (2022). *Aplicación del modelo de especies y equilibrios químicos generalizados en la resolución de problemas arquetipo para el estudio, a nivel licenciatura, de la quimica analítica y la electroquímica* [Tesis de licenciatura, Universidad Nacional Autónoma de México]. Repositorio institucional de la UNAM TesiUNNAM Digital http://132.248.9.195/ptd2022/agosto/0828331/Index.html.
10. Rojas, A. (1995) *El método de especies y equilibrios generalizados para el estudio de sistemas químicos en equilibrio bajo condiciones de amortiguamiento: Teoría y Algoritmos de los Diagramas de Zonas de Predominio* [Tesis Doctoral, Universidad Autónoma Metropolitana] Repositorio institucional de la UAM TesiUAMI Digital https://doi.org/10.24275/uami.ng451h56v.
11. Ruvalcaba, J. (2023). *Diseño, construcción y evaluación de electrodos de referencia verdaderos para su uso en el líquido iónico bis(trifluorometilsulfonil)imida de 1-butil-3-metilimidazolio* [Tesis de Maestría, Universidad Nacional Autónoma de México]. Repositorio institucional de la UNAM TesiUNNAMDigital http://132.248.9.195/ptd2023/marzo/0836120/Index.html.
12. Wang, J., (2000). *Analytical Electrochemistry.* (2ed) Wiley-VCH.

CISQM-QANA-CE03

Estudio metabolómico basado en Resonancia Magnética Nuclear de jugo de naranja

Maitane Itzel Mendoza Sáenz de Buruaga, Martha Elena García Aguilera, Nuria Esturau Escofet*
Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto de Química, Av Universidad 3000, Ciudad de México, C.P.04510, Del. Coyoacán.
maitanesaenz@comunidad.unam.mx; nesturau @iquimica.unam.mx

RESUMEN

La metabolómica ha demostrado ser una ciencia ómica fiable para la evaluación de distintos criterios de calidad y uniformidad química de los productos agroalimentarios. Entre las técnicas analíticas más utilizadas para este fin están la espectroscopía de masas (MS) y la espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear (RMN). A pesar de que esta última es menos sensible, presenta la ventaja de ser un método no destructivo, rápido y con mínima preparación de muestra.
En este trabajo se describe el perfil metabolómico basado en RMN de muestras de jugo de naranja. Se presenta la optimización y estandarización del procedimiento para la preparación de muestra, la adquisición de los datos espectroscópicos y su procesado. En los espectros se identificaron 28 metabolitos en el jugo de naranja y se observaron diferentes señales entre las muestras de jugo de naranja recién exprimido y comercial.

INTRODUCCIÓN

Las naranjas son el cítrico más producido y comercializado mundialmente, siendo México uno de los principales países productores. Al consumo de jugo de naranja natural se la atribuye muchas cualidades beneficiosas para la salud. El jugo de naranja es un producto complejo formado principalmente por agua, azúcares, ácidos orgánicos, números compuestos antioxidantes y vitamina C. Sus cualidades están influenciadas básicamente por factores microbiológicos, enzimáticos, químicos y físicos, lo que determina sus características sensoriales y nutricionales. Debido a su alto valor comercial, el jugo de naranja llega a ser propenso a adulteración, por ello, el gran interés en la búsqueda de metodologías para obtener la caracterización de su composición. La metabolómica basada en ^{1}H-RMN es una herramienta poderosa y útil para estos propósitos (Villa-Ruano et al., 2019).
La metabolómica, disciplina encargada de la identificación y cuantificación sistemática e integral de los metabolitos que se encuentran presentes en una muestra biológica, en un organismo o alimento dado. La RMN se caracteriza por ser una técnica no destructiva, rápida, robusta y que requiere una mínima preparación de muestra. La metabolómica basada en RMN permite la identificación y cuantificación de metabolitos en matrices complejas (Hatzakis, 2019).
En la literatura están reportados diversos estudios de cítricos por metabolómica basada en RMN como son la identificación de su perfil metabolómico (Migues et al., 2021), la identificación de biomarcadores (Heinzmann et al., 2010), la detección de adulteración (Cuny et al., 2007), el estudio de las condiciones de cultivo (Montgomery et al., 2022), entre otros.
Para el caso concreto del jugo de naranja, la metabolómica basada en RMN ha sido aplicada con fines de control de calidad (Salvino et al., 2021), para el estudio de patógenos e infecciones (Chin et al., 2014), la evaluación de procesos industriales (Dhenge et al., 2022), estudios de procesos de degradación (De Oliveira et al., 2014) y trazabilidad (Salazar et al., 2018).
El presente trabajo describe la metodología para la preparación de muestras de jugos de naranja y la adquisición de los experimentos de ^{1}H-RMN en un equipo de 700 MHz con criosonda, con el fin de identificar los metabolitos que conforman la "huella dactilar" de los jugos. Esta metodología podría aplicarse para realizar los análisis de jugos que garanticen la identidad y calidad con fines de consumo y comercialización.

MATERIALES Y MÉTODOS

Las muestras analizadas fueron: jugo de naranja natural fresco, jugo de naranja natural comercial con pulpa, y jugo de naranja natural comercial sin pulpa. El jugo de naranja natural fresco se extrajo manualmente al momento previo de su análisis. Para todas las muestras se centrifugó un mililitro de jugo a 4 °C, 10000 rpm por 15 min. A 600 µL del sobrenadante, se adicionaron 100 µL de TSP en D_2O (0.75 mM). El pH de la muestra se ajustó entre 6.8 y 7.2 con DCl/NaOD con ayuda de un potenciómetro. Finalmente, se transfirieron 600 µL de la disolución con pH ajustado a un tubo de RMN de 5 mm y se adquirieron los experimentos de 1H-RMN (noesygppr1d) en un espectrómetro Bruker Avance III HD 700 MHz (campo magnético de 16.4 T) equipado con una criosonda TCI H-C/N-D a una temperatura de trabajo de 300K. Los datos de decaimiento de inducción libre (FID) se multiplicaron por una función exponencial con un ensanchamiento de línea de 0.3 Hz antes de la transformación de Fourier. El procesamiento de espectros se realizó utilizando TopSpin 3.5 pl 6 (Bruker, Alemania). La corrección de fase y línea base se hizo de forma automática, y después se revisó manualmente. Los desplazamientos químicos de ^{1}H-NMR se referenciaron a la señal de TSP a 0.00 ppm.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Considerando la naturaleza, la complejidad y el alto contenido de agua en las muestras de jugos fue necesaria la supresión de la señal del agua en los espectros de RMN (señal más intensa) para poder observar las señales de los metabolitos que están en menor concentración y así evitar la pérdida de información. Para la supresión de la señal de agua en los espectros existen distintas secuencias de pulsos, sin embargo, la secuencia 1D NOESY-presat (1 Dimension Nuclear Overhouser Effect Spectroscopy with Presaturation) resultó ser la más adecuada para el análisis de las muestras debido a la eficiencia lograda en la supresión de la señal de agua sin pérdidas de intensidad para la mayoría de las demás señales y con muy buena línea base. En la Fig. 1 se muestran dos espectros de ^{1}H-RMN de jugo de naranja fresco adquiridos a pH 3 y 7, en los que se observa que la supresión de la señal de agua con la secuencia 1D NOESY-presat (4.7 ppm) es muy eficiente y sin distorsiones de la línea base.

Los espectros de la Fig. 1 se caracterizan por la presencia de compuestos aromáticos en la región de 9.6 a 5.5 ppm, carbohidratos y azúcares en la región de 5.5 a 3.0 ppm y ácidos orgánicos en la región de 3.0 a 0.0 ppm. La principal diferencia entre los espectros se encuentra en la región aromática, ya que a pH=3 (Fig. 1**(B)**) se obtienen señales anchas en dicha zona, mientras que a pH=7 no (Fig. 1**(A)**) lo que favorece la identificación de los metabolitos. Las mismas señales anchas se presentan en los espectros de ^{1}H-RMN a pH 3 de las muestras de jugo de naranja comercial, con y sin pulpa. Por ello, para evitar el ensanchamiento de las señales y realizar mejor la identificación de metabolitos se decidió ajustar el pH entre 6.8 y 7.2.

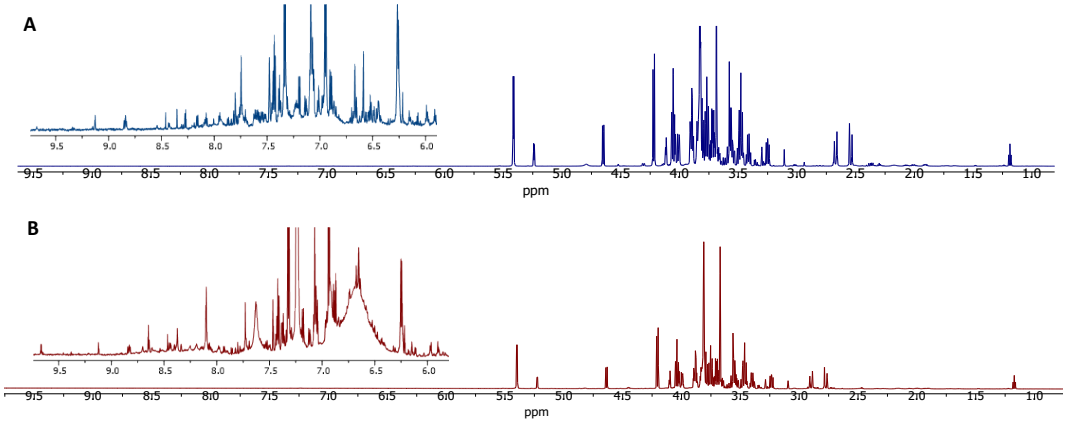


Fig. 1. Espectros de ^{1}H-RMN con supresión de agua, a 700 MHz de una muestra de jugo de naranja recién exprimida. **(A)** pH=3. **(B)** pH=7. Se muestran las ampliaciones de la región aromática.

Una vez establecido el pH de análisis, se estudió el tiempo máximo en el que los espectros de ^{1}H-RMN pueden ser analizados sin cambios en las señales. Para ello se adquirieron los espectros de una muestra de jugo en un transcurso de 21 horas, determinando que las muestras pueden ser analizadas hasta 13 horas después de su preparación sin que su composición se vea comprometida. Las regiones con cambios en las señales más evidentes se muestran en la Fig. 2. Los metabolitos en estas regiones son principalmente ácidos orgánicos y compuestos aromáticos. Por ejemplo, se observa claramente que transcurridas 13 horas desde la preparación de la muestra aumenta el acetaldehído (9.68 ppm), el ácido fórmico (s, 8.46 ppm) y el ácido fumárico (6.53 ppm).

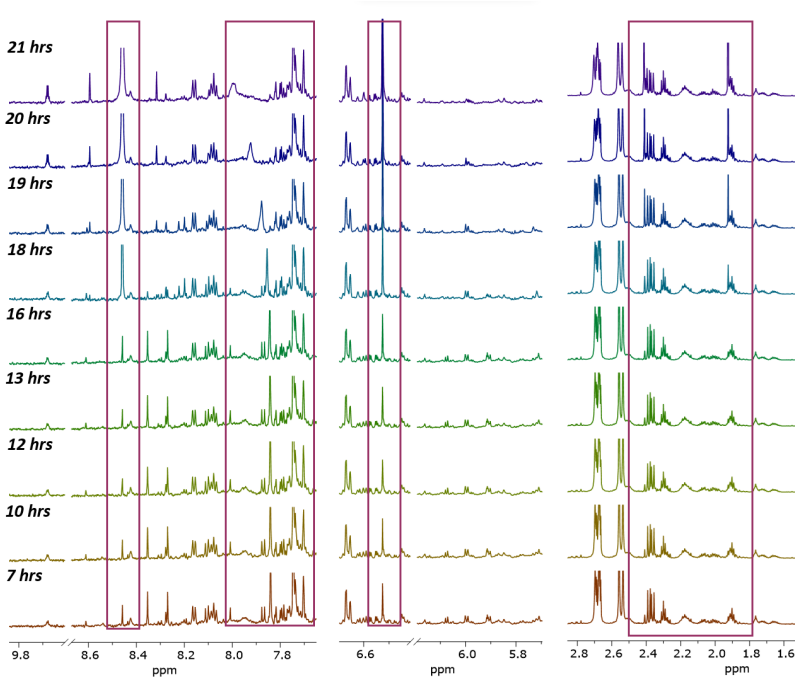


Fig. 2. Ampliaciones de un espectro de ^{1}H-RMN de 700 MHz de una muestra de jugo de naranja fresco a pH 7 analizada a diferentes tiempos. En un recuadro se señalan las regiones con los cambios más significativos que aparecen con el transcurso del tiempo.

Con las condiciones establecidas en el presente trabajo, en la Fig. 3 se muestra un espectro de ^{1}H-RMN de una muestra de jugo de naranja fresco con la asignación de 28 metabolitos y en la Tabla 1 se enlistan dichos metabolitos en función de la familia química a la que pertenecen junto con su respectivo desplazamiento químico, su multiplicidad y su constante de acoplamiento.

CONCLUSIONES

En el presente trabajo se optimizó y estandarizó la metodología para la preparación de muestra, la adquisición de los experimentos de 1H-RMN con supresión de agua y su procesado para el análisis de muestras de jugo de naranja en un equipo de Resonancia Magnética Nuclear de 700 MHz equipado con una criosonda. Se determinó que pH=7 es el valor óptimo para la preparación de la muestra y que los espectros deben adquirirse en un lapso menor a 13 horas desde su preparación. En los espectros se identificaron 28 metabolitos en las muestras de jugo de naranja natural fresco. Los metabolitos asignados comprenden aminoácidos (alanina, prolina, valina, histidina, fenilalanina, isoleucina, treonina, tirosina…), azúcares (fructosa, myo-inositol, sacarosa, glucosa…), ácidos orgánicos (ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico…), entre otros.

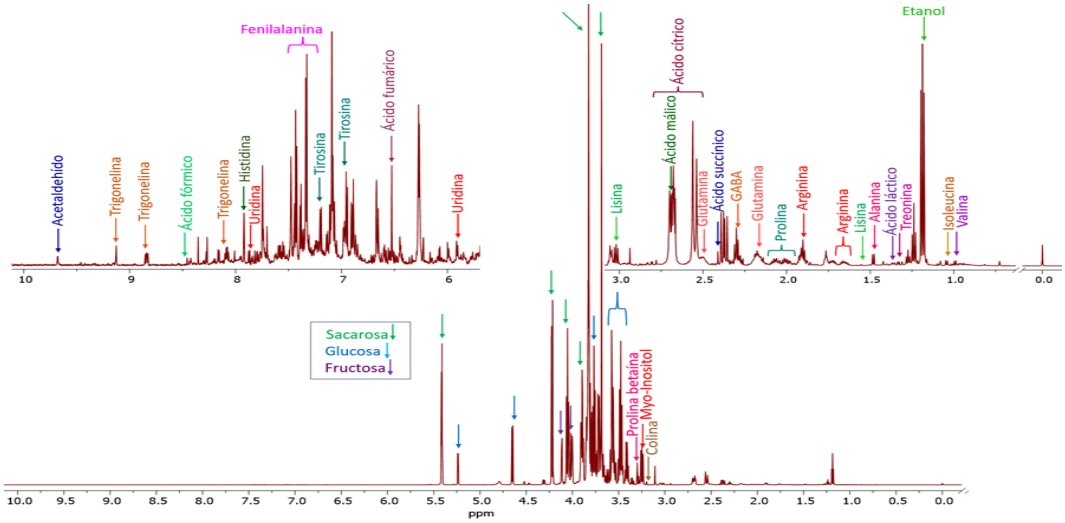


Fig. 3. Espectro representativo de ^{1}H-RMN de 700 MHz de muestra de jugo de naranja natural fresco a pH=7 con la asignación de algunos metabolitos.

Tabla 1. Metabolitos identificados en las muestras de jugo de naranja.

Familia química	Metabolito	Desplazamiento químico (δ ppm, multiplicidad, J=Hz)
Ácidos orgánicos	Ácido cítrico	2.55 (d, 15.67), 2.69 (d, 15.63)
	Ácido fórmico	8.46 (s)
	Ácido fumárico	6.53 (s)
	Ácido láctico	136 (d, 8.75)
	Ácido málico	2,37 (dd, 15.37, 10.12), 2.68 (dd, 15.27, 3.07), 4.31 (dd, 10.06, 3.08)
	Ácido succínico	2.41 (s)
Alcoholes	Etanol	1.19 (t, 7.09)
Alcaloides	Colina	3.20 (s)
Aminoácidos	Alanina	1.48 (d, 7.23)
	Arginina	1.68 (m), 1.91 (m), 3.77 (t, 9.58)
	Fenilalanina	7.37 (m), 3.27 (m)
	GABA	1.91 (m), 2.40 (t, 7.40)
	Glutamina	2.18 (m), 2.50 (m)
	Histidina	7.92 (d,1.24), 7.08 (s), 3.25 (dd, 9.38, 8.00)
	Isoleucina	1.01 (d,7.04), 3.64 (d, 3.79)
	Lisina	1.54 (m), 3.02 (m)
	Prolina	2.00 (m), 2.07 (m), 2.33 (m), 4.12 (m)
	Prolina betaína	3.30 (s)
	Tirosina	7.20 (d, 8.56), 6.96 (m)
	Treonina	1.33 (d, 6.57)
	Valina	0.99 (d, 7.00), 1.04 (d, 7.03), 2.30 (m), 3.61 (d, 2.72)
Carbohidratos	Fructosa	4.12 (m), 4.03 (dd, 12.77, 1.39), 4.00 (m)
	Glucosa	5.24 (d, 3.75), 3.25 (dd, 9.34, 8.00), 4.65 (d, 7.94), 3.77 (t, 9.58), 3.56 (m), 3.48 (m)
	Sacarosa	5.41 (d, 3.85), 4.23 (d, 8.70), 4.05 (t, 8.61), 3.90 (m), 3.82 (m), 3.77 (t, 9.58), 3.69(s)
	Myo-Inositol	3.25 (m)
Otros compuestos	Acetaldehído	9.68 (q, 3.01, 2.70, 2.70)
	Trigonelina	9.13 (s), 8.83 (m), 8.08 (m), 4.43 (s)
	Uridina	7.87 (d,8.10), 5.91 (m)

AGRADECIMIENTOS

Se agradece el apoyo financiero al proyecto SAGARPA - CONACYT No. 292836 "Plataforma nacional de metabolómica en espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)- OMICS para la solución de problemas nacionales del sector agroalimentario". MIMSB agradece al mismo proyecto por la beca otorgada.

REFERENCIAS

1. Chin, E. L., Mishchuk, D. O., Breksa, A. P., & Slupsky, C. M. (2014). Metabolite signature of candidatus liberibacter asiaticus infection in two citrus varieties. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 62(28), 6585–6591. https://doi.org/10.1021/jf5017434.
2. Cuny, M., Le Gall, G., Colquhoun, I. J., Lees, M., & Rutledge, D. N. (2007). Evolving Window Zone Selection method followed by Independent Component Analysis as useful chemometric tools to discriminate between grapefruit juice, orange juice and blends. Analytica Chimica Acta, 597(2), 203–213. https://doi.org/10.1016/j.aca.2007.07.018.
3. De Oliveira, C. R., Carneiro, R. L., & Ferreira, A. G. (2014). Tracking the degradation of fresh orange juice and discrimination of orange varieties: An example of NMR in coordination with chemometrics analyses. Food Chemistry, 164, 446–453. https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.05.026.
4. Dhenge, R., Langialonga, P., Alinovi, M., Lolli, V., Aldini, A., & Rinaldi, M. (2022). Evaluation of quality parameters of orange juice stabilized by two thermal treatments (helical heat exchanger and ohmic heating) and non-thermal (high-pressure processing). Food Control, 141. https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2022.109150.
5. Hatzakis, E. (2019). Nuclear Magnetic Resonance (NMR) Spectroscopy in Food Science: A Comprehensive Review. In Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety (Vol. 18, Issue 1, pp. 189–220). Blackwell Publishing Inc. https://doi.org/10.1111/1541-4337.12408.
6. Heinzmann, S. S., Brown, I. J., Chan, Q., Bictash, M., Dumas, M. E., Kochhar, S., Stamler, J., Holmes, E., Elliott, P., & Nicholson, J. K. (2010). Metabolic profiling strategy for discovery of nutritional biomarkers: Proline betaine as a marker of citrus consumption. American Journal of Clinical Nutrition, 92(2), 436–443. https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29672.
7. Migues, I., Hodos, N., Moltini, A. I., Gámbaro, A., Rivas, F., Moyna, G., & Heinzen, H. (2021). 1H NMR metabolic profiles as selection tools of new mandarin cultivars based on fruit acceptability. Scientia Horticulturae, 287. https://doi.org/10.1016/j.scienta.2021.110262.
8. Montgomery, K. H., Brar, G., & Krishnan, V. V. (2022). Metabolomics Study at the Postharvest Conditions of Cold Storage and Fungicide (Imazalil Sulfate) Treatment in Navel Oranges and Clementine Mandarins. ACS Agricultural Science and Technology, 2(1), 79–89. https://doi.org/10.1021/acsagscitech.1c00169.
9. Salazar, M. O., Pisano, P. L., González Sierra, M., & Furlan, R. L. E. (2018). NMR and multivariate data analysis to assess traceability of argentine citrus. Microchemical Journal, 141, 264–270. https://doi.org/10.1016/j.microc.2018.05.037.
10. Salvino, R. A., Colella, M. F., & De Luca, G. (2021). NMR-based metabolomics analysis of Calabrian citrus fruit juices and its application to industrial process quality control. Food Control, 121. https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2020.107619.
11. Villa-Ruano, N., Pérez-Hernández, N., Zepeda-Vallejo, L. G., Quiroz-Acosta, T., Mendieta-Moctezuma, A., Montoya-García, C., García-Nava, M. L., & Becerra-Martínez, E. (2019). 1H-NMR Based Metabolomics Profiling of Citrus Juices Produced in Veracruz, México. Chemistry and Biodiversity, 16(5). https://doi.org/10.1002/cbdv.201800479.

CISQM-QANA-CP01

Determinación de bisfenoles en recibos comerciales expedidos en el estado de Coahuila, por microextracción con disolventes eutécticos naturales y cromatografía líquida

Karen Hernández Carmona[1], Miguel Velázquez Manzanares[1], David Pedroza Escobar[2], Judith Amador Hernández[1]*
[1]Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Coahuila, Blvd. V. Carranza s/n, 25280 Saltillo, Coahuila, México.
[2]Facultad de Medicina Unidad Torreón, Universidad Autónoma de Coahuila, Av. Morelos 900-Oriente, 27000 Torreón, Coahuila, México.
kcarmona@uadec.edu.mx; judith.amador@uadec.edu.mx

RESUMEN

En los recibos comerciales impresos en papel térmico se emplean bisfenoles como reveladores; tales compuestos son diruptores endócrinos. En este trabajo se determinaron los bisfenoles A, S, B, M, AF, F y E por microextracción con una mezcla de etalin/metanol y cromatografía líquida en fase reversa con detección fotométrica. Para el sistema cromatográfico, el intervalo lineal de trabajo fue de 0.1 a 25 mg L^{-1}. A través de 30 voluntarios se colectaron 4 288 recibos expedidos en la entidad. El bisfenol A fue el principal revelador en 2019, el cual se sustituyó principalmente por el bisfenol S en 2021, mientras que actualmente otros bisfenoles como el B, M y E se encuentran en cantidades significativas. Se concluye que muchos de los recibos comerciales presentan una concentración de bisfenol A superior a los 200 mg Kg^{-1} que establece la legislación europea, por lo que es necesaria la transición de recibos comerciales impresos a electrónicos para reducir efectos dañinos en la población.

REFERENCIAS

1. Amín, M., Ebrahim, K., Hashemi, M., Shoshtari-Yaganeh, B., Rafiei, N., Mansourian, M., Kelishadi, R. (2019). Association of exposure to bisohenol A with obesity and cardiommetabolic risk factors in children and adolescents. International *Journal of Environmental Health Research,* *29*(1), 1-13. https://doi.org/10.1080/09603123.2018.151589.
2. Catenza, C. J., Farooq, A., Shubear, N. S., Donkor, K. K. (2021). A targeted review on fate, occurrence, risk and health implications of bisphenol analogues. *Chemosphere, 268*, 129273. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.129273.
3. Eckardt, M., Simat, T.J. (2017). Bisphenol A and alternatives in thermal paper receipts - a German market analysis from 2015 to 2017. *Chemosphere, 186*, 1016e1025. http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.08.037.
4. Hernández-Mota, C. M. E. (2022) Determinación de bisfenoles A y compuestos congéneres mediante nuevos medios de extracción y cromatografía de líquidos con detección fotométrica. [Tesis de Maestría, Universidad Autónoma de Coahuila, México].
5. Kabeya Kasonga, T., Coetzee, M.A.A., Kamika, I., Ngole-Jeme, v. M., Benteke Momba, N.M. (2021). Endocrine-disruptive chemicals as contaminants of emerging concern in wastewater and surface water: A review. *Journal of Environmental Management, 277*, 111485. https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2020.111485.
6. Molina-Molina, J.M., Jiménez-Díaz, I., Fernández, M.F., Rodriguez-Carrillo, A., Peinado, F., Mustieles, V., Barouki, R., Piccpli, C., Olea, N.,Freire, C. (2019). Determination of bisphenol A and bisphenol S concentrations and assessment of estrogen- and anti-androgen-like

activities in thermal paper receipts from Brazil, France, and Spain. *Environmental Research, 170*, 406-4015. https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.12.046.

7. Reglamento (EU) 2016/2235 de la Comisión de 12 de diciembre de 2016 que modifica, por lo que respecta al bisfenol A, el anexo XVII del Reglamento (CE) n.° 1907/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y mezclas químicas (REACH). *Diario Oficial de la Unión Europea, L 337/3*, de 13 de diciembre de 2016.
8. US EPA (2022). *Endocrine disruption.* https://www.epa.gov/endocrine-disruption.
9. Zhang, W., Xia, W., Liu, W., Li, X., Hu, J., Zhang, B., Xu, S., Zhou, Y., Li, J., Cai, Z., Li, Y. (2019). Exposure to bisphenol A substitutes and gestational diabetes mellitus: a prospective chot study in china. *Frontiers in Endocrinology, 10*, 262. https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00262.

CISQM-QANA-CP02

Desarrollo de método para la cuantificación específica de isómeros de terpineol en aceite de pino

César Alejandro Ruiz Contreras*, Hannia Eloisa López Zamarrón,
Samantha Krystel Castañeda González, Alejandro Rivera Hernández
AlEn del Norte S.A. de C.V. Blvd. Díaz Ordaz No. 1000, Col. Los Treviño,Santa Catarina N.L. 66150 México.
cesara.ruiz@alen.com.mx

RESUMEN

En este estudio se desarrolló un método analítico para la cuantificación de isómeros α, β y γ - Terpineol en una matriz de aceite de pino, utilizando un cromatógrafo de gases modelo GC-2010 Plus, marca Shimadzu, acoplado a un detector de masas modelo GCMS-QP2020 y empleando una columna HP-Innowax. El método fue validado bajo los parámetros estadísticos de adecuabilidad, especificidad, linealidad, exactitud y precisión intermedia.
Esto garantiza que los resultados obtenidos sean confiables y puedan ser utilizados en la cuantificación de isómeros de terpineol en muestras de aceite de pino utilizado en nuestro segmento de mercado.

INTRODUCCIÓN

El aceite de pino es un aceite natural esencial que se obtiene a partir de la destilación de las agujas, ramas o corteza de diferentes especies de árboles de pino, pertenecientes al género *Pinus*. Es un líquido volátil y aromático que contiene una gran variedad de compuestos químicos orgánicos, como son los terpenos, que le confieren su aroma característico. Se ha utilizado durante siglos por sus propiedades aromáticas, terapéuticas y de limpieza en diversas culturas alrededor del mundo. (Iñíguez 2012).
Más recientemente, el aceite de pino se utiliza en la formulación de productos de limpieza y cuidado del hogar gracias a sus propiedades antimicrobianas, desodorizantes y desmanchadoras. Se emplea en limpiadores domésticos, desinfectantes y ambientadores para ayudar a eliminar olores y microorganismos patógenos no deseados. (Bakkali et al., 2008).
Uno componentes más importantes del aceite de pino es el terpineol, un alcohol monocíclico que se encuentra naturalmente en varios de sus isómeros, siendo los más comunes el α, β y γ-terpineol. Cada isómero tiene propiedades que aportan características distintas a la mezcla. (Gallego 2016).

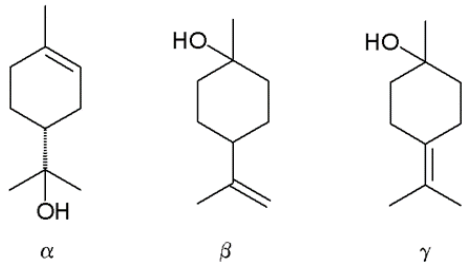


Fig. 1. isómeros α, β y γ-terpineol.

MATERIALES Y MÉTODOS

El estándar analítico de mezcla de isómeros de terpineol se adquirió con Merck, con contenido de isómeros superior o igual al 96 %. Las soluciones de análisis se prepararon con alcohol isopropílico grado reactivo marca CTR Scientific. El desarrollo del método y análisis de muestras se realizaron

en un cromatógrafo de gases modelo GC-2010 Plus, marca Shimadzu, acoplado a un detector de masas modelo GCMS-QP2020 y utilizando una columna HP-Innowax.
Durante el desarrollo del método se utilizaron muestras de aceite de pino al 56 % y 85 % de alcoholes terpénicos.
Los aspectos considerados para la confiabilidad científica y la validación de este método analítico fueron: adecuabilidad, selectividad (especificidad) y límites de mediciones confiables, reproducibilidad (precisión intermedia), repetibilidad, error sistemático o sesgo (exactitud).
El presente estudio se preocupó por determinar la linealidad de las curvas de cuantificación de los isómeros α, β y γ, la repetibilidad, precisión intermedia (diferentes días y analistas), la reproducibilidad (utilizando GC/MS) y la detección de un posible efecto matriz, que podría alterar la respuesta de la señal analítica. Todas las Fig.s del proceso de evaluación se basaron en lineamientos y publicaciones especializadas.

Adecuabilidad del sistema

Se preparó un estándar al 0.1125 %P de α – terpineol ,0.0020 %P de β – terpineol y 0.0175 %P γ – terpineol por sextuplicado y se trató como una muestra de acuerdo a lo descrito en la metodología analítica empleada, obteniendo sus cromatogramas para obtener el factor de capacidad, la resolución, el factor de simetría y platos teóricos de las señales.

Especificidad

Se utilizaron muestras de materia prima para establecer las posibles sustancias interferentes, evaluando la respuesta analítica bajo las mismas condiciones de análisis.

Linealidad del sistema

Se prepararon 5 estándares por triplicado en el intervalo de trabajo, teniendo como concentración central equivalente al 0.0020 % P. Mediante la regresión lineal se obtuvo el coeficiente de determinación y el intervalo de confianza de la pendiente.

Exactitud

Se analizaron las muestras con cantidad de analito correspondiente al 100% en % P. Estas muestras fueron tratadas bajo la metodología en desarrollo, se obtuvo su respectiva área y concentración de los isómeros.
Como parámetro de aceptación se calculó el porcentaje de recobro (%R).

Precisión intermedia

Se realizaron análisis de soluciones con concentraciones del 0.1125 %P de α – Terpineol, 0.002 %P de β – terpineol, y 0.0175 %P de γ – Terpineol en dos diferentes días por dos analistas diferentes, con las mismas condiciones de la metodología de desarrollo. Se obtiene el coeficiente de variación como criterio.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Se evaluó la respuesta analítica para cada parámetro de la validación del método tal como se muestra a continuación.

Adecuabilidad del sistema

Los resultados se muestran en la Tabla 1. Para cada inyección, se recomienda: K'>2; T<2, por lo que se cumplen con los parámetros establecidos, de acuerdo en lo descrito en la referencia empleada.

Tabla 1. Adecuabilidad de las señales analíticas de cada isómero de terpineol.

Isómero	Factor de capacidad (k´)	Resolución (Rs)	Factor de simetría (T)	Platos teóricos (N)
α – Terpineol	4.73	3.75	0.55	36103
β – Terpineol	3.95	3.49	1.40	186739.67
γ – Terpineol	4.79	0.77	0.73	264096.67

Especificidad

Se analizó una muestra del estándar de terpineol diluido en alcohol isopropílico. En la Fig. 2 se muestran cromatogramas de estándares y aceite de pino donde no se observan señales de otras sustancias sobrepuestas a las de los isómeros de terpineol de interés, con un tiempo de retención (TR) entre 14.5 y 18 minutos. Esto indica que las condiciones experimentales del método son selectivas y específicas para los isómeros de terpineol.
Posteriormente, se utilizaron muestras de aceite de pino para evaluar la posible presencia de sustancias interferentes. Los cromatogramas de estas muestras se obtuvieron e integraron para identificar los picos cromatográficos correspondientes a los isómeros de terpineol. Los tiempos de retención (TR) de estos picos se determinaron y se establecieron los siguientes rangos:

- α – Terpineol: 17 – 17.5
- β – Terpineol: 14.5 – 15
- γ – Terpineol: 17.45 – 17.7

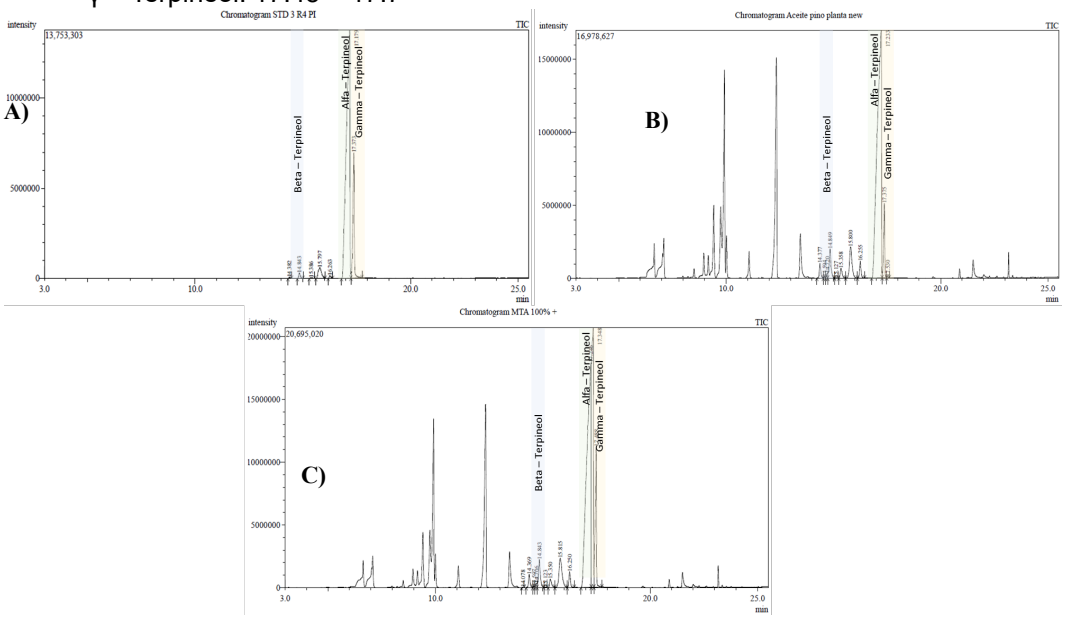


Fig. 2. Cromatogramas de **(a)** estándar terpineol **(b)** de aceite de pino y **(c)** aceite de pino + estándar de terpineol.

Linealidad del sistema

Se evaluó la linealidad del sistema mediante la preparación de cinco estándares con concentraciones en un intervalo de trabajo, con una concentración central equivalente al 0.0020 % P. A través de la regresión lineal, se obtuvo el coeficiente de determinación (R^2) para evaluar la relación lineal entre la concentración y la respuesta instrumental. Además, se calculó el intervalo de confianza para la pendiente de la curva de calibración. Una buena linealidad indica que el método es capaz de cuantificar con precisión las concentraciones en el intervalo de trabajo.

En la Fig. 3, se muestran las curvas obtenidas después de realizar la regresión lineal de los datos, aquí mismo se muestra la ecuación de la recta que incluye la pendiente y la ordenada al origen.

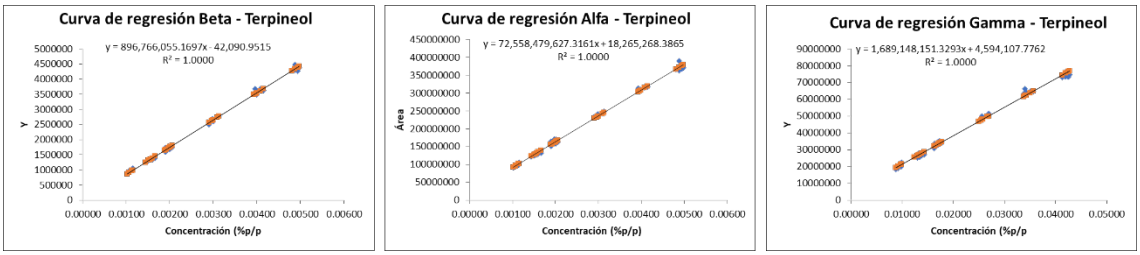


Fig. 3. Curva de calibración para evaluar la linealidad del método de los isómeros de terpineol.

Las estadísticas de la regresión para cada isómero de terpineol, demuestran que el coeficiente de determinación es > 0.99 lo que indica una linealidad adecuada, y que el método es sensible y fiable. El intervalo de confianza de las pendientes no incluye el valor 0 en su magnitud.

Exactitud

Para evaluar la exactitud se realizó una estimación entre la concentración adicionada contra la concentración recuperada en estándares con 100 % de analito. En la Tabla 2, se muestran los resultados de la estimación entre la concentración teórica (adicionada) y la concentración recuperada en los estándares que contenían 100 % del analito (isómeros de terpineol). Esta comparación permite determinar qué tan cercana está la concentración recuperada a la concentración teórica. Si los valores recuperados son similares o cercanos a los valores teóricos, se puede determinar que el método es preciso y confiable.

Tabla 2. Rangos de recobro de las señales analíticas de cada isómero de terpineol.

% Activo	% Recobro		
	α - Terpineol	β - Terpineol	γ - Terpineol
100	101.70	102.98	102.62
% CV	0.013	0.17	0.75

Precisión intermedia

La repetibilidad o precisión intermedia se evaluó a través de la RSD (%CV) como una medida de la precisión de los resultados, se realizaron seis réplicas de estándares de concentración media de isómeros. Los resultados obtenidos alcanzaron los criterios internos de aceptación para la reproducibilidad del método.
En la Tabla 3 Se presentan los resultados obtenidos, donde se puede apreciar un coeficiente de variación de < 10 %, por lo que se puede decir que el método tiene buena repetibilidad de acuerdo a parámetros internos de validación.

Tabla 3. Evaluación de la precisión intermedia.

	Concentración obtenida (%P)		
	α – Terpineol	β – Terpineol	γ – Terpineol
Día/Analista 1	0.1101	0.0020	0.0174
Día/Analista 1	0.1093	0.0019	0.0169
Día/Analista 1	0.1118	0.0020	0.0174
Día/Analista 2	0.1159	0.0020	0.0178
Día/Analista 2	0.1156	0.0020	0.0181
Día/Analista 2	0.1124	0.0019	0.0173
Promedio	**0.1125**	**0.0020**	**0.0175**
% CV	**2.41**	**1.05**	**2.33**

CONCLUSIONES

El método aquí reportado por GC/MS demostró ser confiable para la detección y cuantificación de los isómeros α, β y γ – terpineol en muestras de aceite de pino. La validación fue exitosa considerando los principales parámetros del método, con resultados por debajo de los valores límite recomendados.

Para garantizar la confiabilidad del método en condiciones reales y situaciones prácticas de análisis, se realizaron exitosamente pruebas en ciego.

Todos los resultados demostraron que el método de cuantificación de isómeros de terpineol en aceite de pino es confiable y adecuado, lo que proporciona una base sólida para su aplicación en el análisis y control de calidad de muestras utilizadas en la industria de fabricación de productos de limpieza y cuidado del hogar.

REFERENCIAS

1. Bakkali F, A. S. (2008). Biological effects of essential oils – A review. Food and Chemical Toxicology, 446-475.
2. María, I. G. (2014). Caracterización química de aceites esenciales y extractos de madera de dos especies de pinos del bosque La Primavera. Revista Mexicana de Ciencias Forestales, 42-57.
3. Morillas, P. P., & Eurolab España. (2016). Guía Eurachem: La adecuación al uso de los métodos analíticos – Una Guía de laboratorio para la validación de métodos y temas relacionados.
4. Rodríguez, G. V. (2011). criterios para la validación de métodos fisicoquímicos. México: CCAYAC-P-058.
5. Silori, G. K., Kushwaha, N., & Kumar, Y. (2019). Capítulo 10: Essential Oils from Pines: Chemistry and Applications. Essential Oils from Pines: Chemistry and Applications, 275-297.

CISQM-QANA-CP04

Desarrollo y Validación de un Método Analítico para Cuantificar Compuestos Disruptores Endocrinos Contenidos en Partículas Atmosféricas mediante EAU/CG-dMR

J. Gustavo Ronderos-Lara[1]*, Violeta Mugica Álvarez[1], Mario A. Murillo Tovar[2,3], Hugo A. Saldarriaga Noreña[3], Iris J. Montoya Balbas[3]
[1]Universidad Autónoma de México - Azcapotzalco. Departamento de ciencias básicas. Av. San Pablo Xalpa 180, San Martin Xochinahuac, Azcapotzalco, C.P. 02128 Ciudad de México, CDMX.
[2]Cátedras, Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, Av. Insurgentes Sur 1582, Colonia Crédito Constructor, Del. Benito Juárez, México City 03940, México.
[3]Universidad Autónoma del Estado de Morelos. Centro de Investigaciones Químicas. Av. Universidad No. 1001, Chamilpa, C.P.62209 Cuernavaca, Mor.
gustavorl@azc.uam.mx

RESUMEN

En este trabajo fue desarrollado un método analítico por cromatografía de gases acoplada a un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo para la cuantificación de 4-*n*-nonilfenol (4NP), 4-*tert*-octilfenol (4-tOP), Bisfenol A (BPA), Bisfenol F (BPF), Ibuprofeno (IBU), Naproxeno (NPX), 17β-Estradiol (E2), Estriol (E3) y 17α-Etinilestradiol (EE2) contenidos en partículas atmosféricas (PM2.5). La detección de los compuestos fue realizada empleando el modo de Monitoreo Dinámico de Reacciones Múltiples (dMRM). Los límites de detección (LDD) oscilaron entre 0.001 (4-*t*OP) y 10.600 (BPA) ng/mL. Mientras que los límites de cuantificación (LDC) se mantuvieron entre 0.003 (4-*t*OP) y 35.333 (BPA) ng/mL. Adicionalmente, fue optimizado y validado un método de extracción asistida por ultrasonido (EAU) para la extracción de los compuestos de interés presentes en partículas atmosféricas. En la validación del método EAU el porcentaje de recobro obtenido con acetona-hexano estuvo entre 63.97 % (4NP) y 136.15 % (BPA), con repetibilidades entre 0.97 (EE2) y 13.76 (BPF) %. El método analítico fue aplicado a muestras de partículas (PM2.5) de aire colectadas en la Ciudad de México (CDMX; Azcapotzalco), durante los meses noviembre-diciembre de 2021 y enero-febrero de 2022. Las concentraciones de CDEs determinadas en las muestras se mantuvieron en el orden de pg/m^3.

INTRODUCCIÓN

Los compuestos disruptores endocrinos (CDEs) son sustancias químicas naturales o sintéticas que pueden provocar afectaciones negativas en el desarrollo de órganos del sistema nervioso central mediante mimetización de las hormonas (Monneret, 2017). Estos compuestos pueden ser encontrados en utensilios y productos de uso y consumo cotidiano (Vilela et al., 2018). Por lo que después de su uso, pueden ser librados y persistir en el ambiente.

Los CDEs están presentes en las diferentes matrices ambientales, tejidos y alimentos. Sin embargo, en ocasiones no se logra detectar la presencia de estos compuestos debido a sus bajas concentraciones, las cuales se encuentran generalmente en el orden de nanogramos por litro (ng/L) o nanogramo por mililitro (ng/mL). Actualmente, los espectrómetros de masas de triple cuadrupolo (QQQ) permiten realizar cuantificaciones en ordenes de magnitud de hasta picogramos por litro (pg/L) o por metro cubico (pg/m^3). Lo cual se logra mediante el empleo de 3 cuadrupolos ubicados de forma lineal (Fig. 1). En un espectrómetro de masas QQQ el primer analizador masico filtra los iones seleccionados (iones precursores) para que lleguen a la celda de reacción (segundo cuadrupolo). En esta celda, se introduce un gas ionizador para fragmentar los iones precursores que dan origen a los iones producto (iones hijos), los cuales pasan al tercer analizador masico (Fig. 1 (Waters, 2023)). El cambio de ion producto a ion precursor se denomina transición. El análisis de transiciones puede ser establecido en determinados tiempos (Fig. 1 (Peter Stone et al., 2023)).

Este trabajo se describe la optimización y validación de un método EAU, así como el desarrollo de un método de CG-dMRM para la extracción y cuantificación de CDEs (4NP, 4-*t*OP, BPA, BPF, IBU,

NPX, E2, E3 y EE2 contenidos en partículas ($PM_{2.5}$). A conocimiento de los autores, este trabajo es el primero en México en emplear la CG-dMRM para el análisis de CDE en muestras de aire en México.

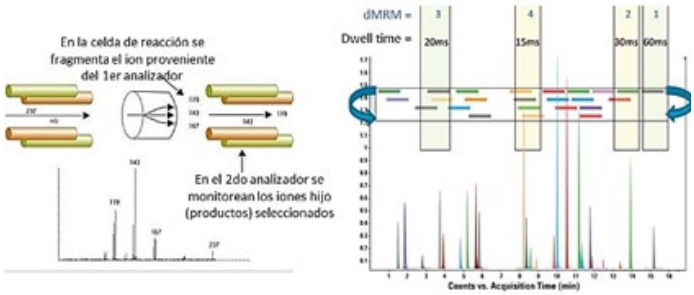


Fig. 1. Disposición de los analizadores másicos en un espectrómetro de masas QQQ (izquierda; (Waters, 2023)). Asignación de tiempos de análisis a cada compuesto (Derecha Peter Stone *et al.*, 2023).

MATERIALES Y MÉTODOS

Obtención de muestras de partículas atmosféricas ($PM_{2.5}$)

Las muestras fueron colectadas en un equipo Hi-Vol de la marca Tish, manteniendo un flujo promedio de succión de aire 1.13 m^3/min durante 24 horas continuas. Las partículas fueron colectadas en filtro de cuarzo previamente acondicionado mediante calentamiento en mufla a 800 °C por 3 horas. Las muestras fueron colectadas siguiendo el método de referencia establecido por la norma mexicana NOM-035-SEMARNAT-1993 (SEMARNAT, 2017). Posterior al muestreo, los filtros colmatados de partículas se cubrieron con la tapa del porta filtro y se transportaron cuidadosamente al laboratorio, donde fueron cortados en 9 partes iguales con un suaje. Posteriormente, fueron envueltos en papel aluminio y almacenados en refrigeración a 4 °C hasta su análisis. En la extracción, fueron empleados 2 novenos de filtro por muestra. Las muestras empleadas para la optimización y la validación del método de extracción fueron obtenidas de muestreos realizados en días diferentes a los indicados en el programa oficial de muestreos.

Preparación de estándares

Para la preparación de estándares, de manera individual se disolvieron 10 mg de estándar en 10 mL de acetona. Posteriormente fueron realizadas las diluciones necesarias para obtener estándares de concentración 10 000 ng/mL (soluciones stock). A partir de las soluciones stock fue preparada una solución de trabajo, que contenía todos los estándares de interés en concentraciones de 500 ng/mL.

Tabla 1. Identificación de CDE´s mediante CG-dMRM.

CDE-TMS	tr (minutos)	Transiciones (m/z)	Energía de colisión (v)
IBU	7.71	263 → 74.8*, 263 →204.8	25 30
4-tOP	7.88	278 → 207*, 278 → 73	7 19
4NP	9.81	292 → 179*, 179 → 73	15 20
NPX	11.05	185 → 141*, 302 →185	5 30
BPF	11.48	179 → 73*, 344 →73	15 40
BPA	11.97	357 → 191.1*, 372 → 357	20 20
Cri-d_{12}	15.63	240.2 → 236.2*, 240.2 → 212.2	35 40
E2	15.9	416 → 285.1*, 416 → 326.3	10 10
EE2	17.09	425 → 193*, 416 → 326.7	5 20
E3	18.23	504 → 414.2*, 504 → 386	10 30

TMS = derivado de trimetilsilil; tr = tiempo de retención; (V) = volts; * Transición de cuantificación.

Derivatización y adición de estándar interno

A partir de la solución de trabajo, fueron colocados en un vial de inyección los volúmenes necesarios para obtener las concentraciones deseadas. Posteriormente, mediante corriente suave de nitrógeno (N2) grado cromatográfico, el volumen fue llevado a sequedad total. Posteriormente, fueron adicionados 50 µL de derivatizante (BSTFA + TMCS (99:1)) y 50 µL de piridina. Para favorecer la derivatización, los viales (bien tapados) se mantuvieron en baño de agua (70 °C) por 30 minutos. Después de la derivatización, los viales se alcanzaron temperatura ambiente y se les adicionó 20 µL de criseno deuterado (Chry-d12). El cual se mantuvo disuelto en derivatizante – piridina (1:1). La concentración final del estándar interno fue de 1500 ng/mL.

Desarrollo del método CG-dMRM

Para el desarrollo del método analítico fue empleado un cromatógrafo de gases 6890N AGILENT Technologies acoplado a un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo 7000D AGILENT Technologies. La separación de los compuestos fue realizada en una columna HP5-MS (30m x 0.25mm x 0.25µm). El gas acarreador empleado fue He (99.9999 %). El modo de ionización empleado fue impacto electrónico (EI) a 70 electrón-volt (eV).
Para la identificación de compuestos, fueron inyectados los estándares (1000 ng/mL) de manera individual. Empleando el modo SCAN (40 – 520 umas) fue identificado el tiempo de retención (tr) y los patrones de fragmentación (transiciones) de cada estándar. A partir de esta información fue construido el método CG-dMRM (Tabla 1).

Validación del método CG-dMRM

La validación del método instrumental fue realizada en términos de selectividad, linealidad, rango lineal de trabajo, LDD y LDC para cada compuesto de interés. Los parámetros fueron evaluados de acuerdo con lo establecido en la guía de validación de métodos para el análisis de residuos de plaguicidas en productos vegetales por espectrometría de masas-masas (SAGARPA, 2017).

La selectividad fue determinada mediante la correcta separación de las señales correspondientes a los compuestos derivados de trimetilsilano (-TMS). Mediante el análisis de una curva de calibración compuesta de 7 niveles de concentración diferentes (0 – 300 ng mL-1), la linealidad fue determinada como el valor del coeficiente de correlación (r). El rango lineal de trabajo fue establecido de acuerdo con la proporción de la respuesta entre niveles de concentración en la regresión lineal. Mientras que los valores del LDD y LDC fueron determinados como el valor del intercepto de la regresión lineal + 3 y 10 veces (respectivamente) el error de Y en dirección de X. La regresión lineal fue procesada mediante el método del estándar interno.

Optimización y validación del método de extracción asistida por ultrasonido (EAU)

La optimización del método de extracción consistió en seleccionar la mezcla de disolventes que brinda mayor respuesta (área bajo la curva) en el análisis cromatográfico. Para lo cual, 2 muestras fueron enriquecidas con 37.5 ng de los estándares (solución de trabajo). Enseguida se envolvieron en papel aluminio y se almacenaron en refrigeración durante 1 noche. Previo a la extracción, las muestras se cortaron en trozos pequeños y se colocaron en un matraz Erlenmeyer de manera individual.
Para la extracción de cada muestra, se agregaron 40 mL de la mezcla de disolventes (acetona-hexano (1:1) o diclorometano (DCM)-MeOH (1:1)) a cada matraz, y se mantuvieron en ultrasonido con baño de agua durante 15 minutos. Después de la extracción, la fracción líquida se trasvasó a un matraz bola. La extracción se repitió una vez más, y los volúmenes obtenidos fueron combinados. Al mismo tiempo fue extraída una muestra sin enriquecimiento para corregir la respuesta debida a la presencia de los compuestos en las muestras enriquecidas.
El disolvente en el matraz bola fue reducido hasta 1 mL aproximadamente mediante rota-evaporación. El eluato fue filtrado a través de un acrodisco de PTEF (0.20 µm x 13mm). El remanente se secó con N2, y se realizó la derivatización según lo descrito en la sección derivatización y adición de estándar interno.
El porcentaje de recobro fue determinado a partir de 2 muestras enriquecidas con la solución de trabajo (300 ng/mL concentración final) y extraídas con acetona – hexano (1:1). Mientras que la repetibilidad del método de extracción fue determinada a través del coeficiente de variación (% CV).

Aplicación del método de extracción a muestras ambientales

El método analítico validado fue aplicado a muestras de partículas (PM2.5) para determinar la concentración de CDEs. Las muestras fueron colectadas en CDMX (UAM-Azcapotzalco) cada 6 días por 24 horas, durante los meses de noviembre-diciembre de 2021 y enero-febrero de 2022. Las muestras obtenidas fueron almacenadas de acuerdo con lo mencionado en el apartado obtención de muestras de partículas PM2.5. Únicamente se analizaron 2 muestras por cada mes de muestreo.

RESULTADO Y DISCUSIÓN

En el análisis CG-dMRM los compuestos de interés fueron identificados como derivados de trimetilsilano (-TMS). En el cromatograma obtenido (Fig. 2) se observa que todos los compuestos de interés fueron separados correctamente. Por lo que se puede considerar que el método instrumental es selectivo para todos los compuestos de interés.
La linealidad del método establecida a través del coeficiente de correlación (r) osciló entre 0.9913 (BPF) y 0.9999 (4-*t*OP). Los valores del LDD determinados oscilaron entre 0.001 (4-*t*OP) y 10.600 (BPA) ng mL^{-1}, mientras que los valores del LDC oscilaron entre 0.003 (4-*t*OP) y 35.333 (BPA) ng/mL. En la Tabla 2 se presentan los resultados obtenidos para cada uno de los parámetros evaluados en la validación del método instrumental.

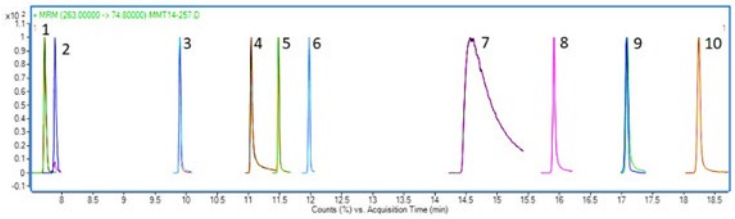


Fig. 2. Cromatograma obtenido para los CDE´s mediante CG-dMRM. 1 = IBU. 2 = 4-tOP. 3 = 4NP. 4 = NPX. 5 = BPF. 6 = BPA. 7 = Chry-D_{12} (ISTD). 8 = E2. 9 = EE2. 10 = E3.

Tabla 2. Validación de del método instrumental.

CDE-TMS	Ecuación lineal	Coeficiente de correlación (r)	Rango lineal de trabajo (ng/mL)	LDD (ng/mL)	LDC (ng/mL)	% recobro n=2	Repetibilidad (%), n=2
IBU	Y=0.0001X + 0.0040	0.9964	LDD - 100	0.012	0.040	106.64	7.23
4-*t*OP	Y=5.0586E-05X - 0.0022	0.9999	LDD - 300	0.001	0.003	86.42	9.56
4NP	Y=0.0068X - 0.3034	0.9947	LDD - 300	1.412	4.710	63.97	9.03
NPX	Y=0.0005X + 0.0077	0.9975	LDD - 300	0.083	0.276	123.16	9.44
BPF	Y=0.0013X + 0.0004	0.9913	LDD - 300	0.124	0.4137	103.58	13.76
BPA	Y=0.0041X + 0.0536	0.9978	LDD - 300	10.600	35.333	136.15	7.78
E2	Y=0.0002X + 0.0017	0.9987	LDD - 300	0.027	0.088	99.22	7.78
EE2	Y=6.88E-05X + 4.78E-05	0.9975	LDD - 300	0.118	0.394	129.85	0.97
E3	Y=9.666E-05X - 5.53E-05	0.9979	LDD - 300	0.110	0.110	65.17	3.53

En el estudio para seleccionar la mezcla de disolvente para la extracción de los CDEs, la mayor respuesta para los 9 compuestos fue obtenida en la extracción con acetona-hexano (1:1). Por lo que decidimos seleccionar a la mezcla esta mezcla de disolventes para la extracción de CDEs. En la Fig. 3 se presentan las respuestas obtenidas para los CDEs en las extracciones con las 2 mezclas de disolventes.

Por otro lado, en la validación del método EAU, el porcentaje de recobro osciló en el rango 63.97 % (4-NP) – 136.15 % (BPA). Mostrando repetibilidades (%CV) entre 0.97 % (EE2) y 13.76 % (BPF). Sin embargo, la eficiencia de extracción para BPA fue superior a 130 %. Lo que indica posible presencia de efecto matriz. Por lo que, para corregir el porcentaje de recobro es recomendable utilizar subrogados.

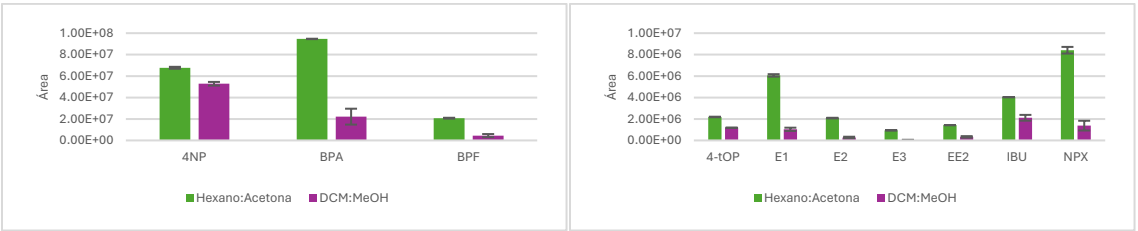


Fig. 3. Respuesta obtenida con acetona-hexano (verde) y DCM-MeOH (azul). Los gráficos se muestran con áreas absolutas y fueron separados para evitar supresión de las barras de error de algunos compuestos.

Aplicación del método de extracción a muestras ambientales

En el análisis de muestras de partículas de aire, los CDEs fueron cuantificados en el orden de ng/m^3. La Tabla 3 presenta las concentraciones de los CDEs determinadas en las muestras analizadas. El compuesto que se detectó en mayor concentración fue el 4-*t*OP. El cual es empleado en la fabricación de surfactantes no iónicos. Por otro lado, las hormonas (E2, E3 y EE2) y los fármacos (IBU y NPX) fueron determinados en concentraciones <LDD. En las muestras analizadas, los compuestos 4-tOP y 4NP fueron determinados en concentraciones mayores a las reportadas en A coruña España (Salgueiro-González et al., 2013). Mientras que, en el caso del BPA, en este estudio se encontró en concentraciones menores a las reportadas en A de Coruña, España.

Tabla 3. Concentraciones de CDEs determinadas en partículas atmosféricas de la CDMX y comparación.

	IBU	**4-*t*OP**	**4NP**	**NPX**	**BPF**	**BPA**	**E2**	**EE2**	**E3**	**Referencia**
n	8	8	5	4	7	8	4	8	4	Este estudio
CDMX, México (pg/m^3)	<LDD	182-452	<LDD-177	<LDD	43 - 134	30-94	<LDD	<LDD	<LDD	
A Coruña, España (pg/m^3)	--	<LDC	n.d	--	--	n.d-108	n.d-<LDC	n.d	n.d	(Salgueiro-González et al., 2013)

n = número de muestras analizadas en este estudio; n.d = no detectado; -- = no analizado

CONCLUSIONES

- Con el método analítico desarrollado fueron determinadas concentraciones en pg/m^3 de 4-tOP, 4NP, BPA y BPF.
- El mayor porcentaje de extracción para los 9 CDEs se obtiene al realizar la extracción de las muestras con acetona-hexano (1:1)
- Para evitar porcentajes de recobro cercanos a 130 % se recomienda la implementación de subrogados en el método de extracción.
- De los 9 compuestos buscados en partículas $PM_{2.5}$, los compuestos 4NP y 4-*t*OP fueron los que presentaron mayor concentración (hasta 177 y 452 pg/m^3 respectivamente).
- Las concentraciones de 4-tOP y 4NP encontradas son mayores a las reportadas en partículas atmosféricas estudiadas en A Coruña, España.
- A pesar de que las concentraciones de CDEs encontradas son relativamente bajas, es necesario mantener estudios periódicos de las partículas en aire en la CDMX, para estudiar el comportamiento de la concentración de CDEs con el paso de los años.

AGRADECIMIENTOS

Los integrantes autores de este trabajo agradecemos al **CONAHCyT** por su apoyo mediante el proyecto **PRONACES** número **316642**. Así como por la **beca de posdoctorado** número **2580933**.

REFERENCIAS

- Monneret, C. (2017). What is an endocrine disruptor? Comptes Rendus Biologies, 340(9-10), 403-405. https://doi.org/10.1016/j.crvi.2017.07.004.
- Peter Stone, Thomas Glauner, Frank Kuhlmann, Tim Schlabach, & Ken Miller. (2023, septiembre 26). New Dynamic MRM Mode Improves Data Quality and Triple Quad Quantification in Complex Analyses [Agilent]. Technical Overview. https://www.agilent.com/Library/technicaloverviews/Public/5990-3595en_lo%20CMS.pdf.
- Guía de validación de métodos para el análisis de residuos de plaguicidas en productos vegetales por espectrometría de masas/masas, Centro Nacional de Referencia de Plaguicidas y Contaminantes.

- Salgueiro-González, N., López De Alda, M., Muniategui-Lorenzo, S., Prada-Rodríguez, D., & Barceló, D. (2013). Determination of 13 estrogenic endocrine disrupting compounds in atmospheric particulate matter by pressurised liquid extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. Analytical and Bioanalytical Chemistry, 405(27), 8913-8923. https://doi.org/10.1007/s00216-013-7298-y.
- SEMARNAT. (2017, mayo 30). NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-035-SEMARNAT-1993 QUE ESTABLECE LOS MÉTODOS DE MEDICIÓN PARA DETERMINAR LA CONCENTRACIÓN DE PARTÍCULAS SUSPENDIDAS TOTALES EN EL AIRE AMBIENTE Y EL PROCEDIMIENTO PARA LA CALIBRACIÓN DE LOS EQUIPOS DE MEDICIÓN. PDF. http://www.aire.cdmx.gob.mx/descargas/monitoreo/normatividad/NOM-035-SEMARNAT-1993.pdf.
- Vilela, C. L. S., Bassin, J. P., & Peixoto, R. S. (2018). Water contamination by endocrine disruptors: Impacts, microbiological aspects and trends for environmental protection. Environmental Pollution, 235, 546-559. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.12.098.
- Waters. (2023, septiembre 26). ¿Qué tipo de instrumentos se utilizan en la espectrometría de masas? https://www.waters.com/nextgen/xg/es/education/primers/the-mass-spectrometry-primer/what-types-of-instruments-are-used.html.

CISQM-QANA-PO02

Desarrollo de un método para la cuantificación de α-tocoferol en suero de aves de corral por Cromatografía de Líquidos de Ultra Resolución acoplada a un Detector de Arreglo de Diodos (UPLC-PDA)

Arturo Soria Soria*, Myrna Elena Olvera Garcia, Gonzalo Villar Patiño
Grupo Nutec, Avenida del Marqués 32, Fraccionamiento Industrial Bernardo Quintana, El Marqués, Querétaro.
asoria@gponutec.com

RESUMEN

Se desarrolló un método de análisis cuantitativo empleando la tecnología de cromatografía de líquidos acoplada a un sistema de detección de arreglo de diodos (UPLC-PDA) para determinar las concentraciones de α-tocoferol en sueros de aves de corral.
Para el desarrollo del método de análisis, debido a que el α-tocoferol es liposoluble y se encuentra disuelto en los lípidos propios del suero, fue necesario trabajar por medio de una reacción de saponificación con KOH 50 % en solución hidroalcohólica para convertir los lípidos en glicerol y la sal conjugada de los ácidos grasos que los conforman, de forma tal que después pudieran ser eliminados disolviéndolos en agua junto con otros constituyentes del suero como lo son carbohidratos, proteínas y minerales. Posterior a la saponificación se llevó a cabo una extracción líquido-líquido tomando ventaja del diferencial de polaridad del analito de interés y los residuos de la reacción de saponificación, extrayendo los constituyentes no polares (vitaminas) por medio de hexano para después ser concentrados bajo flujo de nitrógeno y disueltos en metanol previo a su análisis cromatográfico y de esta manera incrementar la respuesta en el instrumento.
Aunado al método de extracción, se trabajó además en el desarrollo del método de análisis cromatográfico empleando una columna Cortecs UPLC Phenyl Waters y eluyendo los componentes del extracto con un gradiente lineal que permitió la separación eficiente del analito de interés de los demás componentes de la matriz. Además, se midieron parámetros de eficiencia del método de acuerdo con lo que establecen la AOAC y la guía traducida por el CENAM de Eurachem para evaluar la efectividad del método desarrollado.
Los resultados obtenidos respecto a la precisión intermedia dada por los índices de repetibilidad (6.46 % y 5.67 %) y reproducibilidad (7.15 %) cumplen con los parámetros establecidos (AOAC, 2016). Los porcentajes de recuperación fueron evaluados siguiendo los mismos criterios dictados por ambas instituciones obteniendo en promedio con el método desarrollado un 93.8 % de recobro de α-tocoferol, con un valor mínimo de 85.2 % y máximo de 108.2 %, los cuales se encuentran dentro del rango de 80-110 % establecido por las guías para la validación de métodos.
Se calcularon, además, los LoD y LoQ del método de análisis inyectando blancos fortificados a la mínima concentración observable por el instrumento y 10 curvas de calibración. Se calculó la desviación estándar de las mediciones y se empleó el factor de expansión k de 3SD y 10SD, se obtuvo valores de 0.52 ppm y 1.1 ppm respectivamente, dando como resultado un intervalo de trabajo para el método de 1.5 hasta 49ppm, manteniendo la linealidad con una regresión mínima de r^2=0.999. La linealidad del instrumento se determinó desde 0.8 hasta 194.32 ppm con una regresión mínima de r^2=0.999.
El método desarrollado cumple con los criterios y parámetros establecidos por AOAC y CENAM, por lo que se ha empleado con eficacia para la determinación de α-tocoferol en suero de aves de corral.

INTRODUCCIÓN

A partir de la prohibición de los antibióticos como promotores de crecimiento en nutrición animal iniciada por la Unión Europa en 2006, se han buscado estrategias naturales que ayuden a incrementar los parámetros productivos en animales de granja ya sea a través del aumento en la eficiencia alimentaria, mejoramiento de la salud intestinal o modulación del sistema inmune (Lillehoj, et al., 2010). A dichas estrategias se les ha denominado como fitobióticos, los cuales se definen

como compuestos bioactivos derivados de plantas que son incorporados a las dietas para optimizar la productividad pecuaria a través del mejoramiento de la digestibilidad y absorción de nutrientes y la eliminación de patógenos dañinos o no deseables en el intestino (Leyva, et al., 2019). Distintas empresas se han dedicado al desarrollo de fórmulas empleando uno o varios de estos fitobióticos buscando ofrecer soluciones a las problemáticas que se presentan en las granjas de producción animal como puede ser mitigar el daño hepático causado por el estrés oxidativo al que se someten las aves de corral causado por factores nutricionales como la presencia de toxinas fúngicas, altas temperaturas ambientales, y diversas condiciones patológicas como el incremento de la actividad del sistema inmune, ascitis y coccidiosis (Voljc, et al., 2011). El estrés oxidativo es la pérdida de la homeóstasis redox por la excesiva producción de Especies de Oxígeno Reactivo (EOR) que superan la actividad de barrido de los sistemas de defensa antioxidantes (Baradaran, et al., 2019). Los antioxidantes endógenos en animales pueden ser divididos en tres grupos: enzimáticos como superóxido dismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa (GSH-Px), el segundo por constituyentes del suero como la albúmina y por último los no enzimáticos de bajo peso molecular como lo son el glutatión, el α-tocoferol, β-caroteno y ácido úrico (Celi, 2010).
Por medio de las dietas se pueden suministrar antioxidantes exógenos derivados de plantas que reduzcan los efectos del estrés oxidativo en el hígado y promuevan la síntesis de antioxidantes endógenos, mejorando por tanto los parámetros productivos animales. Por ello, la efectividad de los fitobióticos con capacidad antioxidante puede ser evaluada a través de la medición de los parámetros productivos en campo, buscando cambios metabolómicos o una respuesta biológica en los animales. La medición de la cantidad de α-tocoferol en sangre es un indicador de su efectividad puesto que el empleo de la vitamina E como antioxidante endógeno se ve reducido durante las situaciones de estrés. Por lo anterior, se evaluó la efectividad de una mezcla de fitobióticos en las dietas de pollo de engorda, con el objetivo de reducir el daño hepático causado por factores externos a las dietas y como método de confirmación de efectividad de la mezcla se decidió desarrollar un método por cromatografía de líquidos acoplada a un detector de arreglo de diodos para de cuantificar los niveles α-tocoferol presente en el suero de aves de corral como biomarcador de la reducción del estrés oxidativo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Instrumentación y reactivos

Para la determinación cromatográfica empleó un instrumento Acquity Ultra Performance Liquid Chromatograph (UPLC) (Waters Corporation, Milford, MA, USA), el cual se encontraba equipado con un sistema de bombas cuaternario, un auto-muestreador con control de temperatura, horno para columna y acoplado a un sistema de detección de arreglo de fotodiodos (PDA) y cuya configuración fue programada para realizar lecturas en modo de "barrido" (PDA spectrum) a partir de los 210 nm hasta 410 nm para identificar las longitudes de onda de máxima absorbancia de las vitaminas acetato de retinol y α-tocoferol y análisis de pureza de picos. Mediante el análisis espectrofotométrico se determinaron las longitudes de onda de máxima absorción para acetato de retinol a 325 nm y α-tocoferol a 294 nm, mismas que fueron empleadas para realizar el análisis cuantitativo. Para la adquisición de datos, análisis de espectros y cromatogramas se empleó el software Waters Empower 3.
El estándar de calibración α-tocoferol e interno acetato de retinol fueron adquiridos con una pureza ≥95 % y ≥99 %, respectivamente (Merk, Naucalpan de Juárez, Edo. De México, México). Para el análisis cromatográfico se empleó acetonitrilo grado HPLC 99.99 % (Sigma Aldrich, Naucalpan de Juárez, Edo. De México, México) y agua tipo 1 purificada a través del equipo Milli-Q Merck. Para la extracción posterior a la saponificación se empleó hexano RA (Karal, León, Guanajuato, México) y en la reconstitución del concentrado se empleó metanol grado HPLC 99.99 % Sigma Aldrich. Para la dilución de los estándares de calibración se empleó etanol 200 proof grado HPLC Sigma Aldrich.
Soluciones estándar
Se preparó una solución stock de α-tocoferol a 98.5 ppm disolviendo en etanol 200 proof HPLC 99.99 % la cuál fue empleada para realizar los puntos individuales de la curva de calibración constituida por 6 niveles de concentración (49.25, 24.63, 12.31, 6.16, 3.08, 1.54 ppm) y la solución de α-tocoferol

a 19.70 ppm empleada para fortificar la muestra de sueros de aves empleado para el desarrollo del método. Se preparó con etanol la solución de estándar interno de acetato de retinol a 19.34 ppm y se usó acetato de retinol como estándar interno debido a que se ha documentado en estudios como el propuesto por Bell, *et al.*, 2013. Las soluciones estándar se mantuvieron en etanol hasta su uso a -20 °C y protegidas de la obscuridad hasta el momento de su uso.
El rango de trabajo de la curva de calibración se obtuvo previamente a través de la inyección de múltiples estándares a diferentes niveles de concentración y blancos para determinar la linealidad del instrumento y los LoD y LoQ tal como se describe en la guía del CENAM (2da edición, 2005).
Preparación de las muestras
El método de extracción y purificación empleado durante el desarrollo de este método de análisis fue adaptado y modificado a partir del método descrito por Kakhki, *et al.*, 2016; empleando la saponificación y extracción líquido-líquido como técnicas para la eliminación de interferencias de matriz (Proteínas, lípidos, azúcares, minerales y pigmentos).
En este desarrollo se utilizó una muestra constituida por la mezcla de los sueros individuales de 24 aves de corral de la cual se tomaron 12 réplicas un día y 12 réplicas un segundo día para obtener los datos necesarios en el cálculo de los parámetros de validación intermedia: repetibilidad, reproducibilidad, recuperación, sesgo (CENAM, 2005; AOAC, 2016). Cada réplica consistió en 200uL de suero y se fortificaron con 50 µL de α-tocoferol 19.70 ppm y 50µL del estándar interno, se mezcló en vortex durante 10s para homogenizar. Posterior a ello, se agregaron 500 µL de etanol que contenía 1 % de ácido ascórbico, 0.01 % de EDTA y 0.01 % de BHT como auxiliares para evitar la oxidación y degradación de las vitaminas durante la reacción de saponificación (Hatam, *et al.*, 1979), se mezcló en vortex por 30s. Para saponificar, la solución obtenida fue precalentada por 2 min a 70 °C en termobloque (ThermoStat C eppendorf), para subsecuentemente añadir 200 µL de KOH 50 %, se agitó nuevamente durante 15 s y se incubaron a 70 °C por 30 min. Una vez culminado el tiempo de saponificación las muestras fueron transferidas a un baño de hielo a 4 °C para enfriar la solución por 5 min. Transcurrido el tiempo de enfriado se añadieron 350 µL de agua tipo1, se agitó por 15 s y posterior 500 µL de hexano RA, la extracción líquido-líquido se realizó por 2 min agitando en vortex y para separar la fases acuosa y orgánica obtenidas se centrifugó por 5 min a 3000 rpm (centrifuga mini spin eppendorf). El sobrenadante fue retirado con ayuda de una micropipeta y transferido a un vial para HPLC ámbar, se evaporó el hexano bajo flujo de N_2 (Bell, *et al.*, 2000), y el extracto evaporado fue reconstituido con 50 µL de metanol HPLC, finalmente el reconstituido se transfirió a un inserto de vidrio para poder ser inyectado directamente en el cromatógrafo de líquidos para su análisis.
Simultáneamente, se analizaron 12 réplicas de suero cada día siguiendo el mismo procedimiento de saponificación como controles sin fortificación con la solución de α-tocoferol para determinar la concentración endógena del analito en el suero y obtener por adición el porcentaje de recuperación del estándar de fortificación añadido más la concentración endógena determinada (Bell, *et at.*, 2013).
Para descartar la presencia de acetato de retinol en los sueros de forma natural se realizaron a la par 6 réplicas por día como control negativo siguiendo el mismo procedimiento de saponificación.
Preparación de las soluciones de calibrado
Siguiendo el mismo procedimiento de extracción descrito anteriormente para el tratamiento de las muestras, se tomaron 50 µL de cada punto de la curva de calibración y se les añadieron 50µL del estándar interno de acetato de retinol y 150 µL de agua tipo 1.

Análisis cromatográfico

La separación cromatográfica del α-tocoferol y el acetato de retinol fue realizada a través de una columna Waters Cortecs UPLC Phenyl (1.6 µm, 2.1 x 100 mm) a 30 °C. La cámara de automuestreo se configuró para mantener la temperatura de las muestras a 10°C durante el análisis. Las fases móviles para el análisis fueron (A) agua tipo 1 100 % y (B) acetonitrilo HPLC 100 %. Se desarrolló un método por elución de gradiente linear a un flujo constante de 0.4mL/min, iniciando con 10 % de B, incrementando a los 2 min a 60 % de B y a los 3 min hasta 98 % de B; manteniendo estas proporciones por 2min. A los 5 min se configura para culminar el gradiente a las proporciones iniciales del análisis 10 % A: 90 % B, el tiempo total de la corrida es de 7 min. Al mismo tiempo se configuró el detector PDA para la recopilación de datos como se ha descrito anteriormente.

Eficiencia del método desarrollado

Se realizan los cálculos y mediciones necesarios para obtener la precisión intermedia (repetibilidad, reproducibilidad), porcentaje de recuperación, sesgo, intervalo lineal y de trabajo, LoD y LoQ (CENAM, 2005; AOAC, 2016).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Análisis cromatográfico

Con el análisis cromatográfico desarrollado se logró separar el acetato de retinol y el α-tocoferol de una matriz compleja como lo es el suero de aves de corral (Fig. 1). A través del análisis espectral se confirmó la pureza e identidad de los picos, corroborado a través de la comparación con los estándares de ambas vitaminas y los tiempos de retención obtenidos en la validación del método cromatográfico.

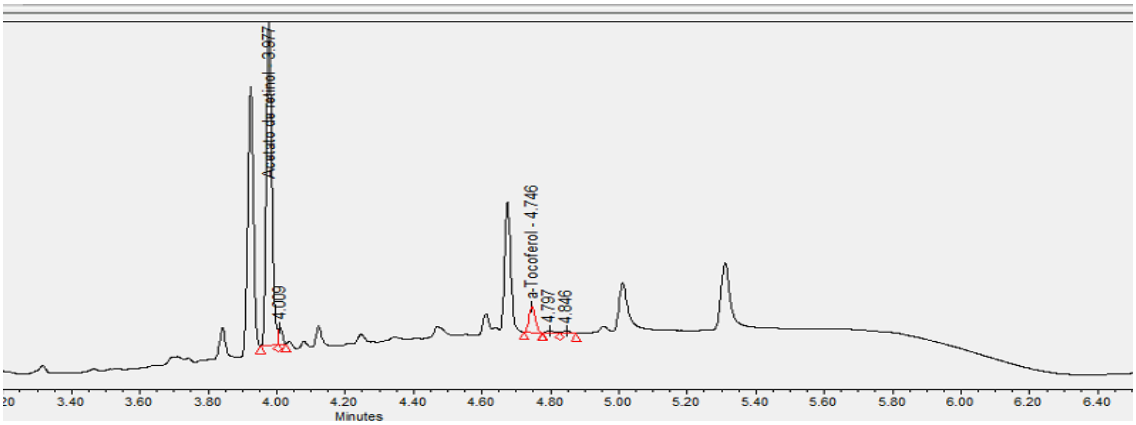


Fig. 1. Cromatograma a 294 nm. Separación cromatográfica del acetato de retinol (3.98 min) y α-tocoferol (4.75 min) de las interferencias de matriz.

Precisión intermedia (Ryr) y recuperación

Los resultados para las 12 réplicas de cada día se muestran en la tabla 1 correspondientes a la mezcla de sueros fortificada, además, de los porcentajes de recuperación, la concentración teórica esperada, la desviación estándar relativa en términos de repetibilidad y reproducibilidad. El índice de repetibilidad del método obtenida fue de 6.46 y 5.67 % para cada día de prueba; de ahí se obtiene, por tanto, el índice de reproducibilidad entre ambos días dando por resultado 7.15 %. El porcentaje de recuperación promedio calculado fue de 93.8 %, siendo el valor mínimo obtenido 85.2 % y máximo 108.2 %. De acuerdo con los parámetros establecidos por la AOAC, 2016; y según los niveles de concentración esperada (10 ppm), se estiman un máximo de índice de repetibilidad y reproducibilidad de 7.3 y 11 % respectivamente. Dentro del mismo documento se establece el rango para el porcentaje de recuperación comprendido entre el 80-110 %. Por lo tanto, y de acuerdo con lo documentado, el método cumple con los requerimientos relativos a la precisión intermedia y recobro.

Tabla 1. Estimación de la precisión intermedia (Ryr) y % de recuperación.

Día 1					Día 2				
Réplica	Resultado [ppm α-Toc]	Teórico esperado [ppm α-Toc]	% de recuperación	Repetibilidad (%RSD)	Réplica	Resultado [ppm α-Toc]	Teórico esperado [ppm α-Toc]	% de recuperación	Repetibilidad (%RSD)
1	9.81	10.18	96.4	6.46	1	10.67	10.18	104.9	5.67
2	10.2		100.2		2	10.32		101.4	
3	8.75		86		3	11.01		108.2	
4	9.11		89.5		4	9.01		88.6	
5	10.23		100.5		5	10.95		107.6	
6	8.67		85.2		6	9.67		95	
7	9.31		91.5		7	10.34		101.6	
8	9.62		94.5		8	10.8		106.1	
9	10.16		99.9		9	9.87		97	
10	10.4		102.2		10	10.12		99.5	
11	9.43		92.7		11	10.71		105.3	
12	8.88		87.3		12	10.45		102.7	
Reproducibilidad (%RSD) =7.15									

Linealidad, rango de trabajo, límite de detección y límite de cuantificación

Para determinar los límites de detección y cuantificación se siguió lo establecido en la guía traducida de EURACHEM por el CENAM, 2005, inyectando blancos fortificados a la mínima concentración observable por el instrumento y 10 curvas de calibración. Se calculó la desviación estándar de las mediciones y se empleó el factor de expansión k de 3SD y 10SD para el LoD y LoQ respectivamente. Por lo tanto, los límites de detección y cuantificación del método desarrollado están comprendidos por 0.52 ppm y 1.1ppm respectivamente.

La linealidad del instrumento y el rango de trabajo del método se obtuvieron siguiendo las especificaciones de la misma guía traducida por el CENAM, construyendo para el rango lineal una curva de 11 puntos comprendida desde 0.19 ppm hasta 194.32 ppm inyectando cada punto 10 veces, se graficó y se observó el rango en el cual la regresión es lineal (r^2 min 0.999), determinando que se mantiene lineal desde las 0.8 ppm hasta el punto máximo 194.32ppm. El rango de trabajo se obtuvo sometiendo los 6 punto de la curva de calibración al proceso de saponificación y graficando las respuestas obtenidas por el sistema cromatográfico, manteniéndose la linealidad con min r^2=0.999 desde las 1.5 ppm hasta las 49 ppm (Figuras 2 y 3).

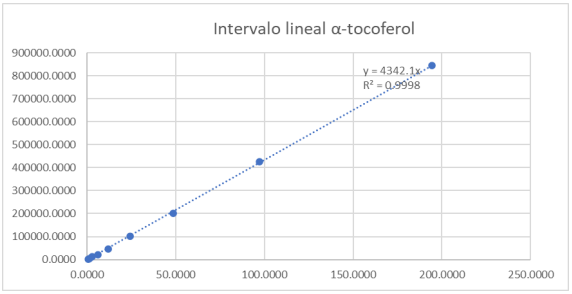


Fig. 2. Intervalo lineal del instrumento.

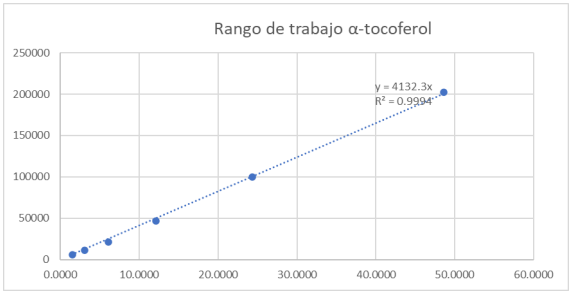


Fig. 3. Intervalo de trabajo del método de análisis.

CONCLUSIONES

El desarrollo de métodos por cromatografía para garantizar un buen resultado conlleva trabajar una validación lo más robusta posible, en este ensayo se desarrolló y validó parcialmente un método en el cual se evaluó no sólo el análisis cromatográfico, sino además el método de extracción y preparación de la muestra previo al análisis instrumental. El análisis de α-tocoferol descrito en este documento al demostrar que es preciso, repetible y reproducible, permite recobros y límites de detección adecuados, fue usado con eficacia para mediante análisis bioquímicos, medir la efectividad de un producto formulado a base de fitobióticos orientado a disminuir los efectos en hígado causados por el estrés oxidativo en las aves de corral puestas a prueba.

REFERENCIAS

1. Baradaran, A., Samadi, F., Ramezanpour, S. S., & Yousefdoust, S. (2019). Hepatoprotective effects of silymarin on CCl4-induced hepatic damage in broiler chickens model. *Toxicology Reports*, *6*, 788–794. https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2019.07.011.
2. Bell, E. F., John, M., Hughes, R., & Pham, T. (2013). Ultra-Performance liquid chromatographic determination of tocopherols and retinol in human plasma. *Journal of Chromatographic Science*, *52*(9), 1065–1070. https://doi.org/10.1093/chromsci/bmt161.
3. Bell, J. F., McEvoy, J. W., Tocher, D. R., & Sargent, J. R. (2000). Depletion of α-Tocopherol and Astaxanthin in Atlantic Salmon (Salmo salar) Affects Autoxidative Defense and Fatty Acid Metabolism. *Journal of Nutrition*, *130*(7), 1800–1808. https://doi.org/10.1093/jn/130.7.1800.
4. Celi, P. (2010). The role of oxidative stress in small ruminants' health and production. *Revista Brasileira De Zootecnia*, *39*(suppl spe), 348–363. https://doi.org/10.1590/s1516-35982010001300038
5. Guidelines for Standard Method Performance Requirements, AOAC Official Methods of Analysis, 2016, Appendix F, p.3, https://www.aoac.org/wp-content/uploads/2019/08/app_f.pdf.
6. Guía de Laboratorio para la Validación de Métodos y Temas Relacionados, CENAM Centro Nacional de Metrología, Segunda Edición, noviembre 2005.
7. Hatam, L. J., & Kayden, H. J. (1979). A high-performance liquid chromatographic method for the determination of tocopherol in plasma and cellular elements of the blood. *Journal of lipid research*, *20*(5), 639–645.
8. Kakhki, R. K., Bakhshalinejad, R., & Shafiee, M. (2016). Effect of dietary zinc and α-tocopheryl acetate on broiler performance, immune responses, antioxidant enzyme activities, minerals and vitamin concentration in blood and tissues of broilers. *Animal Feed Science and Technology*, *221*, 12–26. https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2016.08.016.
9. Leyva-Jimenez, H., & García, M. E. O. (2019). ¿cómo asegurar la efectividad de los fitobióticos en las aves? *Researchgate*. HTTPS://WWW.RESEARCHGATE.NET/PUBLICATION/337033825_como_asegurar_la_efectividad_de_los_fitobioticos_en_las_aves#READ.
10. Lillehoj, H. S., Kim, D., Bravo, D., & Lee, S. K. (2011). Effects of dietary plant-derived phytonutrients on the genome-wide profiles and coccidiosis resistance in the broiler chickens. *BMC Proceedings*, *5*(S4). https://doi.org/10.1186/1753-6561-5-s4-s34.
11. Voljč, M., Frankič, T., Levart, A., Nemec, M., & Salobir, J. (2011). Evaluation of different vitamin E recommendations and bioactivity of α-tocopherol isomers in broiler nutrition by measuring oxidative stress in vivo and the oxidative stability of meat. *Poultry Science*, *90*(7), 1478–1488. https://doi.org/10.3382/ps.2010-01223.

SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO, A.C.
"La química nos une"

UASLP
Universidad Autónoma de San Luis Potosí

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

CONAHCYT
CONSEJO NACIONAL DE HUMANIDADES CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS

Congreso Internacional de la
Sociedad Química de México 2023
Del 2 al 6 de octubre del 2023
"La Química: de México para el Mundo"

QBIN
Química
Bioinorgánica

CENTENARIO DE LA AUTONOMÍA 2023

www.sqm.org.mx | congresos@sqm.org.mx

"La química nos une"

145 ANIVERSARIO
FACULTAD DE
CIENCIAS QUÍMICAS

CISQM-QBIN-CP01

Síntesis de compuestos de organoestaño (IV) derivados de aminoácidos: Contribución al diseño de péptidos conjugados con potencial actividad anticancerígena

A-Verónica Rodríguez Mayor[1], Mónica Farfán Paredes[1], María Eugenia Ochoa[1], Norberto Farfán[2], Rosa Santillan[1]
[1]Centro de Investigación y de Estudios Avanzados - CINVESTAV, Zacatenco, México.
[2]Universidad Nacional Autónoma de México - UNAM, CU, México.
andreavero.rodriguez@cinvestav.mx

RESUMEN

Se sintetizaron y caracterizaron compuestos de organoestaño (IV) derivados de L-aminoácidos (L-Lisina, L-Ornitina, L- Ácido Glutámico y L-Ácido Aspártico) obtenidos con buenos rendimientos mediante la metodología one-pot. Las estructuras fueron elucidadas por FTIR, HRMS y RMN (^{1}H, ^{13}C y ^{119}Sn). Los compuestos (**1**), (**2**), (**3**), (**5**) y (**6a**) cristalizaron en solución de acetato de etilo/hexano y se observa que el átomo de estaño esta pentacoordinado por un ligando tridentado ONO que forma dos anillos de 5 y 6 miembros, y dos cadenas hidrocarbonadas. La coordinación del átomo de estaño presenta una geometría de bipirámide trigonal distorsionada. Estos compuestos serán unidos a secuencias peptídicas con propiedades anticancerígenas para evaluar su actividad citotóxica frente a líneas celulares tumorales y normales.

INTRODUCCIÓN

Según la organización panamericana de la salud, el cáncer es una de las principales causas de mortalidad en América, en el 2020 produjo 1,4 millones de muertes por esta enfermedad y 4 millones de nuevos casos y se proyecta que aumentará hasta los 6 millones en 2040.[1]. El cáncer es una de las problemáticas más importantes de salud pública a nivel mundial debido a su alta carga epidemiológica y a su alto costo de tratamientos, particularmente en países emergentes.[2]
Los tratamientos disponibles en la actualidad consisten en quimioterapia, terapia hormonal, radioterapia, inmunoterapia y cirugía.[3,4] Sin embargo, debido al alto costo, baja disponibilidad de los tratamientos y efectos adversos drásticos, persiste la necesidad de encontrar nuevas alternativas terapéuticas más específicas, selectivas y con un perfil de efectos adversos más favorable.[5] Como alternativas terapéuticas se han estudiado diferentes moléculas, dentro de las que destacan moléculas peptídicas y organometálicas.
Actualmente en el mercado se encuentran aprobados alrededor de 60 péptidos con diversas indicaciones terapéuticas y cerca de 400 péptidos se encuentran en fases de estudios clínicos[6]. Los péptidos son candidatos promisorios para el tratamiento del cáncer, ya que son moléculas con baja toxicidad, alta especificidad y costos de producción bajos.[7]
Por otro lado, los derivados del organoestaño (IV) han mostrado actividad citotóxica frente a varias líneas de cáncer[8] y pueden ser una alternativa a sus homólogos de platino debido a que los organometálicos de cis platino presentan menor toxicidad, mejor excreción del cuerpo, menores efectos no deseados y entre sus características principales esta la capacidad de inducir apoptosis.[9]
En la literatura se encuentran descritos diversos compuestos organometálicos de estaño derivados de bases de Schiff con aplicación como agentes terapéuticos.[10] Las bases de Schiff derivadas de aminoácidos actúan como ligantes monofuncionales bidentados, de esta manera, el nitrógeno de la base de Schiff y el carboxilato se coordinan al átomo de Sn. Reportes del 2017 muestran que los complejos de estaño tienen mayor actividad antibacteriana que los ligantes de bases de Schiff libres.[11]
Las bases de Schiff y sus complejos metálicos tienen la capacidad de enlazar oxígeno a sistemas redox que ejercen su capacidad para oxidar ADN. La actividad de los complejos de estaño está dada por la coordinación del ion metálico con las bases de Schiff, lo que reduce la polaridad del metal. Por lo tanto, el carácter lipofílico del complejo de estaño incrementa, lo que facilita su penetración a

través de la pared lipídica. Adicionalmente, estos complejos metálicos tienen la capacidad de enlazar oxígeno a sistemas redox y por lo tanto tienen la capacidad de oxidar ADN.[12]
De esta manera, se propone desarrollar moléculas organometálicas que potencien la actividad de péptidos anticancerígenos y de esta forma explorar nuevas estrategias en el diseño y desarrollo de fármacos que pueden llegar a ser promisorios para la prevención y el tratamiento del cáncer.

MATERIALES Y MÉTODOS

Los compuestos derivados de los aminoácidos L-Lisina (**1-2**), L-Ornitina (**3-4**), L- Ácido Glutámico (**5-6**) y L-Ácido Aspártico (**7-8**) (Fig. 1) se prepararon con la metodología one-pot por reacción de salicilaldehido y el L-aminoácido correspondiente con óxido de dibutil o difenil estaño.

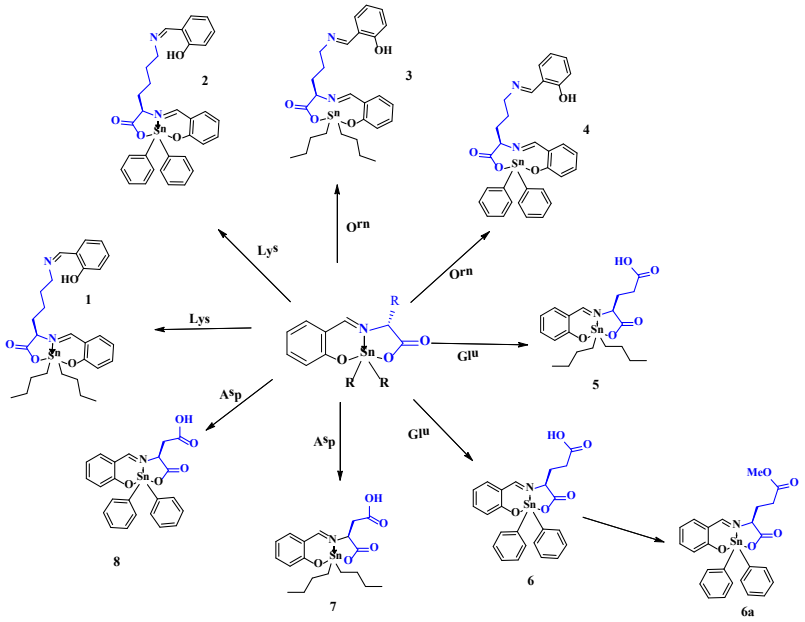


Fig. 1. Compuestos de dibutil y difenil estaño (IV) sintetizados derivados de L-aminoácidos.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La formación de los productos se confirmó por RMN de ^{1}H el cual muestra el protón imínico en 8.3-8.5 ppm y el espectro de estaño que muestra señales en -196.96 ppm característico de átomos de estaño pentacoordinados con butilo y en -338.54 ppm característico de átomos de estaño pentacoordinados con fenilo. Adicionalmente, el análisis de masas confirmó la presencia de los compuestos observándose los iones en 587.2 y 627.1 (derivados de lisina), 573.2 y 613.2 (derivados de ornitina), 484.1, 523.9 y 536.1 (derivados de ácido glutámico) y 470.0 y 510.0 (derivados de ácido aspártico) que corresponden al ión $M+H^{+}$ de cada molécula.

Teniendo en cuenta la diferencia de reactividad de los grupos α-amino y ε-amino (en la lisina y la ornitina) y la labilidad de las iminas, se adicionó gota a gota el aminoácido en cantidad equimolar para favorecer la formación del complejo de organoestaño derivado de Lisina/Ornitina con el grupo ε-amino libre (ver Fig. 2), sin embargo, el producto obtenido fue (**1**), (**2**), (**3**) y (**4**), compuestos con un átomo de estaño pentacoordinado donde el grupo ε-amino forma una segunda base de Schiff, lo que bloquea el grupo reactivo que permitiría la conjugación con las moléculas peptídicas.

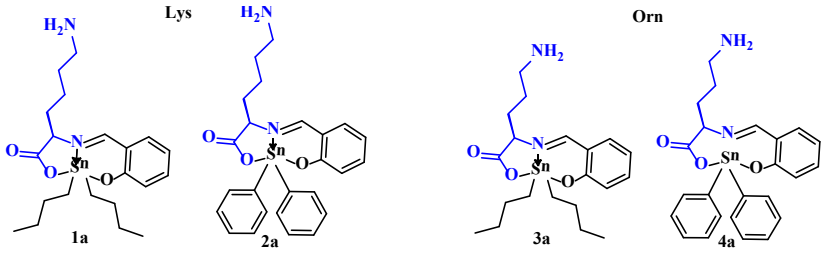
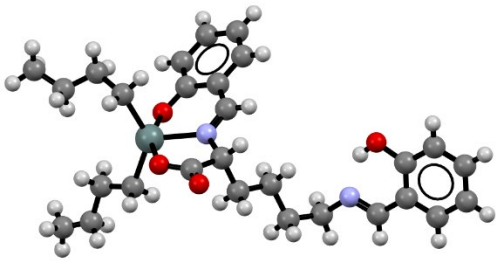


Fig. 2. Complejos de organoestaño derivado de Lisina/Ornitina con el grupo ε-amino libre para la conjugación con las moléculas peptídicas.

El compuesto (**1**) cristalizó en solución de acetato de etilo/hexano en un sistema cristalino monoclínico con grupo espacial C2/c y Z=8. El análisis de difracción de Rayos X muestra que el átomo de estaño esta pentacoordinado, en una geometría de bipirámide trigonal distorsionada, por un ligando tridentado ONO que forma dos anillos de 5 y 6 miembros. En este compuesto los átomos de O del ligando ocupan los sitios apicales, mientras que el N de la imina y los dos átomos de C de butilo se encuentran en las posiciones ecuatoriales formando parte de la base trigonal. El nitrógeno coordina al átomo de estaño con longitud de 2.145(4) Å, la distancia de enlace N-C de la base de Schiff (1.270Å) nos sugiere que está compuesta por un doble enlace. Los resultados también muestran que los ángulos de enlace O-Sn-O, que definen el plano axial de la molécula, son de 157.31 grados lo que nos sugiere una distorsión de la bipirámide trigonal y para los Bu-Sn-Bu son de 134.5 grados (Fig. 3, tabla). La disposición de los átomos, su coordinación y geometría están conforme a los reportados en la literatura para complejos de organoestaño IV derivados de aminoácidos y salicilaldehído.[13–16]



Longitud de enlace		Ángulos de enlace	
Átomos	Å	Átomos	Ángulo
Sn1 N5	2.145(4)	N5 Sn1 O3	74.80(15)
Sn1 O3	2.169(4)	O5 Sn1 N5	82.61(14)
Sn1 O5	2.097(4)	O5 Sn1 O3	157.31(14)
Sn1 C17	2.128(8)	O5 Sn1 C17	96.9(3)
Sn1 C19	2.113(7)	O5 Sn1 C19	94.9(2)
N5 C22	1.270(6)	C17 Sn1 N5	109.6(3)
N5 C1	1.488(6)	C17 Sn1 O3	92.7(3)
O2 C24	1.336(7)	C19 Sn1 N5	115.4(3)
O3 C23	1.295(7)	C19 Sn1 O3	92.9(2)
O4 C23	1.200(7)	C19 Sn1 C17	134.5(3)
O5 C16	1.312(6)	C22 N5 Sn1	125.2(3)
C3 N6	1.482(9)	C1 N5 Sn1	115.9(3)
N6 C5	1.258(8)		

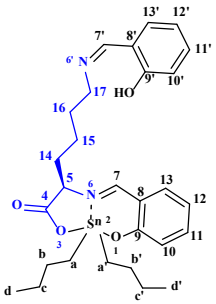
Fig. 3. Estructura de rayos X y tabla de longitudes y ángulos de enlace en átomos selectos del compuesto (**1**).

EXPERIMENTAL

Metodología general

A una solución de amino acido (1 eq.) en metanol, se adicionó salicilaldehido (1eq. para L-Ácido Aspártico y L- Ácido Glutámico y 2 eq. para L-Lisina y L-Ornitina). La mezcla de reacción se agitó en baño de ultrasonido por 10 min a 40ºC seguido por la adición de un equivalente de óxido de difenilestaño/dibutilestaño (IV) agitando en baño de ultrasonido por 30 minutos a 40ºC. Posteriormente, la mezcla se calentó a reflujo por dos horas usando una trampa Dean-Stark para remover el agua formada durante la reacción. Pasado el tiempo de reacción, la solución se evaporó hasta sequedad y el producto se redisolvió en CH_2Cl_2 y se filtró. La solución obtenida se evaporó hasta sequedad y se cristalizó con Acetato de etilo/hexano obteniendo un sólido amarillo.

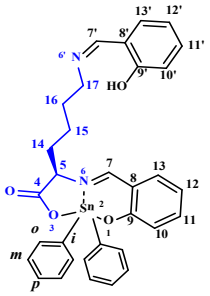
L-LysBuSn (**1**). L-Lisina (200 mg, 1.37 mmol), salicilaldehido (330 mg, 2.70 mmol), óxido de di-n-butilestaño (IV) (340 mg, 1.37 mmol). Producto obtenido como un sólido amarillo con 50 % de rendimiento (400 mg), m.p: 119-120 ºC.



^{1}H NMR [400 MHz, $CDCl_3$, δ, ppm]: 8.34 (s, 1H, H-7'), 8.28 (s, 1H, H-7), 7.44 (ddd, J = 8.5, 7.7, 1.7 Hz 1H, H-11), 7.31 (ddd, J = 8.3, 7.4, 1.7 Hz, 1H, H-11'), 7.23 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H, H-13'), 7.18 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H, H-13), 6.95 (br d, J = 8.3 Hz, 1H, H-10'), 6.88 (td, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H, H-12'), 6.81 (br d, J = 8.5 Hz, 1H, H-10), 6.74 (td, J= 7.7, 1.0 Hz, 1H, H-12), 4.06 (t, J = 6.2 Hz, 1H, H-5), 3.62 (m, 2H, H-17), 1.78 (m, 2H, H-16), 1.75-1.25 (m, H-7, H15, Ha,a´, Hb,b´, Hc,c´), 0.95 (t, J = 7.3 Hz, H-d) y 0.83 (t, J = 7.3 Hz, H-d').

^{119}Sn NMR [187 MHz, $CDCl_3$, δ, ppm]: -197.0

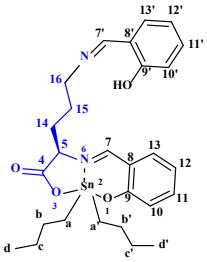
L-LysPhSn (**2**). L-Lisina (200 mg, 1.37 mmol), salicilaldehido (330 mg, 2.70 mmol), oxido de difenilestaño (IV) (375 mg, 1.37 mmol). Producto obtenido como un sólido amarillo con 44% de rendimiento (400 mg), m.p: 177-178 ºC.



^{1}H NMR [270 MHz, $CDCl_3$, δ, ppm]: 8.28 (s, 1H, H-7'), 8.14 (s, 1H, H-7), 7.98-7.94 y 7.82-7.78 (m, 2H each, H-o y H-o´), 7.54 (ddd, J = 8.7, 7.1, 1.1 Hz, 1H, H-11), 7.46-7.42 (m, 3H, H-m, H-p) y 7.37-7.34 (m, 3H, H-m´, H-p´), 7.27 (ddd, J = 8.6, 7.0, 1.70 Hz, 1H, H-11'),7.20-7.17 (m, 2H, H-13, H-13'), 7.12 (dd, J = 8.6, 0.9 Hz, 1H, H-10), 6.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H-10'),6.84 (ddd, J= 7.5, 1.1, 1H, H-12')*, 6.77 (ddd, J= 8.0, 7.1, 1.1, 1H, H-12)*, 4.15 (t, J = 5.8 Hz, 1H, H-5), 3.27 (ddt, J = 25.1, 12.5, 6.3 Hz, 2H, H-17), 1.99-1.84 (m, H-2, H-14), 1.65 (br s, 1H, OH), 1.60-1.49 (m, H-2, H-16), 1.36-1.25 (m, H-2, H-15).

^{119}Sn (186.5 MHz, $CDCl_3$, δ, ppm]: -338.6

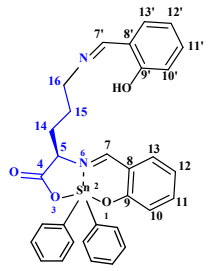
L-OrnBuSn (**3**). L-Ornitina (200 mg, 1.51 mmol), salicilaldehido (370 mg, 3.03 mmol) y oxido de di-n-butilestaño (IV) (376 mg, 1.51 mmol). Producto obtenido como un sólido amarillo con 52% de rendimiento (450 mg). m.p: 64-65ºC.



^{1}H NMR [500 MHz, $CDCl_3$, δ, ppm]: 13.28 (brs, 1H, OH), 8.33 (s, 1H, H-7'), 8.28 (s, 1H, H-7), 7.42 (t, J = 7.8 Hz 1H, H-11), 7.29 (t, J = 8.3 Hz, 1H, H-11'), 7.23 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-13'), 7.16 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H, H-13), 6.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-10'), 6.86 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H-12'), 6.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H; H-10), 6.71 (t, J = 7.8 Hz, 1H; H-12), 4.08 (t, J = 6.5 Hz, 1H; H-5), 3.71-3.66 (m, 1H, H-16), 3.66-3.59 (m, 1H, H-16´), 2.15-2.20 (m, 1H, H-14), 2.10-1.91 (m, 1H, H-14´), 1.90-1.81 (m, 2H, H-15), 1.76-1.22 (m, 6H, H-a, a´,b,b´,c,c´), 0.89 (t, J = 7.3 Hz, H-d) y 0.80 (t, J = 7.3 Hz, H-d').

^{119}Sn NMR [187 MHz, $CDCl_3$, δ, ppm]: -196.86

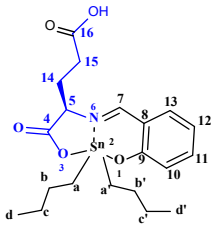
L-OrnPhSn (**4**). L-Ornitina (200 mg, 1.51 mmol), salicilaldehido (370 mg, 3.03 mmol) y oxido de difenilestaño (IV) (437 mg, 1.51 mmol). Producto obtenido como un sólido amarillo con 69% de rendimiento (640 mg), m.p: 128-129 ºC.



^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, δ, ppm]: 8.32 (s, 1H, H-7'), 8.14 (s, 1H, H-7), 7.94 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 2H; H-o), 7.82-7.80 (m, 1H, H-o´), 7.55 (ddd, J = 8.8, 7.0, 1.8 Hz, 1H, H-11), 7.47-7.45 (m, 3H, H-ma, H-p), 7.40-7.36 (m, 3H, H-m´, H-p´), 7.32 (dt, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H, H-13),7.28 (dt, J = 7.1, 1.4 Hz, 1H, H-11'), 7.19 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H, H-10), 7.15 (dt, J = 8.9, 1.7 Hz, 1H, H-13'), 6.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-10'), 6.85 (td, J= 7.5, 1.0, 1H, H-12'*), 6.79 (dt, J= 7.5, 1.0, 1H, H-12*), 4.19 (t, J = 5.9 Hz, 1H, H-5), 3.49-3.37 (m, 2H, H-16), 1.99-1.94 (m, H-2, H-14), 1.68-1.60 (m, H-2, H-15).

^{119}Sn NMR [187 MHz, $CDCl_3$, δ, ppm]: -338.54

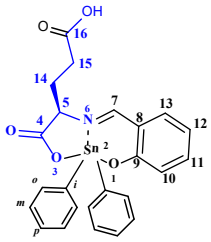
L-GluBuSn (**5**). L- ácido glutámico (100 mg, 0.68 mmol), salicilaldehido (83 mg, 0.68 mmol) y oxio de di-n-butilestaaño (IV) (170 mg, 0.68 mmol). Producto obtenido como un sólido amarillo con 82% de rendimiento (270 mg), m.p: 55-56 ºC



^{1}H NMR [500 MHz, $CDCl_3$, δ, ppm]: 8.40 (s, 1H, H-7), 7.41 (ddd, J = 8.7, 7.0, 1.8 Hz 1H, H-11), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-13), 6.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H-10), 6.72 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-12), 4.13 (t, J = 6.7 Hz, 1H, H-5), 2.76-2.68 (m, 1H, H-

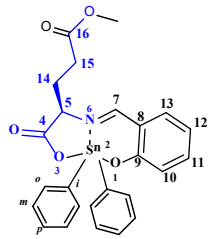
15), 2.60-2.51(m, 1H, H-15´), 2.34-2.24 (m, 1H, H-14), 2.18-2.09 (m, 1H, H-14´), 1.78- 1.22 (m, 6H, Ha,a´b,b´c,c´), 0.88 (t, J = 7.3 Hz, H-d) y 0.79 (t, J = 7.2 Hz, H-d').
^{119}Sn NMR [187 MHz, $CDCl_3$, δ, ppm]: -197.12.

L-GluPhSn (**6**). L- Ácido glutámico (200 mg, 1.36 mmol), salicilaldehido (166 mg, 1.36 mmol) y óxido de difenilestaño (IV) (390 mg, 1.36 mmol). Producto obtenido como un sólido amarillo con 77% de rendimiento (540 mg), m.p: descompone a 280-281 ºC.



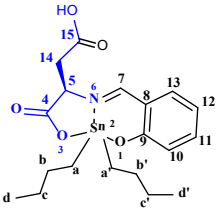
^{1}H NMR [400 MHz, $CDCl_3$, δ, ppm]: 8.45 (s, 1H; H-7), 7.97 (dd, J = 6.4, 3.1 Hz, 2H, H-o), 7.81-7.79 (m, 2H, H-o´), 7.55 (ddd, J = 8.8, 7.1, 1.8 Hz, 1H, H-11), 7.48-7.46 (m, 3H, H-m, H-p), 7.38-7.36 (m, 3H, H-m´, H-p´),7.23 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H, H-13), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H-10), 6.81 (dt, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H, H-12), 4.25 (t, J = 6.9 Hz, 1H, H-5), 2.62 (ddd, J = 17.0, 7.9, 6.4 Hz, 1H, H-15), 2.34 (dt, J = 16.9, 6.5 Hz, 1H, H-15´), 2.12 (ddq, *J* = 35.0, 14.2, 7.8, 6.4 Hz, 2H, H-14), 2.12 (ddq, *J* = 35.0, 14.2, 7.8, 6.4 Hz, 2H, H-14´).
^{119}Sn NMR [187 MHz, $CDCl_3$, δ, ppm]: -339.44

L-GluPhSnMe (**6a**). Solido Amarillo obtenido con 75 % de rendimiento por reflujo de (**6**) en metanol (540 mg), m.p:174-175 ºC.



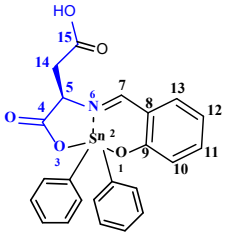
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, δ, ppm]: 8.49 (s, 1H, H-7), 8.04-7.97 (m, 2H, H-o), 7.87-7.80 (m, 2H, H-o´), 7.59 (ddd, J = 8.7, 7.1, 1.8 Hz, 1H, H-11), 7.50 (dt, J = 4.3, 1.9 Hz, 4H, H-m, H-p), 7.40 (dd, J = 4.8, 1.9 Hz, 3H, H-m´, H-p´),7.26 (dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H; H-13), 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H; H-10), 6.85 (t, J = 7.9 Hz, 1H; H-12), 4.28 (dd, J = 7.6, 6.0 Hz, 1H; H-5), 3.61 (s, 3H, Me), 2.66 (ddd, J = 17.1, 8.1, 6.3 Hz, 1H; H-15a),), 2.37 (dt, J = 17.0, 6.5 Hz, 1H; H-15b), 2.24-2.05 (m, 2H, H-14).
^{119}Sn NMR (187 MHz, $CDCl_3$, δ, ppm]: -340.33

L-AspBu (**7**). L-Acido aspártico (100 mg, 0.75 mmol), salicilaldehido (91 mg, 0.75 mmol) y óxido de di-n-butilestaño (IV) (187 mg, 0.75 mmol). Producto obtenido como un sólido amarillo con 57 % de rendimiento (220 mg), m.p: 69-70 ºC.



^{1}H NMR [500 MHz, $CDCl_3$, δ, ppm]: 8.51 (s, 1H, H-7), 7.40 (ddd, J = 8.7, 7.2, 1.7 Hz 1H, H-11), 7.12 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H, H-13), 6.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-10), 6.71 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-12), 4.43 (dd, J = 8.8, 3.3 Hz, 1H, H-5), 3.22 (dd, J = 17.8, 3.1Hz 2H, H-14a), 2.94 (dd, J = 17.7, 8.9 Hz, H14b), 1.78-1.20(m, 6H, Ha,a´, b,b´, c,c´) 0.93 (t, J = 7.3 Hz, H-d) y 0.80 (t, J = 7.3 Hz, H-d').
^{119}Sn NMR [187 MHz, $CDCl_3$, δ, ppm]: -195.22

L-AspPhSn (**8**). L-Ácido aspártico (200 mg, 1.5 mmol), salicilaldehido (180 mg, 1.5 mmol) y óxido de difenilestaño (IV) (430 mg, 1.5 mmol). Producto obtenido como un sólido amarillo con 58 % de rendimiento (440 mg), m.p: descompone a 246-247 ºC.



^{1}H NMR **[400 MHz, , $CDCl_3$, δ, ppm]:** 8.45 (s, 1H; H-7), 7.97 (dd, J = 6.4, 3.1 Hz; 2H, H-oa), 7.81-7.79 (m, 2H; H-ob), 7.55 (ddd, J = 8.8, 7.1, 1.8 Hz, 1H; H-11), 7.48-7.46 (m, 3H; H-ma, H-pa), 7.38-7.36 (m, 3H; H-mb, H-pb),7.23 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H; H-13), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H; H-10), 6.81 (dt, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H; H-12), 4.25 (t, J = 6.9 Hz, 1H; H-5), 2.62 (ddd, J = 17.0, 7.9, 6.4 Hz, 1H; H-15a),), 2.34 (dt, J = 16.9, 6.5 Hz, 1H; H-14), 2.12 (ddq, *J* = 35.0, 14.2, 7.8, 6.4 Hz, 2H).
^{119}Sn NMR [187 MHz, , $CDCl_3$, δ, ppm]: -340.35

CONCLUSIONES

Se sintetizaron y caracterizaron nuevos compuestos de estaño (IV) derivados de L-Lisina (1-2), L-Ornitina (3-4), L- Ácido Glutámico (5-6) y L-Ácido Aspártico (7-8). Los complejos de organoestaño se sintetizaron por el método one-pot obteniendo buenos rendimientos. La señal de RMN ^{119}Sn indica que todos los compuestos tienen el átomo de estaño pentacoordinado y la estructura molecular del compuesto (**1**) fue confirmada por difracción de rayos X en donde hay solo un átomo de estaño

pentacoordinado que presenta una geometría bipirámide trigonal distorsionada y el grupo ε-amino forma una segunda base de Schiff en la estructura.

Los compuestos (**1**), (**2**), (**3**) y (**4**) tienen el grupo ε-amino bloqueado, lo cual impide que sean usados como precursores para la conjugación con péptidos. Es importante buscar estrategias que nos permitan la formación selectiva de la base de Schiff en la posición α-amino. Los compuesto (**5**), (**6**), (**6a**), (**7**) y (**8**) pueden ser conjugados al extremo N-terminal del péptido, mediante una reacción de adición al carbonilo que nos permite la unión de los dos fragmentos (organoestaño-péptido) por un enlace amida.

REFERENCIAS

1. Organización Panamericana de la Salud, "Cáncer - OPS/OMS. Hojas informativas," can be found under https://www.paho.org/es/temas/cancer, n.d.
2. C. E. DeSantis, J. Ma, A. Goding Sauer, L. A. Newman, A. Jemal, CA Cancer J Clin 2017, 67, 439–448.
3. B. H. L. Howes, D. I. Watson, C. Xu, B. Fosh, M. Canepa, N. R. Dean, Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery 2016, 69, 1184–1191.
4. Centros para el control y la prevención de enfermedades, "¿Cómo se trata el cáncer de mama?," 2022.
5. J. Ferreiro, J. L. García, R. Barceló, I. Rubio, Gaceta Médica de Bilbao 2003, 100, 69–74.
6. J. L. Lau, M. K. Dunn, Bioorg Med Chem 2018, 26, 2700–2707.
7. K. Fosgerau, T. Hoffmann, Drug Discov Today 2015, 20, 122–128.
8. C. N. Banti, S. K. Hadjikakou, T. Sismanoglu, N. Hadjiliadis, J Inorg Biochem 2019, 194, 114–152.
9. S. Ali, S. Shahzadi, Imtiaz-ud-Din, Iran J Sci Technol Trans A Sci 2018, 42, 505–524.
10. F. Shaheen, M. Sirajuddin, S. Ali, Zia-ur-Rehman, P. J. Dyson, N. A. Shah, M. N. Tahir, J Organomet Chem 2018, 856, 13–22.
11. S. Bhanuka, H. L. Singh, Rasayan Journal of Chemistry 2017, 10, 673–681.
12. M. Salihović, M. Pazalja, I. Mahmutović-Dizdarević, A. Jerković-Mujkić, J. Suljagić, S. Špirtović-Halilović, A. Šapčanin, Rasayan Journal of Chemistry 2018, 11, 1074–1083.
13. H. I. Beltrán, L. S. Zamudio-Rivera, T. Mancilla, R. Santillan, N. Farfán, Chemistry - A European Journal 2003, 9, 2291–2306.
14. J. Ordóñez-hernández, R. Arcos-ramos, H. García-ortega, M. Romero-ávila, M. Flores-alamo, I. Gracia-, F. Sánchez-bartéz, R. Santillan, N. Farfán, J Mol Struct 2019, DOI 10.1016/j.molstruc.2018.11.107.
15. N. Kobakhidze, N. Farfán, M. Romero, J. M. Méndez-Stivalet, M. Gabriela Ballinas-López, H. García-Ortega, O. Domínguez, R. Santillan, F. Sánchez-Bartéz, I. Gracia-Mora, J Organomet Chem 2010, 695, 1189–1199.
16. J. A. Lara-Cerón, V. M. Jiménez-Pérez, A. A. Molina-Paredes, M. E. Ochoa, R. M. Sábio, A. C. Amaral, R. R. da Silva, S. J. L. Ribeiro, H. da S. Barud, B. M. Muñoz-Flores, Inorganica Chim Acta 2020, 505, DOI 10.1016/j.ica.2020.119490.

CISQM-QBIN-PO01

Amidoxima de zinc como enzima artificial

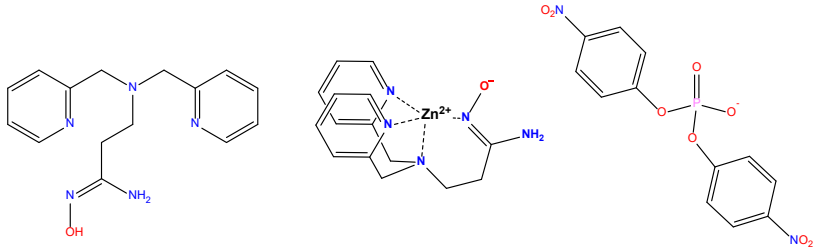
Alejandra Pilar López Pacheco, Paola Gómez-Tagle *
Facultad de Química, Departamento de Química Inorgánica y Nuclear,
Universidad Nacional Autónoma de México.
alejandra.pilar21@gmail.com; pao@quimica.unam.mx

RESUMEN

Los catalizadores más eficientes capaces de hidrolizar diésteres fosfato son metaloenzimas y complejos biomiméticos de cationes metálicos. Un enfoque para lograr catalizadores eficientes es utilizar α-nucleófilos que pueden coordinarse con el ion metálico disminuyendo así su pK_a. Las amidoximas son similares en estructura a las oximas, pero tienen un grupo amina adicional que les proporciona mayor basicidad. Exhiben reactividad esterolítica tanto en su forma neutral como aniónica pero no está reportada su capacidad para hidrolizar diésteres fosfato.
En este trabajo se estudió un nuevo ligante amidoxima (**1**) que forma un complejo de zinc muy estable (**2**) en disolución acuosa e hidroliza eficientemente el diéster fosfato modelo BNPP (bis-*p*-nitrofenil fosfato), en agua a 25 °C, con constantes de rapidez 6,000,000 veces más grande que la de hidrólisis alcalina al mismo pH. Se estudió la dependencia de concentración y del pH en una relación metal-ligante 1:1, se determinaron las constantes acidez y de estabilidad de (**1**) y (**2**) mediante espectrofotometría, potenciometría y RMN para establecer la especie activa en disolución y aquí se discute su reactividad.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, los complejos metal oximato han surgido como enzimas artificiales prometedoras, capaces de catalizar la ruptura de ésteres carboxílicos y fosfato, siendo especialmente interesante su capacidad para romper diésteres fosfato presentes en procesos celulares y ácidos nucleicos (Mikkola, 2018, p. 803). Estos complejos pueden controlar selectivamente la hidrólisis de diésteres fosfato mediante la modificación de su estructura y catión metálico, lo que los hace atractivos para aplicaciones biomédicas (Tirel, 2015, p. 7053). El grupo de investigación ha utilizado oximas como nucleófilos y ha encontrado que, al incorporar grupos oxima en ligantes polidentados, pueden obtener una reactividad esterolítica comparable o incluso mayor que las enzimas naturales en medios acuosos a temperatura ambiente (Gómez-Tagle, 2013, p. 7717). Sin embargo, hasta ahora, ninguno de los complejos estudiados ha logrado hidrolizar diésteres fosfato (Lugo-González, 2020, p. 2452), lo que representa un desafío y un área de investigación en curso. En este trabajo, el enfoque es estudiar la reactividad de la amidoxima (**1**), que se espera sea más básica que las oximas y, por lo tanto, más reactiva tanto libre como coordinada con cationes metálicos de transición como zinc (**2**), con el objetivo de mejorar las propiedades catalíticas de los complejos metal-oximato y explorar su aplicación en la hidrólisis de diésteres fosfato en específico el diéster modelo bis-*p*-nitrofenil fosfato, BNPP, (**3**).



1 **2** **3**

Fig. 1. Estructuras del ligante amidoxima utilizado y su complejo con zinc y estructura del sustrato empleado.

MATERIALES Y MÉTODOS

La síntesis de la amidoxima (**1**) se completó siguiendo el esquema de síntesis de la Fig. 2, el producto final se obtuvo como un sólido amarillo con un rendimiento de total de 25 % y se caracterizó mediante espectroscopia de RMN. RMN ^{1}H (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.47 (dd, J = 5.1, 2.0 Hz, 2H), 7.74 (td, J = 7.6, 1.9 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.23 (dd, J = 7.4, 4.7 Hz, 2H), 5.37 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.75 (s, 4H), 2.69 (t, 2H), 2.21 (t, 2H); RMN ^{13}C (600 MHz, DMSO-d_6) δ 160.29, 152.63, 149.64, 137.42, 123.59, 123.00, 60.22, 52.18, 29.64.

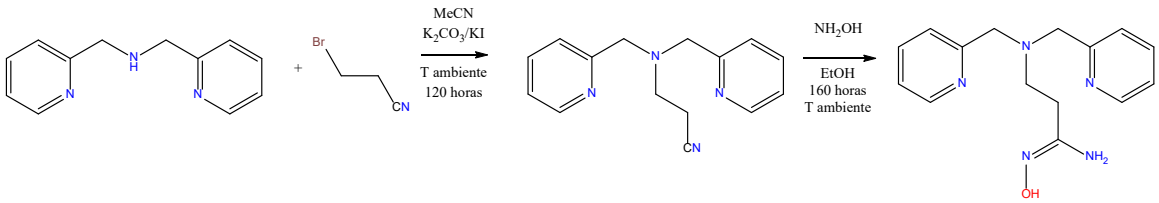


Fig. 2. Esquema de síntesis de la amidoxima (**1**).

Las constantes de acidez del ligante, así como las constantes de formación con zinc se determinaron mediante titulaciones potenciométricas, espectrofotométricas y por RMN en el intervalo de concentraciones de 1 a 10 mM del ligante y de zinc bajo N_2 y a fuerza iónica constante. La reactividad de la amidoxima libre y coordinada hacia el sustrato BNPP se midió en medios acuosos amortiguados por buffers biológicos no coordinantes dependiendo del pH requerido (MES, MOPS, CHES, CAPS) a 25 °C en función de la concentración y el pH. Los estudios cinéticos se monitorizaron mediante espectrofotometría UV-Vis por la formación del anión 4-nitrofenolato a 400 nm. Las constantes de velocidad de pseudo primer orden k_{obs} (s^{-1}) se obtuvieron ajustando los datos a una ecuación cinética integrada de primer orden o mediante las velocidades iniciales.

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

Los valores de pK_a de (**1**) y de su complejo con zinc (**2**) obtenidos mediante las titulaciones potenciométricas y espectrofotométricas se muestran en la tabla 1 así como el equilibrio correspondiente. A partir de los valores obtenidos vemos que hay una disminución del pK_a de la amidoxima por coordinación al zinc, disminuyendo el pK_a del ligante de 12.75 a valores de 8.34 y 8.95 para las especies $[ZnL]^+$ y [ZnLOH]; por estos valores de pK_a se esperaría fuera posible observar reactividad a valores de pH cercanos a la neutralidad.

Tabla 1. Valores de pK_a de (**1**) libre y coordinada a 25 °C y fuerza iónica 0.1 M.

Reacción	pK_a
$HL \rightarrow H + L$	12.75±0.08
$H_2L \rightarrow H + HL$	6.14 ± 0.03
$H_3L \rightarrow H + H_2L$	4.19 ± 0.05
$[ZnHL] \rightarrow [ZnL] + H$	8.34 ± 0.8
$[ZnL] \rightarrow [ZnLOH] + H$	8.95 ± 0.8

La titulación por RMN de ^{1}H se realizó mediante adiciones de cloruro de zinc al ligante en pH 8, y se obtuvo el espectro de resonancia en cada adición hasta 1.2 equivalentes (Fig. 3.) Observándose la aparición de las señales que corresponden a los protones del complejo y la desaparición de las señales de los protones del ligante libre, lo que nos indica que tenemos una constante de asociación metal-ligante grande.

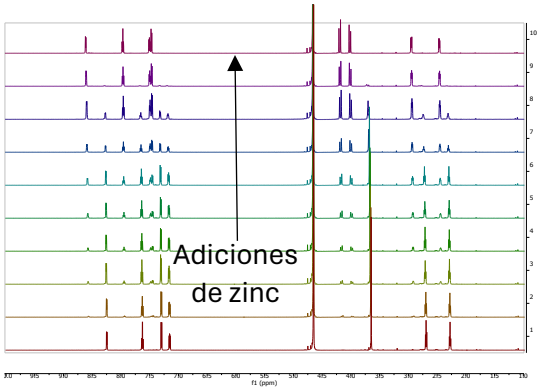
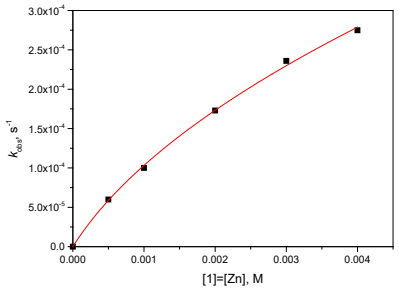


Fig. 3. Titulación por RMN ^{1}H de (**1**) 10 mM con zinc.

La reactividad hacia el sustrato BNNP se midió variando la concentración de amidoxima **1** y zinc en proporción 1:1 en diferentes valores de pH. Se obtuvieron las constantes observadas de rapidez de primer orden en función de la concentración, en la gráfica 1 se muestran las constantes obtenidas en pH 8.0. Podemos notar que se observa una relación no lineal, lo que puede representar una asociación del complejo con el sustrato, la cual se puede calcular con la ecuación 1 (Tirel, 2015, p. 7054).

$$k_{obs} = k_2 \frac{-K_d + \sqrt{K_d^2 + 8K_d[ZnL]_{tot}}}{4} \qquad (1)$$

En donde k_{obs} es la constante observada de primer orden, k_2 es la constante de velocidad de segundo orden, K_d es la constante de disociación y $[ZnL]_{tot}$ es la concentración de complejo, en nuestro caso podemos suponer que la concentración inicial es cercana a la concentración total ya que la constante de formación metal ligante es grande.



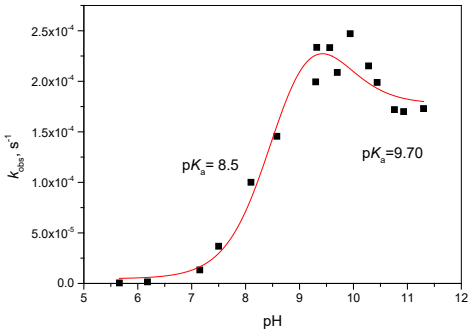
Gráfica 1. Constantes observadas de primer orden en función de la concentración de amidoxima (**1**) y zinc 1:1 para la hidrólisis de BNPP 0.05 mM pH 8.0 (Buffer EPPS 50 mM). La línea roja representa el ajuste a la ecuación 1.

Los valores de las constantes de segundo orden obtenidos a cada valor de pH, así como las constantes de disociación calculadas con la ecuación 1 se muestran en la tabla 2. Podemos notar que K_d es mayor a valores menores de pH, lo que significa que la interacción entre el complejo y el sustrato es más débil y va incrementando en función del pH pasando por un máximo alrededor de 9.5.

Tabla 2. Constantes de velocidad de segundo orden (k_2) y constantes de disociación (K_d) en función del pH calculadas en la hidrólisis de BNPP por la amidoxima (**1**) y zinc.

pH	k_2, $M^{-1}s^{-1}$	$K_d \times 10^4$ M
7.50	0.036	652
8.01	0.144	36
8.50	0.416	3.75
9.30	0.510	4.62
10.00	0.242	28

Para entender mejor la reactividad de este complejo (**2**) hacia el BNPP, se midió su reactividad en función del pH utilizando concentraciones iguales de metal y ligante. Se determinaron las constantes observadas de primer orden para cada reacción y se ajustaron los datos a una ecuación derivada para determinar dos valores de pK_a a partir de datos cinéticos (Gráfica 2).



Gráfica 2. Constantes observadas de primer orden en función del pH para la hidrólisis de BNPP 0.05 mM, e igual concentración de (**1**) y zinc, 1 mM.

A partir de las dependencias de pH, se obtuvieron los valores de pK_a de 8.50 y 9.70, para las posibles especies reactivas de la amidoxima con zinc los cuales son cercanos con los valores obtenidos por potenciometría. Estos valores corresponden al complejo amidoxima (**2**) desprotonado $[ZnL]^+$ y a su hidroxocomplejo neutro [ZnL(OH)]. La ausencia de evidencia de que se precipiten hidroxocomplejos de zinc sugiere que la reactividad hacia valores de pH mayores se debe únicamente a la especie $[ZnL]^+$, o que la reactividad del hidroxocomplejo es considerablemente menor, lo que explicaría la falta de incremento en el intervalo de pH estudiado.
El estudio de este sustrato que tiene un tiempo de vida medio de casi 3800 años en pH 8 (Chin, 1989, p. 186) resulta interesante ya que el complejo de esta amidoxima con zinc (**2**) reduce el tiempo de vida media a un par de horas. En la tabla 3 se muestran los valores de las constantes observadas de primer orden calculadas para BNPP y para el éster carboxílico modelo NPA. Además, se compara la reactividad de (**2**) con (**1**) (k_{ML}/k_L) y con la hidrólisis alcalina para evaluar el efecto catalítico del zinc.

Tabla 3. Constantes de velocidad de primer orden (k_{obs}, s^{-1}) a pH 8.0, e igual concentración de (**1**) y zinc, 1 mM, obtenidas para la hidrólisis de los diferentes sustratos.

	$k_{obs}\times10^4$, s^{-1}			$k_{obs}\times10^{10}$, s^{-1}		
Sustrato	NPA	k_{ML}/k_L	k_{ML}/k_{OH}	BNPP	k_{ML}/k_L	k_{ML}/k_{OH}
k_{OH}	0.145			0.058		
Sin metal	5.50		38	5970		102,900
Zn(II)	14	2.5	96	367,000	61.5	6,327,600

CONCLUSIONES

Se reporta, la ruptura hidrolítica y no oxidativa de un diéster fosfato (BNPP) con un complejo metal-amidoximato, (**2**), hasta donde sabemos por primera vez, encontrándose un efecto catalítico en su ruptura de 6 órdenes de magnitud lo cual sólo alcanzan las metaloenzimas naturales específicas para fosfodiésteres, por lo cual se puede considerar este complejo de zinc como una enzima artificial.

REFERENCIAS

1. Chin, J.; Banaszczyk, M., Jubian, V., Zou, X., (1989), Cobalt(III) complex-promoted hydrolysis of phosphate diesters: comparison in reactivity of rigid cis-diaquo(tetraaza)cobalt(III) complexes, *Journal of the American Chemical Society,* 111(1), 186-190. https://doi.org/10.1021/ja00183a029.

2. Gómez-Tagle, P., Lugo-Gonzalez, J. C., Yatsimirsky, A. K., (2013), Oximate metal complexes breaking the limiting esterolytic reactivity of oximate anions, *Chemical Communications*, 49, 7717-7719. https://doi.org/10.1039/C3CC43944E.
3. Lugo-González, J. C., Gómez-Tagle, P., Flores-Alamo, M., Yatsimirsky,A. K., (2015), Mechanistic study of carboxylic acid and phosphate ester cleavage by oximate metal complexes surpassing the limiting reactivity of highly basic free oximate anions, *Dalton Transactions*, 49, 2452-2467. https://doi.org/10.1039/C9DT04733F.
4. Mikkola, S., Lönnberg, T., Lönnberg, H , (2018), Phosphodiester models for cleavage of nucleic acids, *Beilstein Journal of Organic Chemistry,* 14, 803-837. https://doi.org/10.3762/bjoc.14.68.
5. Tirel, E. Y., Williams, N. H., (2015) Enhancing Phosphate Diester Cleavage by a Zinc Complex through Controlling Nucleophile Coordination *Chemistry,* 21, 7053-7056. https://doi.org/10.1002/chem.201500619.

SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO, A.C.
"La química nos une"

UASLP
Universidad Autónoma de San Luis Potosí

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

CONAHCYT
CONSEJO NACIONAL DE HUMANIDADES CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS

Congreso Internacional de la
Sociedad Química de México 2023
Del 2 al 6 de octubre del 2023
"La Química: de México para el Mundo"

QINO
Química Inorgánica

CENTENARIO DE LA AUTONOMÍA 2023

www.sqm.org.mx | congresos@sqm.org.mx

"La química nos une"

145 ANIVERSARIO FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

CISQM-QINO-CP03

Desarrollo, caracterización y estudio de propiedades ópticas de polímeros de coordinación con metales de transición e iones lantánidos implementados en la mejora de dispositivos de iluminación LED

Castillo Blum, Silvia E.*, Maza Martínez, Ana Beatriz
Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México.
blum@unam.mx; anabmaza@outlook.com

RESUMEN

Se obtuvo un nuevo polímero de coordinación asimétrico de cadmio(II) (CdMOF) el cual exhibe efecto de sensibilización de la luminiscencia o antena hacia los iones lantánidos europio(III) y terbio(III), a partir de este polímero se obtuvieron cristales y polvos mediante dos diferentes métodos de síntesis y en ambos casos se obtienen los mismos patrones de difracción. Se determinaron las condiciones en las que la intensidad de la luminiscencia es máxima para los iones lantánidos europio(III) (40 mg por cada 100mg de CdMOF) y terbio (30 mg por cada 100 mg de CdMOF).

INTRODUCCIÓN

Se han realizado estudios sobre los efectos que la luz artificial tiene en el ser humano, en los que se ha encontrado que la exposición nocturna a longitudes de onda desde 400 nm a 550 nm tiene repercusiones en la salud humana causando enfermedades tales como diabetes, obesidad, cáncer, alteraciones del sueño, cardiovasculares, entre otras. [1,2]

Los efectos a la salud están asociados a la disminución de la producción de melatonina. Se ha encontrado que el descenso de esta hormona se da por la exposición a longitudes de onda antes mencionados. Especialmente, los mayores efectos se han encontrado alrededor de los 464 nm [2,3] lo cual cobra relevancia debido a que en las últimas décadas la tecnología en pantallas e iluminación ha migrado al uso de dispositivos LED (diodo emisor de luz por sus siglas en inglés).

Los espectros de emisión en las especificaciones técnicas de los LED comerciales indican que la emisión de estos va desde los 400 nm hasta los 700 nm aproximadamente, teniendo una contribución importante en las longitudes de onda dañinas. [4,5]

Por ello, se han patentado filtros enfocados en absorber, disipar o extinguir estas emisiones. Sin embargo, estos efectos per se disminuyen la intensidad luminosa. [6]

En el presente proyecto se pretende dar una alternativa a los filtros de luz azul, por medio de materiales que recubran el chip LED o que puedan ser usados como fósforos en el LED. A diferencia de los filtros, los materiales tendrán la capacidad aprovechar la energía que absorben para transformarla en longitudes de onda deseables mediante el efecto antena.

Para lograr dicho propósito los polímeros de coordinación y dopados con iones lantánidos, son ideales ya que conjuntan las emisiones finas y localizadas de los iones lantánidos y la alta resistencia térmica que poseen los polímeros de coordinación. En particular los polímeros de coordinación tipo MOF son adecuados para esta aplicación pues poseen porosidades que permiten albergar a los iones lantánidos y tienen la capacidad de transferir la energía que absorben hacia estos iones intensificando considerablemente sus emisiones.

MATERIALES Y MÉTODOS

Todos los reactivos y disolventes comerciales se adquirieron de Sigma-Aldrich y se usaron tal como se suministraron. 4,4′-bipiridina (4,4′-bpy, 98 %), acetato de cadmio dihidratado, ≥98 %), nitrato de europio(III) pentahidratado (Eu $(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$, 99.9 %), nitrato de terbio(III) pentahidratado (Tb (NO3)3·5H2O, 99.9 %), sulfóxido de dimetilo (DMSO, 99.9 %), metanol (MeOH, 99.8 %), acetato de etilo (EtOAc, 99.5 %).

Metodología obtención de CdMOF cristales

Se añadieron 0.0156 g (1 mmol) de 4,4'-bipiridina disueltos en 5 mL en DMSO, posteriormente se añadió lentamente 15 mL de acetato de etilo de modo que podía distinguirse la interfase entre ambos disolventes. Por último, se agregó lentamente una disolución con 0.0266 g (1 mmol) de acetato de cadmio disuelto en 5 mL de MeOH formando una interfase entre el metanol y el acetato de etilo. Se tapó y se dejó a temperatura ambiente por 2 días hasta la formación de cristales de CdMOF. Análisis elemental (%) calculado para $[C_{14}H_{14}N_2O_4Cd]\cdot 0.5H_2O$: C, 42.49; H, 3.82; N, 7.08; encontrado: C, 42.43; H, 3.85; N, 7.12. ^{13}C-RMN en estado sólido ([D6]DMSO, 400 MHz, 298 K :δ, ppm) 184.01, 154.98, 152.26, 149.44, 130.00, 127.91, 128.28, 26.26, 24.88. FTIR-ATR cm^{-1}: 3041(w), 3055(w),3038(m), 2977(w), 1955(w), 1663(s), 1602(m), 1559(s), 1404(s), 1342(m), 1215(m),1067(m), 813(m), 631(m), 494(m).

Metodología obtención de CdMOF polvos

Se añadieron 0.0156 g (1 mmol) de 4,4'-bipiridina disueltos en 5 mL en MeOH, posteriormente se añadieron 0.0266 g (1 mmol) de acetato de cadmio disuelto en 5mL de MeOH, de inmediato se observó la precipitación de un polvo blanco.

Síntesis de Ln@CdMOF

Se suspendieron 100 mg de CdMOF en MeOH y se sonicaron durante 15 minutos. A esta suspensión se añadieron iones lantánidos (Ln= Eu y Tb) disueltos en MeOH en las proporciones indicadas en la tabla 1. Y se dejaron a temperatura ambiente con agitación vigorosa durante 48 h, posteriormente se realizaron lavados con metanol. Se llevó a sequedad en una estufa a 120 °C.

Tabla 1. Proporciones de dopaje de CdMOF con los iones lantánidos Eu(III) y Tb(III).

CdMOF (mg)	$Tb(NO_3)_3$ (mg)	CdMOF (mg)	$Eu(NO_3)_3$ (mg)
100	10	100	10
100	20	100	20
100	30	100	30
100	40	100	40
100	50	100	40

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Caracterización CdMOF

Se llevó a cabo la caracterización del CdMOF con las siguientes técnicas; difracción de rayos x de monocristal, difracción de rayos x en polvos, espectroscopia de absorción, emisión y excitación, IR-ATR, análisis elemental, SEM-EDS, resonancia magnética nuclear. A continuación, se muestran algunos de los análisis realizados al polímero de coordinación.

Difracción de rayos X de monocristal

Se cristalizó un polímero de coordinación de cadmio(II) en un sistema triclínico con grupo espacial P-1 al que denominó CdMOF. El cadmio(II) está enlazado a dos ligantes orgánicos. La 4,4′-bipiridina, la cual proporciona asimetría al cambiar ligeramente su orientación con respecto a la piridina adyacente y el acetato el cual actúa como puente entre dos átomos del metal (ver figura 1). Estas diferencias en la orientación de los ligantes crean tres ambientes químicos diferentes para los centros metálicos. Las distancias de enlace a cada centro metálico varían entre los 2.328 a los 2.483 Å. El cadmio(II) se encuentra heptacoordinado y exhibe una geometría de bipirámide pentagonal distorsionada. Los parámetros del cristal y las distancias representativas para uno de los cadmios que componen la unidad asimétrica pueden consultarse en las tablas 2 y 3.

Tabla 2. Parámetros cristalográficos relevantes de CdMOF.

Sistema cristalino	Triclínico	**Z**	2	**Bondad de ajuste F2**	1.056
Grupo espacial	P-1	**Densidad**	1.709 mg/m^3	**Final R índices [I>2sigma(I)]**	R1 = 0.0440, wR2 = 0.0797
Dimensiones celda unitaria	a =9.9923(10) α= 70.930(11)°. b = 15.1928(19 β= 77.738(10)°. c = 17.506(2) Å γ=80.404(10)°.	**Tamaño de cristal**	0.440 x 0.100 x 0.050 mm^3	**R índices (todos los datos)**	R1 = 0.0698, wR2 = 0.0948
Volumen	2440.8(5) Å3	**Reflexiones colectadas**	20674		
		Reflexiones independientes	11443 [R(int) = 0.0377]		

Tabla 3. Distancias y ángulos representativos de CdMOF.

Distancia [Å]	Ángulo (°)	Distancia [Å]	Ángulo (°)
Cd(1)-N(1)	2.314	N(1)-Cd(1)-N(6)	178.63
Cd(1)-N(6)	2.326	N(1)-Cd(1)-O(1')	89.07
Cd(1)-O(1')	2.328	N(6)-Cd(1)-O(1')	90.44
Cd(1)-O(3)	2.349	N(1)-Cd(1)-O(3)	89.89
Cd(1)-O(12)	2.385	N(6)-Cd(1)-O(3)	91.23
Cd(1)-O(1)	2.394	O(1')-Cd(1)-O(3)	145.92
Cd(1)-O(9)	2.470	N(1)-Cd(1)-O(12)	88.06
Cd(1)-C(15)	2.708	N(6)-Cd(1)-O(12)	93.22
O(1')-Cd(1)-O(12)	90.22	N(6)-Cd(1)-O(9)	90.48
O(3)-Cd(1)-O(12)	55.70	O(1')-Cd(1)-O(9)	127.07
N(1)-Cd(1)-O(1)	92.67	O(3)-Cd(1)-O(9)	86.95
N(6)-Cd(1)-O(1)	85.96	O(12)-Cd(1)-O(9)	142.50
O(1')1-Cd(1)-O(1)	73.74	O(1)-Cd(1)-O(9)	53.56
O(3)-Cd(1)-O(1)	140.32		
O(12)-Cd(1)-O(1)	163.93		
N(1)-Cd(1)-O(9)	88.79		

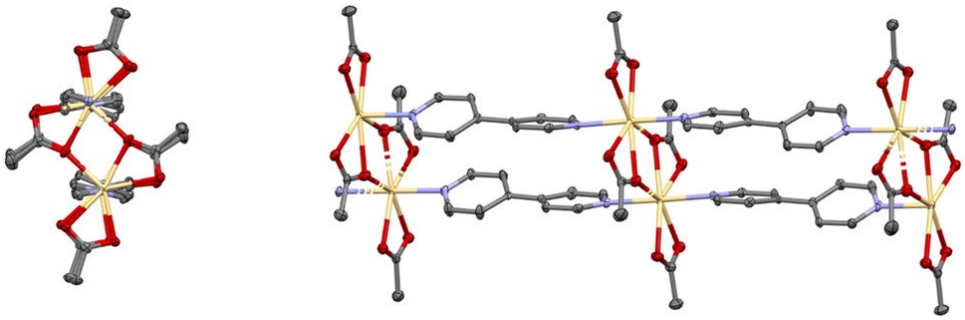


Fig. 1. Vista frontal y lateral del CdMOF los hidrógenos fueron omitidos por claridad.

RX de polvos

Al realizar la síntesis de los cristales y los polvos del CdMOF por diferentes métodos se buscó determinar si se trataba del mismo compuesto y la misma fase cristalina, por lo que además de caracterizarlo por las técnicas de IR-ATR y análisis elemental. Se llevó a cabo una comparación entre los difractogramas de los cristales molidos y los polvos obtenidos descritos anteriormente. En la Fig. 2 se muestra la comparación de ambos. Dado que los picos en los difractogramas de ambos se encuentran en el mismo valor de 2 theta podemos concluir que ambos compuestos poseen la misma fase. (ver Fig. 2).

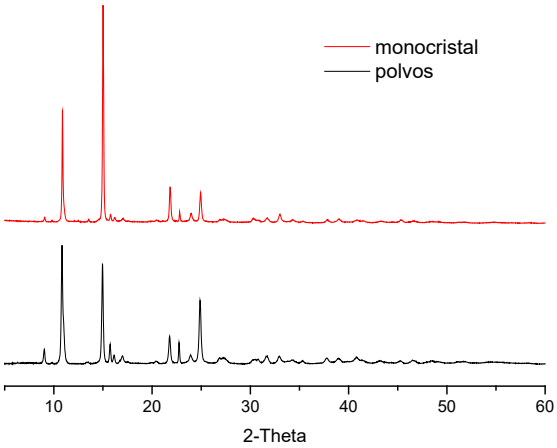


Fig. 2. Difractogramas de CdMOF polvo y cristales molidos.

Luminiscencia de Ln@CdMOF (Ln= Eu y Tb)

El polímero de coordinación se dopó con europio y terbio en diferentes proporciones. Se encontraron las emisiones características de los iones Tb(III) en 485 nm ($^5D_4 \rightarrow {}^7F_6$), 542 nm ($^5D_4 \rightarrow {}^7F_5$), 582 nm ($^5D_4 \rightarrow {}^7F_4$), 618 nm ($^5D_4 \rightarrow {}^7F_3$), y Eu(III) en 590 nm ($^5D_0 \rightarrow {}^7F_1$), 615 nm ($^5D_0 \rightarrow {}^7F_2$), 650 nm ($^5D_0 \rightarrow {}^7F_3$) y 700 nm ($^5D_0 \rightarrow {}^7F4$), se encontró que el dopaje que presentaba mayor intensidad de la luminiscencia fue de 30 y 40 mg por cada 100 mg de CdMOF respectivamente. (ver Fig. 3.) Cabe destacar que intensidad de la emisión no es máxima con la mayor concentración, sino que esta es optima en aquella concentración los centros lantánidos tienen la suficiente distancia entre ellos para evitar el apagamiento de luminiscencia mediante el mecanismo de relajación cruzada que suele darse entre estos iones.

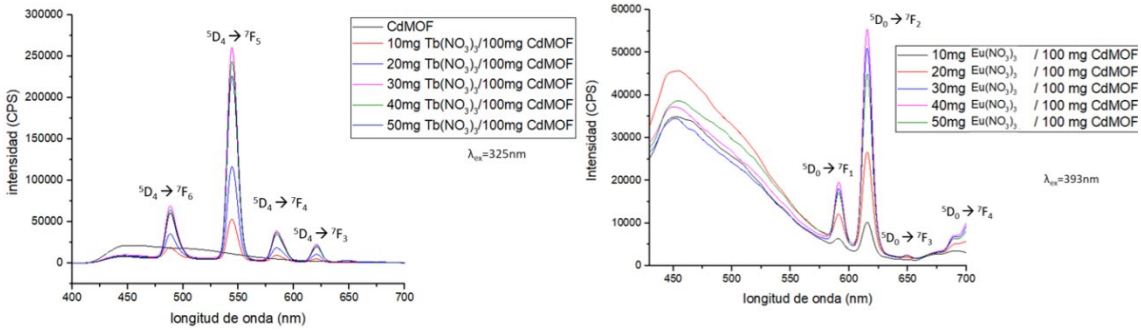


Fig. 3. Espectros de emisión en diferentes proporciones de Eu@CdMOF y Tb@CdMOF.

CONCLUSIONES

- Se sintetizó un nuevo polímero de coordinación asimétrico, el cual puede ser obtenido mediante dos diferentes vías de síntesis.
- El CdMOF exhibe efecto antena al transferir la energía que absorbe a los iones lantánidos europio(III) y terbio(III)
- Se determinó la intensidad de la luminiscencia es óptima en una proporción de 30mg de nitrato de terbio(III) por cada 100 mg de CdMOF
- Se encontró la proporción donde el apagamiento de la luminiscencia es menor cuando el MOF contiene 40mg de europio por cada 100 mg de CdMOF.

REFERENCIAS

1. K. Laikova, V. Oberemok, A. Krasnodubets, N. Gal'chinsky, R. Useinov, I. Novikov, Z.Temirova, M. Gorlov , N. Shved, V. Kumeiko, T. Makalish, E. Bessalova, I. Fomochkina, A. Esin, M. Volkov, A. Kubyshkin, (2019) Advances in the Understanding of Skin Cancer: Ultraviolet Radiation, Mutations, and the Antisense Oligonucleotides as Anticancer Drugs, Molecules, 24, 1516. DOI:10.3390/molecules24081516.
2. L. Fonken, R. Nelson, (2011) Illuminating the deleterious effets of light at night, Med. Rep. 3, 1. DOI: 10.3410/M3-18.
3. G. Brainard, J.Hanifin, J. Greeson, B. Byrne, G. Glickman, E. Gerner, M. Rollag. (2001) Action Spectrum for Melatotin Regulation in Humans: Evidence for a Novel Circadian Photoreceptor, J. Neurosci. 21, 6412. DOI: https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-16-06405.2001.
4. T. Deepthika De Silva, S. Youm, G. Tamas, B. Yang, C. Wang, F. Fronczek, G. Sahasrabudhe, S. Sterling, R. Quarels, P. Chhotaray, E. Nesterov, M. Warner. (2019) Pyrenylpyridines: Sky-Blue Emitters for Organic Light-Emitting Diodes, ACS, Omega, 4, 16867. DOI: 10.1021/acsomega.9b01948.
5. Philips. (2022, febrero) 17 Lamparas LED versión estándar productos https://www.lighting.philips.com.co/prof/led-lamparas-y-tubos/led-bombillas/lamparas-led-version-estandar.
6. F. Gu, P. Chen, H Krishnakumar. (2020) Core-shell nanoparticles with a plasmonic nanoparticle core and dielectric core, and methods of making and using the nanoparticles. (Patente USA no. 62/869,736). Johnson & Johnson vision care. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://patentimages.storage.googleapis.com/ac/de/2a/d710f44d6fd428/WO2021001706A1.pdf.

SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO, A.C.
"La química nos une"

UASLP
Universidad Autónoma de San Luis Potosí

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

CONAHCYT
CONSEJO NACIONAL DE HUMANIDADES CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS

Congreso Internacional de la
Sociedad Química de México 2023
Del 2 al 6 de octubre del 2023
"La Química: de México para el Mundo"

QMAT
Química de Materiales

CENTENARIO DE LA AUTONOMÍA 2023

www.sqm.org.mx | congresos@sqm.org.mx

"La química nos une"

145 ANIVERSARIO FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

CISQM-QMAT-CE01

Desarrollo programado de derivados de BTD como bloques de construcción de materiales moleculares

David A. Vega Zavala[1,*], Rafael Arcos-Ramos[1], Mauricio Maldonado-Domínguez[2], María del Pilar Carreón-Castro[1]
[1]Departamento de Química de Radiaciones y Radioquímica, Instituto de Ciencias Nucleares, Universidad Nacional Autónoma de México
[2]Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México.
davidcadenazavala@gmail.com

RESUMEN

En la actualidad, el uso de materiales orgánicos como componentes de dispositivos electrónicos y optoelectrónicos ha ido en aumento, ya que representan una alternativa más accesible a sus contrapartes puramente inorgánicas [1]. En el contexto de electrónica orgánica, se han investigado diversas moléculas de bajo peso molecular debido a que presentan mejores propiedades ópticas y electrónicas que estructuras poliméricas [2]. El presente trabajo describe el desarrollo programado de una familia de derivados de benzotiadiazol (BTD), con estructuras *push-pull* (D-p-A-p-D), como bloques de construcción de materiales moleculares orgánicos. Dicho enfoque involucra el diseño teórico-experimental basado en cálculos teóricos vía DFT y TD-DFT con el objetivo de explorar sus propiedades ópticas y electrónicas de forma que sea posible elegir los mejores candidatos para su síntesis y caracterización como bloques de construcción de materiales moleculares.

INTRODUCCIÓN

En el contexto del desarrollo de materiales, existe una búsqueda constante de nuevos candidatos que sean capaces de realizar múltiples funciones, de tal manera que las propiedades que exhiban se puedan modificar vía funcionalización química, o bien, mediante el tipo de interacciones intermoleculares que puedan establecer [3]. En particular, se ha buscado el desarrollo de materiales supramoleculares, los cuales se encuentran unidos a través de interacciones no covalentes, debido a que presentan propiedades poco convencionales como la auto-reparación, flexibilidad, así como una respuesta modulable a estímulos externos [4].

Existen numerosos ejemplos donde los materiales supramoleculares han sido utilizados en diversas áreas de investigación, particularmente en aquellas donde se explotan sus propiedades ópticas y electrónicas, como en el caso de aplicaciones luminiscentes y como semiconductores orgánicos. Este enfoque tiene como objetivo el control del auto-ensamble de los bloques de construcción mediante el establecimiento jerárquico de interacciones no covalentes, en específico de apilamiento-p, ya que la presencia de estás interacciones permite el transporte y movilidad de los portadores de carga. En adición, el uso de moléculas orgánicas con arquitectura *push-pull* (D-p-A; D: electro-donador, A: electro-atractor) facilita la transferencia de carga intramolecular (TCI), lo cual disminuye la brecha energética (*band-gap*) del material, un parámetro esencial para el desarrollo de semiconductores orgánicos [5].

De la variedad de moléculas orgánicas que se han utilizado para el diseño de bloques de construcción, los derivados de [1,2,3]-benzotiadiazol (BTD) son de los mejores candidatos debido a sus propiedades ópticas y electrónicas [6], lo cual los ha llevado a ser ocupados como fragmento electro-aceptor (A) en sistemas con arquitecturas *push-pull*. De manera general, sus derivados son fluoróforos estables con valores altos de afinidad electrónica y bajos potenciales de ionización, lo cual se relaciona directamente con sus valores de brecha energética. De igual manera, sus derivados tienen la capacidad de formar arreglos ordenados siendo el núcleo de BTD el que establece las interacciones primarias para llevar a cabo su auto-ensamble controlado [7].

MATERIALES Y MÉTODOS

El desarrollo programado de los derivados de BTD se basa en una metodología teórico-experimental; en primera instancia, se propuso la construcción de sistemas moleculares con arquitecturas *push-pull* cuadrupolares (D-p-A-p-D) donde el núcleo de BTD actúa como grupo electro-atractor (A) que se encuentra unido mediante un sistema-p conjugado a diferentes grupos electro-donadores (D). Con el objetivo de disminuir la brecha energética se propuso en segunda instancia, la extensión del sistema p-conjugado mediante la inclusión de fenilenos en posiciones C-4 y C-7 del núcleo de BTD. Como grupos electro-donadores se seleccionaron grupos con cadenas alifáticas (butilo y/o butóxido) debido a su capacidad de generar estructuras tipo cristal líquido con alta solubilidad además de que estas cadenas suelen ayudar al auto-ensamble controlado en arreglos columnares o laminares debido a su interdigitación. Por otro lado, se seleccionó al fragmento de fluoreno para evaluar el efecto de contar con una mayor superficie de apilamiento-p. Finalmente, con el objetivo de explorar el efecto de combinar las características de los diferentes grupos electro-donadores, se propuso la obtención de sistemas asimétricos.

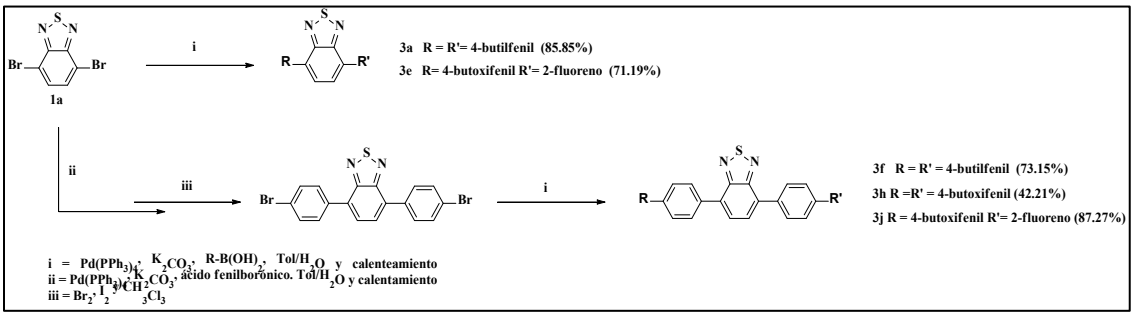


Fig. 1. Metodología de síntesis de derivados de BTD

Para verificar la viabilidad de los derivados de BTD propuestos mediante cálculos de DFT, se realizó la optimización de la geometría de cada molécula en tres diferentes estados electrónicos: basal, primer estado excitado y estado triplete. Adicionalmente, mediante cálculos teóricos con TD-DFT, se obtuvieron las propiedades ópticas de cada uno de los derivados. Para realizar los cálculos teóricos se utilizó el funcional wB97X-D con el set de bases def2-svp/def2-tzvp bajo el ambiente de Gaussian 16 [8]. Para la síntesis de los derivados de BTD se propusieron reacciones de acoplamiento cruzado tipo Suzuki-Miyaura, ya que tienen la ventaja de ocupar condiciones de reacción relativamente suaves con fuentes alternativas de energía, así como la existencia de una amplia disponibilidad comercial de los materiales de partida [9].

RESULTADOS

Con base en los cálculos por DFT se encontró que los derivados de BTD no son planos, pues existe un ángulo de torsión entre los fenilenos y el núcleo de BTD (Fig. 2, Tabla 1). Sin embargo, conforme se lleva a cabo la transición hacia el primer estado excitado de la molécula, este ángulo disminuye, lo cual implica la planarización del sistema. Este efecto se presentó en ambos tipos de derivados, aunque dicha modificación del valor de ángulo de torsión ocurre únicamente para los fenilenos unidos directamente al núcleo de BTD. Así mismo, la optimización de geometrías permitió determinar las energías de transición libre de Gibbs para los tres estados electrónicos, donde se corroboro que la transición S_0 a S_1 es la más favorable, además de que los estados T_1 y S_1 se encuentran moderadamente lejanos para la mayoría de los derivados.

Tabla 1. Ángulos de torsión de los derivados de BTD.

Molécula	3a	3e	3f	3h	3j	
θ	-40.12	38.82	40.07	-39.35	39.51	**Estado basal**
θ'	-	-39.78	38.14	-37.34	38.42	
θ''	-	-	-	-	37.28	
θ	-14.36	10.93	-7.87	-9.39	-7.74	**Primer estado excitado**
θ'	-	-12.86	31.34	-29.29	31.00	
θ''	-	-	-	-	28.74	

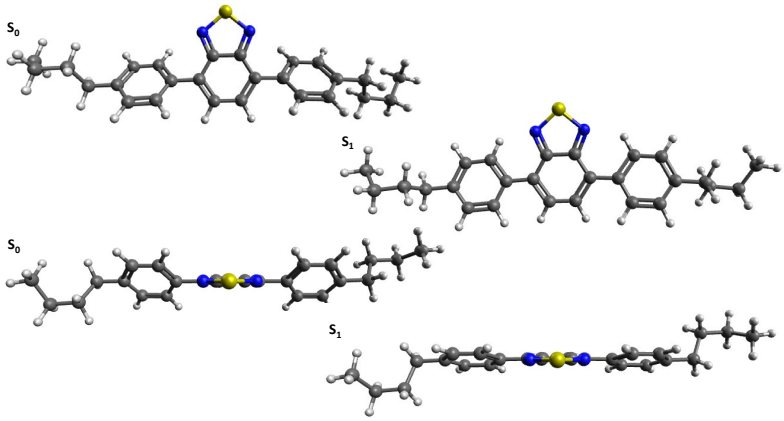


Fig. 2. Transición entre las geometrías S_0 y S_1 para el derivado **3a**.

Con los cálculos de TD-DFT fue posible evaluar las propiedades ópticas de cada uno de los derivados de BTD (tabla 3). De forma general, se calculó que las moléculas podrán absorber alrededor de los 400 nm (violeta), y que emitirán en longitudes entre 500-550 nm. Al comparar estos valores con resultados experimentales encontrados en la literatura para sistemas análogos, nos indicó que la metodología de cálculo fue la adecuada para predecir este tipo de propiedades [10].

Tabla 3. Longitudes máximas de absorción y emisión de los derivados de BTD.

Molécula	3a	3d	3e	3f	3h	3i	3j
l_{max} de absorción (nm)	365	363	378	367	372	364	370
l_{max} de emisión (nm)	504	490	533	520	526	513	526

Los derivados de BTD se sintetizaron mediante reacciones de acoplamiento cruzado tipo Suzuki entre el 4,7-dibromobenzotiadiazol y los ácidos borónicos correspondientes, el seguimiento de la reacción se realizó mediante cromatografía en capa fina. Al término de la reacción, los sólidos obtenidos se purificaron mediante recristalizaciones sucesivas en diferentes mezclas de disolventes. La mayoría de los derivados de BTD obtenidos resultaron sólidos amarillos cristalinos, siendo únicamente el derivado **3a** un aceite. De manera general, todos los compuestos presentan una buena solubilidad en la mayoría de los disolventes orgánicos comunes, lo cual permitirá su procesabilidad, así como su incorporación en películas delgadas y gruesas. La obtención de los derivados de BTD se verificó mediante Resonancia Magnética Nuclear (RMN ^{1}H, ^{13}C y experimentos 2D) y espectroscopía infrarroja (FTIR-ATR).

CONCLUSIONES

Es posible realizar el desarrollo programado de derivados de BTD con arquitecturas *push-pull* cuadrupolares (D-p-A-p-D) variando la naturaleza de los grupos electro-donadores y la extensión del sistema p-conjugado. Mediante una metodología teórico-experimental se realizó el diseño de los sistemas moleculares, a través de cálculos computacionales, en donde quedo demostrado que es factible que se presente una separación de cargas debida a la deslocalización electrónica sobre la molécula (transferencia de carga intramolecular, TCI); lo anterior representa un factor relevante para asegurar un transporte de cargas eficiente, así como para el auto-ensamble controlado de los bloques de construcción en arreglos supramoleculares ordenados. Además, el método de cálculo ha demostrado ser el adecuado pues presenta resultados similares con valores reportados en la literatura.

Los compuestos presentados combinan potenciales de ionización y afinidades electrónicas cercanas a las recomendadas para semiconductores orgánicos. El orden de estado sólido de los compuestos es cristalino, lo cual es deseable para su incorporación en dispositivos optoelectrónicos, ya que sugiere que los compuestos retienen su estructura supramolecular en distintas formas agregadas sólidas. Puesto que los derivados de BTD pueden llegar a presentar diferentes estados de ordenamiento, es importante entonces evaluar la procesabilidad de cada uno de los compuestos.

Además, aún queda pendiente la evaluación las propiedades ópticas y electrónicas de los derivados de BTD en disolución y en estado sólido. Al contar con su caracterización completa se cuenta con más información para evaluar su potencial como semiconductores orgánicos, así como posible aplicación en diferentes dispositivos optoelectrónicos.

REFERENCIAS

1. Mohan, J. (2014). Organic Semiconductors: Past, Present and Future. *Electronics, 3*(4), 594-597. doi: http://dx.doi.org/10.3390/electronics3040594.
2. Garcias-Morales, C. E. (2022). Una introducción a la Electrónica Orgánica. Educación Química. *Educación Química, 33*(2), 1-15. doi: https://doi.org/10.22201/fq.18708404e.2022.2.79879.
3. Bruce, D. O. (2010). *Molecular Materials.* Wiley.
4. Busseron, E. R. (2013). Supramolecular self-assemblies as functional nanomaterials. *Nanoscale, 5*(16), 7098-7140. doi: https://doi.org/10.1039/C3NR02176A.
5. Bureš, F. (2014). Fundamental aspects of property tuning in push–pull molecules. *RSC Advances, 4*(102), 58826-58851. doi: https://doi.org/10.1039/C4RA11264D.
6. Neto, B. A. (2012). 2,1,3-Benzothiadiazole and Derivatives: Synthesis, Properties, Reactions, and Applications in Light Technology of Small Molecules. European Journal of Organic Chemistry, 2013(2), 228-255. doi: https://doi.org/10.1002/ejoc.201201161.
7. Langis-Barsetti, S. M. (2017). Molecular Organization of 2,1,3-Benzothiadiazoles in the Solid State. The Journal of Organic Chemistry, 82(10), 5034–5045. doi: https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b02778
8. Gaussian 16, Revision C.01, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam,

J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.

9. Kurti, L., & Czako, B. (2005). Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis. Elsevier Gezondheidszorg.
10. Miranda-Olvera, M., Arcos-Ramos, R., Maldonado-Domínguez, M., Salmon, L., Molnár, G., Bousseksou, A., & del Pilar Carreón-Castro, M. (2022). Design and synthesis of benzothiadiazole-based molecular systems: self-assembly, optical and electronic properties. New Journal of Chemistry, 46(11), 4992-5001. https://doi.org/10.1039/d1nj04559h.

CISQM-QMAT-CE03

Síntesis sonoquímica y caracterización de biocerámicos nanoestructurados.

J.A. Rodríguez Jasso[1]*, S. Lopez Ortiz[2], D. Mendoza Anaya[3], G. Navarro Tovar[1,4], D. Salado-Leza[2,4]

[1]Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Manuel Nava No. 6, Zona Universitaria 78210, San Luis Potosí S.L.P., México.

[2]Instituto de Física, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Av. Parque Chapultepec1570, Privadas del Pedregal, San Luis Potosí, S.L.P., México.

[3]Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares; Carr. México-Toluca s/n La Marquesa, Ocoyoacac, Edo. de México C.P. 52750, México.

[4]Investigadoras e Investigadores por México, CONACyT, 03940, Alcaldía Benito Juárez, Ciudad de México, México.

A313642@alumnos.uaslp.mx

RESUMEN

Hoy en día existe una gran variedad de nanomateriales sintéticos con aplicaciones en el área médica, por ejemplo, aquellos que coadyuvan en la regeneración de tejidos vivos. Particularmente, la hidroxiapatita sintética (sHap) posee propiedades físicas, químicas y biológicas esenciales del biocerámico, es decir, es cristalina, está formada de calcio y fosfato, es biocompatible y promueve la osteogénesis. Por lo tanto, la sHap es una excelente candidata para emplearse en implantes óseos y odontológicos, así como para suministrar fármacos a través de su modificación superficial.

La sHap puede obtenerse por diversas vías de síntesis clasificadas a grandes rasgos como rutas secas y húmedas. Entre ellas, el método sonoquímico que es uno de los más eficientes. Desde el punto de vista fundamental requiere de menor gasto energético, induce la formación de nanoestructuras bien definidas y es amigable con el medio ambiente. El objetivo de este trabajo es obtener sHap nanométrica a partir del método sonoquímico y los precursores hidróxido de calcio $Ca(OH)_2$ y fosfato de amonio dibásico $(NH_4)_2HPO_4$, así como caracterizar su morfología y cristalinidad por microscopía electrónica de transmisión y difracción de rayos X implementando el método sonoquímico y así por esta vía obtener resultados como micrografías por microscopía electrónica de transmisión (TEM) que muestra nanoestructuras de morfologías esféricas con tamaños promedio de 33nm y en forma de varillas con un diámetro promedio de 10.9nm, por medio de difracción de rayos X (DRX) se observan picos correspondientes a la fase monoclínica de sHap.

Palabras clave: Biomateriales; hidroxiapatita; sonoquímica.

BIBLIOGRAFÍAS

1. Rodríguez-Lugo, V., Salado-Leza, D., Ortiz, S., Mendoza-Anaya, D., Villaseñor-Cerón, L. S., & Reyes-Valderrama, M. I. (2020b). Revisión de la hidroxiapatita nanoestructurada como alternativa para tratamiento de cáncer. PÄDI boletín científico de ciencias básicas e ingenierías del ICBI, 8(Especial), 115-127. https://doi.org/10.29057/icbi.v8iespecial.6466.
2. Spadavecchia, U., & González, G. (2007). Obtención de hidroxiapatita nanométrica para aplicaciones médicas. Revista de la Facultad de Ingeniería Universidad Central de Venezuela, 22(4), 37-44. http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-40652007000400004.
3. Kim, W., & Saito, F. (2001). Sonochemical synthesis of hydroxyapatite from H3PO4 solution with CA(OH)2. Ultrasonics Sonochemistry, 8(2), 85-88. https://doi.org/10.1016/s1350-4177(00)00034-1.

CISQM-QMAT-CP01

Modificación de quitosano (CS) con ácido fólico (FA) para la preparación de nanoacarreadores de fármacos antincacerígenos

Héctor I. Meléndez-Ortiz[1]*, Gladis Cortez-Mazatan[2], Bertha Puente-Urbina[2], Rene D. Peralta-Rodríguez[2]
[1]CONAHCyT-Centro de Investigación en Química Aplicada, Blvd. Enrique Reyna No. 140, Col. San José de los Cerritos, Saltillo 25294, México.
[2]Centro de Investigación en Química Aplicada, Blvd. Enrique Reyna No. 140, Col. San José de los Cerritos, Saltillo 25294, México.
hector.melendez@ciqa.edu.mx

RESUMEN

En este trabajo se llevó a cabo la modificación química de quitosano (CS) con ácido fólico (FA) mediante tres rutas para determinar la más apropiada para dicha funcionalización. Los tres métodos se basaron en la reacción de amidación entre los grupos amino presentes en el CS y el grupo ácido carboxílico del FA. Los productos obtenidos fueron caracterizados mediante espectroscopia de infrarrojo (FTIR), resonancia magnética nuclear de protón (RMN ^{1}H) y difracción de rayos X (DRX). Los resultados mostraron que las metodologías empleando como catalizadores *N*-hidroxisuccinimida (NHS) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDAC) fueron las más adecuadas obteniéndose porcentajes de modificación de hasta un 15%.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las enfermedades más preocupantes y devastadoras que afecta millones de vidas alrededor del mundo. Un reporte de la OMS advierte que para 2050 habrá 27 millones de casos nuevos de cáncer y cerca de 17 millones de muertes por año [1]. Los tratamientos aplicados convencionalmente (quimioterapia) presentan desventajas y conllevan efectos secundarios que tienden a reducir la probabilidad de erradicar la enfermedad además de afectar fuertemente la calidad de vida de los pacientes.

Las nanopartículas poliméricas (NPs) han llamado la atención debido a que su estructura y tamaño permiten cargar una gran cantidad de fármaco creando sistemas tipo reservorio. Particularmente, los biomateriales compuestos de polisacáridos resultan ser buenos candidatos en la preparación de estas NPs debido a su biodisponibilidad, encapsulamiento mejorado, control de liberación y propiedades cito y biocompatibles que mejoran el valor terapéutico de los agentes encapsulados en las NPs en comparación con aquellas obtenidas con polímeros convencionales [2].

El quitosano (CS) es un polisacárido pH sensible cuya principal fuente de producción es la hidrólisis de la quitina en medio alcalino [3, 4]. Debido a su versatilidad química, los nanosistemas preparados con CS pueden ser funcionalizados en su superficie con moléculas que reconozcan selectivamente a la célula cancerígena (péptidos, proteínas, anticuerpos) y con polímeros que optimicen su farmacocinética. En este sentido, el CS puede ser modificado con ácido fólico (FA), el cual es una vitamina clave para la división celular y es necesaria para que todas las células proliferen. Sin embargo, las células sanas también pueden absorber otras formas de FA, mientras que los receptores involucrados en la absorción de folato a menudo se sobreexpresan en las células cancerosas humanas, incluidas las de ovario, pulmón, mama, endometrio, renal y colon [5, 6]. En este trabajo se describen tres metodologías para llevar a cabo la modificación de CS con FA con la finalidad de determinar el más adecuado para su funcionalización.

MATERIALES Y MÉTODOS

Modificación de quitosano (CS) con ácido fólico (FA)

Método 1

2 mmol de ácido fólico FA (0.882 g) se disolvieron en DMSO (20 mL) y la solución se sonicó durante 45 min hasta su completa disolución. Entonces se agregaron NHS (0.23 g) y EDAC (0.191 g). La solución se dejó agitando a 30 °C en la obscuridad y atmósfera de nitrógeno durante 30 min.
Por otro lado se preparó una solución de CS al 0.2 % (200 mL) en ácido acético (1%). La solución de FA activada con *N*-hidroxisuccinimida (NHS) y *N*-(3-Dimetilaminopropil)-*N*′-etilcarbodiimida (EDAC) se agregó lentamente a la solución de CS (100 mL) y la solución resultante se dejó agitando durante 24 h a 30 °C bajo atmósfera de nitrógeno en la obscuridad. Una vez terminada la reacción se ajustó el pH a un valor de 9 usando NaOH (1M). Entonces la solución fue centrifugada a 2500 rpm. El precipitado fue dializado durante 3 días en solución amortiguadora de fosfatos (pH=7.4) y 4 días adicionales en agua. Finalmente, el CS-FA fue liofilizado.

Método 2

0.441 g de FA se disolvieron en 25 mL de DMSO. Entonces se agregaron 0.63 mL de trietilamina como catalizador. Por separado, se disolvió *N*,*N*′-Diciclohexilcarbodiimida (DCC) (0.4 g) y NHS (0.23) en DMSO (5 mL). La reacción se llevó a cabo en atmósfera de nitrógeno en la obscuridad (debido a la fotosensibilidad del FA) durante una noche. La solución fue filtrada a través de un filtro (0.2 micras) para remover el subproducto (precipitado blanco). El filtrado fue entonces añadido agota gota en una mezcla de éter dietílico-acetona (7:3 % vol. 20 mL) para precipitar el producto FA-NHS-éster. El precipitado fue lavado con acetona antes de ser secado al vacío. El producto fue colocado en el refrigerador para su posterior uso.
El FA-NHS-éster obtenido (disuelto en DMSO, 3-5 mL) se agregó lentamente a una solución de CS al 2 % (en solución amortiguadora de acetatos, pH 4.5-4.7, ajustado con NaOH 1M) en una relación molar de FA:CS 1:3 (equivalente a una relación másica de 1:1 aproximadamente). La reacción se dejó 24 h en la oscuridad bajo atmósfera de nitrógeno y temperatura ambiente. Una vez terminada la reacción se ajustó el pH de la solución a 9 usando NaOH (1M) y la solución fue centrifugada a 2500 rpm. El precipitado fue dializado durante 3 días en solución amortiguadora de fosfatos (pH=7.4) y 4 días adicionales en agua. Finalmente, el CS-FA fue liofilizado.

Método 3

Primeramente, se prepararon 80 mL de una solución de CS (0.2 g) en una solución amortiguadora de acetatos a temperatura ambiente bajo agitación. Entonces, la solución de CS se agregó a 40 mL de una solución conteniendo NHS (0.132 g), EDAC (0.03 g) y FA (0.441 g) y la mezcla de reacción se dejó reaccionar a 30 °C durante 24 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se agregaron 120 mL de acetona fría para precipitar el producto. El producto fue centrifugado y se lavó 3 veces con acetona fría para finalmente ser liofilizado.

Caracterización de productos

Para llevar a cabo los estudios de RMN, la muestra correspondiente (15 mg) fue disuelta en una solución de agua deuterada acidificada con HCl (1 % v/v) usando un equipo de resonancia magnética nuclear (RMN, 400 MHz, Bruker). Por otro lado, las muestras fueron analizadas en un espectrómetro de Infrarrojo (Nicolet iS50) mediante la técnica de ATR. Además, fueron analizadas usando un Difractometro de Rayos X (Rigaku).

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El CS fue modificado con FA mediante una reacción de amidación entre los grupos amino del CS y el grupo ácido proveniente del FA. La estructura del CS-FA es mostrada en la Fig. 1.

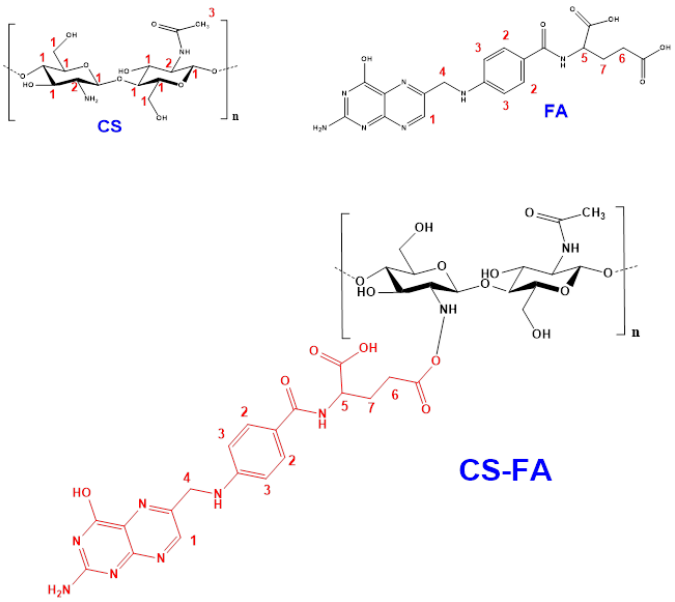


Fig. 1. Estructuras químicas de CS, FA y el conjugado CS-FA.

Los compuestos obtenidos mediante los tres métodos descritos fueron analizados mediante RMN, FTIR y DRX. Los espectros de RMN de ^{1}H son mostrados en la Fig. 2. De esta Fig. se puede apreciar que el espectro de CS muestra señales debido a los protones de los anillos de glucosa (protones 1) así como señales debidas los hidrógenos sobre el carbono que contiene el grupo amino (protón 2) y los protones del grupo metilo de la parte acetilada (protones 3). Los espectros de RMN de los productos obtenidos de los métodos 1 y 3 (espectros en color azul y verde, respectivamente) muestran señales adicionales en la región de 6.5-8.5 ppm debida los protones de los anillos aromáticos del FA así como señales en la región de 2.0-2.4 ppm debida a los protones de la parte alifática de la estructura del FA (ver espectro de FA). Sin embargo, en el producto del método 2 (espectro en color rojo) no se observaron estas señales sugiriendo que este método no fue adecuado para llevar a la modificación. A partir de las integraciones mostradas por los espectros de RMN de CS-FA se pudo calcular el porcentaje de funcionalización siendo del 15 % aproximadamente para los métodos 1 y 3. Cabe mencionar que para este cálculo se escogieron las señales en la región aromática (provenientes del FA) así como la integración del protón 2 proveniente del CS.

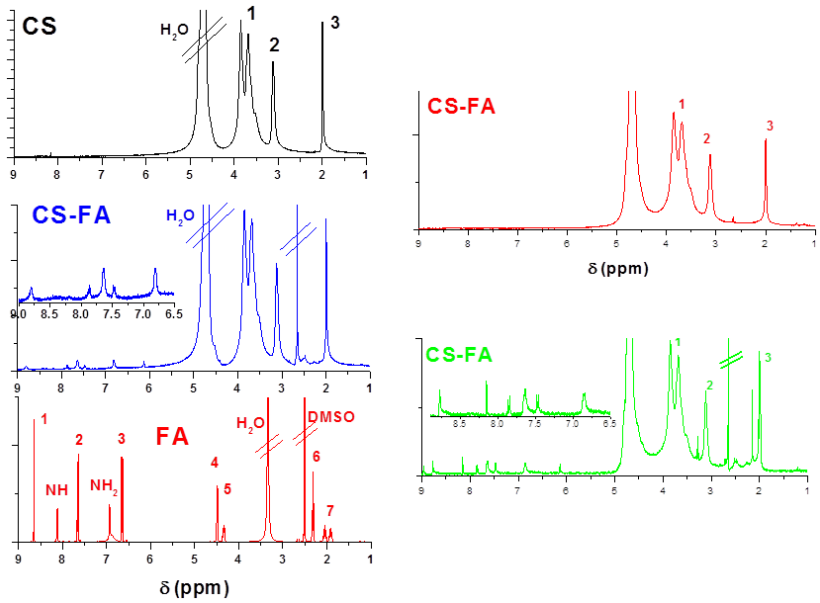


Fig. 2. Espectros de RMN de ^1H de los compuestos obtenidos de CS-FA mediante la metodología 1 (azul), 2 (rojo) y 3 (verde) de CS, FA y su comparación con los espectros de CS y FA.

Por otro lado, el análisis espectroscópico se complementó obteniendo los espectros de FTIR de estos productos (Fig. 3). El espectro de CS muestra señales en 3360, 2890, 1643,1565 y 1030 cm^{-1} debidas a la presencia de grupos O-H y N-H, enlace alifático C-H, grupos carbonilo de la amida I (-C=O), flexión N-H (amida II) y enlaces C-O-C y C-O respectivamente. Por otro lado, los espectros de CS-FA obtenidos por los métodos 1 y 3 mostraron desplazamientos en las señales de 1643 y 1565 lo cual sugiere la modificación de CS con FA. Finalmente, el espectro del producto obtenido mediante el método no mostró diferencia con respecto al CS tal como se observó en la espectroscopia de RMN. Finalmente, los difractogramas de los diversos compuestos obtenidos no mostraron diferencia alguna con respecto al difractograma del CS, con la excepción de aquel mostrado para el producto obtenido por el método 3, lo cual sugiere alguna modificación física del CS durante el proceso de funcionalización (Fig. 3).

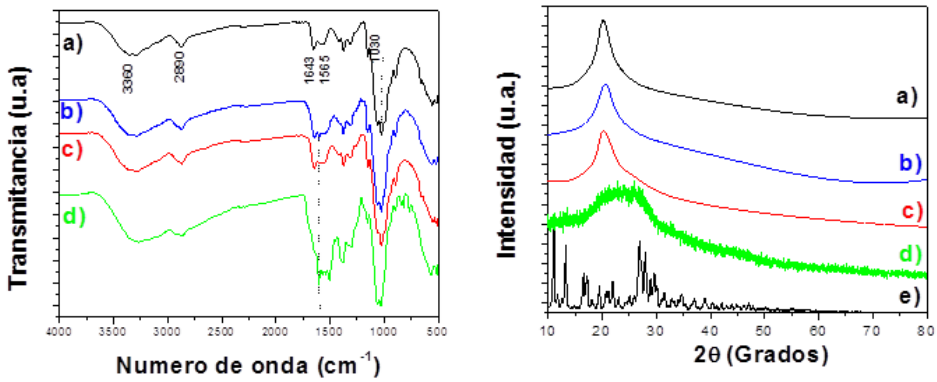


Fig. 3. Espectros de FTIR (derecha) y difractogramas (izquierda) de **(a)** CS y CS-FA obtenidos bajo diferentes métodos: **(b)** 1, **(c)** 2 y **(d)** 3, **(e)** XRD de FA.

CONCLUSIONES

En base a los resultados anteriores el método 1 fue el más apropiado para llevar a cabo la modificación de CS con FA obteniendo un porcentaje de modificación de aproximadamente 15 %

calculado a partir de las integraciones de señales correspondientes al CS y FA en los respectivos espectros de ^{1}H RMN.

REFERENCIAS

1. Kumar, A., y Jaitak, V. (2019). Natural products as multidrug resistance modulators in cancer. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 176, 268-291. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.05.027.
2. Liu, Z., Jiao, Y., Wang, Y., Zhou, C., y Zhang, Z. (2008). Polysaccharides-based nanoparticles as drug delivery systems. *Advanced drug delivery reviews*, 60(15), 1650-1662. https://doi.org/10.1016/j.addr.2008.09.001.
3. Naskar, S., Sharma, S., y Kuotsu, K. (2019). Chitosan-based nanoparticles: An overview of biomedical applications and its preparation. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 49, 66-81. https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.10.022.
4. Quiñones, J. P., Peniche, H., y Peniche, C. (2018). Chitosan based self-assembled nanoparticles in drug delivery. *Polymers*, 10(3), 235. https://doi.org/10.3390/polym10030235.
5. Sudimack, J., y Lee, R. J. (2000). Targeted drug delivery via the folate receptor. Advanced drug delivery reviews, 41(2), 147-162. https://doi.org/10.1016/S0169-409X(99)00062-9.
6. Bai, M., y J Bornhop, D. (2012). Recent advances in receptor-targeted fluorescent probes for in vivo cancer imaging. Current medicinal chemistry, 19(28), 4742-4758. https://doi.org/10.2174/092986712803341467.

CISQM-QMAT-CP02

Polímeros de impresión molecular para la liberación de antibióticos

Vanessa Sarahí Galván Romero[1], Luz Eugenia Alcatara Quintana[2], Fidel Martínez Gutierrez[3,4], Sergio Zarazúa Guzmán[3], Rogelio Flores Ramírez[5]
[1]Centro de Investigación Aplicada en Ambiente y Salud (CIAAS), Universidad Autónoma de San Luis Potosí (UASLP).
[2]Unidad de Innovación en Diagnostico Celular y Molecular, UASLP.
[3]Facultad de Ciencias Químicas, UASLP,[4] Centro de Investigación en Ciencias de la Salud y Biomedicina, UASLP.
[5]CONACYT Research Fellow, Coordinación para la Innovación y Aplicación de la Ciencia y la Tecnología (CIACYT), UASLP.
A251690@alumnos.uaslp.mx

RESUMEN

Este estudio, tuvo como objetivo sintetizar una serie de polímeros de impresión molecular (MIPs) para evaluar la liberación de un antibiótico (ciprofloxacino) plantilla, con tres enfoques de polimerización diferentes: en masa, emulsión y coprecipitación. Se probaron dos monómeros funcionales, ácido láctico (AL) y ácido metacrílico (AM); además, se sintetizaron polímeros libres de plantilla (NIP). Los MIP y NIP se caracterizaron por microscopía electrónica de barrido, infrarrojo por transformada de Fourier, área superficial específica, tamaño de poro, adsorción/desorción de nitrógeno (BET) y cinética de liberación. Del análisis BET se demostró que los MIPs y NIPs evaluados son materiales mesoporosos con un tamaño de poro entre 10 y 20 nm. Mediante la isoterma de adsorción se determinó que existe una mayor capacidad de adsorción del MIP con ácido metacrílico como monómero y coprecipitación como método. Además, se evaluó la cinética de liberación con el valor del exponente de liberación *n*, se obtuvo que los MIPs siguieron una liberación no fickiana o anómala, siguiendo el modelo de Korsmeyer-Peppas. La concentración mínima inhibitoria (CMI) del ciprofloxacino liberado por los MIPs mediante el método de microdilución, fue de 0.031 a 0.016 µg L^{-1} para *Staphylococcus aureus* y de 0.004 a 0.031 µg L^{-1} para *Escherichia coli,* todas las CMI se encontraron dentro del rango establecido por el Clinical and Laboratory Standards Institute. Finalmente, no se encontró citotoxicidad en cultivos celulares de fibroblastos dérmicos; incluso, se favoreció el crecimiento celular. Este estudio demostró que los MIPs presentan propiedades prometedoras para la administración de fármacos y su aplicación en la práctica clínica.

REFERENCIAS

1. Singer, A. J. (2022). Healing mechanisms in cutaneous wounds: Tipping the balance. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, *28*(5), 1151-1167. https://doi.org/10.1089/ten.teb.2021.0114.
2. Mihai, M. M., Dima, M. B., Dima, B., & Holban, A. M. (2019). Nanomaterials for wound healing and infection control. *Materials*, *12*(13), 2176. https://doi.org/10.3390/ma12132176.
3. Markakis, K., Faris, A. R., Sharaf, H., Faris, B., Rees, S., & Bowling, F. L. (2018). Local antibiotic delivery systems: current and future applications for diabetic foot infections. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, *17*(1), 14-21. https://doi.org/10.1177/153473461875.
4. Prausnitz, M. R., & Langer, R. (2008). Transdermal drug delivery. *Nature biotechnology*, *26*(11), 1261-1268. https://doi.org/10.1038/nbt.1504.
5. Lusina, A., & Cegłowski, M. (2022). Molecularly imprinted polymers as state-of-the-art drug carriers in hydrogel transdermal drug delivery applications. *Polymers*, *14*(3), 640. https://doi.org/10.3390/polym14030640.

6. Akgönüllü, S., Bakhshpour, M., Topçu, A. A., Bereli, N., & Denizli, A. (2023). Molecularly imprinted polymeric carriers for controlled drug release. In *Novel Platforms for Drug Delivery Applications* (pp. 85-103). Woodhead Publishing.
7. Oktay, B. U. R. C. U., Eroğlu, G. Ö., Demir, S. E. R. A. P., Kuruca, S. E., & Apohan, N. K. (2022). Poly (lactic acid) nanofibers containing phosphorylcholine grafts for transdermal drug delivery systems. *Materials Today Sustainability*, *18*, 100132. https://doi.org/10.1016/j.mtsust.2022.100132.
8. Bhawani, S. A., Sen, T. S., & Ibrahim, M. N. M. (2018). Synthesis of molecular imprinting polymers for extraction of gallic acid from urine. *Chemistry Central Journal*, *12*(1), 1-7.
9. Meléndez-Marmolejo, J., Díaz de León-Martínez, L., Galván-Romero, V., Villarreal-Lucio, S., Ocampo-Pérez, R., Medellín-Castillo, N. A., ... & Flores-Ramírez, R. (2022). Design and application of molecularly imprinted polymers for adsorption and environmental assessment of anti-inflammatory drugs in wastewater samples. *Environmental Science and Pollution Research*, *29*(30), 45885-45902.
10. Ortiz, S. L., Lugo, V. R., Salado-Leza, D., Reyes-Valderrama, M. I., Alcántara-Quintana, L. E., González-Martínez, P., & Anaya, D. M. (2021).Dy2O3-unpurified hydroxyapatite: a promising thermoluminescent sensor and biomimetic nanotherapeutic.*Applied Physics A*, *127*(12),893. Doi.org/ 10.1007/s00339-021-05010-w.
11. S.A. Bhawani, T.S. Sen, M.N.M. Ibrahim, Synthesis of molecular imprinting polymers for extraction of gallic acid from urine, Chemistry Central Journal, 12 (2018) 19.

CISQM-QMAT-CP04

Síntesis de pigmentos verdes para restauración arqueológica prehispánica

Margarita Chávez Martínez[1], María Cecilia Salcedo Luna[2], Leonardo Hernández Martínez[1], María de la Luz Soto Téllez[1], Hermilo Goñi Cedeño[1], María del Rocío Cruz Colín[1]
[1]Universidad Autónoma Metropolitana Azcapotzalco, Área de Química, Av. San Pablo 180, Col. Reynosa Tamaulipas, Ciudad de México, C. P. 02200, México.
[2]Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química, USAII, Lab. Rayos-X de Polvos, Ciudad Universitaria, Ciudad de México, C. P. 04510. México.
cmm@azc.uam.mx

RESUMEN

Se realizó la Síntesis de pigmentos verdes a partir de Cromitas del tipo MCr_2O_4, M^{2+} = Fe, Co, Ni, Cu, Sb, para la restauración de murales de las zonas arqueológicas de Cacaxtla en Tlaxcala de Xicohténcatl y Bonampak en Chiapas, México Los pigmentos obtenidos se obtuvieron por reacciones químicas en estado sólido. La cinética de las reacciones fue interpretada por Difracción de Rayos – X de Polvos. Los estudios realizados fueron Espectroscopia Infrarroja con Transformada de Fourier (FT-IR), Microscopia Electrónica de Barrido (SEM), Espectroscopía de energía Dispersiva de rayos -X (EDS) y Espectroscopía de Reflectancia Difusa. La estructura cristalina de los pigmentos fue tipo Espinela, en la que preferentemente el Cromo se encuentra en sitios octaédricos y los cationes M^{2+} en sitios tetraédricos. Las Coordenadas colorimétricas mostraron que la estabilidad del color es excelente para los pigmentos que contienen Co; buena para los de Fe, Ni, Cu y normal para los que contienen Sb. La mayor reflectancia ocurrió de 450 a 600 nm concordante para el color verde. La morfología es de poliedros regulares de 1μm de tamaño, el que contiene Sb son plaquitas alargadas de 500 nm.

INTRODUCCIÓN

La importancia de los estudios arqueológicos en general es para conocer mejor las culturas de las que provenimos, lo que lleva a la identidad de los pueblos y las naciones. Las civilizaciones antiguas pueden interpretarse mediante sus obras de ate, como lo son: murales, monumentos, utensilios, acueductos, calles o avenidas, plazas, y hasta ciudades y documentos, entre otros, que se han conservado hasta la actualidad. Todos estos objetos se consideran patrimonios de la humanidad, por lo que deben preservarse y a la vez para permitir que sean estudiados ampliamente.
En el caso de los objetos que presentan colores, tales como los murales u objetos de cerámica, es importante su mantenimiento para su conservación. Con el paso del tiempo e Intemperismo o meteorización, los materiales rocosos sufren alteración por la exposición al aire, humedad, clima, etc. Estos factores ambientales físicos y químicos atacan murales, monumentos, estatuas; las cuales sufren grietas, cuarteaduras, disgregación, decoloración y descomposición. Para detener este tipo de ataques, diversos estudios científicos continúan aportando contribuciones para impedir el deterioro (Dupey, 2014).
Este estudio forma parte del proyecto de investigación "Estudio de Materiales Cerámicos Tradicionales y Avanzados" de la UAM Azcapotzalco. (Siapi, 2022) Uno de los objetivos de este proyecto es la Síntesis, caracterización y estudio de pigmentos azules, rojos y verdes para ser igualados a los colores prehispánicos siguiendo las técnicas de fabricación (a) con arcillas, (b) con óxidos. Por lo que el objetivo de este trabajo fue la síntesis y estudio de pigmentos verdes para la restauración de murales de las zonas arqueológicas de Cacaxtla en Tlaxcala de Xicohténcatl y Bonampak en Chiapas, México. La obtención de los pigmentos se logró a partir de cromitas con estructura de espinela por el método de reacciones químicas en estado sólido. Los pigmentos se caracterizaron mediante Difracción de Rayos X (DRX), Espectroscopia Infrarroja con Transformada de Fourier (FT-IR), Microscopia Electrónica de Barrido (SEM) y Espectroscopía de energía Dispersiva de rayos -X (EDS), Espectroscopía de Reflectancia Difusa (DSR).

EXPERIMENTAL MATERIALES Y MÉTODOS

Los reactivos analíticos utilizados fueron Sigma- Aldrich de una pureza del 99.99%. Se utilizó caolín procedente de las minas de Comonfort, Guanajuato, México. Las cromitas sintetizadas fueron de Fe, Co, Ni, Cu y Sb. Los reactivos químicos utilizados se calcularon estequiométricamente para preparar 10 gramos de pigmentos, en composiciones diferentes. Para cada uno de los pigmentos a obtener con caolín, éste y los reactivos se dejaron en agua en vasos de precipitados reposando durante 15 días a 60 °C. Se midió la cantidad de agua utilizada. Después las mezclas fueron colocadas en crisoles de porcelana, los cuales se colocaron dentro de una mufla a 100 °C durante tres horas. Se dejaron enfriar y una vez secos, cada mezcla se llevó a un mortero de ágata, se mezcló con acetona para homogenizar los sólidos y se molió hasta la evaporación de la acetona. Posteriormente, la mezcla se colocó en un crisol de porcelana y se puso dentro de una mufla Thermolyne FB1410M de temperatura máxima de 1200 °C para los tratamientos térmicos desde temperatura ambiente hasta 1000 °C, con intervalos de 50 °C cada 15 minutos. Cuando se utilizaron carbonatos, la temperatura de descarbonatación fue a 650 °C durante cuatro horas. En el caso del oxalato de hierro (II) fue de 200 °C durante tres horas para la formación del óxido ferroso. La temperatura de sinterización fue a 800 °C durante toda la noche, La temperatura de reacción fue de 1000 °C durante una hora. En todas estas temperaturas, se detuvo el calentamiento, se extrajeron los crisoles de la mufla, se dejaron enfriar para una nueva molienda. Luego se colocaron en sus crisoles correspondientes para ser llevados dentro de la mufla para continuar con los tratamientos térmicos antes mencionados. Una vez obtenidos los productos, se volvieron a moler, se lavaron con agua caliente, se decantaron, se eliminó el agua de lavado, se secaron y se tamizaron en malla 100 para ser aplicados en fritas y en la malla 325 para realizar los estudios analíticos de DRX, MEB, EDS, FTIR y DSR. En la sección de resultados se describen los equipos y condiciones utilizados.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Síntesis

Para los sistemas de reacción MCr_2O_4, M^{+2} = Fe, Co, Ni, Cu y Sb más caolín, las composiciones se muestran en la Tabla 1. La cantidad de cromo fue invariable en todos los casos. Se pretendió agregar cationes 2+ para generar diferentes tonalidades del color verde.

Tabla 1. Composición para la síntesis de los pigmentos.

Reactivos químicos	Pigmento 1	Pigmento 2	Pigmento 3	Pigmento 4	Pigmento 5
Cr_2O_3	30 %	30 %	30 %	30 %	30 %
Caolín = $Al_2Si_2O_5(OH)_4$	30 %	30 %	30%	30%	30 %
FeC_2O_4	40 %				
$CoCO_3$		40 %			
$NiCO_3$			40 %		
$CuCO_3$				40 %	
Sb_2O_3					40 %

En las reacciones generales de obtención de los pigmentos, hay temperaturas de descomposición de los carbonatos y del oxalato empleados a 650 y 200 °C respectivamente, siendo la temperatura de obtención de 1000°C.

$$Cr_2O_3 + Al_2Si_2O_5(OH)_4 + M^{2+}CO_3 \rightarrow M^{2+}Cr_2O_4 + CO_2$$
$$Cr_2O_3 + Al_2Si_2O_5(OH)_4 + M^{2+} = FeC_2O_4 \rightarrow FeCr_2O_4 + 2CO_2$$

Por otra parte, el caolín pertenece al grupo de las arcillas, en el que predomina el mineral caolinítico, cuya estructura está formada por una capa de tetraedros de silicio y otra de octaedros de aluminio, combinadas de tal forma, que los vértices libres de los tetraedros están en uno de los planos aniónicos de los octaedros. Es por esto, que se dejó en reposo el caolín más las substancias que

contenían a los cationes 2+ en agua tibia por 15 días, para aumentar el espacio entre estas capas y así los cationes 2+ se intercalaran y se queden atrapados entre estas capas. Nuestros antepasados, sin saberlo lo hicieron, es por eso que aun con el paso del tiempo, muchos murales aún conservan el color original.

Difracción de Rayos – X (DRX)

La determinación de las fases cristalinas presentes en las muestras de los pigmentos fue realizada usando un difractómetro marca BRUKER modelo D8 Advance con diseño DaVinci con tubo de cobre conFig.do para polvos, con detector Lynx Eye de alta velocidad. La radiación empleada fue CuKα_1 con λ = 1.54060 Å, barridos continuos de 10° a 70°2θ con pasos de 2°2θ/min e incrementos de 0.05°2θ. La posición de las señales de difracción e intensidades relativas se compararon con los archivos de la base de datos del International Centre for Diffraction Data utilizando el Powder Diffraction File (ICDD - PDF 2018). La Fig. 1 exhibe los difractogramas de los pigmentos en los que se puede observar las señales de la estructura tipo Espinela con los factores de estructura hkl.

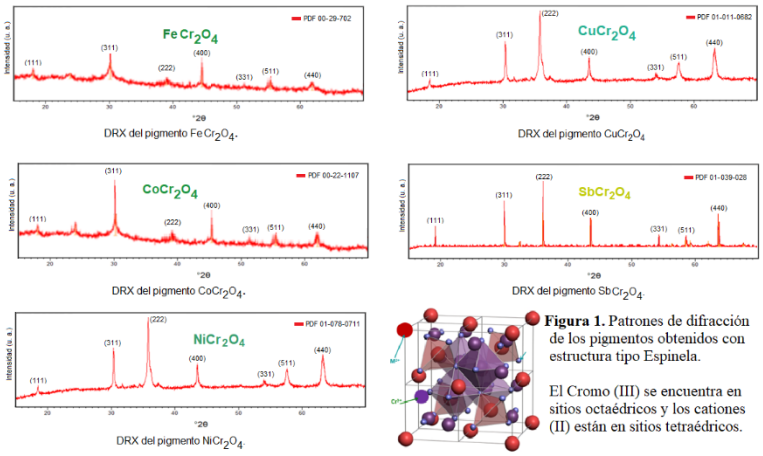


Figura 1. Patrones de difracción de los pigmentos obtenidos con estructura tipo Espinela.

El Cromo (III) se encuentra en sitios octaédricos y los cationes (II) están en sitios tetraédricos.

Microscopia Electrónica de Barrido (SEM) y Espectroscopía de Energía de Dispersión de Rayos-X (EDS)

La Fig. 2 muestra las micrografías obtenidas por MEB para los pigmentos obtenidos, así como el análisis elemental por EDS. Se puede observar la formación de agregados de partículas de formas poliédricas y de tamaños regulares de 1 μm; en el pigmento que contiene antimonio se aprecian plaquitas alargadas de 500 nm. Mediante el análisis elemental por EDS se observan las señales propias de los metales divalentes y trivalentes. Los estudios se realizaron con un Microscopio Electrónico de Barrido SUPRA 55 PV, CARL ZEISS. La resolución fue de 1000 a 5000X aumentos o de magnificación. Para acelerar los electrones se utilizaron diferencias de potencial de voltajes bajos y altos de 2 kV y 15 kV para aprovechar las mejores longitudes de onda y así obtener una mejor resolución de las imágenes o micrografías.

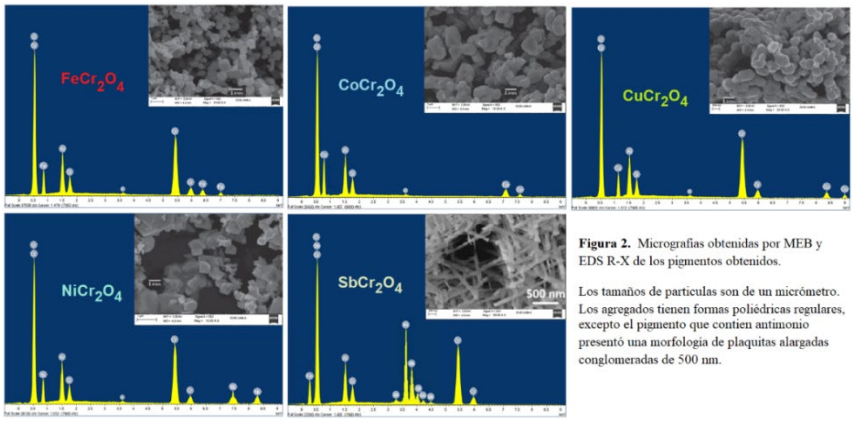


Figura 2. Micrografías obtenidas por MEB y EDS R-X de los pigmentos obtenidos.

Los tamaños de particulas son de un micrómetro. Los agregados tienen formas poliédricas regulares, excepto el pigmento que contien antimonio presentó una morfología de plaquitas alargadas conglomeradas de 500 nm.

Espectroscopía de Reflectancia Difusa

La Fig.3**(a)** muestra el espectro de reflectancia difusa entre 450-600 nm para los pigmentos cerámicos de las cromitas de Fe, Co, Ni, Cu, y Sb. Esto hace evidente que se trató de colores verdes. La buena reflectancia, en parte, se debe a que las partículas de los pigmentos tienen formas muy regulares y parecidas, lo cual permitió la reflexión de la luz. Es decir, la luz tiene mayor capacidad de reflexión y como consecuencia su reflectancia y luminosidad se manifestaron por esta técnica espectroscópica. Se utilizó un espectrofotómetro VARIAN modelo CARY 500 equipado con un con un accesorio de reflectancia difusa con esfera de integración a temperatura ambiente.

Espectroscopía de Infrarrojo con Transformada de Fourier

La Fig. 3**(b)** muestra es espectro FTIR de 400 a 3000 cm^{-1}. Las vibraciones de las interacciones más fuertes de cationes metálicos y oxígeno en las Espinelas de los pigmentos de cromitas, se encontraron en el intervalo de 400 a 900 cm^{-1}. Las bandas de absorción de estas Espinelas $M^{+2}Cr_2O_4$ están en (1) 480 a 590 cm^{-1}, que corresponden al estiramiento de M^{+2}-O. (2) 640 a 760 cm^{-1}, pertenece a vibraciones Cr-O con grupos octaédricos CrO6. (3) La banda mayor o más amplia en 800 cm^{-1}, se asocia a vibraciones tetraédricas Cr-O (CrO4). (4) Las interacciones Cr-O- M^{+2} tienen frecuencias de absorción en el intervalo de 450 - 800 cm^{-1}. Cuando la concentración de los cationes M^{+2} decrece, los pigmentos presentaron bandas de absorción más fuertes, que se pueden atribuir a la ocupación de estos cationes en sitios tetraédricos (Azurdia et al., 2016). El equipo utilizado fue Shimadzu IRA Affinity-1S FTIR.

Estabilidad del Color

Las coordenadas colorimétricas de los pigmentos obtenidos se presentan en la Tabla 2. Se utilizó un espectrofotómetro Clacier TMX de 200 1100 nm. Todos los pigmentos presentaron tonalidades verdes. Para el análisis de colorimetría se utilizaron las coordenadas de L* = Luminosidad; a* = vector que representa el color en el plano de coordenada positiva para el color rojo y negativa para el color verde; b* = vector que representa el color en el plano de coordenada positiva para el color amarillo y negativa para el color azul. La Comisión Internacional E'claridge (CIE, 1931) propuso los espacios RGB y XYZ. RGB es un espacio de colores primarios y XYZ se obtiene de realizar una transformación lineal de RGB bajo ciertas condiciones. En 1976, La CIE propuso los espacios uniformes CIELAB y CIELUV (Espacios Euclídeos), para el cálculo de diferencias de color entre dos puntos representados en el espacio, debido a que en los espacios RGB y XYZ no era posible al no ser uniformes (Hill et al., 2007). En la Fig. 3**(c)** se muestra la gráfica de Δ E versus la composición para cada uno de los pigmentos. Mediante el uso de las coordenadas colorimétricas se puede obtener un valor denominado ΔE o error delta, donde la letra E proviene del término alemán Empfindung o Sensación, por lo que su traducción literal es la "diferencia de sensación". Según la norma ISO 12647-2 los intervalos de tolerancia para ΔE se determinan con los valores presentados en la Tabla 2. En la Tabla 3 se presentan los resultados obtenidos para los cinco pigmentos.

Tabla 2. Intervalos de Calidad de acuerdo al valor de ΔE.

ΔE	Calidad
1	Excelente
1 - 2	Buena
2 – 4	Normal
4 – 5	Suficiente
> 5	Mala

Tabla 3. Valores de Luminosidad = L* y vectores a*, b* de los espacios uniformes CIELAB y Δ E para los pigmentos verdes obtenidos.

Pigmento	L*	a*	b*	ΔE	ΔE Gráfica
$FeCr_2O_4$	34.457	-8.135	4.567	35.47	1 -2
$CoCr_2O_4$	30.875	-12.191	5.477	33.71	1
$CuCr_2O_4$	32.222	-10.35	8.265	44.56	1 -2
$NiCr_2O_4$	37.563	-11.852	7.159	39.48	1 -2
$SbCr_2O_4$	42.896	7.62	4.753	41.40	2 -4

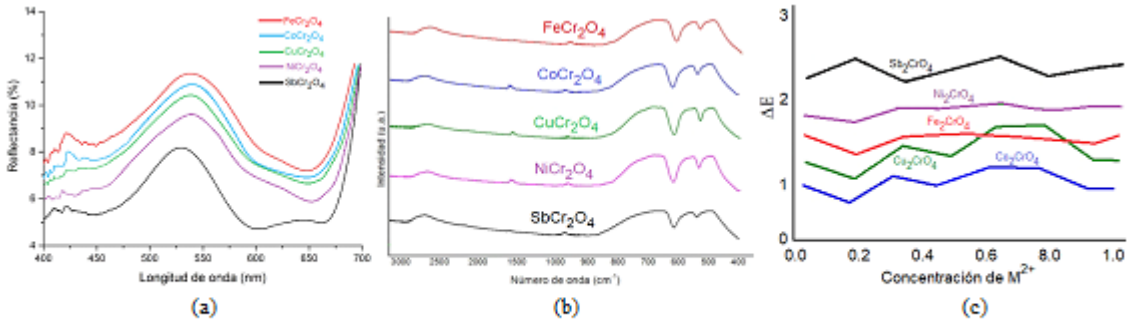


Figura 3. Espectros de (a) Reflectancia Difusa, (b) Infrarrojo, (c) Estudio Colorimétrico basado en el valor de ΔE y la composición del catión divalente.

CONCLUSIONES

Se logró obtener cinco pigmentos cerámicos verdes con estructura cristalina tipo Espinela, confirmados con la base de datos ICDD-PDF 2018. En esta estructura preferentemente el Cromo se encuentra en sitios octaédricos y los cationes M^{2+} en sitios tetraédricos, aunque en composiciones de 0.7 a 1.0 de M^{2+} hubo inversión de la estructura.

Los tamaños de partículas de formas poliédricas y regulares fueron de 1 μm en los pigmentos de Fe, Co, Ni y Cu; en el que contiene Sb se formaron plaquitas alargadas de tamaños de 500 nm. Por EDS se observaron señales propias de los elementos químicos contenidos en los pigmentos en % en peso y % atómico.

Las vibraciones de las interacciones más fuertes de cationes metálicos y oxígeno en las Espinelas de los pigmentos de cromitas, se encontraron en el intervalo de 400 a 900 cm^{-1}. Otras bandas importantes estuvieron de 480 a 590 cm^{-1} que corresponden al estiramiento de M^{+2}-O. De 640 a 760 cm^{-1} son vibraciones Cr-O con grupos octaédricos CrO6. En 800 cm^{-1} son de vibraciones tetraédricas Cr-O (CrO4). De 450 - 800 cm^{-1} son de Cr-O- M^{+2}. Cuando la concentración de los cationes M^{+2} decreció, los pigmentos presentaron bandas de absorción más fuertes, que se pueden atribuir a la ocupación de estos cationes en sitios tetraédricos.

La mayor reflectancia ocurrió de 450 a 600 nm propia del color verde. Las Coordenadas colorimétricas mostraron que la estabilidad del color es excelente para los pigmentos que contienen Co; buena para los de Fe, Ni, Cu y normal para los que contienen Sb.

REFERENCIAS

1. Azurdia J., Marchal J., Laine M., (2016). Synthesis and Characterization of Mixed-Metal Oxide Nanopowders Along the $CoOx$-Al_2O_3 Tie Line Using Liquid-Feed Flame Spray Pyrolysis, Journal of the American Ceramic Society, vol. 89, no. 9, pp. 2749–2756, Jun. 2006.
2. Birre, F.; Chevreul M. E., (1981). The principles of harmony and contrast of colors ISBN 0-4-442-21212-7.
3. Dupey García Élodie, (2014). El color en los códices prehispánicos del México Central: identificación material, cualidad plástica y valor estético, Revista Española de Antropología Americana, 2015, vol. 45, No. 1, 149-166.
4. Hill B., Roger T., Vorhagen F. W., (2007). Comparative Analysis of the Quantization of Color Spaces on the Basis of the CIELAB Color-Difference Formula, ACM Transactions on Graphics Journal, vol. 16, no. 2, pp. 109–154.
5. International Centre for Diffraction Data (ICDD), with Powder Diffraction File (PDF), (2018). 12 Campus Blvd., Newton Square, P. A. 19073-3273, USA.
6. Larkin, P. J., Infrared and Raman spectroscopy: principles and spectral interpretation, 2 Ed. Elsevier, Amsterdam, Netherlands (2018).
7. Siapi, CBI, UAM-A. (2022). Proyectos de investigación aprobados y vigentes.

CISQM-QMAT-CP05

Estudio de las transformaciones térmicas en la obtención de vidrios verde, azul y negro y la determinación de la cantidad de sodio

Margarita Chávez Martínez[1], María Cecilia Salcedo Luna[2], Leonardo Hernández Martínez[1]
María de la Luz Soto Téllez[1], Hermilo Goñi Cedeño[1], Miguel Ávila Jiménez[1]
[1]Universidad Autónoma Metropolitana Azcapotzalco, Área de Química, Av. San Pablo 180, Col. Reynosa Tamaulipas, Ciudad de México, C. P. 02200, México.
[2]Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química, USAII, Lab. Rayos-X de Polvos, Ciudad Universitaria, Ciudad de México, C. P. 04510. México.
cmm@azc.uam.mx

RESUMEN

Se obtuvieron 3 tipos de vidrios de borosilicato de colores: azul, verde y negro. El comportamiento térmico dependió de la composición límite de sodio. El avance de las reacciones fue seguido mediante Análisis Termogravimétrico (TGA) y Análisis Térmico Diferencial (DTA). La determinación del contenido de sodio fue por Espectroscopía de Absorción Atómica (FAAS). El comportamiento térmico relacionado a la composición límite de sodio que fue de 12 a 16%, permitieron mejoras en el proceso de obtención de este tipo de vidrios, como lo es el ahorro energético al disminuir la temperatura durante su proceso de obtención. Un elevado de porcentaje de sodio en el vidrio deja de ser muy durable y resistente a los ataques químicos y a las altas temperaturas. Las fases cristalinas de polvos de Anortita, Caolinita, Cuarzo, Calcita, Fosfato de Aluminio Hidratado y Sanderita, Silicato de Aluminio y Cromo, Anhidrita Cálcica y Azufre fueron determinadas por Difracción de Rayos X (DRX).

INTRODUCCIÓN

El vidrio es un material amorfo, cuyo principal componente es el SiO_2. Otros componentes formadores del vidrio son B_2O_3 y P_2O_5. El vidrio es una sustancia que no es un sólido ni un líquido, comúnmente se denomina como un líquido subenfriado con un estado vítreo (Cousins, M., 1999). Su arreglo atómico no tiene un orden de largo alcance, esto quiere decir, que las unidades moleculares están dispuestas de manera desordenada o no periódica. Aun cuando el vidrio está considerado como el material representativo de los amorfos, sus moléculas constituyentes presentan suficiente cohesión por lo que tienen rigidez mecánica (Palomar et al, 2009). La fabricación del vidrio consta de una serie de etapas, la fusión de la mezcla de los componentes a temperaturas elevadas es una de las más importantes. Los tratamientos térmicos dependerán del tipo de vidrio a obtener, así como de los componentes involucrados. Por lo que existe una gran variedad de tipos de vidrio (Fernández, 2001). Después de los tratamientos térmicos, el vidrio es enfriado hasta su solidificación sin que se produzca la cristalización. El calentamiento puede lograr que regrese a su forma líquida. El vidrio puede ser transparente u opaco y además pueden agregarse cromóforos para que presente color. El vidrio fundido es maleable por lo que se le puede dar forma por diferentes técnicas. El vidrio es considerado un material cerámico, cuyo proceso de obtención involucra reacciones químicas en estado sólido.

El fundamento principal de este trabajo, radica en el estudio por TGA de las transformaciones térmicas complejas llevadas a cabo en vidrios de color azul, verde y negro, o sea las reacciones químicas en estado sólido y las transformaciones de fases ocurridas desde temperatura ambiente hasta los 1500 °C. También se realizaron estudios mediante DRX para la identificación de las fases cristalinas estables en los vidrios obtenidos; así como las distancias interplanares que determinaron la comprobación de dichas fases (ICDD-PDF, 2018). Adicionalmente se realizó un estudio mediante FAAS para comprobar la cantidad de sodio, ya que este pudiera ser volatilizado a temperaturas elevadas, ocasionando diferencias en la composición inicial. Los principales resultados en la

obtención de estos vidrios demuestran que las mezclas de los componentes fundieron antes de los 1200 °C.

EXPERIMENTAL MATERIALES Y MÉTODOS

Se prepararon tres vidrios de color verde, y negro. La composición se muestra en las Tablas 1 y 2. Los reactivos fueron en forma de carbonatos, oxalatos sulfuros, nitratos y sulfatos con una pureza del 99.9 %, marcas Aldrich y Merck.

Tabla 1. Composición en gramos de los vidrios obtenidos a base de H_3BO_3 - SiO_2.

Tipo de vidrio	SiO_2	H_3BO_3	$CaCO_3$	$(MgCO_3)_4$ $Mg(OH)_2{\cdot}5H_2O$	Na_2CO_3	KNO_3	Sustancia que imparte color
Verde	0.03	4.67	0.03	0.03	0.5	0.3	CuO-Cr_2O_3 0.06-0.04
Azul	0.03	4.67	0.03	0.03	0.5	0.3	CoO de 0.03 a 0.06
negro	0.03	4.67	0.03	0.03	0.5	0.3	FeS_2-MnO_2 0.03-0.07

Tabla 2. Composición en gramos de los vidrios obtenidos a base de H_3BO_3- SiO_2 – H_2O.

Tipo de vidrio	SiO_2	$(MgCO_3)_4$ $Mg(OH)_2{\cdot}5H_2O$	H_3BO_3	$CaCO_3$	H_2O + 2 gotas de Na_2SiO_3	Na_2CO_3	KNO_3	Sustancia que imparte color
Verde	0.03	0.03	4.67	0.03	5.3	1.0	0.3	CuO-Cr_2O_3 0.06-0.04
Azul	0.03	0.03	4.67	0.03	5.3	1.0	0.3	CoO de 0.03 a 0.06
negro	0.03	0.03	4.67	0.03	5.3	1.0	0.3	FeS_2-MnO_2 0.03-0.07

Las mezclas de vidrio preparadas con agua se dejaron reposar por 24 horas antes de los tratamientos térmicos. Estos vidrios se obtuvieron mezclando los reactivos, moliéndolos en un micromolino bullet marca BEL ART CIENCIAWARE, durante 1 minuto marca. Posteriormente la mezcla se volvió a moler en un mortero de ágata utilizando acetona para su mejor homogeneización. Cuando la acetona se evaporo completamente, la mezcla se pasó a un crisol de porcelana, colocándolo dentro de una mufla marca Thermolyne con temperatura máxima de 1200 °C. Los tratamientos térmicos fueron desde temperatura ambiente, incrementando 50 °C cada 20 minutos hasta llegar a los 1175 °C. De los 650 °C a 850 °C transcurrieron 4 horas para que ocurriera la descarbonatación completa y se llevara a cabo la formación de silicatos. En seguida se continuó elevando la temperatura como antes ya se había indicado. Después de los 850 °C se fue observando si esta mezcla fluía, así sucesivamente hasta llegar a los 1175 °C. Una vez que se consiguió la fluidez, se hizo el vaciado sobre una placa metálica e inminentemente se formaron las perlas de vidrio.

Para el TGA se utilizó una Termobalanza TGA/SDTA 851e METTLER TOLEDO. Es recomendable utilizar miligramos de muestra pulverizada y sin algún tratamiento térmico, es decir, muestra cruda y realizar el análisis a una rapidez de calentamiento moderada y en atmósfera de aire (Conesa, 2000; Mackenzie 1990).

Para la identificación de las fases cristalinas se utilizó un equipo de DRX de polvos Bruker D8 Advance Plus Davinci. Las condiciones de trabajo del equipo fueron 2θ de 5° a 90°, con paso de 0.05°, radiación monocromática de Cu $k\alpha_1$ = 1.5418 Å.

La cantidad de sodio en estos vidrios se determinó por FAAS. Se utilizó un equipo GBC modelo Explora con lámpara de cátodo hueco de sodio, horno de grafito, la llama utilizada fue acetileno aire. La longitud de onda del sodio fue de 580 nm. Para este estudio se pesó 1 g de vidrio y se mezcló con 50 ml de una solución de en HCl 0.01N a 70°Cdurante 1 hora, en vaso de plástico en baño María.

Esto se realizó para el ataque o digestión de la muestra, así se llevaría a disolución completa del vidrio. Para la curva patrón se disolvió 1 g de NaCl en agua destilada y se aforo a 1 Litro. De aquí se tomaron las alícuotas, cada alícuota se aforo a 100 mL con agua destilada y así obtener las soluciones que contenían desde 100 hasta 1000 ppm para la curva patrón o curva de calibración.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Estudios de Análisis Térmicos

La determinación de pérdidas de peso y temperaturas de transición de fases, se realizó por medio de TGA con simultáneo de DTG y DTA. La Fig. 1 muestran los termogramas de los vidrios verde, azul y negro.

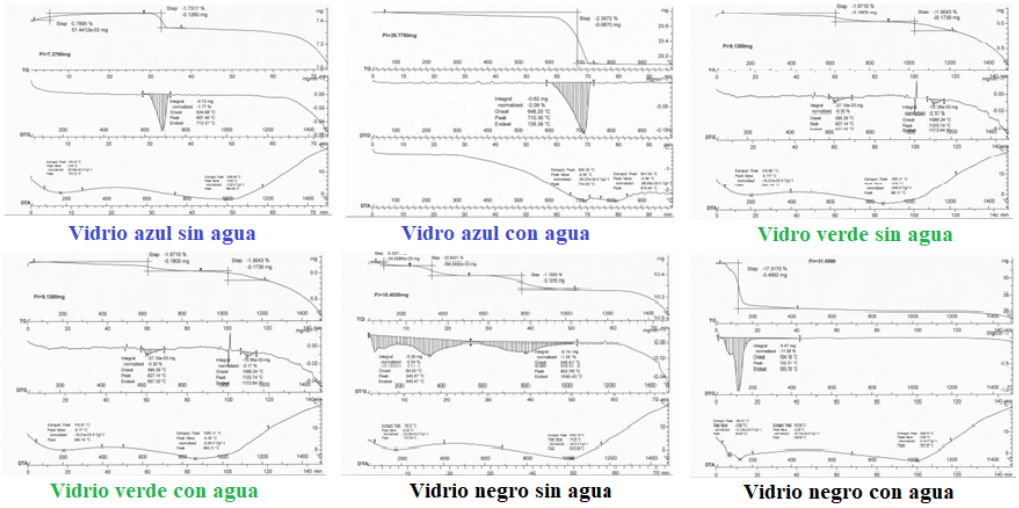


Figura 1. Termogramas de los vidrios acul, verde y negro sin y con agua. Parte superior es el TGA, indica la ganancia o pérdida de masa real al aplicar un programa controlado de temperatura. La parte central muestra la DTG, indica las temperaturas en que se efectuaron las transiciones, así como las temperaturas de inicio y final. La parte inferior es el DTA, se observan los cambios de fase, fusiones o descomposición de las muestras.

En la Tabla No. 3 se muestran las temperaturas de descomposición y de volatilización de algunos de los componentes utilizados en las mezclas para la obtención de estos vidrios. Las temperaturas de fusión de los otros componentes no aparecen porque son de muy alta temperatura, las cuales el equipo con el que se realizaron estos análisis térmicos no las alcanza, su capacidad máxima de calentamiento del equipo llega a los 1500 °C.

Tabla 3. Temperaturas de descomposición y de volatilización de algunos componentes de las mezclas
con que fueron preparados los vidrios.

Temp. Fusión	H_3BO_3 170 °C	$CaCO_3$ 700°C	$(MgCO_3)_4$ $Mg(OH)_2{\cdot}5H_2O$ 350 °C	Na_2CO_3 De 400 a 65°C	KNO_3 334 °C	Na_2SiO_3 280 °C	$Mg(OH)_2$ 350 °C
Temp. Volatilización	Sodio 1275°C	Magnesio 1107 °C					

Los procesos térmicos y reacciones químicas que pudieron ser destacados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Procesos térmicos importantes ocurridos desde temperatura ambiente a 1500 °C.

Temperatura (°C)	Procesos ocurridos
80 a 130	Pérdida de agua adsorbida
110 a 122	Deshidratación del $Na_2CO_3 \cdot 10H_2O$
128	Transformación estructural del KNO3 de la forma Trigonal a la Ortorrómbica
320 a 325	Conversión del SiO_2 de su forma de Cuarzo a Tridimita: $SiO_{2(Q)} \leftrightarrow SiO_{2(T)}$ y Fusión del KNO_3
570 a 580	Transformación enantiotrópica del Cuarzo: $\beta SiO_{2(Q)} \leftrightarrow \alpha SiO_{2(Q)}$ Se produce una expansión lineal de 0.2 % a escala molecular. Fenómeno relacionado con el giro e inclinación de los tetraedros de sílice
580 a 600	Formación del carbonato doble de calcio y sodio: $Na_2CO_3 + CaCO_3 \rightarrow Na_2Ca(CO_3)_2$
680 a 760	Reacciones importantes que ocurren entre el carbonato doble de calcio y sodio con la sílice ocasionando pérdida de masa del 1 %. $3[Na_2Ca(CO_3)_2] + 10[SiO_2] \rightarrow 2[Na_2O \cdot 2SiO_2] + [Na_2O \cdot 3CaO \cdot 6SiO_2] + 6CO_2$
600 a 830	Formación de Silicatos para la formación de la fase vítrea acompañado de pérdida de masa hasta del 8%: $Na_2Ca(CO_3)_2 + 2SiO_2 \rightarrow Na_2SiO_3 + CaSiO_3 + 2CO_{2(g)}$ Fusión peritéctica del disilicato de sodio $Na_2O \cdot 2SiO_2$ Reacción de los silicatos: $Na_2O \cdot 2SiO_2 + Na_2O \cdot 3CaO \cdot 6SiO_2 \rightarrow Na_2O \cdot 2CaO \cdot 3SiO_2$ + líquido
780	La fase líquida a esta temperatura funciona como el medio de difusión de las especies químicas que participan en las reacciones de formación de los silicatos, así se manifiesta un incremento en la velocidad de reacción.
780 a 820	Formación de oligoclasas, albitas y anortitas
860	Pérdida de masa máxima entre el 8% y 9 %
630 a 930	Reacción total: $Na_2CO_3 + SiO_2 \rightarrow Na_2SiO_3 + CO2_{(g)}$
930 a 1010	Comienza la descomposición del carbonato de calcio: $CaCO_3 \rightarrow CaO + CO2_{(g)}$ El CaO libera Ca^{2+} los cuales compensan la carga de la red vítrea
600 a 1000	Reacciones de formación de las fases de silicatos de calcio (Wilding y Navrotsky, 1998). $2CaCO_3 + SiO_2 \rightarrow Ca_2SiO_4 + 2CO_{2(g)}$ $Ca_2SiO_4 + SiO_2 \rightarrow 2CaSiO_3$
900	Conversión de albita de baja temperatura a albitas de alta temperatura (Rozenstrauha et al,2013).
Después de 1000	Al colapsarse el $CaCO_3$ la velocidad de reacción aumento, así como la pérdida de masa en algunos vidrios.
Después de 1080	Fusión de eutécticos y peritécticos de los silicatos de sodio y calcio
1120 a 1290	Fusión de silicatos

Estudios de Difracción de Rayos – X

La Fig. 2 exhibe los difractogramas de cada uno de los vidrios, mostrando fases cristalinas y las distancias interplanares pertenecientes a cada una de las fases determinadas en todos estos vidrios.

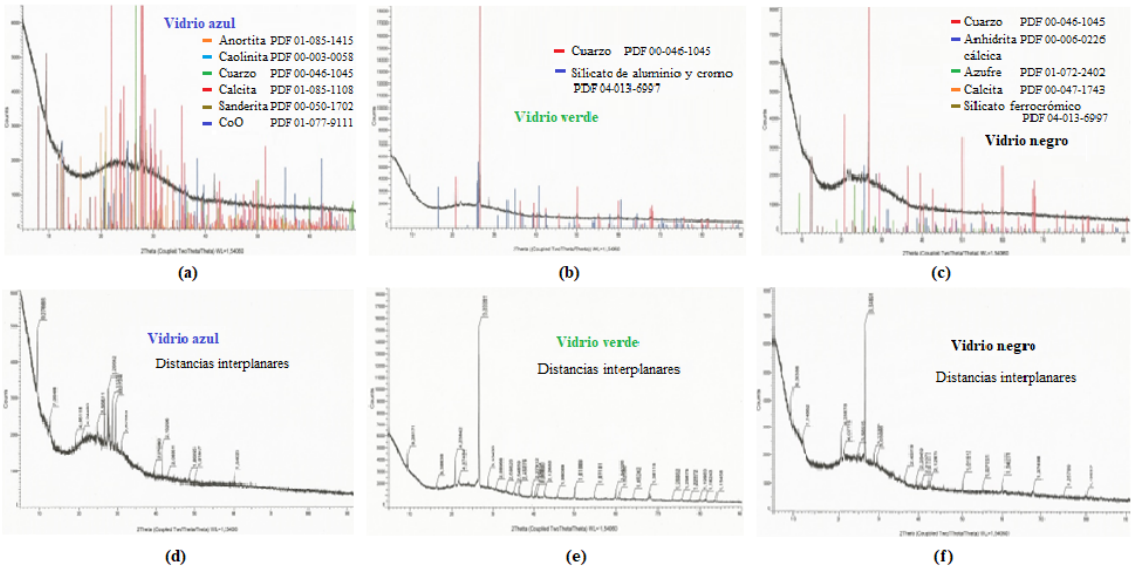


Figura 2. Difractogramas de cada uno de los vidrios. Las figuras (a), (b) y (c) muestran las fases cristalinas determinadas en cada uno de estos vidrios, Las figuras del lado derecho (d), (e) y (f) son las distancias interplanares pertenecientes a cada una de las fases determinadas en todos estos vidrios.

En estos difractogramas se pudo observar que el ruido de fondo mostro curvas en forma de domos, esto es debido a la fase amorfa intrínseca de los vidrios. La autenticidad de la identificación de las fases cristalinas determinadas con el difractómetro de polvos Bruker D8 Advance Plus Davinci esta respaldada por los archivos del International Centre for Diffraction Data utilizando el Powder Diffraction File (ICDD – PDF, 2018).

Determinación de la cantidad de sodio por Espectroscopía de Absorción Atómica

La cantidad de sodio determinadas mediante FAAS fueron: Vidrio azul = 6.716 %; Vidrio verde = 13.894 % y Vidrio negro = 12.671 %. Las pérdidas de sodio fueron del 4 al 8 %, a elevadas temperaturas algo se volatilizó.

CONCLUSIONES

Las muestras de vidrio que presentaron en sus inicios una elevación en la curva podrían estar asociada, por una parte, a una diferencia de conductividades térmicas de la mezcla de los diferentes componentes, y por otra, a la señal de referencia que a temperaturas bajas provoca un retraso en la misma señal. Las variaciones de masa aquí reportadas fueron del 1 % al 9 %. Las transformaciones o cambios de fase polimórficas no trajeron consigo cambios en la masa. La formación del carbonato doble de calcio y sodio fue fundamental para las reacciones químicas subsecuentes para la formación de silicatos. Es importante considerar que algunos cambios o efectos ocurridos a ciertas temperaturas fueron solapados por ellos mismos. Esto es, ciertos cambios ocurrieron paralela o alternadamente. El fenómeno de oxidación se determina cuando una curva es pronunciada hacia arriba y a temperaturas más elevadas. En los vidrios cuya composición contenía Hierro en la forma de FeS; obviamente este descompuso y se formó el FeO, que a su vez paso a la forma más oxidada de Fe_2O_3 y luego como $FeSiO_3$ (Kahn, 1996). Las reacciones químicas evidentemente terminaron entre los 1250 °C y 1300 °C. Los vidrios obtenidos aquí presentaron una cierta amorfización, lo cual fue determinado por los cambios de pendiente en la curva de TG. Por DRX se identificaron las fases cristalinas. En el vidrio azul: Anortita, Caolinita, Cuarzo, Calcita, Fosfato de Aluminio Hidratado y Sanderita. En el vidrio verde: Cuarzo y Silicato de Aluminio y Cromo. En el vidrio negro: Cuarzo,

Anhidrita Cálcica, Azufre y Calcita. Se determinó por FAAS la cantidad real del contenido de Sodio en los vidrios terminados, A elevadas temperaturas las pérdidas de Sodio por volatilización fueron del 4 al 8 %. La aportación de este estudio muestra cómo se puede lograr la cinética de las reacciones térmicas mediante TGA, DTA Y DTG en materiales cerámicos amorfos con contenidos de sustancias cristalinas, lo cual no es posible completamente por DRX, ya que el vidrio es un material amorfo.

REFERENCIAS

1. Angell C. A., (2006). Current Opinion on the Glass Transition. Current Opinion in Solid State and Materials Science, **1**(4), 578–585.
2. Conesa Ferrer Juan Antonio, (2000). *Curso básico de análisis térmico*, I.S.B.N.: 84-8454-015-9, Depósito Legal: A-719-2000, Editorial Club Universitario, Imprenta Gamma, Cottolengo, 25 – San Vicente (Alicante), Prended in Spain.
3. Cousins, M., (1999). *20th Century Glass,* Chartwell Books, Nueva Jersey.
4. Fernández Navarro J. M., (2001). El Vidrio. Consejo Sup. de Investigaciones Científicas, Madrid, **141**, 64–73.
5. Kahn, K. L., (1996). Instrumentation for Atomic Absorption, *Jour. Chem. Educat*., **3** (1).
6. International Centre for Diffraction Data (ICDD), with Powder Diffraction File (PDF), (2018). 12 Campus Blvd., Newton Square, P. A. 19073-3273, USA.
7. Mackenzie R. C., (1990). Differential Thermal Analysis, Academic Press, London–New York, 272–279, 279–286, 308–309, 356–357, 419, 470, 486–487.
8. Palomar T., García-Heras M., Villegas M. A., (2009). Estudio Bibliométrico sobre vidrio arqueológico e histórico: Boletín de la Sociedad Española de Cerámica y Vidrio, **48**, No. 4, 187-194. ISSN 0366-3175.
9. Rozenstrauha I., Sosins G., Krage L., Sedmale G. and Vaiciukyniene D., (2013). Elaboration of new ceramic composites containing glass fibre production wastes, Boletín de la Sociedad Española de Cerámica y Vidrio, Vol **52**, 2, 88-92, ISSN 0366-3175. SSN 2173-0431. doi: 10.3989/cyv.11.
10. Wilding Charles Martin and Navrotsky Alexandra, (1998). The dissolution of Silica and Alumina in Silicate Melts: in situ High Temperature Calorimetric Studies. *Rosenhauer Memorial Volume, Neus Jahrbuch fur Mineralogie*, **172**, 177–201.

CISQM-QMAT-CP06

Material nanoestructurado de circonio con cobre vía formación de xerogel

Alfredo Jimenez Mondragon[1], Ana María Soto Estrada[1]*, Iris Natzielly Serratos Álvarez[1], Miriam Soriano Santiago[1], Iván Humberto Hernández Sánchez[1] , Daniel Hernández López[2]
[1]Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Departamento de Química, Av. San Rafael Atlixco 186, Col. Vicentina, 09340, CDMX, México.
[2]Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Departamento de Ingeniería de Procesos e Hidráulica, Av. San Rafael Atlixco 186, Col. Vicentina, 09340, CDMX, México.
alfredojm88@hotmail.com; amse@xanum.uam.mx

RESUMEN

El presente trabajo, muestra la preparación de xerogeles de circonio con nanopartículas de cobre NPsCu/ZrO_2. La elaboración de los monolitos se llevó a cabo mediante el proceso sol-gel, los materiales obtenidos fueron caracterizados por diferentes técnicas DRX en polvos, espectroscopia infrarroja, espectroscopia UV-Vis de reflectancia difusa, fisisorción de N_2, microscopia electrónica de transmisión, análisis térmico gravimétrico y análisis térmico diferencial. Se obtuvieron resultados favorables para CuO/ZrO_2 y Cu°/ZrO_2, en fase monoclínica con respecto a la carta 00-036-0420, determinado por DRX. Las nanopartículas son del orden de 9 ± 1 nm para CuO y con la respectiva reducción en atmosfera de H_2 a 500°C se obtuvieron partículas del orden de 3 ± 1 nm para Cu°. Los cálculos de band gap mostraron valores de E_g de magnitudes entre 4.62 a 5 eV. Los resultados muestran un material estable hasta temperaturas de 900 °C para su implementación en fotocatálisis.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años ha existido un cierto interés científico y tecnológico por el desarrollo de nuevos nanomateriales, esto se debe a sus características químicas, físicas y mecánicas. El uso de los óxidos de los elementos del Grupo 4 (titanio, circonio y hafnio) como soportes para iones o partículas metálicas, se debe a que comparten propiedades interesantes, como es soportar altas temperaturas, son sólidos blancos, esto se debe a que los iones metálicos centrales, no tienen electrones en su última capa electrónica $ns^2(n\text{-}1)d^0$, por lo tanto no presentan transiciones electrónicas de tipo *d-d*.
El proceso sol-gel consiste principalmente de una reacción de hidrólisis (1) seguida por un reacción de condensación (2), como lo muestran las siguientes reacciones. Provee un método de preparación de cerámicos y vidrios, mediante la utilización de un precursor molecular (un alcóxido o una sal del ion metálico) del cual se obtiene una red de óxidos, formada por polímeros inorgánicos que forman enlaces OXO -M-O-M-. Una característica importante de los cerámicos preparados por este método, es el tamaño de sus partículas, que es del orden de nanómetros, esto confiere propiedades físicas y químicas especiales. Las aplicaciones más sobresalientes de los materiales obtenidos por el método sol-gel, se presentan en el área médica[1], en catálisis[2] y en óptica[3].

$$Zr(OPr^i)_4 + 3H_2O \rightarrow (OPr)Zr(OH)_3 + 3HOPr^i \quad (1)$$

$$\equiv Zr(OPr^i) + \equiv Zr(OH) \rightarrow \equiv Zr - O - Zr \equiv + HOPr^i \quad (2)$$

EXPERIMENTACIÓN

Preparación de monolitos

La preparación de los monolitos se realizó usando como precursores propóxido de circonio $Zr(OPr)_4$, trifluoroacetato de cobre $Cu(O_2CCF_3)_2$, heptano C_7H_{16} y 2-propanol C_3H_8O. Se mezclan bajo agitación constante por 5 minutos. La relación molar de las cantidades que se utilizaron para preparar los monolitos, son: 1:4 de cobre con respecto al circonio. En este trabajo se prepararon 2 monolitos uno de ZrO_2 y Cu/ZrO_2. Todo el proceso se lleva a cabo en un tiempo de 25 días, en un cuarto con temperatura de 25°C y 1 atm de presión. Los monolitos obtenidos fueron caracterizados por espectroscopia infrarroja FT-IR, fisisorción de N_2 y análisis térmico gravimétrico/análisis térmico diferencial TGA/DTA.

Caracterización del material nanoestructurado

Los monolitos fueron calcinados a 650, 750, 800 y 900°C, posteriormente fueron caracterizados por las técnicas FT-IR, difracción de rayos X DRX, microscopia electrónica de transmisión TEM y reflectancia difusa RD.

Reducción de cobre

La reducción de cobre(II) a cobre(0) se realizó mediante calentamiento a 500°C en atmosfera de H_2, esta muestra únicamente se caracterizó por TEM, dado el interés de conocer el tamaño de las partícula de Cu(0) obtenidas en la reducción.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Caracterización de monolitos

Los monolitos obtenidos se caracterizaron inicialmente por FT-IR donde asumimos que la especie formada es un oxido amorfo el cual contiene grupos terminales -OH los cuales se pueden observar en el siguiente espectro Fig. 1**(A)**, para el xerogel ZrO_2 línea negra, la región de 3264 cm^{-1} se observa una banda ancha correspondiente a la vibración *stretching* de los grupos –OH terminales formando enlace de hidrógeno. En la región de 1600-1300 cm^{-1} se observan dos bandas correspondientes a los enlaces Zr-OH. En 845, 391 y 276 cm^{-1} se muestran las bandas de las vibraciones *bending* correspondientes a los enlaces O-Zr-O, de mayor energía. En la línea color azul Fig.1**(A)**, se observa el espectro del xerogel correspondiente a Cu/ZrO_2, en el cual la banda ancha intensa de las vibraciones *stretching* de Zr-OH y Cu-OH en 3420 cm^{-1} muestra enlaces de hidrógeno. También, se presentan dos bandas entre 1250-1100 cm^{-1} las cuales corresponden a los enlaces Cu-OH. La banda asociada a los enlaces Cu-O cerca de 729 cm^{-1} es de baja intensidad, probablemente está acoplada a las vibraciones de Zr-O.

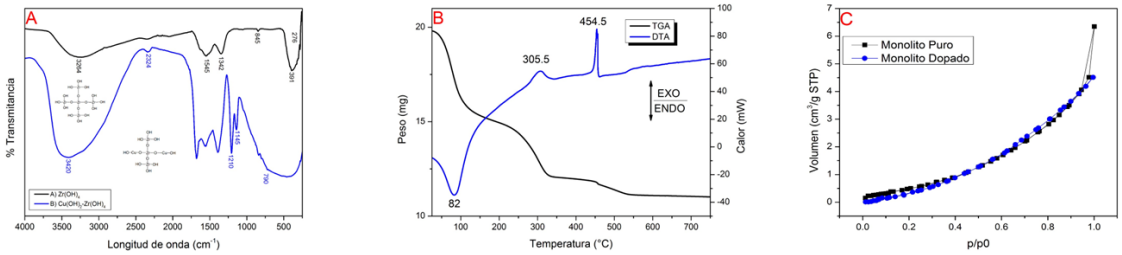


Fig. 1. (A) Espectro de FT-IR de los xerogeles, **(B)** análisis térmico gravimétrico y diferencial del xerogel ZrO2, **(C)** fisisorción de N_2 del xerogel ZrO_2 y Cu/ZrO_2.

El estudio de TGA/TDA del xerogel ZrO_2, se muestra en la Fig. 1**(B)** se observa en DTA un pico endotérmico en 82 °C debido a la perdida de moléculas de aguas de hidratación que, tiene

contraparte en TGA. En 305.5 °C se observa un pico exotérmico, que corresponde a una estructura metaestable, que tiene contraparte en TGA, debido a la perdida de moléculas de agua de la red amorfa, que causa un reordenamiento de los iones. Este estudio se realizó con un flujo de aire de 5 mL/min y una rampa de calentamiento de 10 °C/min, el uso de estas condiciones favorece la determinación exacta de la cristalización del sólido. En 454.5°C se puede ver que la transición del material amorfo a la estructura cristalina, observando un pico exotérmico.

Las áreas superficiales BET calculadas para la muestra pura se obtuvo 2.34904 m^2/g y para la muestra dopada dio 40.13321 m^2/g. Mediante los cálculos de tamaño de poro obtenemos 14.35428 nm para la muestra pura y 0.6801 nm para la muestra dopada. Esto nos dice qué al dopar el material, el tamaño del poro se reduce afectando la capacidad de adsorber sobre la superficie, esto se muestra en la Fig. 1**(C)**. Mientras que el área superficial nos podría sugerir su uso como catalizador, como ya se ha publicado en la literatura, en la adsorción de NO y CO[4].

Caracterización del material nanoestructurado

Mediante el espectro de FT-IR mostrado en la Fig. 2**(A)** podemos observar las frecuencias de vibración correspondientes a las bandas de los enlaces M-O, entre 800-300 cm^{-1}. Las vibraciones *stretching* en 595 cm^{-1} y 520 cm^{-1} se asignan a los enlaces Cu-O y las vibraciones de Zr-O se encuentran en 749, 422 y 348 cm^{-1}. Estas cinco bandas en la región de 800-300 cm^{-1}, correspondientes a la formación de nanopartículas[5] del ZrO_2 dopado con cobre (ZrO_2-CuO), no ocurren en el IR del $Zr(OH)_4$-$Cu(OH)_2$ (Fig. 1**(A)** línea azul), porque las interacciones químicas entre los grupos -OH (enlace de hidrógeno), y las físicas entre los grupo hidróxido (-OH) y el dipolo de las moléculas de agua de hidratación, no permiten observar las frecuencias de vibración de los grupos Zr-OH y Cu-OH. Por otra parte, las frecuencias de vibración *bending* correspondientes a Zr-O de menor energía, entre 1700-1300 cm^{-1} son más intensas y están mejor definidas. La vibración *bending* asignada al grupo Cu-O, está en 1069 cm^{-1}.

Se realizó la caracterización por DRX para el material nanoestructurado obtenido a partir de monolitos Fig. 2**(B)**. Los datos obtenidos muestran picos característicos de la fase monoclínica de ZrO_2, respecto a la carta cristalográfica 00-036-0420. Las nanopartículas de CuO muestran planos correspondientes a la carta cristalográfica 01-085-7520 de la fase monoclínica. Por este método de síntesis todo el material dopante (CuO) que usamos está soportado, a diferencia de algún otro método de síntesis. En la formación de monolitos todo el Cu^{2+} permanece en el "sol" que posteriormente formará el gel.

Los espectros de UV-Visible de las muestras calcinadas del material nanoestructurado se observan en la Fig. 2**(C)** En a) CuO/ZrO_2 a 800 °C, b) CuO/ZrO_2 a 650 °C y c) ZrO_2. En **(C)** se exhiben bandas características a 220 nm $O_2^{2-} \rightarrow Zr^{4+}$ debido a una transferencia de carga. En el espectro de CuO/ZrO_2 a 800 °C se observa una fuerte absorción a 300 nm, así como una banda larga de 600-750 nm [6]. La transferencia de carga metal-ligando (LMCT) de las transiciones $O^{2-} \rightarrow Cu^{2+}$ se atribuye a las bandas cercanas a 300 nm. Esto se puede explicar porque los iones de cobre ocupan sitios aislados sobre el material soporte [7]. El cálculo de Band Gap muestra valores que caen entre 4.62 a 5eV, estos valores se encuentra por debajo de los valores obtenidos para ZrO_2.

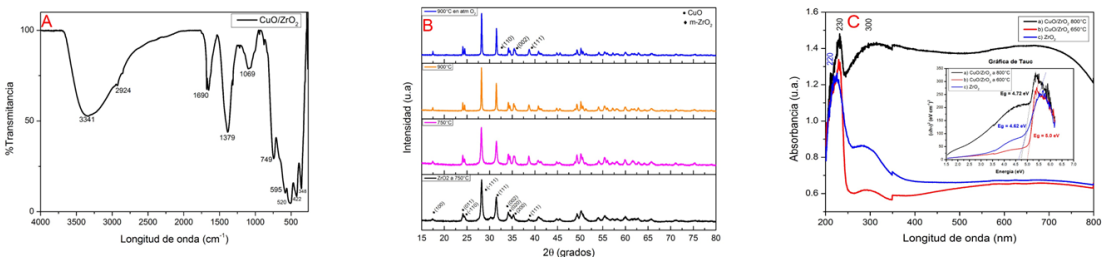


Fig. 2. (A) Espectro FT-IR del material nanoestructurado de CuO/ZrO_2 **(B)** difractogramas de rayos X, **(C)** reflectancia difusa y grafica de Tauc para el material nanoestructurado CuO/ZrO_2.

Las imágenes de microscopia muestran nanopartículas de *m*-ZrO_2 con una forma irregular, pero monodispersas la Fig. 3**(A)**, muestra una imagen del material obtenido vía la formación de un monolito ya calcinado a 900 °C, en ésta, la morfología de ZrO_2 no es esférica y respecto a las NPs de CuO se puede ver varias nanopartículas esféricas y una con morfología ovalada con tamaño de 9 ± 1 nm. La Fig. 3**(B)** observamos los estudios realizados por TEM donde muestran un tamaño de partícula promedio para Cu(0) con tamaño de 3 ± 1 nm. Los estudios de Espectroscopia Energías de Dispersión, EDS mostraron energías para cobre. Obteniendo una reducción de 3 veces el tamaño de partícula de Cu(II) a Cu(0).

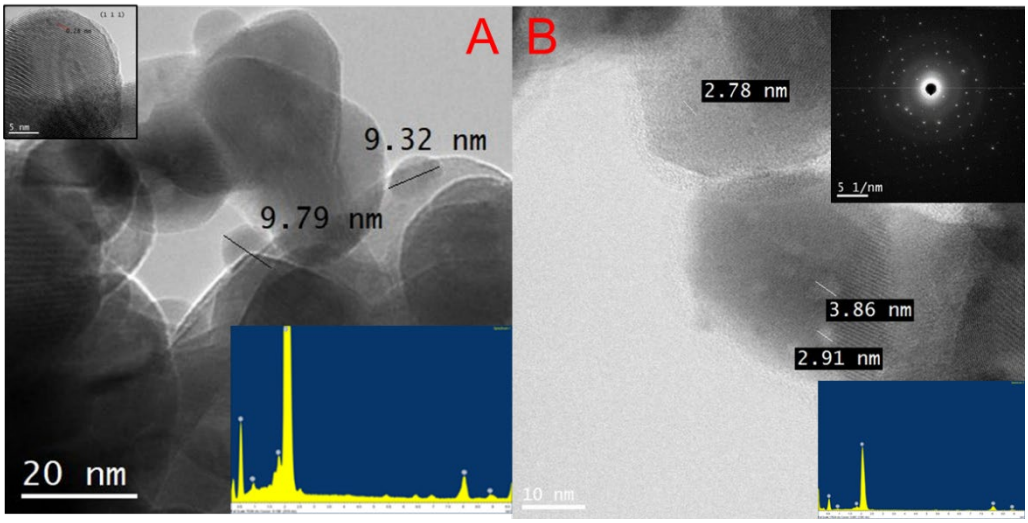


Fig. 3. (A) Microscopia en alta resolución de NPsCuO/*m*-ZrO_2 nanoestructurado parte inferior imagen de EDS y parte superior microscopia en alta resolución del material nanoestructurado, CuO/ZrO_2 indicando el plano (111)., **(B)** imagen de TEM en alta resolución del material NPsCu/m-ZrO_2 nanoestructurado, después de reducir Cu(II) a Cu(0) con H_2(g), en la parte superior imagen sobre puesta de SAED mostrando que el material es cristalino y en la parte inferior sobrepuesto, el gráfico de energías dispersas, EDS.

CONCLUSIONES

Se puede observar por la caracterización, que el método de síntesis da como resultado un material nanoestructurado, dado que ZrO2, CuO y Cu° son de escala nanométrica. Las magnitudes de la banda prohibida nos dicen que podría ser un material aplicable en fotocatálisis debido a las vacancias de oxígeno que muestra la red cristalina de *m*-ZrO2. Para Cu° este podría aplicarse en catálisis heterogénea de reacciones de hidrogenación-deshidrogenación, hacia la conversión de benzaldehído a alcohol bencílico, furfural a alcohol furfurílico, etc.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wieczorek, K.; Szutkowska, B.; Kierzek, E. *Pathogens*. **2020** *9*, 12, 1–24. DOI: https://doi.org/10.3390/pathogens9121020
2. Chary, K. V. R.; Sagar, G. V.; Srikanth, C. S.; Rao, V. V. J. Phys. Chem. B. **2007**, 111, 3, 543–550. DOI: http://doi.org/10.1021/jp063335x.
3. Liang, Y.; Tian, Z.; Liu, Y.; Liu, H. Inter. J. Chem. Reactor Eng. **2011**, 9, 1. DOI: https://doi.org/10.1515/1542-6580.2323.
4. Sivakumar, M.; Gedanken, A.; Zhong, Z.; Chen, L. N. J. Chem. **2006**, 30(1), 102–107. DOI: https://doi.org/10.1039/b509902a.

5. Mondal, A.; Ram, S. J. Am. Ceram. Soc. **2004,** 87*, 2187-2194*. DOI: http://doi.org/10.1111/J.1151-2916.2004.TB07489.X.
6. Wang, Q.; Edalati, K.; Koganemaru, Y.; Nakamura, S.; Watanabe, M.; Ishihara, T.; Horita, Z. J. Mat. Chem. A. **2020**, 8, 7, 3643–3650. DOI: https://doi.org/10.1039/C9TA12846H.
7. Chary, K. V. R.; Sagar, G. V.; Srikanth, C. S.; Rao, V. V. J. Phys. Chem. B. 2007, 111, 3, 543–550. DOI: https://doi.org/10.1021/jp063335x.

CISQM-QMAT-CP07

Aplicación de polímeros de impresión molecular en combinación con derivados de naftoquinonas de actividad antimicrobiana para liberación prolongada

Luis Fernando Gonzalez Salazar[1*], Denisse Atenea de Loera Carrera[2], Rogelio Flores Ramirez[3], Luz Eugenia Alcántara Quintana[3]
[1]Centro de Investigación y Estudios de Posgrado, Facultad de Ciencias Químicas, UASLP.
[2]Lavoratorio de Fotoquímica y Síntesis, Facultad de Ciencias Químicas, UASLP.
[3]Coordinacion para la Innovación y Aplicación de la Ciencia y la Tecnología
fernxndo.salazar@gmail.com

RESUMEN

En este trabajo se estudió y evaluó la síntesis, caracterización y funcionalización de polímeros de impresión molecular (MIPs) sobre derivados de naftoquinona para su liberación prolongada. La síntesis se llevó a cabo mediante 2 métodos de polimerización diferentes que fueron: masa y coprecipitación. La capacidad de retención de los MIPs se evaluó utilizando una concentración de 2 mg L^{-1} de los derivados de naftoquinona, demostrándose una capacidad de retención superior al 90% para los 2 métodos de síntesis. Los MIPs se caracterizaron mediante microscopía electrónica de barrido, encontrándose morfologías de pellets aglomerados. Así mismo durante los ensayos de cinéticas de liberación, se encontró que los MIPs tiene la característica de liberar rápidamente la plantilla durante las primeras 8 horas, para después hasta las 12 horas, mantener una liberación constante y prolongada, así mismo durante los ensayos de citotoxicidad frente a fibroblastos dérmicos, se halló que los MIPs, no presentan citotoxicidad, sino que ayudan a la proliferación celular, finalmente se demostró la actividad antimicrobiana de los MIPs con los derivados de naftoquinona frente a cepas ATTC de S.aureus y E.coli, con una CMI de 3.12 y 12.5 µg mL^{-1}.

REFERENCIAS

1. Dadgostar, P. (2019). Antimicrobial resistance: implications and costs. In *Infection and Drug Resistance* (Vol. 12, pp. 3903–3910). Dove Medical Press Ltd. https://doi.org/10.2147/IDR.S234610.
2. De Oliveira, D. M. P., Forde, B. M., Kidd, T. J., Harris, P. N. A., Schembri, M. A., Beatson, S. A., Paterson, D. L., & Walker, M. J. (2020a). Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Clinical Microbiology Reviews*, *33*(3). https://doi.org/10.1128/CMR.00181-19.
3. López-López, L. I., Rivera-Ávalos, E., Villarreal-Reyes, C., Martínez-Gutiérrez, F., & de Loera, D. (2022). Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Amino Acid Naphthoquinone Derivatives as Potential Antibacterial Agents. *Chemotherapy*, *67*(2), 102–109. https://doi.org/10.1159/000521098.
4. Belbruno, J. J. (2019). Molecularly Imprinted Polymers. In *Chemical Reviews* (Vol. 119, Issue 1, pp. 94–119). American Chemical Society. https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00171.
5. Turiel, E., & Martín-Esteban, A. (2010). Molecularly imprinted polymers for sample preparation: A review. *Analytica Chimica Acta*, *668*(2), 87–99. https://doi.org/10.1016/j.aca.2010.04.019.

CISQM-QMAT-PO01

Li_2MnO_3: modificación de sus propiedades microestructurales y el efecto en la sorción de CO

Carlos Hernández Fontes, **Oscar Fernando Plascencia Hernández**, Heriberto Pfeiffer*
Instituto de Investigaciones en Materiales, Universidad Nacional Autónoma de México,
Circuito Exterior S/N, Circuito de la Investigación Científica, Ciudad Universitaria, C.P. 04510,
México
fernandoplascenciah@gmail.com; pfeiffer@materiales.unam.mx*

RESUMEN

Se modificaron las propiedades microestructurales del cerámico Li_2MnO_3 a través de diferentes métodos de síntesis. En el primer caso, el cerámico fue sintetizado por estado sólido y posteriormente sometido a un proceso de molienda mecánica de alta energía. En el segundo caso, se propuso la síntesis por una combinación de métodos hidrotermal y estado sólido, a diferentes temperaturas. Los materiales obtenidos fueron caracterizados por difracción de rayos X, microscopia electrónica de barrido y fisisorción de nitrógeno. Después, fueron evaluados en la sorción de CO, utilizando métodos termogravimétricos (dinámicos, isotérmicos y cíclicos). Con los resultados obtenidos, se demostró el efecto de las propiedades microestructurales en la captura de CO, siendo uno de los materiales sintetizados por el método hidrotermal-estado sólido, el que presentó mejores propiedades de sorción, dada su estructura cristalina, tamaño de partícula, morfología y área superficial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bejarano-Peña, W. D., Alcántar-Vázquez, B., & Ramírez-Zamora, R. M. (2021). Synthesis and evaluation in the CO2 capture process of potassium-modified lithium silicates produced from steel metallurgical slags. Materials Research Bulletin, 141, 111353. https://doi.org/10.1016/J.MATERRESBULL.2021.111353.
2. Belgamwar, R., Maity, A., Das, T., Chakraborty, S., Vinod, C. P., & Polshettiwar, V. (2021). Lithium silicate nanosheets with excellent capture capacity and kinetics with unprecedented stability for high-temperature CO2 capture. Chemical Science, 12, 4825–4835. https://doi.org/10.1039/D0SC06843H.
3. Gu, X., Yue, J., Li, L., Xue, H., Yang, J., & Zhao, X. (2015). General Synthesis of MnOX (MnO2, Mn2O3, Mn3O4, MnO) Hierarchical Microspheres as Lithium-ion Battery Anodes. Electrochimica Acta, 184, 250–256. https://doi.org/10.1016/J.ELECTACTA.2015.10.037.
4. Hernández-Fontes, C., & Pfeiffer, H. (2022). Unraveling the CO and CO2 reactivity on Li2MnO3: Sorption and catalytic analyses. Chemical Engineering Journal, 428, 131998. https://doi.org/10.1016/J.CEJ.2021.131998.
5. Takahashi, T., & Watanabe, H. (1989). Preparation and characterization of lithium oxide. Fusion Engineering and Design, 8, 399–405. https://doi.org/10.1016/S0920-3796(89)80139-5.
6. Wan, Y., Plascencia, F., Bernabé-Pablo, E., Yu, F., & Pfeiffer, H. (2020). New Catalytic and Sorption Bifunctional Li6CoO4 Material for Carbon Monoxide Oxidation and Subsequent Chemisorption. Industrial and Engineering Chemistry Research, 59, 10823–10831. https://doi.org/10.1021/ACS.IECR.0C01623/ASSET/IMAGES/LARGE/IE0C01623_0009.JPEG.
7. Yañez-Aulestia, A., Gómez-García, J. F., Mendoza-Nieto, J. A., Duan, Y., & Pfeiffer, H. (2018). Thermocatalytic analysis of CO2-CO selective chemisorption mechanism on lithium cuprate (Li2CuO2) and oxygen addition effect. Thermochimica Acta, 660, 144–151. https://doi.org/10.1016/J.TCA.2017.12.027.

CISQM-QMAT-PO02

Síntesis del cristal líquido pyridiletinil-azobenceno y su ensamble con yodoperfluorofenil decanoato e hidroxifenil decanoato vía puente de halógeno e hidrógeno

Dámaso Navarro Rodríguez, Rosa Julia Rodríguez González, Leticia Larios López, Liliette Barcelona Cazanave, Isaura Felix Serrano
Centro de Investigación en Química Aplicada, Blvd. Enrique Reyna 140, 25294 Saltillo, Coahuila, México.
damaso.navarro@ciqa.edu.mx

RESUMEN

Recientemente ha surgido el interés por sintetizar moléculas funcionales a través de puentes de halógeno e hidrógeno, los cuales son interacciones electrostáticas ampliamente utilizadas en química supramolecular. El puente de halógeno es análogo al puente de hidrógeno, aunque tiene la ventaja de ser hidrófobo y altamente direccional (~180°). En este trabajo utilizamos estos dos tipos de enlace no-covalente para desarrollar cristales líquidos fotoactivos (CLFs) a base de piridiletinil-azobenceno, yodoperfluorofenil decanoato e hidroxifenil decanoato. Se presenta la ruta de síntesis de estas moléculas. Así mismo, se describen sus propiedades térmicas, de cristal líquido y ópticas foto-inducidas. Los resultados más relevantes son el cambio de propiedades térmicas de los CLFs respecto a los precursores y su alta foto-respuesta a estímulos ópticos. Finalmente, se presentan dos mesógenos prototipo utilizados en el desarrollo de *bis*-azobencenos fotoactivos en una investigación en curso.

INTRODUCCIÓN

En este trabajo fue sintetizado el piridiletinil-azobenceno, el cual es un cristal líquido (CL) que responde a estímulos ópticos. La foto-respuesta del azobenceno y sus derivados reside en la baja energía requerida para su isomerización. El azobenceno existe en las conFig.ciones químicas *cis* y *trans*, siendo esta última de menos energía y, por ende, más abundante [1]. El isómero *trans* cambia hacia el *cis* al aplicar un estímulo óptico [2]. El *cis*-azobenceno así formado tiene un tiempo de vida que puede ir desde fracciones de segundo hasta horas, antes de regresar a la forma *trans*. La interacción del *trans*-azobenceno con la luz y su consecuente isomerización dependen de la orientación de su eje molecular principal con respecto al eje de polarización de la luz [3]. Esta dependencia angular de la foto-respuesta permite orientar al azobenceno al irradiarlo con luz linealmente polarizada [4]. Así, la irradiación de un conjunto de azobencenos tiene como consecuencia su reorientación hacia una sola dirección, y por tanto se induce birrefringencia y dicroismo. Estas dos propiedades físicas son de interés para aplicaciones en memorias de almacenamiento de datos, sensores y actuadores, entre otras [5].

Se han reportado trabajos sobre azobencenos yodoperfluorados que responden mejor a estímulos ópticos que el azobenceno precursor cuando son acoplados a moléculas piridínicas, vía puente de halógeno [6]. Recientemente reportamos un CL polimérico portador de grupos piridilazobenceno acoplados al perfluoroyodobenceno a través de puente de halógeno que muestra mayor birrefringencia foto-inducida que el polímero sin acomplejar [7]. Estos y otros trabajos muestran el potencial de esta interacción para desarrollar CLs altamente foto-responsivos [8].

El piridiletinil-azobenceno se sintetiza en varias etapas que incluyen el acoplamiento azo entre una bromoanilina y el fenol, la alquilación a través de la reacción de Williamson, y la introducción de los grupos etinilo y piridina a través de reacciones de acoplamiento de Sonogashira [7,9]. La introducción de la cadena alquílica, así como la extensión de la parte rígida conjugada con el etinilo y la piridina favorecen las propiedades de cristal líquido, las cuales mejoran la capacidad de foto-orientación de estos cromóforos, como se ha reportado en la literatura [10].

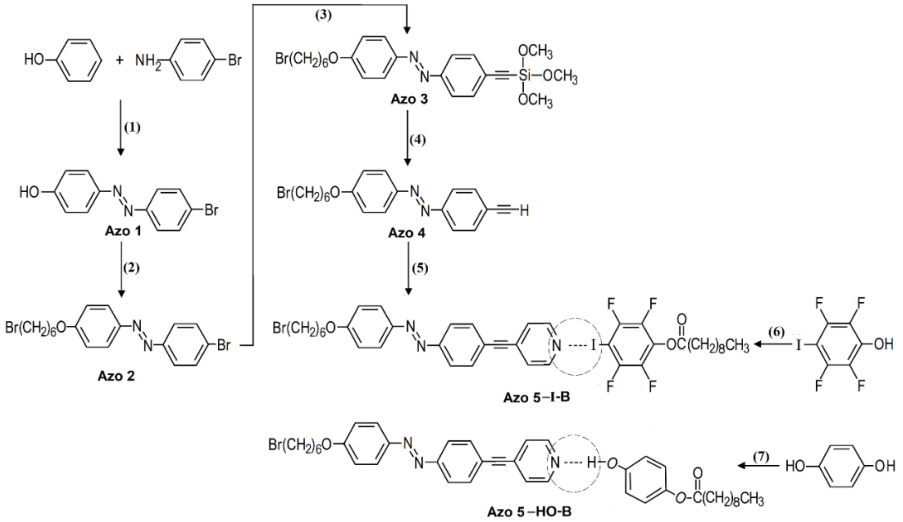
En este trabajo presentamos la síntesis de un piridiletinil-azobeceno (base de Lewis) y su acoplamiento a dos fenil-decanoatos (ácidos de Lewis), vía puente de halógeno e hidrógeno. La

formación de estos aductos permite una mejor foto-respuesta del piridil-azobenceno. Además, presentamos y analizamos la estructura química de dos cromóforos que son la base para preparar, a través de ensamble molecular, *bis*-azobencenos con capacidad de orientarse por estímulo óptico y que son parte de un proyecto en desarrollo.

PARTE EXPERIMENTAL

Síntesis de precursores y su acoplamiento vía puente de halógeno e hidrógeno

El Esquema 1 muestra la secuencia de síntesis de los intermediarios Azo 1 a Azo 4, así como del piridiletinil-azobenceno (Azo 5), el cual es acoplado con el yodoperfluorfenil decanoato (I-B) e hidroxifenil decanoato (HO-B), vía puente de halógeno e hidrógeno, respectivamente. Los procedimientos llevados a cabo para la obtención de cada intermediario son similares a los descritos en trabajos previos [7, 9,11]. Una vez confirmada la estructura química de cada compuesto, se procedió a preparar los aductos Azo5-I-B y Azo5-OH-B a partir de la evaporación de soluciones homogéneas equimolares preparadas en cloroformo.



Esquema 1. Ruta de síntesis del piridiletinil-azobenceno (Azo5) y sus complejos con el yodoperfluorfenil decanoato (I-B) e hidroxifenil decanoato (HO-B), vía puente de halógeno e hidrógeno, respectivamente.

Instrumentos

La caracterización química se llevó a cabo por ^{1}H NMR en un Bruker Avance 400 MHz utilizando disolventes deuterados. La estabilidad térmica se estudió de 25 a 800 °C a una velocidad de 10 °C/min en un analizador termogravimétrico (TGA) TA Instruments modelo Q500 con flujo de nitrógeno. Las transiciones térmicas (T_m y T_i) se determinaron en un calorímetro de barrido diferencial (DSC) TA Instruments modelo Q2000 a velocidades de calentamiento y enfriamiento de 5 °C/min^{-1}. Las texturas ópticas se observaron en un microscopio óptico polarizado (POM) Olympus modelo BX53, con sistema de micrografía digital y acoplado a una platina de calentamiento Mettler Toledo FP82HT. La estructura de las mesofases se determinó a partir de los patrones difracción de rayos X obtenidos en un difractómetro Anton Paar modelo SAXSess mc^2, equipado con ánodo de cobre. Los estudios de fotoisomerización se llevaron a cabo en solución usando una lámpara UV (λ =365 nm) modelo UVG – 58 y un espectrofotómetro Shimadzu UV – 2401PC. La modelización de las moléculas precursoras se hizo usando el simulador molecular Spartan 16 a un nivel B3LYP/6-311+G*.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La caracterización química de cada uno de los compuestos se llevó a cabo por ^{1}H NMR (no mostrados es este documento) tomando como referencia las bases de esta técnica y reportes previos

en la literatura [9]. En todos los casos las señales e integrales en los espectros correspondieron a los productos plasmados en el Esquema 1.

A los precursores y complejos se les determinó la estabilidad térmica por TGA y el comportamiento térmico por DSC. Con esta última técnica se sabe si los compuestos presentan comportamiento mesomórfico; es decir, propiedades de cristal líquido. De acuerdo a los datos de la Tabla 1, la estabilidad de los aductos Azo5-I-B y Azo5-OH-B está determinada por la estabilidad térmica de los fenil decanoatos (I-B y OH-B), lo cual es razonable si se toma en cuenta que la interacción no-covalente es susceptible a romperse con la temperatura [10]. Los datos de la tabla 1 también nos dicen que sólo el compuesto Azo5 presenta un comportamiento mesomórfico y que éste se desarrolla entre 120 y 138 °C. Esta información se obtuvo del termograma de DSC del Azo5 que se muestra en la Fig. 1, y que presenta tres transiciones (120.2, 138.4 y 148 °C) y dos regiones mesomórficas. La imagen insertada en el termograma fue tomada a 140 °C en el microscopio óptico y corresponde a la textura óptica de una fase de cristal líquido tipo nemática. La Fig. 1 también muestra los termogramas de los complejos Azo5-I-B y Azo5-OH-B, en los cuales se observa que el primero no muestra transiciones térmicas, mientras que el segundo presenta una endoterma en 75.8 °C. Estos resultados indican que las propiedades térmicas del Azo5 cambian radicalmente al ser acomplejado por los fenil decanoatos.

Tabla 1. Temperaturas de descomposición inicial (T_{di}), fusión (T_m) e isotropización (T_i) de los precursores Azo5, OH-B, I-B y de los aductos Azo5-HO-B y Azo5-I-B, determinadas por TGA y DSC.

Material	T_{di} (°C)	T_m (°C)	T_i (°C)
Azo5	232	120	138
OH-B	109	76.9	76.9
I-B	117	< 25	< 25
Azo5-OH-B	104	76	76
Az5-I-B	112	----	---

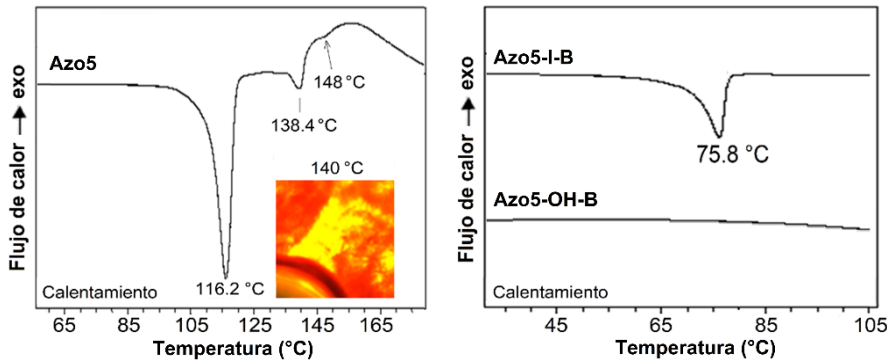


Fig. 1. Termograma de DSC del Azo5 y aductos Azo5-I-B y Azo5-OH-B.

Los complejos de puente de halógeno (Azo5-I-B) e hidrógeno (Azo5-OH-B) fueron analizados por rayos X a varias temperaturas y los difractogramas obtenidos son mostrados en la Fig. 2. El compuesto Azo5-I-B no muestra ningún pico de difracción lo que sugiere que es completamente amorfo, mientras que el compuesto Azo5-OH-B muestra un pico de difracción a ángulos bajos (< 5° en 2θ) y dos picos de difracción a ángulos amplios (entre 20 y 23° en 2θ). Este último difractograma es característico de una fase cristal líquido laminar altamente ordenada que preliminarmente puede ser etiquetada como esméctica E [12]. La Fig. 2 muestra que esta fase se pierde al calentar a temperaturas cercanas a los 80 °C, tal como fue observado previamente por DSC.

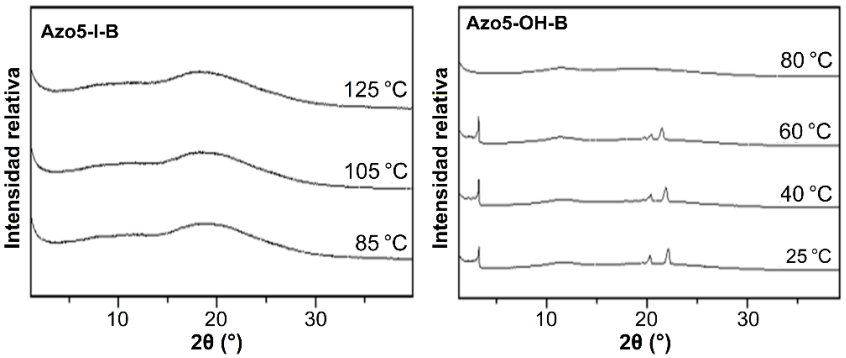


Fig. 2. Difractogarmas de rayos X de los complejos Azo5-I-B y Azo5-OH-B registrados a varias temperaturas.

La foto-isomerización del Azo5 y sus aductos Azo5-I-B y Azo5-OH-B fue inducida por radiación UV (365 nm) a intervalos de tiempo de 5 s y los espectros UV-vis resultantes son mostrados en la Fig. 3. En la secuencia de espectros del compuesto Azo5 se observa poca disminución de la banda correspondiente a la transición electrónica π - π* del isómero *trans* [4]. Esto indica que el isómero *trans* casi no cambió hacia el isómero *cis*. Caso contrario ocurrió con los aductos Azo5-I-B y Azo5-OH-B que mostraron un cambio hacia el isómero *cis* en 5 s. Además, se aprecia que el Azo5-I-B alcanza mayor conversión hacia el isómero *cis* al mostrar mayor disminución de la banda π - π* comparada con la del aducto por puente de hidrógeno Azo-OH-B. Cabe señalar que la foto-respuesta es más rápida que la observada en complejos similares reportados en trabajos anteriores [12].

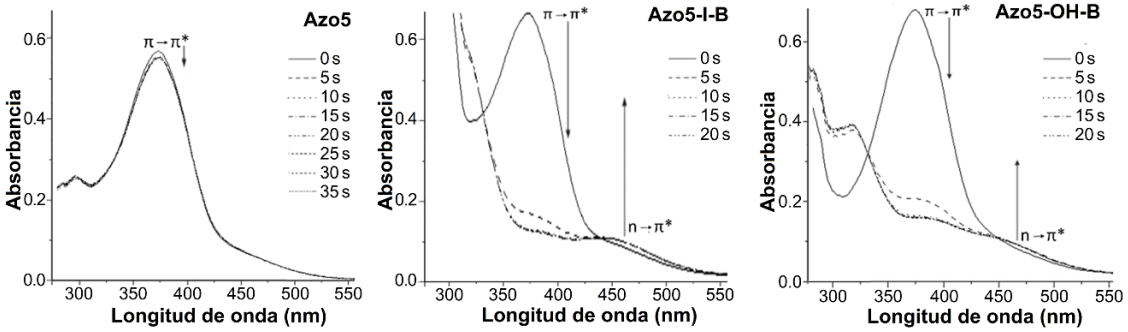


Fig. 3. Espectros UV de los compuesto Azo5 y de los aductos por puente de halógeno (Azo5-I-B) e hidrógeno (Azo5-OH-B) fotoisomerizados a intervalos de tiempo de 5 s.

Finalmente, se presenta el modelo molecular (Fig. 4) de dos azobencenos yodo-funcionalizados (Azo-EY y Azo4F-Y) que serán combinados con el Azo5 vía puente de halógeno para formar bis-azobencenos que forman parte de un proyecto de Ciencia Frontera (CONAHCYT) para desarrollar materiales altamente birrefringentes. A estos azobencenos se le calculó el potencial electrostático máximo (PE_{max}) en el pozo sigma, que es la superficie deficiente en densidad de electrones del yodo. El PE_{max} permite predecir la capacidad de estas moléculas para formar puentes de halógeno. Se observa que ambas moléculas (Azo-EY) y Azo4F-Y) tienen un PE_{max} mayor a 150 kJ/mol, lo que indica que pueden o tienen potencial para formar puentes de halógeno con bases de Lewis como es el caso del Azo5 aquí presentado y discutido. Esto nos daría la oportunidad de sintetizar bis-azobencenos unidos por puentes de halógeno (ej. Azo5-Azo-EY), lo cual no ha sido reportado a la fecha.

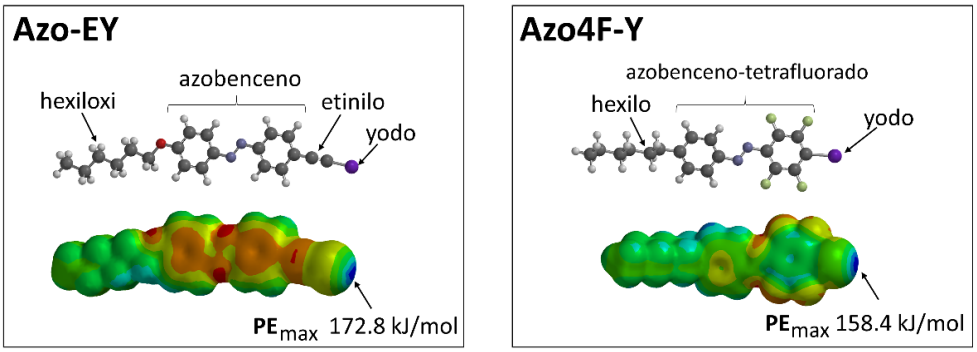


Fig. 4. Modelos computacionales del yodoetilazobenceno e yodo azobencceno tetrafluorado donde se indica el potencial electrostático máximo (PE_{max}) en el pozo sigma del yodo.

CONCLUSIONES

En este trabajo de investigación se sintetizó un piridiletinil-azobenceno que fue acoplado a al yodotetrafluorofenil decanoato e hidroxifenil decaonato, vía puente de halógeno e hidrógeno, respectivamente. La composición química de cada uno de los precursores químicos fue comprobada por ^{1}H NMR. El estudio por DSC, POM y XRD demostró que el piridiletinil-azobenceno es un cristal líquido por encima de los 120 °C, y que presenta una fase nemática alrededor de los140 °C. Los resultados también muestran que las propiedades térmicas de este compuesto cambian al ser ensamblado con los decanoatos vía enlace no-covalente. Sólo uno de los complejos mostró una fase de cristal líquido que fue preliminarmente etiquetada como esméctica E. Como resultado importante destaca la alta respuesta de isomerización de los complejos de puente de halógeno (Azo5-I-B) e hidrógeno (Azo5-OH-B) que se da en menos de 5 s. Esta alta foto-respuesta es poco común en los azobecenos convencionales, de ahí el interés por estudiar azobenzenos formados vía enlace no-covalente.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al CONAHCYT por apoyar este trabajo de investigación a través del proyecto de Ciencia Frontera **CF 2023-I-2503**.

REFERENCIAS

1. Cojocariu C, Rochon. (2004) Light-induced motion in azobenzene-containing polymers. *Pure Appl. Chem., 76*(7-8), 1479-1497).
2. Rodríguez-González R R, Larios-López L, Navarro-Rodríguez D. (2011). Mesomorphic behaviour and photoisomerisation of phenylene and biphenylene-substitutes azobenzenes. *Liq. Cryst., 38*(7), 831-839.
3. Natansohn A, Rochon P, (2002) Photoinduced motions in azobenzene-containing polymers, *Chem. Rev.*, *102*, 4139-4175.
4. García T, Larios-López L, Rodríguez-González R J, Martínez-Ponce G, Solano C, Navarro-Rodríguez D. (2012). Liquid-crystalline polymers bearing phenylene(azobenzene) moities substituted with electron-donor and electro-acceptor lateral groups. Synthesis, mesomorphic behavior and photo-induced isomerization. *Polymer, 53*, 2049-2061.
5. Hvilsted S, Sánchez C, Alcalá R. (2009). The volume holographic optical storage potential in azobenzene containing. *J. Mater. Chem., 19,* 6641-6648.
6. Kumar V, Mulder D J, Cavallo G, Pilatia T, Terraneo G, Resnati G, Schenning A P H J, Metrangolo P. (2017). Structural characterization of new fluorinated mesogens obtained through halogen-bond driven self-assembly, *J. Fluor. Chem.*, *198*, 54-60.
7. Castro-Perez C V, Trejo-Carbajal N, Rodríguez-González R J, Larios-López L, Felix-Serrano I, Navarro-Rodriguez D. (2019). Liquid crystal and photo-induced properties of polymers carrying pyridylazobenzene groups and iodopentafluorobenzene rings self-assembled through halogen bond. *J. flour. Chem.*, *222*, 90.

8. De Jesús-Téllez M A, Felix Serrano I, Rodríguez-González R J, Navarro-Rodríguez D, Larios-López L. (2020). Effect of gold and Graphene oxide nanoparticles on the thermo-a and photo-actuation of monodomain liquid crystal elastomers. *Polymer*, *205*, 122837.
9. Torres-Rocha O L, Larios-López L, Rodríguez-González R J, Felix-Serrano I, Navarro-Rodríguez D. (2017) Synthesis and phase transitions of monomers carrying a biphenyleneazobenzene or an azotolane group. Precursors of photo-responsive liquid crystal polymers. *J. Molec. Liq.*, *225*, 251-259.
10. Okano K, Tsutsumi O, Shishido A, Ikeda T. (2006). Azotolane liquid-crystalline polymers: Huge change in birefringence by photoinduced alignment change. *J. Am. Chem. Soc.*, *128*, 15368-15369.
11. Barcelona-Cazanave L. Trejo-Carbajal N, Rodríguez-González R J, Larios-López L, Felix-Serrano I, Mata-Padilla J M, Navarro-Rodríguez D. (2021). Synthesis and thermotropic liquid crystalline properties of a hexiloxi-substituted pyridyl-ethynil-azobenzene and its halogen-bonded complex with tetrafluoroiodophenyl decanoate. *J. Fluor. Chem., 244*, 109739.
12. Gutiérrez-Cuevas K, Larios-López L, Rodríguez-González R J, Donnio B, Navarro-Rodríguez D. (2013). On the liquid crystalline properties of methacrylic polymers containing 4'-(4-alkyloxyphenyl)azobenzene mesogens. *Liq. Cryst. 40*(4), 534-545.

CISQM-QMAT-PO03

Estudio de hidrotalcitas del tipo NiZnAl y NiMgAl y de los sólidos obtenidos por procesos de calcinación

Edgardo Meza-Fuentes[1*], Jaime Imitola Garcia, Johana Rodríguez Ruiz[2]
[1]Grupo de Estudios en Materiales y Combustibles, Universidad de Cartagena, Colombia.
[2]Centro para la Industria Petroquímica, Servicio Nacional de Aprendizaje-SENA.
emezaf@unicartagena.edu.co

RESUMEN

Las hidrotalcitas son materiales versátiles que pueden ser empleados en diversos campos. El conocimiento de las características de su estructura y de los sólidos que se pueden derivar de ellas es esencial para saber su posible aplicación. En este trabajo se sintetizaron hidrotalcitas para estudiar el efecto de la sustitución parcial de níquel por zinc y magnesio en una hidrotalcita constituida por Ni-Al. Todos los materiales presentaron la estructura del tipo hidrotalcita, observándose que la presencia del magnesio conduce a la disminución del parámetro *a* de las estructuras del tipo hidrotalcita, así como a la disminución del tamaño de las partículas y a la temperatura requerida para que ocurra el colapso de la estructura. El proceso de calcinación a 500 °C condujo a la formación de los óxidos de los metales presentes. Todos los materiales presentaron mesoporos en su volumen, resaltándose que los materiales conteniendo magnesio mostraron las áreas superficiales especificas más elevadas.

INTRODUCCIÓN

Las hidrotalcitas juegan un papel importante en áreas como la catálisis y en remediación ambiental. Estos materiales pueden estar constituidos por diferentes tipos de cationes y aniones, por lo que su uso en nuevas aplicaciones tiene un elevado potencial. Actualmente los compuestos que presentan estructuras similares a la hidrotalcita se les denomina compuestos del tipo hidrotalcita o hidróxidos dobles laminares. El interés por estos materiales radica en la facilidad de síntesis y en la amplia variedad de elementos metálicos y aniones que pueden ser usados para obtener este tipo de estructuras, las cuales pueden ser utilizadas en un número elevado de aplicaciones, entre ellas encapsulamiento de medicamentos, remediación ambiental, catálisis heterogénea, síntesis orgánica, reacciones acido-base, entre otras (Cavani, et al, 1991).
Desde el punto de vista de las aplicaciones catalíticas, las hidrotalcitas pueden tener carácter acido o básico dependiendo de los cationes y aniones presentes, de manera similar los sólidos obtenidos al calcinar las hidrotalcitas poseen propiedades que los hacen aptos para su aplicación en reacciones de obtención de hidrogeno a partir de gas natural, degradación de poliésteres, síntesis orgánica, etc, todo esto debido a que una vez calcinados originan materiales con elevadas áreas superficiales, partículas de bajo tamaño, efecto de memoria y propiedades básicas o acidas de interés particular en determinadas reacciones químicas.
Este estudio busca determinar la incidencia de la sustitución parcial de níquel por zinc o magnesio en hidrotalcitas a base de níquel-aluminio en propiedades fisicoquímicas como temperatura de colapso de la estructura, tamaños de partícula y parámetros de red. También se estudia el efecto de la sustitución de los cationes en las propiedades texturales de los materiales obtenidos por procesos de calcinación a 500 °C.

MATERIALES Y MÉTODOS

Los precursores del tipo hidrotalcita fueron preparadas por el método sal-base a baja saturación, manteniendo el pH en 8.3 (Meza, 2014). La síntesis fue controlada mediante titulación potenciométrica de la mezcla de dos soluciones; la primera conteniendo los nitratos de los metales de interés (níquel, zinc o magnesio y aluminio) y la segunda constituida de hidróxido y carbonato de potasio

Usando esta metodología se sintetizaron, un precursor a base de níquel-aluminio con la relación $Ni_{0.75}Al_{0.25}$ ($N_{0.75}A_{0.25}$), dos precursores a base de níquel-zinc-aluminio con las relaciones $Ni_{0,50}Zn_{0,25}Al_{0,25}$ ($N_{0,50}Z_{0,25}Al_{,25}$) y $Ni_{0,37}Zn_{0,37}Al_{0,25}$ ($N_{0,37}Z_{0,37}A_{0,25}$), y dos precursores a base de níquel-magnesio-aluminio con las relaciones $Ni_{0,50}Mg_{0,25}Al_{0,25}$ ($N_{0,50}M_{0,25}A_{0,25}$) y $Ni_{0,37}Mg_{0,37}Al_{0,25}$ ($N_{0,37}M_{0,37}A_{0,25}$). Estos materiales fueron filtrados, lavados con agua destilada y desionizada, secados a 60 °C durante 24 h y finalmente calcinados a 500 °C durante 4 h. Las hidrotalcitas sintetizadas fueron caracterizadas a través de las técnicas de análisis termogravimétrico (TGA-DTG), difracción de rayos X (DRX) y espectrometría en la región del infrarrojo medio con transformada de Fourier (FTIR). Los sólidos calcinados se caracterizaron usando difracción de rayos X, espectrometría en la región del infrarrojo medio con transformada de Fourier, medida del área superficial específica y porosidad usando los métodos BET y BJH.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La estructura del tipo hidrotalcita en el material a base de níquel-aluminio fue confirmada a través del difractograma de rayos X mostrado en la Fig. 1**(a)**. Este material presento picos bien definidos y simétricos, lo que indica que este material presenta un alto grado de cristalinidad, no siendo detectados picos asignables a fases diferentes a la estructura del tipo hidrotalcita. La sustitución parcial de níquel por zinc (solidos $N_{0.50}Z_{0.25}A_{0.25}$ y $N_{0.37}Z_{0.37}A_{0.25}$), condujo a la formación de materiales que también poseen la estructura del tipo hidrotalcita, originando materiales con alta cristalinidad. Las principales diferencias entre estos dos materiales y el sólido a base de niquel-aluminio radican en la posición del pico (1 1 0), cuyo cambio se debe al aumento del tamaño de las láminas de la hidrotalcita por la presencia de Zn^{2+} (0,74 Å), las cuales aumentan por el mayor tamaño de este catión en comparación al Ni^{2+} (0,72 Å) (Cavani, et al, 1991). La Tabla 2, contiene los valores del parámetro de celda *a*, calculado a través del valor de la distancia interplanar correspondiente al plano (*0 1 1*), evidenciándose el efecto del zinc en este parámetro. Los materiales conteniendo magnesio también presentaron difractogramas característicos de la fase hidrotalcita, observándose que el sólido $N_{0.50}M_{0.25}A_{0.25}$ origino picos más simétricos, lo que indica el mayor grado de cristalinidad de este material. El aumento de magnesio condujo a la disminución del parámetro *a* (Tabla 1) lo que se atribuye al menor diámetro iónico del Mg^{2+} (0,65 Å) (Cavani, et al, 1991).

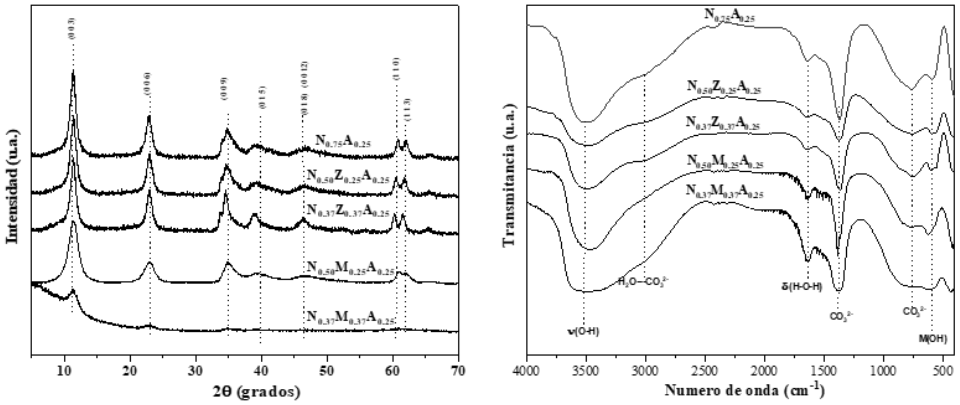


Fig 1. Difractogramas de rayos X y espesctros en la región del infrarrojo de las hidrotalcitas preparadas.

Tabla 1. Parámetros de la celda cristalina de los precursores del tipo hidrotalcita y tamaño de partícula determinado haciendo uso de la ecuación de Scherrer y el plano (0 0 3).

Sólido	Parámetro *a* (Å)	Parámetro *c* (Å)	Tamaño de Partícula (nm)
$N_{0.75}A_{0.25}$	3,045	7,783	8,58
$N_{0.50}Z_{0.25}A_{0.25}$	3,056	7,727	10,65
$N_{0.37}Z_{0.37}A_{0.25}$	3,069	7,783	8,87
$N_{0.50}M_{0.25}A_{0.25}$	3.063	7,702	5.01
$N_{0.37}M_{0.37}A_{0.25}$	3,034	7,780	3.93

Los valores del diámetro de partícula (Tabla 1), calculado usando la Ecuación de Scherrer, indican que los sólidos conteniendo magnesio presentan las partículas más pequeñas, lo que indica que en estos materiales la formación de la estructura del tipo hidrotalcita obedece más a la formación de núcleos que al crecimiento de aglomerados de partículas.

En la Fig. 1**(b)** se observa la presencia de bandas asociadas con vibraciones de estiramiento, tensiones y deformaciones de ángulos, originadas por la presencia de moléculas de agua, los aniones carbonato y los grupos hidroxilo presentes en las láminas positivas de la estructura. Inicialmente, en la región entre 4000 y 2500 cm^{-1} se observa una banda ancha originada por la vibración de estiramiento de grupos hidroxilo unidos a los metales presentes en las láminas positivas, así como al estiramiento O-H presente en las moléculas de agua que se localizan en la región interlaminar (Kloprogge, 2002; Iyi, 2004). Se observa de igual manera un hombro en 3100 cm^{-1}, característico del modo de estiramiento atribuido a la interacción entre las moléculas de agua interlaminares y los aniones carbonato interlaminares (Kruissink, 1981; Albertazzi, 2007). Todos los sólidos presentaron la banda característica de la deformación del ángulo H-O-H de las moléculas de agua presentes, la cual aparece a aproximadamente 1650 cm^{-1} (Kruissink, 1981; Albertazzi, 2007). La banda atribuible a la vibración de tensión v_3 de los aniones carbonato se observa a 1384 cm^{-1} en todos los materiales, mientras que la banda relacionada al modo de deformación fuera del plano (v_2), se observó a 827 cm^{-1}. En todos los espectros se observaron señales a números de onda menores a 1000 cm^{-1}, las cuales están relacionadas con las vibraciones metal-oxigeno, presentes en las láminas conformadas por los metales enlazados a los grupos hidroxilo presentes [Kloprogge, 2002; Jitianu, 2000].

La Fig. 2 muestra el comportamiento térmico de los sólidos del tipo hidrotalcita. Las curvas de pérdida de masa registraron varios eventos que originaron picos en la curva DTG, los cuales se relacionan con la perdida de agua fisisorbida en temperaturas inferiores a 100 °C, así como la salida de agua interlaminar e inicio de la descomposición de aniones carbonato e hidróxido (Meza, 2020). Estos procesos condujeron al colapso de la estructura del tipo hidrotalcita a 237 °C y una pérdida de material del 13,2 % para la muestra $N_{0.75}A_{0.25}$ y una disminución de la temperatura en la que ocurre este evento a medida que disminuye el contenido de níquel por la sustitución con zinc o magnesio, siendo este fenómeno más acentuado al sustituir con magnesio. La siguiente pérdida de masa se debe principalmente a la formación de los óxidos de níquel, así como oxido de zinc y de magnesio para los sólidos en los que estos elementos están presentes. La siguiente pérdida de masa está asociada a la formación de óxidos de aluminio, principalmente γ-Al_2O_3, originándose un pico a partir de 400 °C. La salida de material se registró hasta aproximadamente 600 °C, producto de la descomposición de material remanente de la hidrotalcita original y por la continua formación del óxido de aluminio principalmente.

La Fig. 3 muestra los difractogramas de rayos X de los materiales calcinados. En todos los casos se identificaron picos asignables a la fase NiO, así como picos de la fase ZnO en los sólidos conteniendo zinc, y de la fase MgO en los materiales conteniendo magnesio. Los picos correspondientes al NiO se tornaron más anchos al aumentar el contenido de zinc, encontrándose valores de tamaños de partícula de 3,96 nm para $N_{0.75}A_{0.25}$, 2,80 nm para $N_{0.50}Z_{0.25}A_{0.25}$ y 2,22 nm para $N_{0.37}Z_{0.37}A_{0.25}$ [calculados usando la ecuación de Scherrer y los valores de la distancia interplanar para el plano (2 0 0) del NiO]. Estos valores indican que el ZnO contribuye con la formación de partículas más pequeñas del NiO, disminuyendo el proceso de crecimiento de aglomerados de partículas de este oxido por efecto de procesos de sinterización derivados de la de calcinación.

Para el caso de los materiales conteniendo magnesio la presencia de picos anchos indican la presencia de partículas pequeñas de NiO y MgO, sin embargo, debido a los picos generados por estas fases se superponen, se dificulta el cálculo del tamaño de partícula.

Todos los materiales presentaron altos valores de área superficial específica, principalmente aquellos conteniendo magnesio. De acuerdo con los valores incluidos en la Tabla 2, la adición de zinc condujo a la disminución de este parámetro, efecto contrario al inducido por el magnesio, lo cual está relacionado con la forma y tamaño de los poros. Las isotermas de adsorción-desorción de los materiales $N_{0.75}A_{0.25}$ y $N_{0.50}Z_{0.25}A_{0.25}$ son del tipo IV, correspondiente a sólidos mesoporosos, y una histéresis del tipo H1 lo que indica la presencia de poros en forma de capilares, mientras que los

materiales $N_{0.37}Z_{0.37}A_{0.25}$, $N_{0.50}M_{0.25}A_{0.25}$ y $N_{0.50}M_{0.25}A_{0.25}$ presentaron una textura mesoporosa, con una histéresis del tipo H_3, indicio de la presencia de poros con forma de hendidura (Sing et al, 1985).

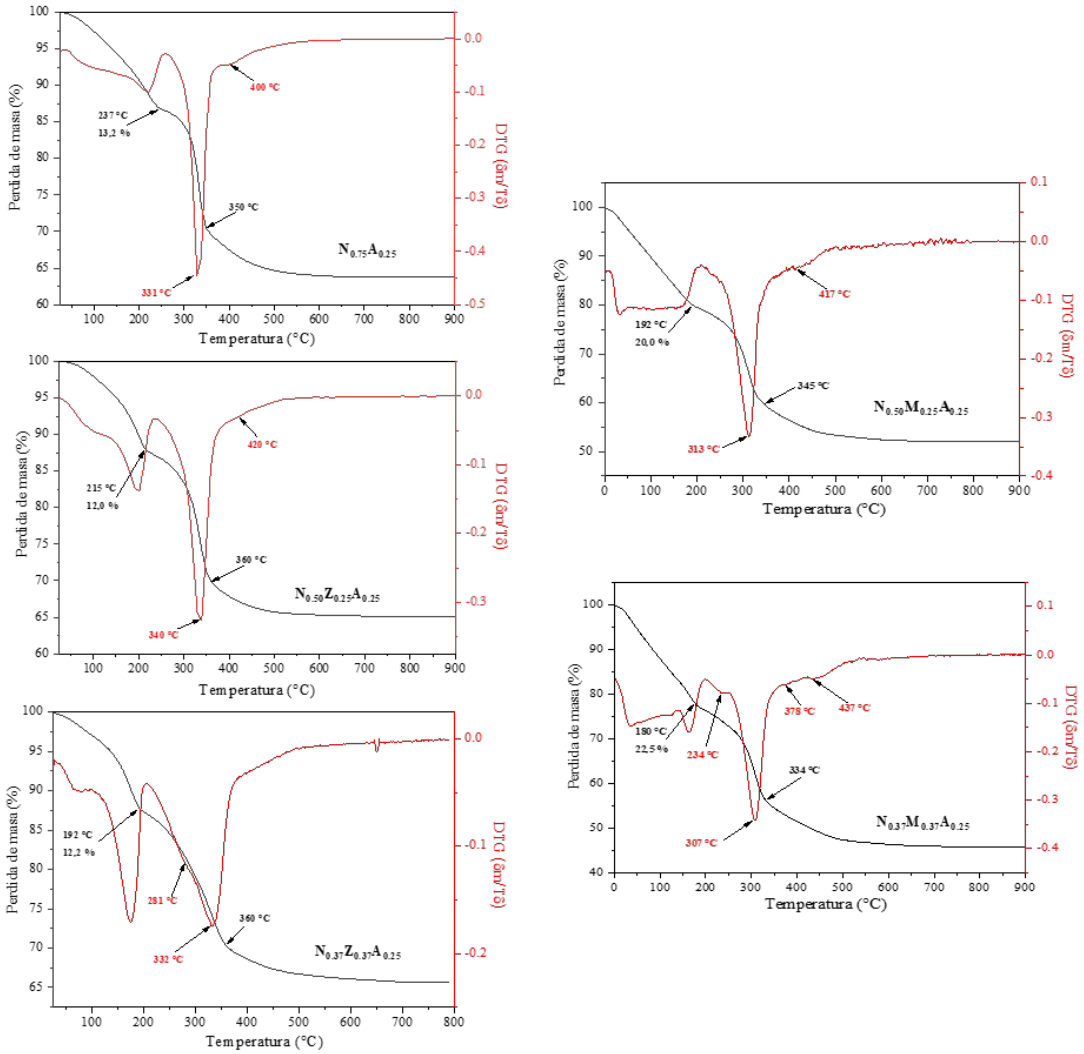


Fig. 2. Curvas de perdida de massa y diferencial de masa/temperatura de las hidrotalcitas sintetizadas.

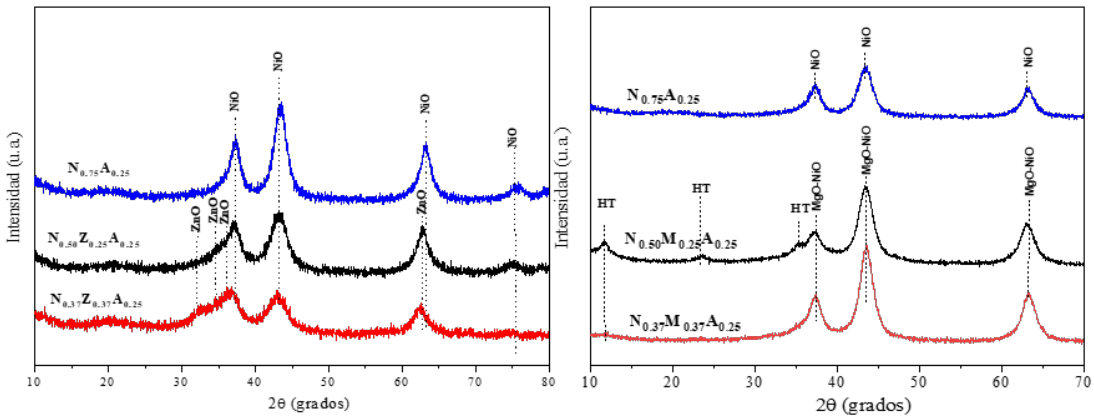


Fig. 3. Difractogramas de rayos X de los materiales calcinados.

Tabla 2. Parámetros texturales determinados por los métodos BET (Sg), BJH (Dp).

Sólido	Área superficial especifica (Sg) (m^2/g)	Radio de poro (Rp) (nm)	Volumen de poro (Vp) (cm^3/g)
$N_{0.75}A_{0.25}$	154	4,45	0,38
$N_{0.50}Z_{0.25}A_{0.25}$	112	4,45	0,20
$N_{0.37}Z_{0.37}A_{0.25}$	127	10,16	0,59
$N_{0.50}M_{0.25}A_{0.25}$	155	5,7	0,61
$N_{0.37}M_{0.37}A_{0.25}$	171	6,6	0,71

CONCLUSIONES

La estructura del tipo hidrotalcita se formó en todos los sólidos sintetizados determinándose que las partículas formadas son menores para el caso de los materiales a base de níquel-magnesio-aluminio. Este hecho tiene incidencia en la temperatura necesaria para que ocurra el colapso de la estructura por efecto del calentamiento, encontrándose que los materiales conteniendo magnesio fueron menos estables térmicamente. La presencia del zinc conduce al aumento del parámetro de celda *a*, efecto contrario al inducido por el magnesio. El proceso de calcinación condujo a la formación de los óxidos de NiO, ZnO, MgO en los materiales en los que los respectivos cationes metálicos estaban presentes. Las hidrotalcitas que colapsaron a menor temperatura presentan mesoporos en forma de hendiduras, mientras que los colapsaron a temperaturas mayores de 200 °C tiene mesoporos en la forma de capilares. Para el caso de los sólidos conteniendo magnesio los mayores valores del área superficial especifica se relacionan con el diámetro de los poros, los cuales se originaron en la forma de hendiduras posiblemente por el colapso a temperaturas bajas, lo que dificulta la organización regular de las partículas en forma esférica para generar poros en la forma de capilares.

REFERENCIAS

1. Albertazzi, S., et al. Effect of silicates on the structure of Ni-containing catalysts obtained from hydrotalcite-type precursors. *Catalysis Today*, 128 (2007) 258-263. Doi: 10.1016/j.cattod.2007.06.067
2. Cavani, F., Trifiro, F., Vaccari, A. (1991). Hydrotalcite-type anionic clays: Preparation, properties and applications. Catalysis today, 11, 173-301. Doi: 10.1016/0920-5861(91)80068-K.
3. Iyi, N., Matsumoto, T.; Kaneko, Y.; Kitamura, K. Deintercalation of carbonate ions from a hydrotalcite-like compound: enhanced decarbonation using acid-salt mixed solution. *Chemistry of Materials*, 16 (2004) 2926-2932. Doi: 10.1021/cm049579g.
4. Jitianu, M. Thermal behaviour of hydrotalcite-like compounds: study of the resulting oxidic forms. *International Journal of Inorganic Materials*, 2 (2000) 287-300. Doi: 10.1016/S1466-6049(00)00019-2.
5. Kloprogge, J. Infrared and Raman study of interlayer anions CO_3^{2-}, NO_3^-, SO_4^{2-} and ClO4− in Mg/Al-hydrotalcite. *American Mineralogist*, 87 (2002) 623-629. Doi: 10.1016/S1466-6049(00)00019-2.
6. Kruissink, E. C., Van Reijen, L., Ross, J. R. Coprecipitated nickel–alumina catalysts for methanation at high temperature. Part 1. Chemical composition and structure of the precipitates. *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions 1: Physical Chemistry in Condensed Phases*, 77 (1981) 649-663.
7. Meza-Fuentes, E., Rodríguez-Ruiz, J., Solano-Polo, C., Rangel, M., Faro, A. (2020). Monitoring the structural and textural changes of Ni-Zn-Al hydrotalcites under heating, *Thermochimica Acta*, 687, 1–9, doi: 10.1016/j.tca.2020.178594.
8. Meza, E., Cadete, F., Prakash, S., Faro, A., de Freitas, T., Mansur, J., Rangel, M. (2014). The effect of metal content on nickel-based catalysts obtained from hydrotalcites for WGSR in one step. *International Journal of Hydrogen Energy*, 39 815. https://doi.org/10.1016/j.ijhydene.2013.10.114.

CISQM-QMAT-PO04

Complejos de rutenio, rodio e iridio con ligantes α-diimina como catalizadores en la hidrogenación de dióxido de carbono y la descomposición de ácido fórmico

Irma Idalia Rangel Salas*, Juan Carlos Segura Silva, Miguel Ángel Cabrera Briseño, Ricardo González Cruz, Sara Angélica Cortes Llamas
Universidad de Guadalajara, Departamento de Química, Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías, Blvd. Gral. Marcelino García Barragán 1421, Col. Olímpica, C. P. 44430, Guadalajara, Jalisco, México.
idalia.rangel@academicos.udg.mx

RESUMEN

Complejos de rutenio, rodio e iridio con diversos ligantes α-diimina fueron probados como catalizadores en las reacciones de hidrogenación de dióxido de carbono y la descomposición de ácido fórmico. Se llevó a cabo la síntesis y caracterización de complejos [Ru^{II}Cl(*p*-cym)(α-diimina)]Cl (*p*-cym = *p*-cimeno) y [M^{III}ClCp*(α-diimina)]Cl (M = Rh, Ir; Cp* = pentametilciclopentadienil), coordinados con diferentes α-diiminas, provenientes de la condensación de glioxal con aminas primarias aromáticas que contienen grupos próticos como -OH y -NH. Las pruebas catalíticas en ambas reacciones muestran resultados alentadores para los complejos de rutenio e iridio. Es importante comentar que los complejos de rutenio dieron excelentes resultados en la hidrogenación de dióxido de carbono. La presencia del grupo prótico ha sido fundamental, encontrando que el -OH mejora el desempeño catalítico en ambas reacciones.

REFERENCIAS

1. Aresta, M., Dibenedetto, A., & Angelini, A. (2014). Catalysis for the valorization of exhaust carbon: From CO2 to chemicals, materials, and fuels. technological use of CO2. Chemical Reviews, 114(3), 1709–1742. https://doi.org/10.1021/cr4002758.
2. Centi, G., Quadrelli, E. A., & Perathoner, S. (2013). Catalysis for CO2 conversion: a key technology for rapid introduction of renewable energy in the value chain of chemical industries. Energy & Environmental Science, 6(6), 1711. https://doi.org/10.1039/c3ee00056g.
3. Hodson, E., & Simpson, S. J. (2004). Synthesis and characterisation of [(g 6 -cymene) Ru (L) X 2] compounds : single crystal X-ray structure of [(g -cymene) Ru (P { OPh } 3) Cl 2] at 203 K. Polyhedron, 23, 2695–2707. https://doi.org/10.1016/j.poly.2004.06.016.
4. Johnson, T. C., Morris, D. J., & Wills, M. (2010). Hydrogen generation from formic acid and alcohols using homogeneous catalysts. Chem. Soc. Rev., 39(1), 81–88. https://doi.org/10.1039/B904495G.
5. Makuve, N., Mehlana, G., Tia, R., Darkwa, J., & Makhubela, B. C. E. (2019). Hydrogenation of carbon dioxide to formate by α-diimine RuII, RhIII, IrIII complexes as catalyst precursors. Journal of Organometallic Chemistry, 899, 1–14. https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2019.120892.
6. Puerta-Oteo, R., Hölscher, M., Jiménez, M. V., Leitner, W., Passarelli, V., & Pérez-Torrente, J. J. (2018). Experimental and Theoretical Mechanistic Investigation on the Catalytic CO 2 Hydrogenation to Formate by a Carboxylate-Functionalized Bis(N -heterocyclic carbene) Zwitterionic Iridium(I) Compound. Organometallics, 37(5), 684–696. https://doi.org/10.1021/acs.organomet.7b00509.
7. Rice, C., Ha, S., Masel, R. I., Waszczuk, P., Wieckowski, A., & Barnard, T. (2002). Direct formic acid fuel cells. Journal of Power Sources, 111(1), 83–89. https://doi.org/10.1016/S0378-7753(02)00271-9.
8. Sawama Yuya; Sajiki, Hironao, Y. M. (2020). N-Heterocyclic Carbene Catalyzed Deuteration of Aldehydes in D2O. Synlett, 31(07), 699–702. https://doi.org/10.1055/s-0040-1707993.
9. Wang, W. H., Himeda, Y., Muckerman, J. T., Manbeck, G. F., & Fujita, E. (2015). CO2 Hydrogenation to Formate and Methanol as an Alternative to Photo- and Electrochemical

CO2 Reduction. Chemical Reviews, 115(23), 12936–12973. https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00197.

10. White, C., Yates, A., Maitlis, P. M. (1992). [(C5Me5)MCl2]2-Rh-Ir.pdf. Inorganic Synthesis, 29, 228–234.

CISQM-QMAT-PO06

Síntesis de compuestos orgánicos con propiedades cristal líquido potenciales para su aplicación en la síntesis de perovskitas híbridas bidimensionales

Alfonso Ramón García Márquez
Laboratorio de materiales híbridos y cuánticos (Hybriquantum), Departamento de Química Inorgánica y Nuclear, Facultad de Química Universidad Nacional Autónoma de México. Circuito exterior s/n, Ciudad Universitaria. CP 04510, Coyoacán, CDMX, México.
agarciam@quimica.unam.mx

RESUMEN

Para responder a la demanda creciente de transformación de energía solar, las celdas fotovoltaicas más sobresalientes se encuentran aquellas a base de perovskitas híbridas tridimensionales de haloplumbatos de sales orgánicas de amonio. Dentro de esta familia de materiales, aquellas que presentan una estructura bidimensional son muy prometedoras para lograr dispositivos más eficientes y con una mayor vida útil. El enfoque de este trabajo es sintetizar moléculas orgánicas que induzcan el crecimiento de dichos sistemas bidimensionales, confiriendo este orden mediante la presencia de fases cristal líquido escogiendo dos estructuras principales: una monoamina y una diamina**.** Los resultados obtenidos muestran que los precursores de la monoamina presentan en el mejor de los casos una fase monotrópica, mientras que los precursores de la diamina presentan dos cambios de fase enantiotrópicos lo cual es favorable para utilizarlos en la síntesis de perovskitas híbridas. A pesar de los resultados obtenidos para el precursor anterior, no fue posible obtener la diamina correspondiente, por lo que se trabaja en una ruta de síntesis que permita obtenerla sin comprometer los grupos funcionales éster del resto de la molécula.

REFERENCIAS

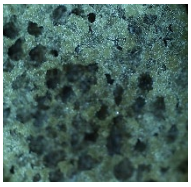
1. NREL. Best Research-Cell Efficiency Chart, https://www.nrel.gov/pv/cell-efficiency.html.
2. Li, C.-H., Liao, M.-Y., Chen, C.-H., & Chueh, C.-C. J. Mater. Chem. C, 2020,8, 4294-4302.
3. Y. Chen, Y. sun, J. Peng, J. Tang, K. Zheng and Z. Liang, Adv. Mater., 2018, 30, 1703487.
4. Zhao, Y., Li, C., Jiang, J., Wang, B., & Shen, L. Small 2020, 16, 2001534.
5. L. N. Quan, Y. Zhao, F. P. Garcı´a de Arquer, R. Sabatini, G. Walters, O. Voznyy, R. Comin, Y. Li, J. Z. Fan, H. Tan, J. Pan, M. Yuan, O. M. Bakr, Z. Lu, D. H. Kim and E. H. Sargent, Nano Lett., 2017, 17, 3701–3709.
6. Zhang, J., Zhu, X., Wang, M. et al. Establishing charge-transfer excitons in 2D perovskite heterostructures. Nat Commun 11, 2618 (2020). https://doi.org/10.1038/s41467-020-16415-1.

CISQM-QMAT-PO07

Síntesis de óxidos para la obtención de un biovidrio por molienda mecánica y tratamiento térmico

Yulissa Castillón Piña[1*], Jorge Carlos Ríos Hurtado[1], Elia Martha Muzquiz Ramos[2], José Alfonso Rodríguez Nañez[2]
[1]Facultad de Metalurgia, Universidad Autónoma de Coahuila, carretera 57 Km 5 C.P. 25710, Monclova, Coahuila, México.
[2]Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Coahuila, Blvd. Venustiano Carranza 935, C.P. 25280, Saltillo, Coahuila.
yulissa_pina@uadec.edu.mx

RESUMEN



En este trabajo, se abordó la síntesis de óxidos para obtener un biovidrio mediante molienda mecánica y tratamiento térmico. Se investigará la biocompatibilidad del biovidrio obtenido a partir de la cáscara de huevo, sintetizando el óxido de silicio con el método Stöber y el óxido de calcio se obtendrá con la disminución en la granulometría de la cáscara de huevo sometiéndolo posteriormente a un tratamiento térmico. Los demás óxidos se consiguieron de manera comercial. Este enfoque presenta un método sostenible para la producción de materiales bioactivos con grandes aplicaciones en biomedicina. Además, se evaluó la formación de hidroxiapatita, un compuesto de gran relevancia debido a su capacidad de promover la regeneración ósea. Los resultados mostraron un significativo crecimiento de hidroxiapatita en el material sintetizado, lo que resalta su potencial para el avance de la ciencia y el desarrollo de soluciones innovadoras en el campo de la medicina regenerativa.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, la búsqueda de biomateriales sostenibles y avanzados ha sido una prioridad en la investigación científica y tecnológica. Los biomateriales desempeñan un papel crucial ya que poseen propiedades únicas que los hacen altamente atractivos para aplicaciones en medicina, como en odontología y veterinaria, debido a su capacidad para interactuar de forma bioactiva con los tejidos vivos y promover la regeneración ósea. La composición de los biovidrios juega un papel fundamental en su desempeño y funcionalidad, en particular, los óxidos proporcionan estabilidad estructural y contribuyen a las propiedades bioactivas siendo sumamente importantes en tu formulación.

La síntesis del óxido de calcio se realizó a partir de un desecho orgánico disponible y abundante, como lo es la cáscara de huevo debido a que es rica en carbonato de calcio. Está compuesta químicamente por 95.1 % de minerales donde hasta el 93.6 % corresponde al CaCO3, 0.8 % de carbonato de magnesio, 0.73 % de fosfato tricálcico, 1.6 % de agua y 3.3 % de materia orgánica [4].

El óxido de silicio se realizó mediante el método Stöber, éste ofrece un mayor control sobre su pureza y morfología, lo que contribuye a optimizar las propiedades finales del biovidrio. El método Stöber, desarrollado en 1968 por Werner Stöber y colaboradores, es un enfoque versátil y ampliamente utilizado para la síntesis de partículas de sílice con tamaños y formas bien definidas [1].

La versatilidad del método Stöber permite la síntesis de partículas de sílice con diferentes tamaños y tamaños de poro, lo que lo hace adecuado para aplicaciones en biovidrios con requisitos específicos de estructura y porosidad [2]. El primer biovidrio estudiado fue Bioglass® 45S5, introducido por Hench en 1971. Bioglass® 45S5 es producido por fusión y su composición específica es de 45 % SiO_2, 24.5 % CaO, 24.5 % Na_2O, 6 % P_2O_5.

Además, la investigación examinará la formación de hidroxiapatita, que es un componente crucial para el éxito de las aplicaciones biomédicas del biovidrio [3]. La hidroxiapatita es un fosfato de calcio con fórmula $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ y es el principal componente mineral del tejido óseo en los seres humanos [5]. La primera investigación sobre el uso del cascarón de huevo como un precursor de calcio en la síntesis de hidroxiapatita fue reportada en 1999 por Rivera [6], empleando una ruta hidrotermal.

METODOLOGÍA

Para la obtención del biovidrio se requirieron cuatro distintos óxidos, de los cuales dos se sintetizaron en el laboratorio (CaO, SiO_2) y dos se consiguieron de manera comercial (Na_2O, P_2O_5):
El óxido de calcio se obtuvo a partir de un residuo orgánico, cáscara de huevo. Se inició el procedimiento lavando la cáscara con agua destilada tibia para retirar la membrana y se dejó secar durante 24 horas. Luego se colocaron en un mortero de porcelana con el fin de reducir su granulometría y posteriormente se aplicó un tratamiento térmico a 1000 °C durante 1 hora para mejorar sus propiedades.

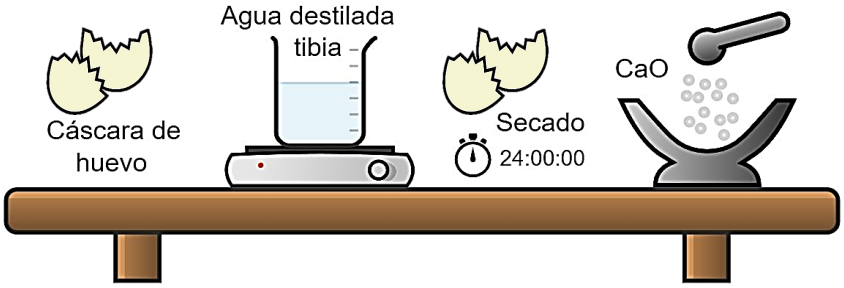


Fig. 1. Esquema de la obtención de óxido de calcio.

El óxido de silicio se sintetizó utilizando el método Stöber. En un vaso de precipitado de 200 mL se mezclaron 20 mL de agua destilada y 60mL de etanol, luego en agitación se agregaron 2 mL de hidróxido de amonio, y al final se agregaron 5 mL de tetraetilortosilicato (TEOS), y se dejó en agitación magnética durante 3 horas. Se proseguió con una filtración para después dejar secar la solución en la estufa a 90 °C durante 12 horas. Por último, se sometió a un tratamiento térmico a 1000 °C durante 1 hora para refinar su estructura cristalina.

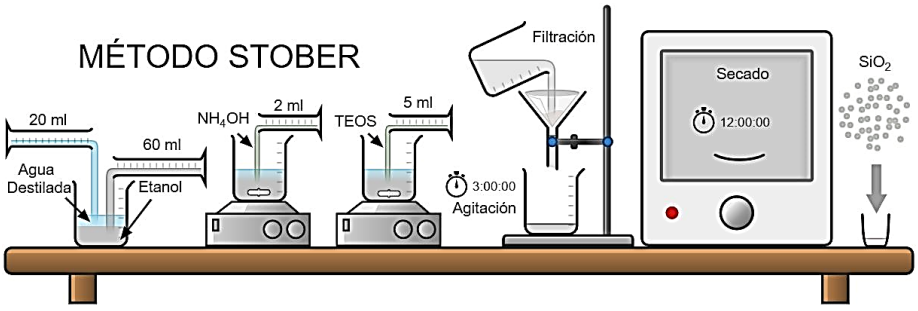


Fig. 2. Esquema de la obtención de óxido de silicio.

Para obtener la composición adecuada y así formar el biovidrio, se aplicó el método de molienda mecánica donde se tomó en cuenta la relación 1:3 (10 gr de material y 30 gr de bolas) y una frecuencia de 45 hz.
Se realizó de acuerdo con un diseño experimental de dos factores:

Tabla 1. Diseño experimental para la molienda mecánica.

Tiempo de molienda	Composición porcentual
6 horas	45 % SiO_2 26 % CaO, 24 % Na_2O y 5 % P_2O_5

Posteriormente, se proseguirá con la caracterización que será realizada con:

- Difracción de rayos X. Se analizará la estructura cristalina de los óxidos.
- Microscopía electrónica de barrido. Observar la distribución del material, su contenido y morfología.
- Pruebas de Bioactividad. Una vez obtenidos los productos compuestos se colocarán en fluido fisiológico simulado (SBF). El SBF se preparará disolviendo $CaCl_2$ de grado reactivo, NaCl, KCl, $MgCl_2{\cdot}6H_2O$, $K_2HPO_4{\cdot}3H_2O$, $NaHCO_3$ y Na_2SO_4 con agua desionizada en un vaso de precipitado con agitación constante y temperatura de 36 °C. La solución se ajustará a un pH de 7.2 con el fin de que tenga cierta similitud al plasma sanguíneo humano:

Tabla 2. Comparativa de iones entre SBF y plasma sanguíneo.

Iones	Concentración de los iones (mM)	
	SBF	Plasma sanguíneo
Na^+	142	142
K^+	5	5
HPO_4^{2-}	1	1
Ca^{2+}	2.5	2.5
$SO4^{2-}$	0.5	0.5
Mg^{2+}	1.5	1.5
Cl	148.5	103
HCO_3^-	4.2	27

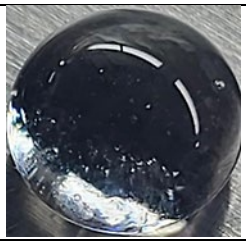
RESULTADOS

Los resultados obtenidos en este estudio revelan avances significativos en la síntesis y caracterización de los óxidos utilizados en la formulación del biovidrio, así como en la evaluación de su bioactividad mediante el crecimiento de hidroxiapatita en solución SBF:
El tratamiento térmico aplicado a los óxidos resultó tener un papel crucial en la mejora de las propiedades del biovidrio. Se observó que la temperatura de fusión del material se redujo significativamente después del tratamiento térmico, lo cual sugiere que permitió un mayor grado de cristalización y mayor homogeneidad en la estructura del biovidrio (figura 3). La cristalización es esencial para aumentar la estabilidad y resistencia mecánica del material, lo que lo hace más adecuado para aplicaciones en medicina.

Fig. 3. Fusión y solidificación del biovidrio sintetizado.

La evaluación del crecimiento de hidroxiapatita en solución SBF fue un indicador clave para determinar su capacidad para interactuar con tejidos biológicos y promover la regeneración ósea. Los resultados demostraron que el biovidrio presentó un crecimiento significativo de hidroxiapatita después de someterlo a diferentes periodos de tiempo en solución SBF (7, 14 y 21 días). Este crecimiento gradual de hidroxiapatita indica que el biovidrio es altamente bioactivo, ya que es capaz de inducir y promover la formación de este importante componente mineral presente en los huesos y tejidos (Tabla 3).

Tabla 3. Biovidrio sintetizado antes y después de ser expuesto a la solución SBF.

Solución SBF	Biovidrio sintetizado	
	Día 0	Día 7
		

La formación de hidroxiapatita en el biovidrio es fundamental para facilitar la unión ósea y la integración con los tejidos circundantes en aplicaciones médicas. Estos resultados son altamente alentadores y sugieren que el biovidrio desarrollado en este estudio tiene un gran potencial para aplicaciones biomédicas.

CONCLUSIONES

En conclusión, este estudio ha logrado sintetizar un biovidrio innovador mediante la incorporación de óxidos obtenidos de fuentes naturales y sintéticas. La aplicación del tratamiento térmico mejoró significativamente las propiedades del material, mientras que la presencia de hidroxiapatita en solución SBF confirma su destacada bioactividad. Estos resultados iluminan el camino para futuras investigaciones y la aplicación potencial del biovidrio en el campo de la medicina donde su capacidad para interactuar con tejidos biológicos y promover la regeneración ósea puede tener un impacto significativo en la salud y calidad de vida de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Stöber, W., Fink, A., & Bohn, E. (1968). Controlled Growth of Monodisperse Silica Spheres in the Micron Size Range. Journal of Colloid and Interface Science, 26(1), 62-69.
2. Caruso, R. A., & Schattka, J. H. (2001). Silica-based mesostructured organic-inorganic hybrid materials. Angewandte Chemie International Edition, 40(22), 4128-4158.
3. Autor D. (2023). Journal of Biomedical Engineering, 38(1), 50-65.
4. Pérez Gonzalo, G. J., Duran K., Ramos J., Acha Victor. Rev. Ciencia, Tecnol. e Innovación, (2018).
5. García, V. S. B., Mujica, K. H., Castañeda-Vía, J., Landauro, C. V., Quispe, J., & Jon, L. Y. T. C. (2021).
6. E.M Rivera, M. Araiza, W. Brostow y Col, (1999). Synthesis of hydroxyapatite from eggshells, 128-134.

SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO, A.C.
"La química nos une"

UASLP
Universidad Autónoma de San Luis Potosí

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

CONAHCYT
CONSEJO NACIONAL DE HUMANIDADES CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS

Congreso Internacional de la
Sociedad Química de México 2023
Del 2 al 6 de octubre del 2023
"La Química: de México para el Mundo"

QMED
Química Medicinal

CENTENARIO DE LA AUTONOMÍA 2023

www.sqm.org.mx | congresos@sqm.org.mx

"La química nos une"

145 ANIVERSARIO FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

CISQM-QMED-CE01

Determinación de la capacidad bactericida de derivados de benzofuroxano por la técnica de micro dilución en placa

Daniela Liliana Gallegos Ibarra, Benjamín Márquez García, Brenda Virginia Loera García, Jaime Cardoso Ortiz*
Universidad Autónoma de Zacatecas, Programa de Químico Farmacéutico Biólogo, Unidad Académica de Ciencias Químicas
35164184@uaz.edu.mx

RESUMEN

Antes del surgimiento de la vida humana las bacterias ya eran huéspedes en nuestro planeta, por lo que desde hace miles de años se han manifestado infecciones severas que incluso causan la muerte, sin embargo, a través de los años se desarrollaron fármacos eficaces contra estos microorganismos, pero el uso/abuso de estos desató una problemática mayor; la resistencia a los antibióticos. En consecuencia, a diario se estudian nuevas moléculas que puedan convertirse en fármacos potenciales.
Los derivados de benzofuroxano (Bfx) son heterociclos donadores de óxido nítrico (NO), cuyas propiedades biológicas los convierte en buenos candidatos para la generación de nuevas terapias farmacológicas. En este estudio se evaluaron ocho derivados de Bfx frente a *K. pneumoniae* ATCC 13883™, *S. aureus* ATCC 6538™, *S. epidermidis* ATCC 12223™ y *E. aerogenes* ATCC 13048™, mediante la técnica de micro dilución en placa para obtener la concentración mínima inhibitoria (CMI) de cada compuesto. Los ocho derivados evaluados presentaron actividad antibacteriana ante las cuatro bacterias mencionadas en un rango de CMI de 128 a 4 µg/mL, aquellos con mayor actividad fueron los Bfx B-8, B-9 y B-10 con una CMI en el rango de 4 y 32 µg/mL.

INTRODUCCIÓN

Más de 700 mil muertes anuales se presentan cada año en el mundo debido a infecciones por bacterias resistentes a los antimicrobianos, lo que se ha convertido en un serio problema de salud pública, que podría ocasionar 10 millones de muertes por año para el 2050, "ninguna acción hoy, ninguna cura mañana"(OMS, 2021). Los medicamentos antibióticos han ocupado una posición imprescindible para proteger la salud de los seres vivos, sin embargo, su uso abusivo e indebido ha creado una situación de riesgo mundial (COFEPRIS, 2021).
Pese al arduo trabajo realizado por miles de investigadores, aún somos susceptibles de padecer infecciones que ponen en riesgo nuestra salud, cada día se estudian y evolucionan nuevos modelos antibacterianos para sustituir a los tratamientos existentes, como es el caso de los derivados de Bfx. En las últimas décadas el particular interés por los Bfx se vio estimulado en gran medida por el descubrimiento del amplio rango de actividad biológica mostrada por estos compuestos, sobresaliendo su actividad antibacteriana y antifúngica (Chugunova *et al.*, 2016). Se han propuesto aplicaciones de estos compuestos como donantes de NO tiol dependientes, liberando lentamente el NO, lo que conduce a una mayor duración de su acción biológica (Chugunova *et al.*, 2019). Existe la posibilidad de modular la liberación de NO cambiando el sustituyente en el anillo de Bfx, haciéndola rápida o prolongada (Chugunova *et al.*, 2015).
Los derivados de Bfx pueden interactuar con el grupo tiol (SH) presente en los residuos de cisteína que se plantea existe en las bacterias. Se propone la hipótesis de que el núcleo Bfx podría conducir a la formación de un intermediario nitroso después de su biotransformación por parte de residuos de cisteína (SH) que actúan como nucleófilos (Fernandes *et al.*, 2021).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se preparó agar Mueller Hinton y se esterilizó en autoclave a 121 °C por 15 min. Al final se depositaron 15 mL de agar Mueller Hinton en cajas de Petri. Se prepararon las soluciones de los derivados de Bfx B1, B3, B-5-B10 a evaluar a una concentración de 256 µg/mL. Como antibiótico de referencia, se preparó una solución de ciprofloxacino (CPX) a una concentración de 4 µg/mL. Se preparó una solución McFarland con la bacteria a utilizar, la cual se leyó en el espectrofotómetro a 625 nm ajustando la absorbancia en un rango de 0.08 a 0.13.

Obtención de la CMI por micro dilución en placa

En una microplaca de 96 pozos se realizaron las siguientes diluciones:

1. En la columna 1 se colocó el control negativo (50 µL de derivado de Bfx, CPX o DMSO según fuera el caso), con 50 µL de la bacteria a evaluar. En la columna 12 se colocó el control positivo (50 µL de caldo nutritivo con 50 µL de la bacteria a evaluar).
2. En la columna 2 a la 11 se realizaron las microdiluciones del derivado de Bfx evaluado. Se colocaron 50 µL de caldo nutritivo y posteriormente se depositaron 50 µL del Bfx en el pozo 2 y se resuspendió. 50 µL de la solución se pasaron del pozo 2 al pozo 3, este procedimiento se repitió hasta llegar a la columna 11, donde se desecharon 50 µL. La obtención de la CMI se realizó por triplicado en filas A, B y C de cada microplaca.
3. En las filas E y F se colocaron controles, CPX (antibiótico) y DMSO (disolvente orgánico) respectivamente, las diluciones se realizaron de la misma manera que para los derivados de Bfx.
4. En la fila H se colocaron 50 µL de caldo nutritivo en todos los pozos.
5. Finalmente se agregaron 50 µL de la solución Mc Farland en la columna 1-12 y filas A, B, C, E y F.
6. La microplaca se incubó a 37 °C/ 24hrs.
7. Pasado el tiempo se leyó en un lector de microplacas a 625 nm.
8. Adicionalmente se realizó una resiembra en estría en cajas de Petri de los pozos donde se observó inhibición bacteriana. La caja de Petri se incubó 37 °C/ 24hrs, los resultados se compararon con las lecturas obtenidas.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Todos los derivados de Bfx evaluados presentaron capacidad bactericida, sin embargo, se encontró que la actividad antibacteriana depende del tipo de sustituyente soportado por el anillo del Bfx.

En los derivados que presentaban sustituyentes con naturaleza electroatractora como el derivado B-8, B-9 y B-10, la CMI fue menor de 4-16 µg/mL para las cuatro bacterias evaluadas. Para aquellos derivados con sustituyentes de naturaleza electrodonadora el rango de CMI fue de 64-128 µg/mL. Además, se conoció la CMI de CPX para *E. aerogenes* ATCC 13048™ cuyo valor no estaba reportado en la literatura.

De acuerdo con lo reportado en la bibliografía, según la naturaleza del sustituyente en el anillo de Bfx se posee mejor capacidad bactericida, el grupo nitro (NO_2) del B-9 es un agente electroatractor que favorece la ruptura del anillo y permite la liberación de NO con mayor facilidad, esto predice que su liberación podría realmente ser lenta y controlada.

Aunque no se conoce con exactitud el mecanismo de acción de los derivados de Bfx frente a estos microorganismos los resultados muestran que son moléculas prometedoras para el desarrollo de antibióticos.

En la Tabla 1 se muestran las CMI obtenidas de los derivados de Bfx ante las 4 cepas evaluadas.

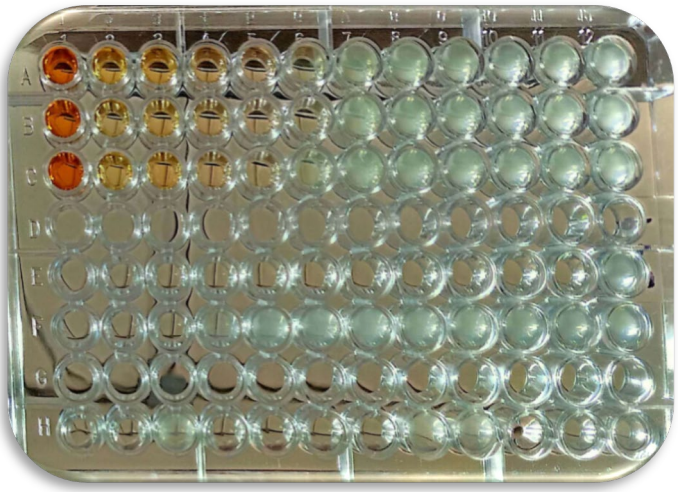
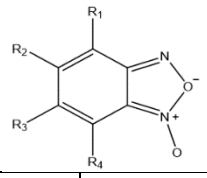


Fig. 1. Evaluación de derivado B-9 en *E. aerogenes* ATCC 13048™. Microplaca, triplicado de derivado filas A, B y C.

Tabla 1. CMI de derivados de BFX, CPX y DMSO en*, K. pneumoniae*, *S. aureus, S. epidermidis* y *E. aerogenes.*



Derivado	**R_1**	**R_2**	**R_3**	*K. pneumoniae* ATCC 13883™ (µg/mL)	*S. aureus* ATCC 6538™ (µg/mL)	*S. epidermidis* ATCC 12223™ (µg/mL)	*E. aerogenes* ATCC 13048™ (µg/mL)
B-1	H	H	H	64	64	64	128
B-3	H	F	F	128	32	64	128
B-5	H	H	Cl	64	64	64	128
B-6	H	Cl	Cl	64	32	64	128
B-7	H	H	Me	64	64	64	128
B-8	H	MeO	H	64	64	32	32
B-9	H	H	NO_2	4	4	4	16
B-10	H	H	CN	16	16	32	64
CPX	-	-	-	0.06	0.12	0.34	0.01
DMSO	-	-	-	0.68	0.68	0.68	2

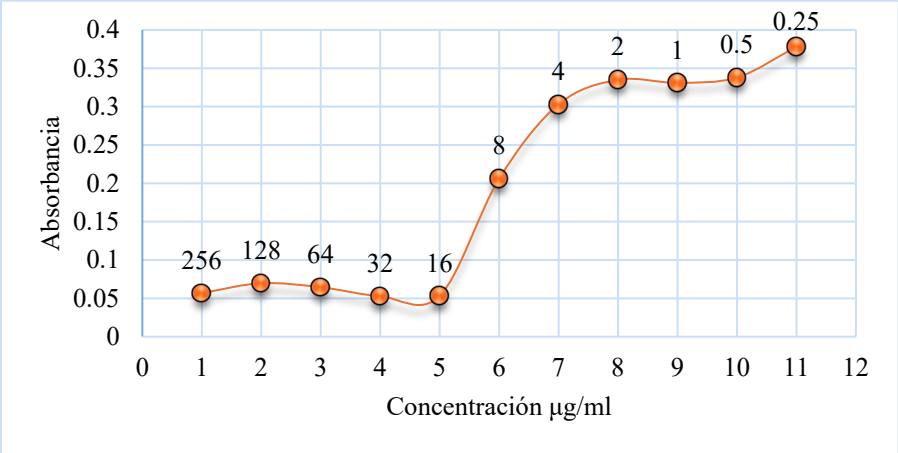


Gráfico 1. Concentración Mínima Inhibitoria de B-9 frente a *E. aerogenes* ATCC 13048™.

CONCLUSIONES

Los ocho derivados de Bfx B1, B3, B-5-B-10 presentaron capacidad bactericida frente a *K. pneumoniae* ATCC 13883™, *S. aureus* ATCC 6538™, *S. epidermidis* ATCC 12223™ y *E. aerogenes* ATCC 13048™ en un rango de CMI de 4 a 128 µg/mL.

Los derivados B-8, B-10 y B-9 mostraron la mejor actividad antibacteriana, para las cuatro bacterias, sin embargo, el derivado B-9 obtuvo un valor de CMI menor que el resto, para *K. pneumoniae* ATCC 13883™, *S. aureus* ATCC 6538™ y *S. epidermidis* ATCC 12223™ de 4 µg/mL y *E. aerogenes* ATCC 13048™ de 16 µg/mL.

Los derivados de Bfx pueden ser considerados una alternativa o futuros fármacos para el tratamiento en infecciones de origen bacteriano.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. (2020, Julio). *Resistencia a los antibióticos*. https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibi%c3%b3ticos.
2. COFEPRIS. (2021). Resistencia Antimicrobiana. *Ciencia COFEPRIS*, 3(1), 1-67. file:///C:/Users/Maxim/Downloads/Guia-envio-trabajos-CISQM-2023ok%20(1).pdf.
3. Chugunova, E., Akylbekov, N., Bulatova, A., Gavrilov, N., Voloshina, A., Kulik, N., Zobov, V., Dobrynin, A, Syakaev, V., Burilov, A. (2016). Synthesis and biological evaluation of novel structural hybrids of benzofuroxan derivatives and fluoroquinolones. *European Journal of Medical Chemistry*. doi: 10.1016/j.ejmech.2016.03.086.
4. Chugunova, E.A., Gazizov, A.S., Burilov, A.R., Yusupova, L.M., Pudovik, M.A., Sinyashin, O.G. (2019). Benzofuroxans: their synthesis, properties, and biological activity. *Russian Chemical Bulletin*, 68(5), 887-910.
5. Chugunova, E., Boga, C., Sazykin, I., Cino, S., Micheletti, G., Mazzanti, A., Sazykina, M., Burilov, A., Khmelevtsova, L., Kostina, N. (2015). Synthesis and antimicrobial activity of novel structural hybrids of benzofuroxan and benzothiazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*. doi: 10.1016/j.ejmech.2015.02.023.
6. Fernandes, G., Campos, D., Da Silva, I., Prates, J., Pavan, A., Dos Santos, J. (2021). Benzofuroxan Derivatives as Potent Agents againts Multidrug-Resistant Mycobacterium tuberculosis. *ChemMedChem,* 16, 1268-1282.

CISQM-QMED-CP01

Actividad antidiabética de derivados del ácido glicirretínico: síntesis, estudios *in vitro* e *in vivo*

Ledy C. De la Cruz Martínez[1], Samuel Álvarez Almazán[2], Martin González Andrade[3], Luz Cassandra Solís Domínguez[2], Paulina Duperou Luna[1], Teresa Fuerte Gómez[2], María E. Aranda-Barradas[2], Juan Francisco Palacios–Espinosa[1], Jaime Pérez Villanueva[1], Félix Matadamas Martínez[1], Susana Patricia Miranda Castro[2], Crisóforo Mercado Márquez[2], Juan Francisco Cortés Benítez[1]*

[1]Universidad Autónoma Metropolitana–Unidad Xochimilco (UAM–X), Ciudad de México 04960, México.

[2]Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Campus 1, Universidad Nacional Autónoma de México, Cuautitlán Izcalli 54740, México.

[3]Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México 04510, México.

2223801789@alumnos.xoc.uam.mx; jcortesb@correo.xoc.uam.mx

RESUMEN

Las Proteína Tirosina Fosfatasa 1B (PTP1B) y α-glucosidasa son enzimas validadas para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DT2) (Lessard, 2010; Hossain, 2020). El ácido glicirretínico (AG), es un inhibidor competitivo débil de la PTP1B y de la α-glucosidasa y no se han explorado derivados semisintéticos de este triterpeno para mejorar su potencia contra ambas enzimas (Seong, 2019). Por tanto, en este trabajo se sintetizaron dos series de compuestos indólicos (**4a**-**4f**) y *N*-fenilpirazólicos (**5a**-**5f**) del AG a partir de la glicirrina. Los derivados sintetizados fueron evaluados *in vitro* para determinar su actividad inhibitoria contra PTP1B y α-glucosidasa, al igual que el AG y los controles positivos: claramina (CL), carbenoxolona (CA), ácido ursólico (AU) y suramina (SU) y acarbosa. Todos los compuestos sintetizados mostraron de 6 a 25 veces más potencia sobre la PTP1B que el AG (CI_{50} = 62 μM), siendo los compuestos **4f** (CI_{50} = 2.5 μM) y **5c** (CI_{50} = 4.8 μM) los que presentaron mayor actividad inhibitoria contra PTP1B de las dos series de derivados, y solo el derivado **5c** mostró ser un inhibidor hasta cinco veces más potente que la acarbosa contra la α-glucosidasa. Los estudios de cinética enzimática demostraron que el **4f** (PTP1B Ki = 3.9 μM) es un inhibidor no-competitivo de PTP1B. Mientras que, **5c** (PTP1B/ α-glucosidasa Ki = 0.44/5.2 μM) es un inhibidor de tipo acompetitivo de PTP1B y mixto de α-glucosidasa. Por último, los estudios *in vivo* demostraron que **4f** y **5c** no son tóxicos a dosis menores a 2000 mg/Kg. Adicionalmente, ambos compuestos poseen actividad antidiabética al reducir los niveles de glucosa en ratas con diabetes inducida por estreptozotocina.

INTRODUCCIÓN

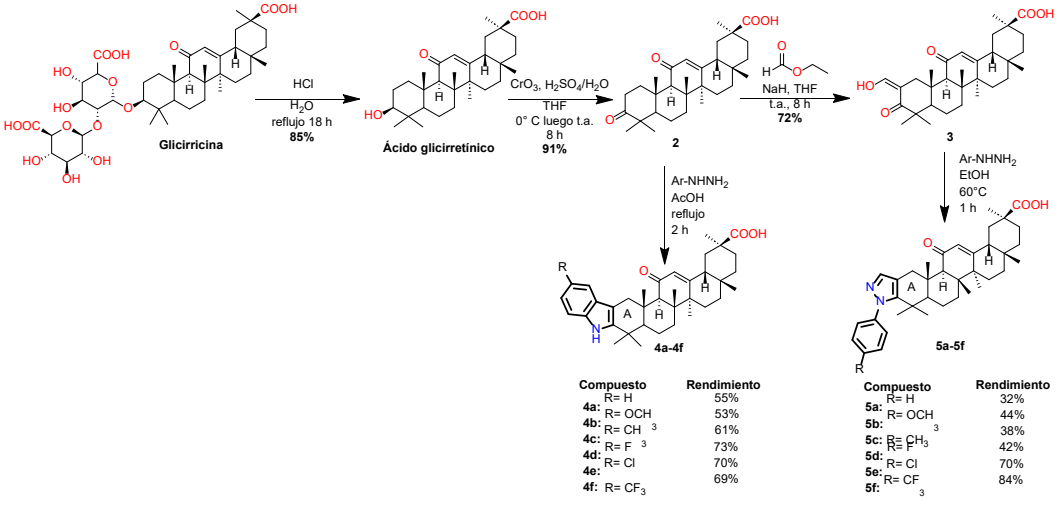
La diabetes mellitus tipo 2 (DT2), es una enfermedad crónica, progresiva y muy compleja que deriva de bajas cantidades de insulina o la baja actividad de esta hormona en sus órganos blanco, lo que provoca un estado hiperglucémico (niveles postprandiales de glucosa en sangre >126 mg/dL) (Federation, 2021). Estos niveles irregulares de glucosa provocan diversas complicaciones que incluyen: daño al sistema cardiovascular, renal, retinopatía y neuropatía (Cole, 2020). En México, la DT2 tiene una prevalencia del 11% de la población y es la segunda causa de muerte (Federation, 2021). Aunque en la actualidad hay diversos tratamientos para la DT2, muchos de ellos tienen efectos adversos que van desde moderados (vómitos y diarrea) hasta graves (hipoglucemia y cáncer renal (Harding, 2019). Por esta razón, existe una urgente necesidad de desarrollar nuevos fármacos con mayor efectividad y menos efectos adversos. En este sentido, nuestro grupo de trabajo está interesado en el desarrollo de inhibidores de dos dianas farmacológicas: la enzima Proteína Tirosina Fosfatasa 1B (PTP1B) y la α–glucosidasa. La PTP1B regula negativamente la vía de señalización

insulina y de leptina, por lo cual, la PTP1B es un blanco terapéutico validado para el tratamiento de la DT2 y la obesidad (Deshpande, 2008; Sun,2022). Por tanto, su inhibición es una estrategia atractiva para el tratamiento simultáneo de ambas enfermedades y que no se ha realizado hasta la fecha, ya que no existen fármacos aprobados cómo inhibidores de PTP1B. Por otro lado, la α–glucosidasa, es una enzima que lleva a cabo la ruptura de los enlaces α(1→4) de diversos oligosacáridos en el lumen del intestino delgado, para posteriormente ser absorbidos. Su inhibición, disminuye los niveles plasmáticos de glucosa después de la comida. Actualmente existen fármacos aprobados cómo inhibidores de la α–glucosidasa, uno de ellos es la acarbosa (Hedrington, 2019).
Los productos naturales han sido una fuente importante para la obtención de moléculas con actividad antidiabética (Ríos, 2015). En este sentido, el ácido glicirretínico, es un triterpeno pentacíclico que se extrae en grandes cantidades (hasta 20% en peso) cómo glicirricina de la raíz de regalíz (*Glycyrrhiza glabra*) y que tiene actividad antidiabética *in vivo* (Kęska, 2021). El ácido glicirretínico (AG) es un inhibidor débil de la PTP1B y la α–glucosidasa (Na, 2006;Seong, 2019), por lo que es de interés incrementar su potencia hacia ambas enzimas. Una estrategia que se ha utilizado para incrementar la potencia de algunos triterpenos hacia PTP1B y la α–glucosidasa, es la de fusionar diversos heterociclos al anillo A del esqueleto triterpenoide (Wang, 2015). Sin embargo, esta estrategia no se ha realizado para el AG. De hecho, no se han reportado hasta la fecha derivados semisintéticos de este triterpeno cómo inhibidores de la PTP1B y/o α–glucosidasa. Por esta razón, el objetivo de este trabajo es el desarrollo de derivados indólicos y *N*-fenilpirazólicos del AG cómo antidiabéticos que actúen a través de la inhibición de la PTP1B y/o α–glucosidasa. Para lo cual, se plantea la síntesis de estas moléculas a partir del AG, su evaluación *in vitro* mediante ensayos de inhibición enzimática sobre ambos blancos terapéuticos. Finalmente, los mejores candidatos resultantes de los estudios mencionados anteriormente serán evaluados *in vivo* para determinar su toxicidad oral aguda y su efecto antidiabético en ratas con diabetes inducida por estreptozotocina.

MATERIALES Y MÉTODOS

Síntesis orgánica

La síntesis de los derivados indólicos (4a–4f) y *N*-fenilpirazólicos (5a–5f) del ácido glicirretínico se muestra en el Esquema 1. Se utilizó cómo materia prima la glicirricina, la cual se encuentra disponible comercialmente.



Esquema 1. Reactivos y condiciones para la síntesis de los derivados indólicos y *N*-fenilpirazólicos del ácido glicirretínico.

Estudios *in vitro*

Se determinó la concentración inhibitoria 50 (CI_{50}) para los compuestos finales (4a–4f y 5a–5f) sobre las enzimas PTP1B y α–glucosidasa mediante ensayos espectrofotocolorimétricos. En el caso del ensayo contra PTP1B se usó una proteína humana recombinante y como sustrato el *p*-nitrofenil fosfato (*p*-NPP). Mientras que, en el ensayo contra α-glucosidasa se usó una enzima proveniente de *Rominococcus obeum y p*-nitrofenil glucopiranósido *(p*-NPG) como sustrato (De-la-Cruz-Martínez, 2021; Francisco Cortés–Benítez, 2022)

Estudios *in vivo*

La evaluación de toxicidad oral se realizó en ratas Wistar hembra (220 ± 10 g) (n=3) acorde a los procedimientos de la guía número 425 de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OECD, por sus siglas en inglés) a tres diferentes dosis por animal (175, 550 y 2000 mg/Kg) de 4f (clave interna: FC-114) y 5c (clave interna: FC-122) durante 14 días.
Por otro lado, se realizó la prueba oral de tolerancia a la glucosa en ratas diabéticas inducidas por una única administración de estreptozotocina (45 mg/Kg, vía i.p) en 35 ratas Wistar macho (215 ± 20 g) (Mahmoud, 2012; Al-Faris, 2010). Los animales se dividieron en 7 grupos (ratas sin diabetes + vehículo, ratas con diabetes tipo 2 (DT2) + vehículo, DT2 + glibenclamida, DT2 + FC-114, DT2 + FC-122, DT2 + pioglitazona (PIO), DT2 + acarbosa). A cada grupo se le administró vía oral el tratamiento correspondiente a dosis equimolares de PIO (glibenclamida (0.6 mg/Kg/día), FC-114 (51.3 mg/Kg/día) FC-122 (49.1 mg/Kg/día), PIO (30 mg/Kg/día) o acarbosa (54.3 mg/Kg/día) en una suspensión acuosa al 4% v/v de etanol (vehículo). Todos los tratamientos se administraron durante 14 días (semana 6 y 7). La prueba oral de tolerancia a la glucosa se determinó a partir de la semana 3 a la 7. En donde, cada rata se pesó y se trató con glucosa (2 g/Kg, vía oral). Los niveles de glucosa en sangre se midieron con un glucómetro (Accu–Check Active, Roche, Mannheim, Germany) a partir del minuto 0, 30, 60, 90, 120 y 180 después de la administración de glucosa, en donde, las muestras se tomaron de la vena de la cola de la rata (Álvarez-Almazán, 2021).

DISCUSIÓN

Parte química

La síntesis de los derivados del AG se realizó a partir de la glicirricina. Primero, se llevó a cabo la hidrólisis en medio ácido de este compuesto para obtener el AG. Posteriormente, se realizó la oxidación del carbinol en posición 3 de este intermediario con el reactivo de Jhones para dar el ácido 3-oxoglicirretínico (2) en buenos rendimientos. Con este compuesto, se realizó la indolización de Fischer con diferentes fenilhidrazinas sustituidas en posición 4 para dar los compuestos finales (4a–4f) en rendimientos que van de moderados a buenos. Por otro lado, para los derivados *N*-fenilpirazólicos del ácido glicirretínico (5a–5f), se hizo reaccionar el intermediario 2 con formiato de etilo en condiciones alcalinas para obtener el derivado 1,3-dicarbonílico (3), el cual se hizo reaccionar con diferentes fenilhidrazinas sustituidas para obtener los compuestos finales en rendimientos que van de moderados a bajos. Los rendimientos globales para estos compuestos van del 20 al 67 %. Todos los compuestos finales fueron caracterizados por RMN de ^{1}H y ^{13}C. Adicionalmente todos tienen una pureza >95 % de acuerdo con el análisis por UPLC-ESI-MS.

Estudios *in vitro*

Los compuestos finales (4a–4f y 5a–5f) e inhibidores de referencia (AG, CA, AU, SU, CL y acarbosa) se evaluaron contra las enzimas PTP1B y α-glucosidasa para determinar su concentración mínima inhibitoria 50 (CI_{50}) y su constante de inhibición (Ki) mediante la formación de *p*-nitrofenol a partir de *p*-nitrofenilfosfato (para PTP1B), así como la formación de *p*-nitrofenol a partir de *p*-nitrofenilglucopiranosa (para α-glucosidasa) (Tabla 1).

Tabla 1. CI_{50} y Ki de los derivados 4a-4f, 5a-5f y de los controles positivos contra PTP1B y α-glucosidasa.

Compuesto	PTP1B CI_{50} (μM)	PTP1B / α-glucosidasa Ki (μM)	Tipo de inhibición contra PTP1B/ α-glucosidasa
4a	6.6	**– / –**	**– / –**
4b	4.3	**– / –**	**– / –**
4c	8.3	**– / –**	**– / –**
4d	5.2	**– / –**	**– / –**
4e	10.1	**– / –**	**– / –**
4f	**2.5**	**3.9 / –**	**no-competitiva**
5a	5.1	**– / –**	**– / –**
5b	4.8	3.4	acompetitiva
5c	**4.8**	**0.4 / 5.2**	**acompetitiva/mixta**
5d	9.6	**– / –**	**– / –**
5e	7.5	**– / –**	**– / –**
5f	4.4	**– / –**	**– / –**
AG	62.0	**– / –**	**– / –**
CA	69.7	**– / –**	**– / –**
AU	5.6	8.9 / –	no-competitivo / –
CL	13.7	15.4 / –	no-competitivo / –
SU	4.1	7.1 / –	competitivo / –
acarbosa	–	– / 26.8	– / competitivo

(–) = Sin actividad

Todos los derivados sintetizados demostraron ser mejores inhibidores de la PTP1B que el AG. Asimismo, varios de estos compuestos son más potentes que los compuestos de referencia: CA, AU y CL, siendo el compuesto 4f hasta 25 veces más potente que el AG y casi dos veces más potente que SU. Por otro lado, el compuesto 5c fue el único con actividad contra la enzima α-glucosidasa y demostró ser hasta 5 veces más potente que la acarbosa (fármaco de referencia). Los estudios de cinética enzimática demostraron que el FC-114 es un inhibidor no-competitivo de PTP1B. El compuesto 5c evidenció ser el único inhibidor dual PTP1B/α-glucosidasa de la serie y es un inhibidor de tipo acompetitivo contra PTP1B y mixto contra α-glucosidasa.

Estudios *in vivo*

La administración oral de 4f y 5c no causó efectos tóxicos en ratas en ninguna de las tres dosis. Por tanto, la toxicidad oral aguda de estos compuestos es mayor a 2000 mg/Kg. Por otro lado, se determinó la eficacia de los tratamientos mediante el cálculo del área bajo la curva (AUC) de las concentraciones de glucosa en sangre a través del tiempo (Prueba oral de tolerancia a la glucosa) (Tabla 2).

Tabla 2. Comparación del AUC para la prueba oral de tolerancia a la glucosa. La curva se construyó en el programa GraphPad Prism con base en los niveles de glicemia en las semanas 5-7.

Ratas sin DT2	DT2	DT2 + Glibenclamida	DT2 + 4f	DT2 + 5c	DT2 + PIO	DT2 + acarbosa
semana 5						
21681	75891	62022	53895	58941	49677	81327
semana 6						
21228	72447	67311	62944	57003	43584	81507
semana 7						
21831	66504	50874	57131	53076	40044	71240

El efecto antidiabético de los tratamientos comenzó a ser homogéneo a partir de la semana 5 de ser administrados. Todos los tratamientos (excepto la acarbosa) disminuyeron significativamente los niveles de glicemia. Para la semana 7, el grupo de ratas diabéticas tratadas con PIO demostró los niveles de glicemia más bajos, seguido del grupo tratado con glibenclamida, 5c, 4f y por último el grupo tratado con acarbosa. Es importante resaltar que en las semanas 5 y 6 los compuestos 5c y 4f tuvieron un mejor efecto anti-hiperglucemiante que la glibenclamida y acarbosa. Esto nos hace pensar que la perdida de efectividad de ambos compuestos en la semana 7 se deba a su baja absorción o que pueden ser extensamente metabolizados debido a su alta lipofilia (Log *P* = 6.9 y 7.8, respectivamente).

CONCLUSIONES

Se sintetizaron derivados indólicos y *N*-fenilpirazólicos del ácido glicirretínico a partir de la glicirricina con rendimientos globales del 20 al 67%. Todos los derivados mejoraron de 6 a 25 veces la actividad inhibitoria contra PTP1B comparado con el AG y solo el 5c mostró ser hasta 5 veces más potente que la acarbosa contra α-glucosidasa. De esta manera, el compuesto 5c es un inhibidor dual de tipo acompetitivo y mixto contra PTP1B y α-glucosidasa, respectivamente. Por último, los estudios *in vivo* demostraron que los compuestos 4f y 5c son seguros a dosis menores a 2000 mg/Kg y disminuyen los niveles de glucosa en la prueba oral de tolerancia a la glucosa, siendo el 5c con mayor efecto farmacológico de ambos derivados.

REFERENCIAS

1. Al-Faris, N. A.-S. (2010). Effect of samh seeds supplementation (Mesembryanthemum forsskalei Hochst) on liver enzymes and lipid profiles of streptozotocin (STZ)-induced diabetic Wistar rats. Saudi journal of biological sciences, 23-28.
2. Álvarez-Almazán, S. N.-V.-M.-B.-G.-D.-C.-W. (2021). A new symmetrical thiazolidinedione derivative: in silico design, synthesis, and in vivo evaluation on a streptozotocin-induced rat model of diabetes. Processes, 1294.
3. Cole, J. B. (2020). Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. Nature reviews nephrology,, 377-390.
4. De-la-Cruz-Martínez, L. D.-B.-A.-F.-A.-C.-B. (2021). Indole-and pyrazole-glycyrrhetinic acid derivatives as PTP1B inhibitors: Synthesis, in vitro and in silico studies. . Molecules, 4375.
5. Deshpande, A. D.-H. (2008). Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. Physical therapy, 1254-1264.
6. Federation, I. D. (2021). The IDF Diabetes Atlas (10th ed.).
7. Francisco Cortés–Benítez, M. G. (2022).
8. Harding, J. L. (2019). Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. Diabetologia, 3-16.

9. Hedrington, M. S. (2019). Considerations when using alpha-glucosidase inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. Expert opinion on pharmacotherapy, 2229-2235.
10. Hossain, U. D. (2020). An overview on the role of bioactive α-glucosidase inhibitors in ameliorating diabetic complications. Food and chemical toxicology, 111738.
11. Kęska, K. S. (2021). Waterlogging-stress-responsive LncRNAs, their regulatory relationships with miRNAs and target genes in cucumber (Cucumis sativus L.). International Journal of Molecular Sciences, 8197.
12. Lessard, L. S. (2010). The two faces of PTP1B in cancer. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics, 613-619.
13. Mahmoud, A. M.-M. (2012). Hesperidin and naringin attenuate hyperglycemia-mediated oxidative stress and proinflammatory cytokine production in high fat fed/streptozotocin-induced type 2 diabetic rats. Journal of Diabetes and its Complications, 483-490.
14. Na, M. C. (2006). Protein tyrosine phosphatase 1B inhibitory activity of triterpenes isolated from Astilbe koreana. Bioorganic & medicinal chemistry letters,, 3273-3276.
15. Ríos, J. L. (2015). Natural products for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Planta medica, 975-994.
16. Seong, S. H. (2019). Experimental and computational study to reveal the potential of non-polar constituents from Hizikia fusiformis as dual protein tyrosine phosphatase 1B and α-glucosidase inhibitors. Marine drugs, 302.
17. Sun, H. S. (2022). IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. Diabetes research and clinical practice, 109119.
18. Vinik, A. L. (1995). Epidemiology of the complications of diabetes. Clin. Sci. Pract., 221-287.
19. Wang, L. J. (2015). Natural and semisynthetic protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) inhibitors as anti-diabetic agents. RSC Advances, 48822-48834.

CISQM-QMED-CP02

Síntesis y caracterización del complejo de Ru(II)-primaquina, potencial agente antimalárico

Rocio Isabel Ramirez Panti[1,2], Christian Melecio Aliaga Paucar[1], Maribel Navarro[2*], Ana Cecilia Valderrama Negron[1*]
[1]Laboratorio de Investigación de Biopolímeros y Metalofarmacos-LIBIPMET, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Ingeniería, Lima- Perú.
[2]Laboratorio de Bioinorgánica y catálisis, Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Juiz de Fora Minas Gerais- Brasil.
rramirezp@uni.pe

RESUMEN

La malaria es una enfermedad parasitaria que se presenta principalmente en las zonas tropicales del mundo, esto ha sido en gran medida una carga sanitaria de la población mundial[1]. La primaquina (PQ) es un fármaco gametocida, usado para el tratamiento de la malaria, que actúa en el ciclo sexual de *Plasmodium falciparum* y bloquea la transmisión de la enfermedad. Sin embargo, una limitación de la PQ es que se metaboliza extensamente en aproximadamente cinco metabolitos principales, lo que limita su eficacia para la transmisión y control de la malaria[2,3]. La coordinación del rutenio a este fármaco antimalárico podría producir un nuevo metalofármaco con mayor potencial antimalárico y menos tóxico[3], continuando así con nuestra estrategia, que consiste en el uso de efecto sinérgico.
En este trabajo se presenta la síntesis del nuevo complejo de Ru(II)-PQ, el cual fue obtenido en atmósfera inerte, utilizando una relación molar metal:ligando (1:2), en metanol a reflujo, con buen rendimiento (R=40 %). La caracterización de este compuesto de coordinación se realizó mediante análisis elemental y diversas técnicas espectroscópicas como son: FT-IR, RMN ^{1}H y RMN ^{13}C, los resultados encontrados sugiriendo que en este complexo metálico la primaquina se coordina al ion metálico de rutenio (II) por el átomo de nitrógeno del grupo de la amina primaria.

Palabras claves: Malaria; primaquina; rutenio; complejos metálicos.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud Informe Global de la Malaria (2019). Referencia: https://www.who.int/malaria/travellers/es/
2. NAVARRO, M.; SANCHEZ, R. Synthesis and characterization of transition metal complexes with chloroquine, primaquine and clotrimazole, and exploration of their chemotherapeutic potential against Plasmodium berghei and Trypanosoma cruzi. Doctoral Thesis in Chemistry. IVIC, Venezuela. 1995.
3. de Souza Pereira C, Costa Quadros H, Magalhaes Moreira DR, Castro W, Santos De Deus Da Silva RI, Pradines B, Navarro M. A Novel Hybrid of Chloroquine and Primaquine Linked by Gold(I): Multitarget and Multiphase Antiplasmodial Agent. ChemMedChem. 2021 Feb 17;16(4):662-678. doi: 10.1002/cmdc.202000653.
4. NAVARRO, M .; SANCHEZ, R. Synthesis and characterization of transition metal complexes with chloroquine, primaquine and clotrimazole, and exploration of their chemotherapeutic potential against Plasmodium berghei and Trypanosoma cruzi. Doctoral Thesis in Chemistry. IVIC, Venezuela. nineteen ninety five.
5. WASI, N., & SINGH, H. B. (N.D.). Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry Coordination Complexes of Drugs - Preparation and Characterization of Metal Complexes of Primaquine. (December 2014), 37–41. https://doi.org/10.1080/00945718708059418.
6. R. Nandal *et al.*, "Synthesis of Metal Complexes of Primaquine and In-vitro Antimalarial Evaluation Against Plasmodium falciparum," Curr. Bioact. Compd., vol. 15, no. 6, pp. 631–636, 2018, doi: 10.2174/1573407214666180720124844.

CISQM-QMED-CP03

Pyrazinamide-derived hydrazone outperforms pyrazinamide activity in Mycobacterium tuberculosis DM97: an in vitro and in silico study

Christian Aliaga Paucar[1], Jesús Alvarado-Huayhuaz[1], Henrry Gutierrez Vega[1], Ramirez Panti Rocio[1], Mirko Zimic Peralta[2], Patricia Sheen Cortavarria[2], Ana Valderrama Negrón[1*]
[1]Laboratorio de Investigación en Biopolímeros y Metalofármacos (LIBIPMET), Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Ingeniería, Av. Túpac Amaru 210, Rímac, Lima, Perú.
[2]Laboratorio de Bioinformática y Biología Molecular, Laboratorios de Investigación y Desarrollo, Facultad de Ciencias y Filosofía, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Av. Honorio Delgado 430, San Martín de Porres, Lima, Perú.
ana.valderrama.n@uni.edu.pe*

ABSTRACT

Tuberculosis is an infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). Pyrazinamide (PZA) is used as a prodrug in first and second line treatment. New drugs proposals are urgent given the increase in resistance to antimicrobials such as PZA. In this work, we have synthesized and characterized N'-[(1E)-(4-nitrophenyl)methylidene]pyrazine-2-carbohydrazide (C3), to evaluate its antituberculosis activity *in vitro* in MTB H37Rv (wild type) and DM97 (PZA resistant). C3 was synthesized and characterized by FT-IR, ^{1}H / ^{13}C NMR, among others. C3 is a hydrazone derived from PZA. Both compounds have an analogous and stable docking with pyrazinamidase enzyme, according to our *in silico* studies. In the tetrazolium microplate assay (TEMA) performed on MTB H37Rv at pH 6.0 and 6.8, it was found that PZA has greater antituberculosis activity than C3 on H37Rv, however, in DM97, C3 (MIC = 128 µg / mL at pH 6.0) presented greater antituberculosis activity than PZA (MIC> 800 µg / mL at pH 6.0), which demonstrates the antituberculosis potential of C3 against this strain resistant to PZA.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis*; antimicrobial resistance; hydrazone; *in silico* studies; TEMA.

REFERENCES

1. World Health Organization, "Global tuberculosis report," 2020. [Online]. Available: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.Abdel-Aziz, M., & Abdel-Rahman, H. M. 2010. Synthesis and anti-mycobacterial evaluation of some pyrazine-2-carboxylic acid hydrazide derivatives. *European journal of medicinal chemistry*. *45*(8): 3384-3388. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.04.025.
2. Da Silva, YKC; Augusto, CV; De Castro, ML; De Albuquerque, GM; de Queiroz, AC; Dias, DF; Alexandre-Moreira, MS. Synthesis and pharmacological evaluation of pyrazine N-acylhydrazone derivatives designed as novel analgesic and anti-inflammatory drug candidates. *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2010, *18*(14):5007-5015. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.06.002.
3. De Ferreira, M.; Candea, AL; de O Henriques, GM; Kaiser, CR; da S Lima, CH; de Souza, MV. Synthesis and cytotoxic evaluation of disubstituted N-acylhydrazones pyrazinecarbohydrazide derivatives. *Letters in Drug Design & Discovery*. 2010, *7*(4):275-280. https://doi.org/10.2174/157018010790945814
4. HS Lima; Henriques, MG; Candea, LA; Lourenco, CS; Bezerra, F.; Ferreira, M.; de Souza, M. Synthesis and Antimycobacterial Evaluation of N'-(E)-heteroaromaticpyrazine-2-carbohydrazide Derivatives. *Medicinal Chemistry.* 2011, *7*(3): 245-249. https://doi.org/10.2174/157340611795564303.
5. Jorgensen, WL; Chandrasekhar, J.; Madura, JD; Impey, RW; Klein, ML. Comparison of simple potential functions for simulating liquid water. *The Journal of chemical physics*. 1983, *79*(2), 926-935.

6. Junaid, M.; Khan, MT; Malik, SI; Wei, DQ. Insights into the mechanisms of the pyrazinamide resistance of three pyrazinamidase mutants N11K, P69T, and D126N. *Journal of chemical information and modeling*. 2018, *59*(1):498-508. https://doi/abs/10.1021/acs.jcim.8b00525.
7. Ministerio de Salud, "Perfil de la tuberculosis en el Perú," 2019. [Online]. Available: http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/DashboardDPCTB/PerfilTB.aspx.
8. Petrella, S; Gelus-Zietal, N; Maudry, A; Laurans, C; Boudjelloul, R; Sougakoff, W. Crystal Structure of the Pyrazinamidase of *Mycobacterium tuberculosis*: Insights into Natural and Acquired Resistance to Pyrazinamide. PLoS ONE. 2011, 6(1):e15785. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015785.
9. Ramírez, RI; Aliaga, CM; Grandez, F; Sheen, P; Zimic, MJ; Cauna, Y; Valderrama, AC. Pyrazinamide-isoniazid hybrid: synthesis optimisation, characterisation, and antituberculous activity. Revista Colombiana de Química. 2021, 50(3), 16-23. https://doi.org/10.15446/rev.colomb.quim.v50n3.96424.
10. Schrödinger Release 2022-2: Induced Fit Docking protocol; Glide, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2021; Prime, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2021. https://www.schrodinger.com/products/glide.
11. Sheen, P.; Lozano, K.; Gilman, H.; Valencia, J.; Loli, S.; Fuentes, P.; Zimic, M. pncA gene expression and prediction factors on pyrazinamide resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Tuberculosis*. 2013, *93*(5): 515-522. https://doi.org/10.1016/j.tube.2013.03.005
12. Singh, P.; Mishra, AK; Malonia, SK; Chauhan, DS; Sharma, VD; Venkatesan, K.; Katoch, VM. The paradox of pyrazinamide: an update on the molecular mechanisms of pyrazinamide resistance in Mycobacteria. *Journal of Communicable Diseases*. 2006, *38*(3):288.

CISQM-QMED-CP05

Diseño de una biblioteca química virtual para la identificación de compuestos multi-objetivo con actividad antidiabética

Fernanda I. Saldívar González, Gabriel Navarrete-Vázquez, José Luis Medina Franco
Grupo DIFACQUIM, Facultad de Química, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional Autónoma de México. Avenida Universidad 3000, Ciudad de México 04510, México.
fer.saldivarg@gmail.com

RESUMEN

El diseño de bibliotecas virtuales de moléculas pequeñas es una estrategia valiosa para identificar compuestos bioactivos con propiedades mejoradas en términos de propiedades fisicoquímicas, complejidad y diversidad estructural. En este contexto, el diseño asistido por computadora de bibliotecas enfocadas contra dianas antidiabéticas puede proporcionar alternativas novedosas para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II (DMT2). En este trabajo, integramos la información generada hasta la fecha sobre compuestos con actividad antidiabética, los avances en métodos computacionales y el conocimiento de las transformaciones químicas disponibles en la literatura para diseñar bibliotecas de compuestos multi-objetivo enfocadas en DMT2. Evaluamos la novedad y la diversidad de la biblioteca recién generada comparándola con compuestos antidiabéticos presentes en fármacos aprobados para uso clínico, productos naturales y compuestos multi-objetivo probados en modelos antidiabéticos *in vivo*. Las bibliotecas diseñadas son un valioso punto de partida para estudios de cribado virtual, la síntesis química y la evaluación biológica. Además, el compendio de 280 reglas de transformación identificadas en un contexto de química farmacéutica está disponible en la notación lineal SMIRKS para su uso en otros enfoques de enumeración de bibliotecas químicas o de optimización de compuestos biactivos.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo II (DMT2) es una enfermedad crónica que se produce cuando el organismo no puede usar de manera eficiente la insulina. Esto como consecuencia del exceso de peso corporal, la inactividad física y la susceptibilidad genética, lo que da como resultado hiperglucemia y, con el tiempo, conduce a daños graves en muchos de los sistemas del cuerpo, especialmente los nervios y los vasos sanguíneos (Inzucchi SE et al., 2015). Debido a que la DMT2 es una enfermedad que va aumentando y cada vez afecta a una mayor proporción de la población mundial, se han realizado esfuerzos para identificar blancos moleculares emergentes que puedan ser utilizadas en enfoque multiobjetivo para hacer frente a las problemáticas de las farmacoterapias actuales (Artasensi A et al., 2020). En este contexto, una estrategia para incrementar la probabilidad de encontrar nuevos compuestos bioactivos y generar opciones terapéuticas para dianas moleculares emergentes y difíciles de abordar se presenta mediante la generación computacional de bibliotecas químicas que pueden ser utilizadas en una variedad de métodos de detección virtual. Recientemente, los avances en los métodos computacionales y la incorporación del conocimiento sintético experto han inspirado a varios grupos de investigación a desarrollar bibliotecas químicas *de novo* y bibliotecas "fabricadas bajo demanda" mediante diferentes métodos *in silico* (Walters WP, 2019). Motivados por esta sinergia, y por el crecimiento de información de dominio público, en este trabajo se incorporan conocimientos sintéticos, experimentales y computacionales para enfocar el diseño de nuevos compuestos con estructuras atractivas para su uso en el tratamiento de la DMT2.

EXPOSICIÓN

Ante las problemáticas de seguridad y la limitación en el control de glucosa en sangre de las opciones terapéuticas actuales, este proyecto pretende proponer nuevos compuestos multiobjetivo con actividad antidiabética y contribuir metodológicamente al diseño de compuestos que se enfocan en objetivos emergentes (PTB1B y AR) para el tratamiento de DMT2.

METODOLOGÍA

Búsqueda de compuestos multi-objetivo para DMT2

En este estudio, recopilamos compuestos multi-objetivo que se han utilizado en modelos *in vivo* para DMT2. Estos compuestos fueron convertidos a formato SMILES y se usaron para establecer los parámetros fisicoquímicos que guiaran el diseño de nuevos compuestos (punto 3) y para comparar y evaluar la diversidad de los compuestos generados (punto 4). Dos de estos compuestos fueron seleccionados como referencia para enumerar la nueva biblioteca enfocada en compuestos multi-objetivo debido a que presentan una sólida actividad antihiperglucémica *in vivo* y los estudios de dinámica molecular con PTP1B y AR brindan información relevante sobre la interacción ligando-proteína para los estudios de optimización basados en la estructura (Domínguez-Mendoza et al., 2021).

Creación de reglas de transformación

Las reglas de transformación asociadas con la optimización de *hits* se recuperaron de la literatura científica. Estas reglas de transformación incluyen modificaciones asociadas a parámetros moleculares, fisicoquímicos, farmacológicos, de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME), de seguridad y de toxicidad. Otras reglas están asociadas con la diversidad estructural y los cambios bioisotéricos. La mayoría de las reglas de transformación encontradas en la literatura provienen de la adición, sustitución o eliminación de un grupo funcional. También hay reglas que incluyen la ciclación y la sustitución del anillo por otros anillos o grupos de enlaces de hidrógeno intramoleculares. Las reglas de transformación se codificaron en formato SMIRKS (Daylight, nd) utilizando el programa MarvinSketck/Chemaxon y se consideraron en un estado de protonación de pH = 7.4.

Enumeración de compuestos

La enumeración de compuestos se realizó utilizando como referencia la mejor conformación de puntuación de los compuestos reportados previamente en el grupo del Dr. Navarrete (UAEM) con una estructura cristalográfica de la proteína PTP1B obtenida del Protein Data Bank (PDB ID: 4Y14. Esta conformación mantuvo las interacciones previamente reportadas de estudios de dinámica molecular (Domínguez-Mendoza et al., 2021). Para comparar el efecto sobre el número de compuestos y la diversidad molecular generada, usamos las 175 reacciones que están integradas en el módulo MedChem de Molecular Operating Environment (MOE) versión 2022.02, y luego agregamos las 280 reacciones que construimos como parte de este trabajo. Se utilizaron un total de dos iteraciones y se aplicó el filtro de peso molecular (MW) y área de superficie topológica (TPSA), manteniendo solo compuestos con peso MW menor a 600 y TPSA entre 40 y 140. Estos valores se establecieron con base al valor mínimo y máximo que presentan los compuestos multi-objetivo diseñados para DMT2.

Caracterización quimioinformática de bibliotecas de compuestos antidiabéticos

Los compuestos generados en el punto 3 se compararon en términos estructurales, de propiedades moleculares y diversidad de formas con compuestos antidiabéticos aprobados para uso clínico recuperados de DrugBank (Wishart et al., 2018); compuestos antidiabéticos de plantas medicinales (Madariaga-Mazón et al., 2021), y con los compuestos multi-objetivo descritos en el punto 1. Para representar las propiedades de las moléculas generadas, calculamos algunos descriptores químicos de importancia farmacéutica como peso molecular (MW), coeficiente de partición octanol-agua (logP), número de aceptores de enlaces de hidrógeno (HBA), número de donantes de enlaces de hidrógeno (HBD), área de superficie polar total (TPSA), número de enlaces giratorios (RotB). Además, se compararon la distribución de la estimación cuantitativa de semejanza a fármacos (QED) (Bickerton et al., 2012) y el valor de viabilidad sintética (SAScore) para cada conjunto de compuestos (Ertl y Schuffenhauer, 2009).

Filtrado de compuestos con relevancia en química farmacéutica

Para mejorar la selección de subconjuntos para estudios de cribado virtual y eliminar compuestos con propiedades indeseables, se pueden usar varios filtros computacionales. En este trabajo, elegimos filtrar siguiendo los siguientes criterios: QED > 0,67, SAScore <= 6, rsynth > 0,5 y cero

alertas estructurales incluidas en el nodo *RDKit molecule catalog filter* de KNIME. Cabe señalar que se podrían utilizar otros valores de corte para otras aplicaciones.

Herramientas computacionales

MOE (*Molecular Operating Environment*) para manejo, enumeración de compuestos, curado de bases de datos y cálculo de descriptores; KNIME (http://www.knime.org/) y RDkit para realizar el filtrado de alertas estructurales y RStudio (https://www.rstudio.com/) para realizar cálculos y análisis estadísticos.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

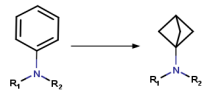
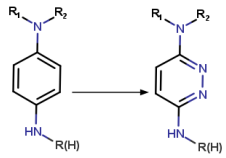
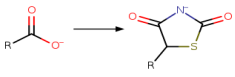
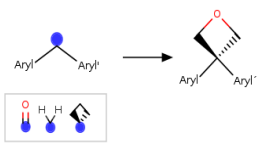
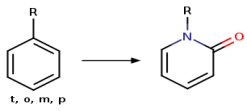
Búsqueda de compuestos multi-objetivo para DMT2

En la literatura científica se identificaron 91 compuestos multi-objetivo en un total de veinte combinaciones de dianas que se han utilizado en modelos *in vivo* para DMT2.

Creación de reglas de transformación

En total, se recopilaron 280 reglas de transformación de la literatura. Esta lista incluye 113 reemplazos isostéricos para el anillo de fenilo, 25 para el enlace amida, 36 para el grupo carboxilato, 57 para el grupo fosfato y otras 49 transformaciones químicas asociadas con parámetros moleculares, fisicoquímicos, farmacológicos, ADME, de seguridad y toxicidad. La Tabla 1 resume ejemplos de las reglas identificadas, sus respectivos SMIRKS e información del contexto en el que fueron aplicadas.

Tabla 1. Ejemplos de reglas de transformación recogidos de la literatura.

Grupo	Transformación	Tipo de transformación	SMIRKS	Nota
Anilina	*Aniline_to_aminoBCP* 	Substitución de anillo	[*:3]-[#7:2](-[*:1])-[c:4]1[c;D2][c;D2][c;D2][c;D2][c;D2]1>>[*:3]-[#7:2](-[*:1])[C:4]12[#6]-[#6](-[#6]1)-[#6]2	-Estabilidad metabólica -Reemplazo isostérico
Aril amina	*Aryl amine_to_pyridazine* 	Modificación de anillo	[#7H2:1]-[c;D3:2]1[c;D2:6][c;D2:5][c;D3:4][c;D2:3][c;D2]1>>[#7H2:1]-[c;D3:2]1[c;D2:6][c;D2:5][c;D3:4]nn1	-Estabilidad metabólica
Carboxilato	*Carboxylate_to_thiazolidine-2,4-dione* 	Adición de anillo	[#8;D1][#6;A;!R:2]([*:1])=O>>[*:1]-[#6:2]-1-[#16]-[#6](=O)-[#7-]-[#6]-1=O |s:0:1|	-pKa ácido similar -Aumento estérico
Diaril	*Diaryl_to_3,3-diaryloxetanes* 	Modificación de linker	[#6;a:1][C;$([#6:2]=O),$([#6;A;@:2]1[#6]-[#6]-[#6]1),$([#6;H2])][#6;a:3]>>[#6;a:3][#6;A@:2]1([#6;a:1])[#6]-[#8:4]-[#6]1	-Reemplazo isostérico -Estabilidad metabólica -Reduce la fototoxicidad en las benzofenonas
Fenil	*Phenyl_to_2pyridinone* 	Modificación de anillo	[c;D2:2]1[c;x2:3][c;x2:4][c;x2:5][c;x2:6][c;D3:1]1>>O=[#6;x2:2]-1-[#7:1]-[#6:6]=[#6:5]-[#6:4]=[#6:3]-1	-Potencia mejorada -Reducir fuera de objetivo -Estabilidad metabólica -Solubilidad mejorada -Reducción de la lipofilicidad

Enumeración de nuevos compuestos

Usando solo las reacciones precargadas en MOE (175) y usando dos iteraciones, se diseñaron 6838 nuevas moléculas. Integrando las reacciones codificadas en este trabajo (y también usando dos iteraciones) se generaron 84778 nuevas moléculas.

Caracterización quimioinformática de bibliotecas de compuestos antidiabéticos

Los compuestos generados en el punto 3 se compararon en términos estructurales con las bases de referencia descritas en la Tabla 2. La Fig. 1 muestra la distribución de QED y la viabilidad sintética, medida por SAScore. Como puede verse, la mayoría de los compuestos generados tienen un valor SAScore inferior a 6, lo que indica que, en principio, son factibles sintéticamente. En cuanto al valor QED, que es una medida de semejanza con el fármaco basada en el concepto de deseabilidad, se ha establecido que un valor medio mayor o igual a 0,67 representa compuestos atractivos, y cuanto menor es este valor, los compuestos se consideran poco atractivos y demasiado complejos. Cuando comparamos la distribución de QED de todos los compuestos antidiabéticos, encontramos que los compuestos generados por las reglas de transformación mejoran el valor medio de esta estimación con respecto a compuestos multi-objetivo obtenidos de la literatura.

Tabla 2. Conjuntos de datos compuestos de referencia para evaluar la novedad y las propiedades de las bibliotecas recién diseñadas.

Base de datos	Tamaño	Notas	Referencia
Fármacos aprobados para DMT2	42	36 fármacos aprobados y 6 en investigación. Obtenido de DrugBank. Solo compuestos para un solo objetivo.	(Wishart et al., 2018)
DiaNat -DB	329	Compuestos antidiabéticos de plantas medicinales.	(Madariaga-Mazón et al., 2021)
Compuestos multi-objetivo	91	Compuestos multi-objetivo encontrados en la literatura. Este conjunto incluye 15 compuestos multiobjetivo en investigación o en fase experimental y 2 fármacos aprobados (Pioglitazona, Sotagliflozina).	- - - - -
Compuestos multi-objetivo CompMedChem	84778	Compuestos generados en MOE usando 448 reglas de transformación.	- - - - -

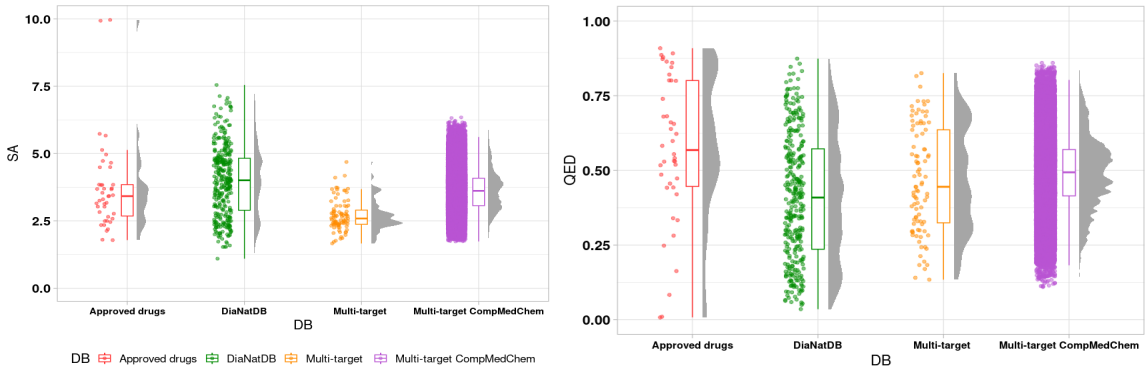


Fig. 1. Distribución de SAscore y QED de todos los compuestos antidiabéticos contenidos en medicamentos aprobados (rojo), base de datos DiaNat (verde), compuestos multiobjetivo (naranja) y compuestos multiobjetivo generados por reglas de transformación de química farmacéutica (morado).

Filtrado de compuestos con relevancia en química farmacéutica

Después de aplicar los filtros computacionales indicados en la metodología se obtuvieron 2037 compuestos atractivos en términos farmacéuticos y factibles sintéticamente. Estos compuestos representan un punto de partida valioso para la síntesis química, la evaluación biológica y estudios de cribado virtual.

CONCLUSIONES

El diseño de compuestos multiobjetivo se ha presentado como un enfoque atractivo para tratar enfermedades de etiología compleja como la DMT2, en donde los pacientes son propensos a la polifarmacia. Hasta la fecha, la investigación de compuestos multiobjetivo para DMT2 es extensa y se han informado varios compuestos en diferentes combinaciones de objetivos. En este trabajo, se recuperaron de la bibliografía 91 compuestos multiobjetivo con actividad antidiabética *in vivo* en un total de veinte combinaciones de dianas.

En principio, se pueden utilizar varios enfoques quimioinformáticos para ampliar el espacio químico en torno a estos primeros compuestos multi-objetivo. Aquí, usamos una enumeración basada en reglas de transformación para dos de estos compuestos. Se aplicaron 455 reglas de transformación, de las cuales 280 se ponen a disposición de la comunidad científica para su uso en otros protocolos de enumeración de bibliotecas.

Al comparar los compuestos generados usando reglas de transformación con bibliotecas de referencia de compuestos antidiabéticos, encontramos que estos compuestos tienen propiedades similares a fármacos, la mayoría de estos son factible sintéticamente (SAScore < 6) y el valor de la mediana de QED es más alto que el de los compuestos multi-objetivo reportados en la literatura. En términos de diversidad estructural y de forma, estos compuestos también son atractivos. Estos compuestos multi-objetivo se ponen a disposición de la comunidad científica para la síntesis química, la evaluación biológica o el análisis computacional adicional, por ejemplo, en campañas de cribado virtual.

AGRADECIMIENTOS

F.I.S.G agradece al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCyT), México por la beca de doctorado 848061. Se agradece la asistencia técnica y participación entusiasta de Jenny Serrano López, Vanesa Garduño Ibarra y Leonardo Saravia Flores (Facultad de Química, UNAM). También agradecemos al espacio de innovación UNAM-HUAWEI los recursos computacionales para utilizar su supercomputadora bajo el proyecto-7 "Desarrollo y aplicación de algoritmos de inteligencia artificial para el diseño de fármacos utilizados al tratamiento de diabetes mellitus y cáncer".

BIBLIOGRAFÍA

1. Artasensi, A.; Pedretti, A.; Vistoli, G.; Fumagalli, L. (2020) Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Multi-Target Drugs. *Molecules.* 25, 1987.
2. Bickerton, G. R., Paolini, G. V., Besnard, J., Muresan, S., and Hopkins, A. L. (2012). Quantifying the chemical beauty of drugs. *Nature Chemistry*. 4, 90–98.
3. Domínguez-Mendoza EA, Galván-Ciprés Y, Martínez-Miranda J, Miranda-González C, Colín-Lozano B, Hernández Núñez E, Hernández-Bolio GI, Palomino-Hernández O, Navarrete-Vazquez G. (2021) Design, synthesis, and in silico multitarget pharmacological simulations of acid bioisosteres with a validated in vivo antihyperglycemic effect. *Molecules*. 26, 799.
4. Ertl, P., and Schuffenhauer, A. (2009). Estimation of synthetic accessibility score of drug-like molecules based on molecular complexity and fragment contributions. *Journal of Cheminformatics*. 1, 8.
5. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferranini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. (2015) Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. *Diabetes Care*. 38, 140–149.

6. Landrum, G. (n.d.). RDKit. Available at: http://rdkit.org, recuperado el 20 de julio de 2023.
7. Madariaga-Mazón, A., Naveja, J. J., Medina-Franco, J. L., Noriega-Colima, K. O., and Martinez-Mayorga, K. (2021). DiaNat-DB: a molecular database of antidiabetic compounds from medicinal plants. *RSC Advances.* 11, 5172–5178.
8. SMIRKS - A Reaction Transform Language https://www.daylight.com/dayhtml/doc/theory/theory.smirks.html, recuperado el 20 de julio de 2023.
9. Walters WP. (2019) Virtual chemical libraries, *Journal of Medicinal Chemistry.* 62, 1116–1124.
10. Wishart, D. S., Feunang, Y. D., Guo, A. C., Lo, E. J., Marcu, A., Grant, J. R., et al. (2018). DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Research*. 46, D1074–D1082.

CISQM-QMED-CP06

Efecto antiproliferativo y selectivo de timol y carvacrol sobre la línea celular Jurkat y linfocitos humanos

Salvador Enrique Meneses Sagrero[1,3], Konay Vargas Grijalva[2], Dana Karen Meza[2], Yanis Toledano Magaña[3], Juan Carlos García Ramos[3], María Evarista Arellano García[4]*
[1]Departamento de Ciencias Químico Biológicas, Universidad de Sonora, Blvd. Encinas y Rosales, S/N, Col. Centro, Hermosillo, Sonora.
[2]Facultad de Ingeniería, Arquitectura y Diseño, Universidad Autónoma de Baja California, Ctra. Transpeninsular No. 3917, Col. Playitas, Ensenada, Baja California.
[3]Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Baja California, Blvd. Zertuche y Blvd. Los Lagos, Col. Valle Dorado, Ensenada, Baja California.
[4]Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma de Baja California, Ctra. Transpeninsular No. 3917, Col. Playitas, Ensenada, Baja California.
salvador.meneses@unison.mx; evarista.arellano@uabc.edu.mx*

RESUMEN

La leucemia es el cáncer más común en infantes y se considera un importante problema de salud pública. Actualmente existen diversos fármacos para tratar la leucemia, sin embargo, la quimiorresistencia está disminuyendo la eficacia de éstos. Es importante generar otras alternativas terapéuticas contra esta enfermedad. Los fitoquímicos como los monoterpenos son una fuente potencial de sustancias anticáncer. El objetivo fue evaluar la actividad antiproliferativa del timol y carvacrol en la línea celular Jurkat y en linfocitos humanos sanos (LHS). Se encontró que timol y carvacrol muestran efecto antiproliferativo y selectivo sobre células Jurkat con IC_{50} de 64.36 y 90.5 µM e índice de selectividad de 15.53 y 11.04 respectivamente. En contraste, los compuestos no presentaron citotoxicidad en LHS a la máxima concentración evaluada. En conclusión, timol y carvacrol poseen efecto antiproliferativo y selectivo contra la línea celular Jurkat, demostrando ser prometedoras para futuras alternativas terapéuticas contra la leucemia.

INTRODUCCIÓN

Las leucemias son procesos neoplásicos del tejido hematopoyético de naturaleza clonal, caracterizadas por la ausencia de la regulación fisiológica con anomalías en la proliferación de los leucocitos y de los mecanismos relacionados con la muerte celular. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) se considera el tipo de cáncer más común durante la infancia con una prevalencia cercana al 25% del cáncer en infantes que están en una edad inferior a los 15 años [1]. A pesar de los avances terapéuticos alcanzados actualmente, la LLA sigue teniendo un peso importante en la mortalidad de menores de edad. Uno de los factores a los que se enfrentan la mayoría de los tratamientos antineoplásicos actuales son los efectos adversos y las repercusiones a largo plazo que involucran a los métodos convencionales como la quimioterapia, radioterapia y la cirugía. Además de esto, se puede presentar quimiorresistencia en algunos tipos de leucemia lo que ha desencadenado la necesidad de buscar nuevas alternativas con menor toxicidad para prevenir y tratar a los pacientes con esta enfermedad [2,3].
Las plantas se han utilizado desde la antigüedad para tratar las afecciones de los seres humanos, reconociendo así la importancia de los metabolitos secundarios o fitoquímicos. Dentro de los principales grupos de fitoquímicos destacan los terpenoides, en especial los monoterpenos debido a su baja toxicidad y gran biodisponibilidad. Estos metabolitos secundarios se encuentran principalmente en aceites esenciales de numerosas plantas medicinales y aromáticas de uso común tales como el orégano, la bergamota y la hierbabuena, entre otras. Los compuestos monoterpénicos han demostrado poseer una variedad de atributos farmacológicos destacando sus efectos antioxidantes, antiinflamatorios, antidiabéticos, hepatoprotectores y antiproliferativos [4,5].

En la Fig.1 se muestran las estructuras químicas del timol y carvacrol, que son los principales componentes de los aceites esenciales de algunas especies de plantas como el orégano y el tomillo, ampliamente utilizadas para sazonar los alimentos en diferentes culturas alrededor del mundo. Ambos compuestos han mostrado poseer diversas actividades biológicas tales como antioxidante, antiinflamatoria, antimicrobiana, antidiabético, antiobesidad, inmunomoduladora, antiproliferativa, citoprotectora, entre otras [6,7]. Diversos estudios han demostrado que los compuestos timol y carvacrol presentan un efecto antileucémico en diversas líneas celulares de leucemia humana y murina por lo que se ha planteado utilizar estos compuestos para el desarrollo de alternativas terapéuticas como la terapia combinatoria con antineoplásicos siendo ésta una opción escasamente explorada en la actualidad [8].
En el presente trabajo se evaluó el efecto antiproliferativo y selectivo de los compuestos timol y carvacrol, así como del fármaco imatinib sobre la línea celular de LLA humana Jurkat y linfocitos humanos extraídos de sangre periférica de donador sano con el objetivo de profundizar en el conocimiento de sus efectos antileucémicos para una futura aplicación terapéutica.

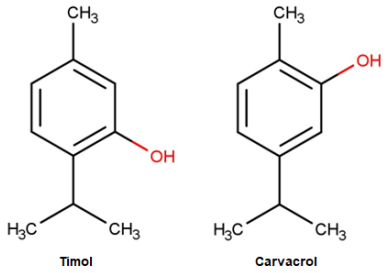


Fig. 1. Estructura química de los compuestos timol y carvacrol.

MATERIALES Y MÉTODOS

Compuestos

Los compuestos timol y carvacrol fueron obtenidos de manera comercial (Sigma-Aldrich, SKU T0501 y 282197, respectivamente). El grado de pureza de los compuestos es de 98.5% para timol y 98% para carvacrol.

Cultivo celular

La línea celular de leucemia linfoblástica aguda Jurkat se obtuvo de la American Type Culture Collection (ATCC® CCL-2899™). Las células Jurkat se mantuvieron hasta el 80 % de confluencia en medio RPMI-1640 suplementado al 10 % con suero fetal bovino (SFB), 0.1 % de antibiótico-antimicótico y 1 % de piruvato de sodio a 37 °C, 5 % de CO_2 y 95 % de humedad. Se realizaron subcultivos todos los días. Se utilizaron células a partir del tercer subcultivo y posteriores para realizar los ensayos de actividad antiproliferativa de los compuestos [9].

Obtención de linfocitos humanos por gradiente de Ficoll

Los linfocitos humanos fueron extraídos por venopunción de un donador de 35 años, sano, no fumador, no bebedor, libre de problemas autoinmunes, metabólicos y sin infecciones recientes al momento de tomar la muestra. Para aislar los linfocitos se llevaron a cabo gradientes de densidad con Ficoll. La muestra de sangre total se homogenizó con PBS estéril en proporciones iguales y se agregó a un tubo con 2 mL de Ficoll. Posteriormente el tubo fue centrifugado por 30 minutos a 760 G y se extrajo la capa de células polimorfonucleares (PMBC), las cuales se transfirieron a otro tubo estéril y se procedió a centrifugar por 10 minutos a 690 G. Se retiró el sobrenadante, las células se lavaron con PBS estéril y se centrifugaron por 5 minutos a 690 G repitiendo el proceso 2 veces.

Finalmente las PMBC se homogenizaron con medio RPMI-1640 suplementado con 5% de suero autólogo en una caja Petri y se incubaron por 2 horas a 37 °C y 5% de CO_2. Pasadas las 2 horas se colocaron los linfocitos presentes en el sobrenadante en una caja Petri nueva y se incubaron para su posterior uso en el ensayo de viabilidad celular [10].

Determinación de la actividad antiproliferativa

Los ensayos de viabilidad celular se llevaron a cabo por el método de exclusión vital con azul de tripano. En una microplaca de 96 pozos se colocaron las células Jurkat y los linfocitos humanos a una confluencia de 20,000 células y 50,000 células suspendidas en 190 µL de medio por cada pozo, respectivamente. Ambas células se trataron con 10 µL de timol y carvacrol a un intervalo de concentraciones finales de 0.1-1000 µM. Se utilizó dimetil sulfóxido (DMSO) como vehículo, RPMI-1640 como control negativo e imatinib como control positivo. Después de agregar los tratamientos y controles las células se incubaron por 24 horas a 37 °C y 5 % de CO_2. Posteriormente se agregó 10 µL de azul de tripano y 20 µL de formaldehído 37 % a cada pozo para fijar las células y las placas de 96 pozos se mantuvieron en refrigeración para su posterior conteo. Los conteos se realizaron por medio de un microscopio óptico en una cámara de Neubauer™. Los datos de la actividad antiproliferativa de los compuestos se manejaron como porcentaje de proliferación en comparación con el respectivo control (pozos con DMSO). Los resultados de la actividad antiproliferativa se expresaron en valores de IC_{50} ± la desviación estándar de tres experimentos independientes realizados por triplicado [9].

Determinación del índice de selectividad

El índice de selectividad (IS) nos permite conocer la especificidad de la actividad citotóxica de los compuestos utilizados en la línea celular tumoral y la citotoxicidad en las células normales. El IS se calculó a partir de los valores de IC_{50} obtenidos en los ensayos de viabilidad celular con la línea celular de LLA humana Jurkat y los linfocitos humanos sanos, con base en la siguiente expresión:

Índice de selectividad (IS) = IC_{50} de células sanas / IC_{50} de células de cáncer

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como se muestra en la Tabla 1, los compuestos timol y carvacrol mostraron actividad antiproliferativa sobre la línea celular de LLA humana Jurkat con valores de IC_{50} de 64.36 y 90.5 µM, respectivamente. El compuesto imatinib demostró ser un antineoplásico potente en contra del modelo celular de LLA humana, siendo este el que presentó la mayor citotoxicidad en contra de las células Jurkat con un valor de IC_{50} de 8.72 µM. En el caso del efecto antiproliferativo de los compuestos sobre los linfocitos humanos, el timol y carvacrol no mostraron citotoxicidad sobre estos a la máxima concentración evaluada a comparación del antineoplásico utilizado como control positivo, imatinib, el cual presentó un efecto citotóxico sobre los linfocitos humanos con un valor de IC_{50} de 40.96 µM.

Como se puede observar en la Tabla 1, los compuestos timol y carvacrol además de exhibir un efecto antiproliferativo en las células Jurkat tambien presentaron un efecto selectivo ante estas mostrando ser aproximadamente 15.53 y 11.04 veces más potentes en el modelo celular de LLA humana que sobre los linfocitos humanos. Aunado a lo anterior, el imatinib tambien demostró ser selectivo en las células Jurkat a pesar de causar citotoxicidad en los linfocitos humanos siendo 4.69 veces más efectivo en las células de LLA.

Los resultados muestran que el compuesto timol es más activo que carvacrol sobre la línea celular de LLA humana, esto puede asociarse a la posición en orto del grupo OH en el anillo fenólico del timol. En el caso de la actividad antioxidante esta posición es más favorable energéticamente debido a la contribución del grupo isopropil lo que permite la formación de un radical fenoxi más estable [11, 12]. Diversos autores han reportado que los efectos antileucémicos de timol y carvacrol sobre líneas celulares de LLA como CEM y Jurkat, y en células de LMC como K562 están asociados con el

potencial antioxidante de estas moléculas. Esta propiedad puede desencadenar la activación de vías de señalización relacionadas con apoptosis, inhibición de la proliferación y diferenciación celular, arresto del ciclo celular, entre otras vías [13]. Basados en los resultados obtenidos podemos sugerir que el efecto antiproliferativo y selectivo del timol y carvacrol sobre la línea celular Jurkat puede estar asociado a un efecto antioxidante por medio de una protección del efecto de radicales libres y el aumento de antioxidantes endógenos, los cuales son sobreexpresados en las células cancerosas en comparación a las células normales [8]. No obstante, es necesario explorar más a fondo el mecanismo de acción de estos compuestos sobre los modelos celulares evaluados.

Tabla 1. Evaluación de la actividad antiproliferativa e índice de selectividad de los compuestos timol y carvacrol sobre la línea celular Jurkat y linfocitos humanos sanos.

Compuesto	IC_{50} (µM) ± Desviación Estándar		Índice de selectividad (IS)
	Jurkat	Linfocitos humanos	
Timol	64.36 ± 4.4	> 1000	15.53
Carvacrol	90.5 ± 19	> 1000	11.04
Imatinib [a]	8.72 ± 0.6	40.96 ± 9.6	4.69

Los resultados son de 3 ensayos independientes, cada concentración por evaluada por triplicado. IC_{50}: Concentración inhibitoria al 50 %. [a]: Control positivo.

CONCLUSIÓN

Los resultados muestran que los compuestos timol y carvacrol poseen un efecto antiproliferativo y selectivo sobre la línea celular de LLA Jurkat postulándolos como potenciales candidatos para el desarrollo de alternativas terapéuticas en contra de la leucemia.

REFERENCIAS

1. Dong, Y., Shi, O., Zeng, Q., Lu, X., Wang, W., Li, Y., Wang, Q. (2020). Leukemia incidence trends at the global, regional, and national level between 1990 and 2017. *Experimental Hematology and Oncology*. 9(14): 1-11. https://doi.org/10.1186/s40164-020-00170-6.
2. Rivera-Luna, R., Zapata-Tarres, M., Shalkow-Klincovstein, J., Velasco-Hidalgo, L., Olaya-Vargas, A., Finkelstein-Mizrahi, N., Cárdenas-Cardos, R., Aguilar-Ortiz, M.R. (2016). The burden of childhood cancer in Mexico: implications for low-and middle-income countries. *Pediatric Blood and Cancer.* 00:1-7. https://doi.org/10.1002/pbc.26366.
3. Ahmad, A., Saeed, M., Ansari, I.A. (2021). Molecular insight on chemopreventive and anticancer potential of carvacrol: implications from solid carcinomas. *Journal of Food Chemistry.* 45:1-14. https://doi.org/10.1111/jfbc.1401.
4. Mastelic J., Jerkovic, I., Blazevic, I., Poljak-Blazi, M., Borovic, S., Ivancic-Bace, I., Smrecki, V., Zarkovic, N., Brcic-Kostic, K., Vikic-Topic, D., Muller, R. (2008). Comparative study on the antioxidant and biological activities of carvacrol, thymol, and eugenol derivates. *Journal of Agricultural and Food Chemistry.* 56: 3989-3996. https://doi.org/10.1021/jf073272v.
5. Mazumder, K., Biswas, B., Raja, I.M., Fukase, K. (2020). A review of cytotoxic plants of the Indian subcontinent and a broad-spectrum analysis of their bioactive compounds. *Molecules*. 25(1904): 1-40. https://doi.org/10.3390/molecules25081904.
6. Suntres, Z.E., Coccimiglio, J., Alipour, M. (2016). The bioactivity and toxicological actions of carvacrol. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 53: 304-318. https://doi.org/10.1080/10408398.2011.653458.
7. Islam, M.T., Khalipha, A.B.R., Bagchi, R., Mondal, M., Smrity, S.Z., Uddin, S.J., Shilpi, J.A., Rouf, R. (2018). Anticancer activity of thymol: a literatura-based review and docking study

with emphasis on its anticancer mechanism. *IUBMB Life*. 9-19. https://doi.org/10.1002/iub.1935.

8. Bouhitt, F., Najar, M., Moussa Agha, D., Melki, R., Najimi, M., Sadki, K., Boukhatem, N., Bron, D., Meuleman, N., Hamal, A., Lagneaux, L., Lewalle, P., Merimi, M. (2021). New Anti-Leukemic Effect of Carvacrol and Thymol Combination through Synergistic Induction of Different Cell Death Pathways. *Molecules.* 26(410):1-20. https://doi.org/10.3390/molecules26020410.
9. Valenzuela-Salas, L.M., Blanco-Salazar, A., Perrusquia-Hernández, J.D., Nequiz-Avendaño, M., Mier-Maldonado, P.A., Ruiz-Ruiz, B., Campos-Gallegos, V., Arellano-García, M.E., García-Ramos, J.C., Pestryakov, A., Villarreal-Gómez, L.J., Toledano-Magaña, Y., Bogdanchikova, N. (2021). New protein-coated silver nanoparticles: characterization, antitumor and amoebicidal activity, antiproliferative selectivity, genotoxicity, and biocompatibility evaluation. *Pharmaceutics.* 13(65):1-18. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13010065.
10. Toledano-Magaña, Y., García-Ramos, J.C., Torres-Gutiérrez, C., Vázquez-Gasser, C., Esquivel-Sánchez, J.M., Flores-Álamo, M., Ortiz-Frade, L., Galindo-Murillo, R., Nequiz, M., Gudiño-Zayas, M., Laclette, J.P., Carrero, J.C., Ruiz-Azuara, L. (2017). Water-soluble ruthenium (II) chiral heteroleptic complexes with amoebicidal in vitro and in vivo activity. *Journal of Medicinal Chemistry*. 60(3): 899-912. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00795 .
11. Satooka, H., Kubo, I. (2012). Effects of thymol on B16-F10 melanoma cells. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 60: 2746-2752. https://doi.org/10.1021/jf204525b.
12. Nagoor Meeran, M.F., Javed, H., Al Taee, H., Azimullah, S., Ojha, S.K. (2017). Pharmacological properties and molecular mechanisms of thymol: prospects for its therapeutic potential and pharmaceutical development. *Frontiers in Pharmacology.* 8(380): 1-34. https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00380.
13. Alves Sampaio, L., Santos Pina, L.T., Russo Serafini, M., Santos Tavares, D., Gibara Guimarães, A. (2021). Antitumor effects of carvacrol and thymol: a systematic review. *Frontiers in Pharmacology*. 21(702487): 1-32. https://doi.org/10.3389/fphar.2021.702487.

CISQM-QMED-CP09

Evaluación antimicrobiana del compuesto FQB-9 derivado de quinolonas en *S. aureus* y *K. pneumoniae in vitro* e *in vivo* mediante modelo murino de neumonía

Luis Angel Veyna Hurtado*[1], Hiram Hernández López[2], Mitzzy Medellín Luna[2], Fuensanta del Rocío Reyes Escobedo[2]; Denisse Atenea de Loera Carrera[1], Gabriela Navarro Tovar[1], Sergio Zarazúa Guzmán[1],Alberto Rafael Cervantes Villagrana[2]

[1]Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Av. Dr. Manuel Nava 6 Zona Universitaria Poniente, 78210, San Luis Potosí, S.L.P., México

[2]Universidad Autónoma de Zacatecas. Campus Universitario UAZ SIGLO XXI Km. 6 Carretera Zacatecas-Guadalajara S/N, Ejido La Escondida, 98160, Zacatecas, Zac, México

A350927@alumnos.uaslp.mx

RESUMEN

Debido a que las cepas bacterianas han aumentado su resistencia a los antibióticos, la Organización Mundial de la Salud ha informado de la urgente necesidad de desarrollar nuevas moléculas activas. Las fluoroquinolonas son una familia de antibióticos con un amplio espectro de acción y eficacia antibacteriana. Por ello, nuestro grupo de investigación ha generado nuevas fluoroquinolonas, y se seleccionó una con buen potencial antibacteriano denominada FQB-9, la cual se evaluó mediante la técnica Kirby-Bauer, obteniendo áreas de inhibición que demuestran su efectividad. La concentración mínima inhibitoria fue similar a la del ciprofloxacino. Posteriormente, se evaluó el FQB-9 en un modelo de neumonía, donde ratones Balb/c fueron tratados diariamente con ciprofloxacino o FQB-9. Los animales fueron sacrificados al séptimo día post- infección y se evaluó el porcentaje de neumonía en pulmones. Se observó que FQB-9 disminuye notablemente la generación de tejido pulmonar neumónico. Finalmente, la simulación de sus propiedades farmacocinéticas corresponde a las deseables para un potencial fármaco.

REFERENCIAS

1. Baggio, D., & Ananda-Rajah, M. R. (2021). Fluoroquinolone antibiotics and adverse events. Aust Prescr, 44(5), 161-164. doi:10.18773/austprescr.2021.035.
2. CLSI. (2020). CLSI M100-ED30:2020 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 30th Edition. In.
3. CLSI, W. L. (2018). M02-A11: Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests; Approved Standard. In: CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute), vol32 (1).
4. Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. Sci Rep, 7(1), 42717. doi:10.1038/srep42717.
5. Dudis, R. S., Wong, T. Y., Escatte, M. G., Alamneh, Y. A., Abu-Taleb, R., Su, W., . . . Zurawski, D. V. (2023). Longitudinal temperature measurement can determine humane endpoints in BALB/c mouse models of ESKAPEE infection. Virulence, 14(1), 2186331. doi:10.1080/21505594.2023.2186331.
6. OMS. (2021). La escasez mundial de antibióticos innovadores favorece la aparición y propagación de la farmacorresistencia. Comunicados de prensa. Retrieved from https://www.who.int/es/news/item/15-04-2021-global-shortage-of-innovative-antibiotics-fuels-emergence-and-spread-of-drug-resistance.
7. Rather, I. A., Kim, B. C., Bajpai, V. K., & Park, Y. H. (2017). Self-medication and antibiotic resistance: Crisis, current challenges, and prevention. Saudi J Biol Sci, 24(4), 808-812. doi:10.1016/j.sjbs.2017.01.004.

CISQM-QMED-CP10

Potenciales inhibidores de la enzima Mpro del SARS-CoV-2 identificados por cribado virtual basado en farmacóforo

Timoteo Delgado-Maldonado[*], Alonzo González-González, Luis Donaldo González-Morales, Brayan Leonardo Méndez-Molina, Alma D. Paz-González, Gildardo Rivera
Centro de Biotecnología Genómica, Instituto Politécnico Nacional, Blvrd del Maestro SN, Narciso Mendoza, 88710 Reynosa, Tams., México.
*tdelgadom1700@alumno.ipn.mx

RESUMEN

El SARS-CoV-2 es el agente causal de la COVID-19, la cual es potencialmente mortal. Las opciones terapéuticas son limitadas y de alto costo, por lo que es necesario buscar nuevos compuestos bioactivos hacia proteínas exclusivas del virus, como la enzima Mpro. En ese sentido, el diseño de fármacos asistido por computadora (CADD) es de gran utilidad para buscar y desarrollar compuestos con actividad biológica. En este estudio, se realizó un cribado virtual basado en farmacóforo, acoplamiento y dinámica molecular para evaluar *in silico* compuestos comerciales como potenciales inhibidores de la Mpro. Con los resultados obtenidos se proponen los compuestos **1a** y **1b** tienen potencial para inhibir a la enzima Mpro, los cuales mostraron un puntaje de acoplamiento aceptable (–8.1 Kcal/mol y –7.9 Kcal/mol, respectivamente) e interacciones con residuos de interés de la Mpro así como una estabilidad en los estudios de dinámica molecular. Por lo tanto, estos compuestos son candidatos para ensayar en estudios enzimáticos e *in vivo*.

INTRODUCCIÓN

El Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo 2 o SARS-CoV-2 (por sus siglas en inglés) es el agente etiológico de la enfermedad de coronavirus o COVID-19 por sus siglas en inglés. En el 2020, la Organización Mundial de la Salud (WHO) declaró estado de emergencia por este patógeno (WHO, 2020), dicha emergencia duró tres años y causó un gran impacto en los diferentes sectores (salud, económico, académico, etc.). Actualmente, a nivel mundial se han registrado cerca de 768 millones de personas infectadas y más de 6.9 millones de muertes. Los tratamientos farmacológicos aprobados son pocos, limitados y tienen un alto costo; por lo que la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas es imperativa (Shamsi, 2021). Una de las estrategias de identificación de nuevos compuestos bioactivos es la detección virtual de posibles inhibidores de proteínas exclusivas del SARS-CoV-2. Como es el caso de los inhibidores de la proteína spike del SARS-CoV-2, se ha reportado que la withanona (IC_{50}= 0.33 ng/µL) impide la unión entre el receptor celular ACE2 y el dominio RBD de la proteína spike (Barkskirla *et al*., 2021). Adicionalmente, se ha descrito que la proteasa principal (Mpro) es un blanco farmacológico atractivo para diseñar inhibidores que tengan como efecto evitar la replicación del SARS-CoV-2 (Ullrich, Nitsche, 2020). En este sentido, distintas técnicas computacionales en el diseño de fármacos han permitido el desarrollo de nuevos compuestos con actividad biológica. Las técnicas más utilizadas incluyen el modelado de farmacóforos, el cribado virtual, el acoplamiento y la dinámica molecular (Opo *et al*., 2021). Con base en lo anterior, el objetivo de este estudio fue evaluar *in silico* compuestos nuevos como potenciales inhibidores de la Mpro del SARS-CoV-2.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La enfermedad de COVID-19 sigue representando un problema de salud mundial, a pesar de los avances en la prevención (vacunación) y la existencia de tratamientos farmacológicos, las infecciones por el virus del SARS-CoV-2 continúa siendo una amenaza a la salud humana. Por lo tanto, es necesario desarrollar compuestos nuevos como potenciales antivirales. En este estudio, se

utilizaron distintas herramientas y técnicas bioinformáticas para predecir y evaluar *in silico* compuestos nuevos como posibles inhibidores de la Mpro del SARS-CoV-2. La búsqueda de compuestos se restringió a un total de cuarenta, ya que éstos cumplían estrictamente con los criterios del farmacóforo generado en el servidor Pharmit (Fig. 1). Tras los análisis de acoplamiento molecular, se eligieron los mejores compuestos con el mayor número de interacciones con los residuos de interés (Cis145, His41) y el mejor puntaje de energía libre de unión (FEB, por sus siglas en inglés). Finalmente, los compuestos **1a** y **1b** evidenciaron los mejores puntajes de acoplamiento (–8.1 y –7.9 Kcal/mol, respectivamente).

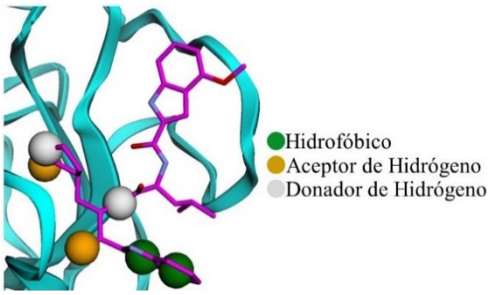


Fig. 1. Modelo de farmacóforo basado en estructura (PDB 7JKV).

Por otro lado, el ligando control GRL-2420 mostró un puntaje de acoplamiento de –8.2 Kcal/mol y al calcular el valor de la raíz de la desviación cuadrática media (Root Mean Square Deviation, RMSD) fue de 0.979 Å lo cual se considera aceptable y valida la metodología utilizada. Los puentes de hidrógeno y las interacciones hidrofóbicas estabilizaron el complejo formado entre Mpro y cada ligando al interaccionar con Lys27, His41, Gly143, His163 y el residuo catalítico Cis145 (Fig. 2). Las interacciones con Cis145 sugieren que los compuestos **1a** y **1b** podrían inhibir irreversiblemente la Mpro, ya que están susceptibles al ataque del grupo -SH de Cis145 y formar una unión covalente. Por lo tanto, se requieren de estudios *in vitro* para validar el efecto biológico.

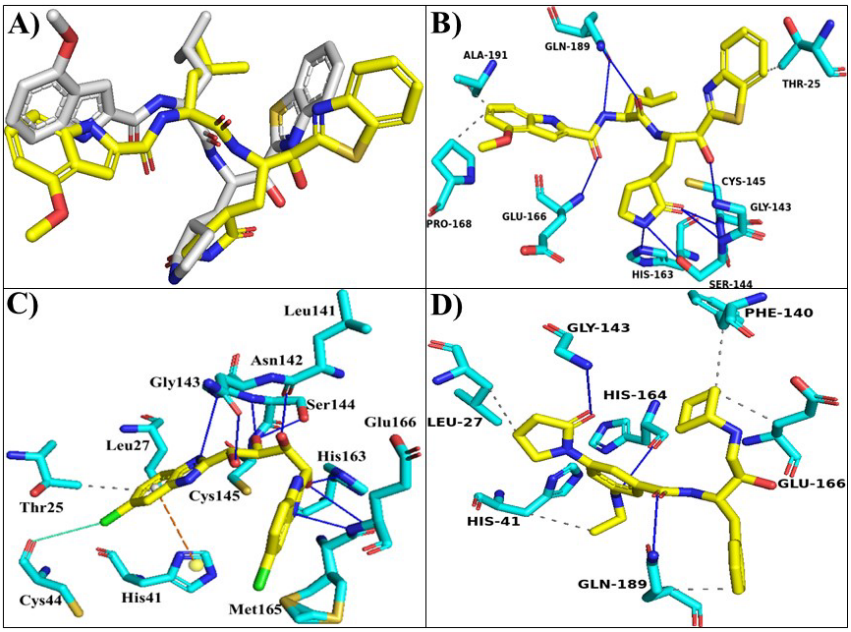


Fig. 2. Acoplamiento molecular en el sitio activo de la enzima Mpro. **(A)** reproducibilidad de la pose del inhibidor GRL-2420 co-cristalizado (gris) y el resultado del re-docking (amarillo), **(B)** interacciones observadas del inibidor original GRL-2420, **(C)** interacciones del potencial inhibidor **1a**, **(D)** pose putativa e interacciones del compuesto **1b**.

Los estudios de dinámica molecular relacionados al complejo Mpro-**1b** evidenciaron una estabilidad aceptable en términos de RMSD (<2 Å), lo cual es explicado por los puentes de hidrógeno formados con los residuos Gly143, His164 y Gln189. Así mismo, las interacciones hidrofóbicas con Leu27, His41, Phe140, Glu166 y Gln189. Estos hallazgos sugieren que **1b** puede unirse a la enzima Mpro y mantenerse estable en complejo en un sistema biológico para ejercer su potencial efecto inhibitorio.

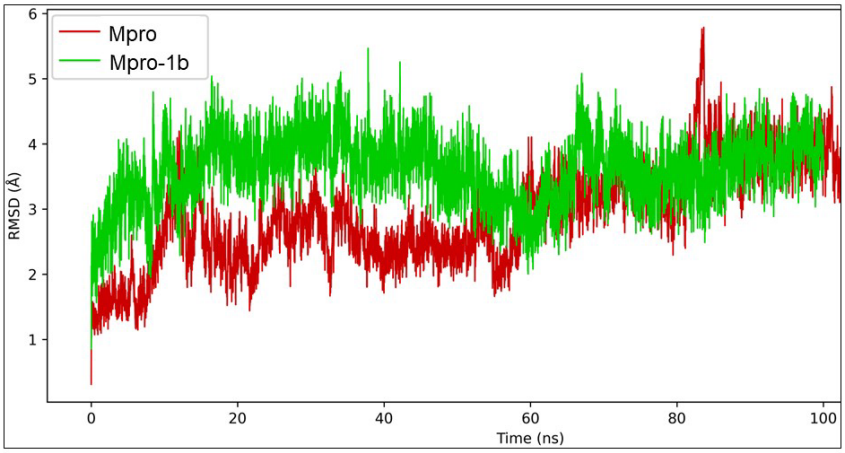


Fig. 3. Estabilidad (RMSD) de la dinámica molecular del compuesto **1b** en complejo con la enzima Mpro.

MATERIALES Y MÉTODOS

Preparación del receptor

La estructura cristalográfica de la enzima Mpro del SARS-CoV-2, se recuperó de la base de datos Protein Data Bank (PDB) con código de acceso 7JKV. Para el uso de la proteína como "receptor" se preparó, este paso consistió en limpiar la proteína con el programa UCSF Chimera (Pettersen *et al*., 2004), eliminando las moléculas de agua y el ligando dejando solamente la estructura tridimensional de la Mpro. Enseguida, se añadieron los hidrógenos polares y las cargas de Kollman en el programa MGLTools (Morris *et al*., 2009) y el archivo se guardó en formato PDBQT necesario para correr el acoplamiento molecular.

Cribado virtual basado en farmacóforo

Para el modelado de farmacóforo se consultó el servidor en línea Pharmit (Sinseri and Koes, 2016) y a partir del cristal mencionado se identificaron las características farmacofóricas del complejo proteína-ligando. Enseguida se realizó el cribado virtual de las bases de datos MolPort, ZINC15 y National Cancer Institute (NCI). Todos los compuestos se descargaron en formato SDF y se prepararon (adición de hidrógenos y cargas, minimización de energía) con el programa OpenBabel (O'Boyle *et al*., 2011).

Acoplamiento molecular

El acoplamiento molecular o "docking" se realizó con el programa AutoDock Vina 1.1.2 (Trott and Olson, 2010) y el sitio de interés se centró en los residuos Cis145 e His41 (X= –19.214, Y= 60.09, Z= 0.494) y el tamaño de la caja se ajustó a 19.5 x 19.5 x 19.5 Å. La exhaustividad (8) y número de poses del ligando (9) se dejaron por defecto, de acuerdo con el programa. Primeramente, se llevó a cabo la reproducibilidad de la pose del ligando original GRL-2420 y después todos los ligandos previamente descargados fueron analizados en el mismo sitio y en las mismas condiciones. Las

interacciones de cada uno de los complejos proteína-ligando formados se analizaron con el servidor en línea Protein-Ligand Interaction Profiler (PLIP) (Adasme *et al*., 2021).

Dinámica molecular

Las simulaciones de dinámica molecular se realizaron con el programa de uso libre GROMACS v.2018.4 (Abraham *et al*., 2015). Estos estudios se efectúan en condiciones similares a las de un ambiente biológico y tiene como propósito determinar la fluctuación y los cambios conformacionales de los modos de unión de los complejos proteína-ligando. Para ello, se procedió a realizar las siguientes etapas: a) generación de la topología, b) definición de la caja y solvatación, c) adición de iones al sistema (Na^+, Cl^-), d) minimización de energía, e) equilibrio del sistema, f) simulación de la dinámica molecular a 100 nanosegundos (ns), g) análisis de resultados. Para determinar las fluctuaciones, en términos de RMSD, toda la simulación de cada complejo se comparó con el de la proteína sin ligando.

CONCLUSIONES

En este estudio se predijeron dos compuestos (**1a** y **1b**) como potenciales inhibidores de la enzima Mpro del SARS-CoV-2. Estos compuestos evidenciaron interacciones con residuos clave como Cis145 e His41, así mismo los complejos proteína-ligando exhibieron una estabilidad aceptable en las simulaciones de dinámica molecular. Por lo tanto, se sugiere que nuevas entidades químicas identificadas por cribado virtual basado en farmacóforo (**1b**) son candidatas para futuros estudios *in vitro* e *in vivo* para demostrar su efecto biológico.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization (WHO). (2020, Abril). Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. https://covid19.who.int/.
2. Shamsi, A., Mohammad, T., Anwar, S., Amani, S., Khan, M.S., Husain, F.M., Rehman, M.T., Islam, A., Hassan, M.I. (2021). Potential drug targets of SARS-CoV-2: From genomics to therapeutics. *Int J Biol Macromol*, 177, 1-9. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.02.071.
3. Balkrishna, A., Pokhrel, S., Singh, H., Joshi, M., Mulay, V.P., Haldar, S., Varshney, A. (2021). Withanone from Withania somnifera Attenuates SARS-CoV-2 RBD and Host ACE2 Interactions to Rescue Spike Protein Induced Pathologies in Humanized Zebrafish Model. *Drug Des Devel Ther*. *11*, 1111-1133.
4. Ullrich, S., Nitsche, C. (2020). The SARS-CoV-2 main protease as drug target. *Bioorg Med Chem Lett*. *30*(17), 127377. doi: 10.1016/j.bmcl.2020.127377.
5. Opo, F.A.D.M., Rahman, M.M., Ahammad, F. et al. (2021). Structure based pharmacophore modeling, virtual screening, molecular docking and ADMET approaches for identification of natural anti-cancer agents targeting XIAP protein. *Sci Rep*, *11*, 4049.
6. Pettersen, E.F., Goddard, T.D., Huang, C.C., Couch, G.S., Greenblatt, D.M., Meng, E.C., Ferrin, T.E. (2004). UCSF Chimera–a visualization system for exploratory research and analysis. *J Comput Chem 25*, 1605–1612.
7. Morris, G.M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M.F., Belew, R.K., Goodsell, D.S., Olson, A.J. (2009). Autodock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility. *J Comput Chem 16*, 2785–2791.
8. Sunseri, J., Koes, D.R. (2016). Pharmit: interactive exploration of chemical space. *Nucleic Acids Research*, *44* (W1), W442–W448.
9. O'Boyle, N.M., Banck, M., James, C.A. *et al*. (2011). Open Babel: An open chemical toolbox. *J Cheminform*, *3*, 33.
10. Trott, O., Olson, A.J. (2010). AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *J Comput Chem*, *31*, 455–461.

11. Adasme, M.F., Linnemann, K.L., Bolz, S.N., Kaiser, F., Salentin, S., Haupt, V.J., Schroeder, M. (2021). PLIP 2021: expanding the scope of the protein–ligand interaction profiler to DNA and RNA. *Nucleic Acids Research*, *49* (W1), W530–W534.
12. Abraham, M.J., Murtola, T., Schulz, R., et al. (2015). GROMACS: high performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers. *SoftwareX*, 1–2, 19–25.

CISQM-QMED-CP11

Síntesis de pirazinas, quinoxalinas y su evaluación en *Pseudomonas aeruginosa*

Contreras Delgadillo Cristofer Ulises[1], Reyes Arellano Romualda Alicia[2]*
[1]Escuela nacional de Ciencias Biológicas Unidad Profesional Lázaro Cárdenas, Prolongación de Carpio y Plan de Ayala s/n, Col. Santo Tomás C.P. 11340 Alcaldía Miguel Hidalgo CDMX, México.
[2]Unidad Profesional Lázaro Cárdenas, Prolongación de Carpio y Plan de Ayala s/n, Col. Santo Tomás C.P. 11340 Alcaldía Miguel Hidalgo CDMX, México.
cristoferfesiunam@gmail.com; areyesarellano@yahoo.com.mx

RESUMEN

La resistencia de las bacterias patógenas representa un problema de salud para el ser humano, debido a que el uso indiscriminado de antibióticos ha generado cepas resistentes a los tratamientos, por lo que se deben buscar nuevas opciones para eliminar a los agentes bacterianos. Una alternativa para afrontar este problema son los inhibidores de *Quorum sensing* (QS). El QS es un tipo de comunicación célula-célula donde compuestos denominados inductores realizan la activación y modulación de genes involucrados en factores de virulencia. *P. aeruginosa* cuenta con un sistema de QS jerarquizado y coordinado por los autoinductores *N*-butanoil_L-homoserin lactona (BHL 2), *N*-(3-oxo-dodecanoil)-L-homoserin lactona (OdDHL), Quinolona (PQS) y la señal integrada de QS (IQS) lo que le permite activar genes asociados a formación de biopelícula y secreción de toxinas, por lo que se propone la síntesis de pirazinas y quinoxalinonas que funcionen como bioisósteros de OdDHL e IQS. Para la síntesis de los derivados de pirazina se realizó la funcionalización de aldehídos con alcanos bromados, posteriormente se continuó con una reacción de condensación entre el aldehído funcionalizado con etilendiamina, para posteriormente reducirse con $NaBH_4$, finalmente se realizo una última condensación con ácido pirazinoico obteniendo rendimientos del 44 al 48%. Se realizó la caracterización de los intermediarios y productos finales por medio de RMN de ^{1}H-RMN y de ^{13}C-RMN. Para la síntesis del anillo de quinoxalinona se realizó la reacción entre la *o*-fenilediamina con etil piruvato y bromo etil piruvato. El intermediario obtenido fue caracterizado por DIP-MS (ESI). Finalmente se realizó el docking tanto de las quinoxalinonas como de las pirazinas con las proteínas MvFR y LasR donde se obtuvieron valores de afinidad mayores, con respecto al ligando endógeno, permitiendo predecir una actividad inhibitoria favorable en *P. aeruginosa*.

INTRODUCCIÓN

El uso de antibióticos fue durante mucho tiempo una opción para acabar con las infecciones bacterianas, pero el su uso indiscriminado ha generado cepas resistentes a la mayoría de los tratamientos dando origen a un problema de salud mundial se estima que aproximadamente hasta 10 millones de personas probablemente fallezcan en el año 2050 por estas cepas resistentes (Dadgostar P., 2019) nuevas opciones para eliminar a las bacterias patógenas son necesarias, por lo que la terapia de inhibición del *quorum sensing* representa una opción viable.

El *quorum sensing* (QS) es un tipo de comunicación célula-célula, donde hay modulación de genes involucrados en la activación de factores de virulencia. El QS en bacterias Gram-negativas, en general está basado en la síntesis y liberación de una (o varias) *N*-acil-homoserin lactonas (Fig. 1) (Haque M. *et al* 2021). Aunque hay otros agentes patógenos que presentan un sistema de QS con mayor nivel de complejidad y utilizan otras moléculas.

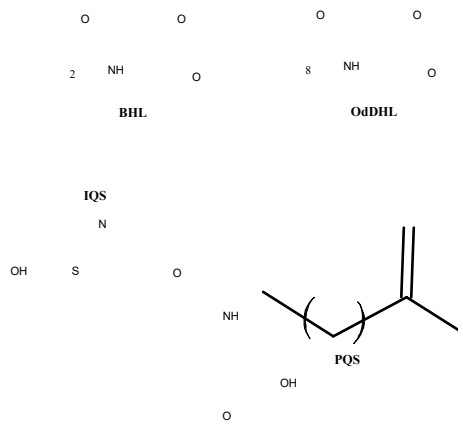


Fig. 1. Inductores de QS en *P. aeruginosa*.

P. aeruginosa es un patógeno oportunista que produce infecciones a personas inmunocomprometidas, su sistema de QS esta jerarquizado y coordinado por *rhl*, *las*, *pqs* e iqs, que son activados por los autoinductores *N*-butanoil-L-homoserin lactona (BHL,2), *N*-(3-oxo-dodecanoil)-L-homoserin lactona (OdDHL,3), señal de quinolona de *Pseudomonas* (PQS,4) y la señal integrada de *quorum sensing* (IQS,5) respectivamente (Fig. 1). La activación de estos sistemas conducen a la expresión de genes asociados a factores de virulencia, formación de biopelícula o secreción de toxinas (Wellington M., Asfahl K. y Dandekar A., 2022). El uso de bioisósteros de estos autoinductores es una forma de inhibir el QS de *P. aeruginosa.* La mayoría de los análogos de la *N*-acil homoserin lactona tienen actividad inhibitoria debido a la cadena *N*-acilada. (Zhao Z. *et al*, 2013) Por lo que Blöcher y colaboradores (2018) diseñaron un remplazo bioisostérico del carbonilo presente en las lactonas con un aceptor de protones con una amina terciaria formando parte del anillo de quinoxalinona, como resultado se obtuvieron 5 derivados de quinoxalinona con actividad inhibitoria en la bacteria gran negativa *Aeromonas caviae*. Morales-Castellanos y colaboradores (2012) diseñaron una serie de pirazinas por una metodología de síntesis de microondas, en la cual cuatro compuestos mostraron una actividad inhibitoria contra bacterias gram negativas diversas, entre ellas *P. aeruginosa*. Debido a estos antecedentes se propusieron los siguientes derivados de pirazinas y quinozalinonas como compuestos con capacidad inhibitoria de QS (Fig. 2).

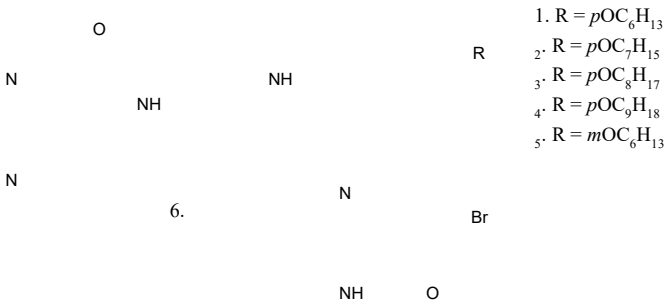


Fig. 2. Bioisósteros propuestos como inhibidores de QS en *P. aeruginosa*.

METODOLOGÍA

Para la síntesis de los derivados de pirazina se realizó una reacción entre el 3-hidroxibenzaldehído y 4-hidrozibenzaldehído con alcanos bromados, por medio de microondas con 150 W a 90 ° C. Posteriormente se realizó una aminación reductiva con una condensación entre el aldehído funcionalizados y etilendiamina en agitación a 10-15 °C, después se adicionó $NaBH_4$ para realizar la reducción con una temperatura de 10-15 °C. Finalmente se realizó una condensación entre la diamina obtenida y ácido pirazinoico para obtener el derivado de pirazina. Los intermediarios y productos finales fueron caracterizados por medio de ^{1}H-RMN y ^{13}C-RMN a 500 mHz Para la síntesis

de anillo de quinoxalinona se realizó una reacción entre la *o*-fenilendiamina y bromo etil piruvato. Para el análisis *in silico* se utilizó el programa Gaussian 03W (versión 6.0) y GaussView (versión 3.0) para la optimización de las estructuras, los cálculos de docking fueron realizados con AutoDockTools 1.5.6, finalmente los resultados fueron analizados con Discovery Studio Client 2021 (versión 21.1.0.20298).

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Tabla 1. Condiciones y rendimientos de reacción obtenidos al formar las *N*-(2-((4-alquiloxi)fenil)amino)etil)pirazina-2-carboxiamida y *N*-(2(-((3-(alquiloxi)fenil)amino)etil)pirazina-2-carboxiamida.

Producto	R	Ácido pirazinoico	Disolvente	MW	t (h)	T (C°)	Rendimiento
1	mC_6H_{13}	1 eq	Xileno	150 W	3 h	130 ° C	48 %
2	pC_6H_{13}	1 eq					48 %
3	pC_7H_{15}	1 eq					43 %
4	pC_8H_{17}	1 eq					44 %
5	pC_9H_{19}	1 eq					40 %

En la síntesis de los derivados de pirazina se obtuvieron rendimientos medianos, principalmente asociados a la perdida del producto final durante el proceso de purificación.

Tabla 2. Condiciones y rendimiento obtenido al formar el 3-(bromometil)quinoxalin-2(1*H*)-ona.

Producto	*o*-fenilendiamina	Bromo etil piruvato	Disolvente	t (h)	T (°C)	Rendimiento
6	1 eq	1 eq	CH_2Cl_2	1 h	25 ° C	54 %

Para la síntesis del 3-(bromometil)quinoxalin-2(*1H*)-ona se obtuvieron rendimientos medianos.

Tabla 3. Afinidad energética de el ligando endógenos y los bioisósteros propuestos con la proteína LasR, así como los aminoácidos de interacción.

Ligando	Afinidad (ΔG kcal/mol)	Aminoácidos de interacción
OdDHL	-7.65	Leu36, Gly38, Leu39, Leu40, Ala50, Ile52, Tyr56, Trp60, Tyr64, Asp73, Thr75, Val76, Trp88, Tyr93, Phe101, Leu125, Gly126
1	-10.1	Leu36, Gly38, Leu39, Leu40, Tyr47, Ala50, Ile52, Tyr56, Arg61, Tyr64, Ala70, Asp73, Thr75, Val76, Trp88, Tyr93, Phe101, Ala105, Leu110, Thr115, Leu125, Gly126, Ser129
2	-10.43	Leu36, Gly38, Leu39, Leu40, Tyr56, Tyr64, Asp73, Thr75, Val76, Cys79, THr80, Trp88, Tyr93, Phe101, Ala105, Leu110, Thr115, Leu125, Gly126, Ser129
3	-10.69	Ley36, Gly38, Leu39, Leu40, Ala50, Ile52, Tyr56, Arg61, Tyr64, Asp73, Thr75, Val76, Cys79, Trp88, Tyr93, Phe101, Ala105, Leu110, Thr115, Leu125, Gly126, Ser129
4	-10.46	Leu36, Leu40, Tyr47, Ala50, Ile52, Tyr56, Tyr64, Asp73, Thr75, Val76, Cys79, Trp88, Tyr93, Ala105, Leu110, Thr115, Leu125, Gly126, Ser129
5	-10.54	Leu36, Gl38, Leu39, Leu40, Tyr47, Ala50, Ile52, Tyr56, Arg61, Tyr64, Ala70, Asp73, Thr75, Val76, Cys79, Thr80, Trp88, Tyr93, Leu110, Thr115, Leu125, Gly126, Ala127, Ser129
6	-12.8	Leu36, Gly38, Leu39, Leu40, Tyr47, Ala50, Ile52, Tyr56, Trp60, Tyr64, Asp65, Gly68, Tyr69, Ala70, Asp73, Thr75, Trp88, Tyr93, Phe101, Ala105, Leu110, Gly126. Ala127

Con respecto a los resultados del docking se obtuvó que los productos propuestos presentan una alta afinidad a la proteína LasR con respecto al ligando endógeno OdDHL, lo que los vuelve candidatos adecuados con la capacidad de inhíbir el *quorum sensing* en *P. aeruginosa*.

CONCLUSIONES

- Se sintetizaron los derivados 1-4 de pirazinas obteniendo rendimientos medianos.
- Se sintetizó con rendimientos medios el 3-(bromometil)quinoxalin-2(1*H*)-ona.
- Se realizó el análisis *in silico* de los compuestos 1-5 con la proteína LasR donde se halló que la afinidad de los inhibidores propuestos es mayor que el ligando endógeno.

REFERENCIAS

1. Blöcher R., Rodarte R. A., Castro-Escarpulli G., Curiel-Quesada E. y Reyes-Arellano A. (2018). Desing, synthesis, and evaluation of Alkyl-Quinozal-in-(*1H*)-one derivatives as anti-*quorum sensing* molecules, inhibiting biofilm formation in *Aeromonas caviae*. *Molecules*. 23 (12): 3075.
2. Dadgostar P. (2019). Antimicrobial Resitance: Implications and Cost. *Infection and Drug Resistance*. 12: 3903-3910.
3. Haque, M., Islam, S., Sheikh, M. A., Dhingra, S., Uwambaye, P., Labricciosa, F. M., Iskandar, K., Charan, J., Abukabda, A. B., & Jahan, D. (2021). *Quorum sensing*: a new prospect for the management of antimicrobial-resistant infectious diseases. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 19(5), 571–586. https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1843427.
4. Morales-Castellanos J. J., Ramirez-Hernandez K., Gómez-Flores N. S., Rodas-Suárez O. R. y Peralta-Cruz J. Microwave assisted solvent free synthesis and *in vitro* antibacterial sreening of quinoxalines and *pyridol* [2,3b]pyrazines. *Molecules*. 17 (5): 5164-5176.
5. Zhao M., Yu Y., Hua Y., Feng F., Tong Y., Yang X., Xiao J. y Song H. (2013). Design synthesis and biological evaluation of *N*-sulfonyl homoserine latone derivatives as inhibitors of *quorum sensing* in *Chromobacterium violaceum*. *Molecules*. 18: 3266-3278.

CISQM-QMED-CP12

Estudio computacional de derivados de amino y tio perezona, como posibles agentes antineoplásicos

Alejandro Rubiales Martínez[1], Maricarmen Hernández Rodríguez[2], Annia Galano Jiménez[3], Gabriel Eduardo Cuevas González Bravo[4], Rene Miranda Ruvalcaba[1], María Inés Nicolás Vázquez[1], Joel Martínez[1]

[1]Departamento de Ciencias Químicas, Campo 1, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, Av. 1° de Mayo s/n, Santa María las Torres, Campo uno, C.P. 54740, Cuautitlán Izcalli, Estado de México.

[2]Laboratorio de Cultivo Celular, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Plan de San Luis y Díaz Mirón s/n, Col. Casco de Santo Tomas, Alcaldía Miguel Hidalgo, C.P. 11340, Ciudad de México.

[3]Departamento de Química, Área Química Analítica, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa, Av. Ferrocarril San Rafael Atlixco, Núm. 186, Col. Leyes de Reforma 1 A Sección, Alcaldía Iztapalapa, C.P. 09310, Ciudad de México

[4]Departamento de Fisicoquímica, Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior s/n, Ciudad Universitaria, Alcaldía Coyoacán, C. P. 04510, Ciudad de México

alex91hirdck@gmail.com; nicovain@yahoo.com.mx

RESUMEN

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más común en la población femenina mundial, con más de 2,2 millones de casos en el mundo durante el 2020. Existen 4 subtipos moleculares de cáncer de mama, el más agresivo es el cáncer de mama triple negativo. Durante esta enfermedad existe un incremento de actividad de la enzima Poli (ADP-Ribosa) Polimerasa-1 (PARP-1). Previamente se ha indicado que los derivados de perezona (producto natural) han mostrado efectos farmacológicos. Debido a esto, se propone estudiar la interacción entre una serie de derivados de perezona con la enzima Poli (ADP-Ribosa) Polimerasa-1 (PARP-1). En este trabajo se realizaron los modelos de las determinaciones y se analizaron a nivel de Teoría de Funcionales de la Densidad, empleando el funcional híbrido B3LYP y el conjunto base 6-311++G (d, p). Se determinaron propiedades geométricas, electrónicas y de reactividad global de 11 derivados amino-perezona y 11 tio-perezona. Por otro lado, se sabe que los derivados de perezona (ligando) han mostrado efectos antineoplásicos. Además, se realizó el estudio de acoplamiento molecular, interacción ligando – receptor, la cual es una metodología de la química computacional que permite predecir y calcular (ΔG) la posición y orientación más favorable entre un ligando y un blanco (usualmente proteico). Agradecimientos: LANCAD-UNAM-DGTIC-400, Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) CVU (848667) y PAPIIT-IN21242.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es un término que se emplea para aludir a un conjunto de enfermedades que se pueden originar en casi cualquier órgano o tejido del cuerpo cuando células anormales crecen de forma descontrolada, sobrepasan sus límites habituales e invaden partes adyacentes del cuerpo y se propagan a otros órganos [1]. Existen diversos tipos de cáncer, según las características biológicas y genéticas de las células.

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más común, con más de 2,2 millones de casos en el mundo durante el 2020. Existen 4 subtipos moleculares de cáncer de mama, el más agresivo es el triple negativo, el cual se caracteriza por la ausencia de receptor de estrógeno (RE), progesterona y receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano HER2 negativo. Durante esta enfermedad existe un incremento de actividad de la enzima Poli (ADP-Ribosas) Polimerasa-1, la cual se puede

inhibir mediante el uso de la perezona, ya que este compuesto ha presentado efectos antineoplásicos [2]. La perezona es una quinona sesquiterpénica natural de origen mexicano, proveniente del extracto de las raíces de la planta *Perezia adnata*, puede presentar propiedades medicinales como laxante, antiparasitario y cardioprotector, destacando el efecto antineoplásico [3].

La química computacional es una disciplina cuyo objetivo principal es predecir todo tipo de propiedades moleculares de sistemas químicos utilizando la fisicoquímica, la física molecular y la física cuántica, lo que permite la investigación de las propiedades de átomos, moléculas, macromoléculas, biomoléculas, fármacos, entre otros, mediante programas de química especializados [4].

MÉTODOS EXPERIMENTALES

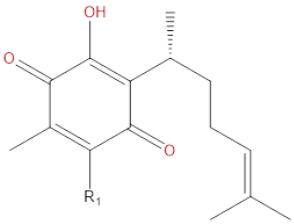


Fig. 1. Perezona.

Modelado de los compuestos

Se modelaron los compuestos derivados de perezona (Fig. 1) empleando los sustituyentes que se observan en la (Tabla 1) en el programa Spartan 06, empleando los métodos de mecánica molecular y semiempírico. Posteriormente se optimizaron con el apoyo de la supercomputadora Miztli mediante el método Teoría de Funcionales de la Densidad (TDF) empleando el funcional híbrido B3LYP y con el conjunto de funciones base 6-311 G++ (d,p).

Acoplamiento molecular

La Estructura 3-D de la proteína blanco (PARP-1) se obtuvo a partir de la estructura cristalizada por rayos X depositada en el Protein Data Bank. Los estudios de acoplamiento molecular se realizaron mediante el uso del programa AutoDock Tools. El procedimiento de acoplamiento molecular que se empleó es el método rígido – móvil, además se utilizó para preparar las entradas estructurales y definir todos los sitios de unión. Una región rectangular de (40 x 40 x 40 Å) con puntos separados por 0,375 Å se centró en el sitio catalítico del PARP-1.

Tabla 1. Sustituyentes tioles y aminas.

Sustituyentes tioles	1 C_3H_8S	2 $C_4H_{10}S$	3 C_6H_6S	4 C_7H_8S	5 C_7H_7FOS	
	6 $C_8H_8O_2S$	7 $C_4H_8O_2S$	8 $C_3H_8O_2S$	9 $C_4H_6O_4S$	10 $C_5H_{12}S$	11 $C_4H_8O_2S$
Sustituyentes aminas	1 $C_7H_{13}O_2N$	2 $C_4H_7O_2NS$	3 $C_5H_{10}FN$	4 $C_5H_{11}ON$	5 $C_{11}H_{22}O_2N_2$	
	6 C_3H_9N	7 $C_4H_9O_3N$	8 $C_7H_{15}O_2N$	9 $C_8H_{12}N_2$	10 C_4H_9N	11 $C_5H_{11}N$

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En la Tabla 2 se observan los resultados obtenidos de las energías de los orbitales frontera los cuales son los principales que participan en la estabilidad química de los compuestos. El orbital ocupado de mayor energía (*Highest Occupied Molecular Orbital*) (HOMO) el cual representa la región para donar electrones y el orbital desocupado de menor energía (*Lowest Unoccupied molecular energy*) (LUMO) el cual representa la región para aceptar electrones [5] [6], los cuales se obtuvieron para cada uno de los sistemas estudiados, además se calculó la energía de banda prohibida (Gap) mediante la siguiente expresión matemática: $E_{gap} = E_L - E_H$. Donde las variables involucradas en la ecuación son las siguientes: $E_{gap} = Energía\ de\ banda\ prohíbida\ E_L = Energía\ del\ orbital\ desocupado\ de\ menor\ energía\ E_H = Energia\ del\ orbital\ ocupado\ de\ mayor\ energía$

La energía de banda prohibida (*band gap*), es un indicador de reactividad química, dureza y actividad biológica de los sistemas moleculares. De tal manera que si la energía de banda prohibida es

relativamente baja implica que una molécula pueda ser fácilmente polarizable y obtenga una actividad biológica más avanzada [7].

Tabla 2. Energía de los orbitales moleculares de los derivados de amino (tabla verde) y tio (tabla naranja) perezona.

	Energía HOMO (Hartree)	Energía LUMO (Hartree)	Energía Gap (Hartree)	Energía Gap (eV)
1	-0.231	-0.125	0.106	2.885
2	-0.235	-0.130	0.105	2.856
3	-0.230	-0.122	0.108	2.944
4	-0.225	-0.118	0.106	2.893
5	-0.216	-0.106	0.110	2.996
6	-0.219	-0.109	0.110	2.993
7	-0.230	-0.123	0.107	2.911
8	-0.225	-0.114	0.111	3.031
9	-0.201	-0.111	0.090	2.455
10	-0.218	-0.107	0.111	3.012
11	-0.220	-0.111	0.108	2.951
	Energía HOMO (Hartree)	**Energía LUMO (Hartree)**	**Energía Gap (Hartree)**	**Energía Gap (eV)**
1	-0.233	-0.130	0.103	2.812
2	-0.233	-0.126	0.106	2.895
3	-0.233	-0.131	0.103	2.798
4	-0.233	-0.128	0.105	2.852
5	-0.236	-0.142	0.094	2.555
6	-0.238	-0.137	0.101	2.758
7	-0.235	-0.132	0.103	2.801
8	-0.237	-0.147	0.090	2.452
9	-0.239	-0.151	0.089	2.411
10	-0.233	-0.129	0.104	2.819
11	-0.234	-0.130	0.104	2.839

Una vez seleccionados los confórmeros más estables de cada compuesto, además de calcular las propiedades eléctricas y los parámetros de reactividad de las moléculas derivadas de amino y tio perezona, se continuó con el estudio de acoplamiento molecular (Docking), empleando el programa computacional AutoDock 4.2. A partir de este estudio se puede predecir y calcular computacionalmente la posición más favorable de interacción de las moléculas derivadas de amino y tio perezona (ligando) con la enzima Poli (ADP- Ribosa) Polimerasa-1 (blanco) desde sus representaciones tridimensionales. [8] En la tabla 3 se observan las energías libres de unión que existe entre la proteína PARP-1 con cada uno de los derivados de tio y amino perezona. Este parámetro representa la energía que se libera cuando se producen las interacciones intermoleculares entre la proteína y los ligandos. Los ligandos que presentan mayor estabilidad de interacción con la proteína son aquellos que poseen un menor requerimiento energético. Además, en la (Ilustración 2 a). Se observa que el ligando 4 presenta interacciones de puentes de hidrógeno con los siguientes residuos de aminoácidos Trp-200 (2.3 Å), Tyr-235 (2.2 Å) y Arg-217 (2.0 Å), además dos interacciones de tipo π-π del ligando con los residuos aminoácidos His-201 y Tyr-235 y por último presenta interacciones hidrofóbicas la cadena lateral del ligando con los siguientes residuos aminoácidos: Phe-236, Gly-202, Tyr-235, Ser-203, Arg-217, Trp-200 y Ala-237. Para el compuesto 5 (Fig. 2 b) se observa que forma 3 interacciones de puentes de hidrógeno con los siguientes residuos aminoácidos: Tyr-228 (2.1 Å), His-201 (1.8 Å) y Arg-217 (2.0 Å). Además de 2 interacciones de tipo π-π con los residuos Tyr-235 y Tyr-228, presenta también interacciones hidrofóbicas de la cadena lateral del ligando con los residuos Tyr-235, Phe-236, His-201, Ser-243 y

tyr-246. Para el compuesto 7 (Ilustración 2 c) presenta interacciones de puentes de hidrógeno con los siguientes residuos de aminoácidos Gly-202 (2.3 Å), Gly-233 (1.9 Å) y Lys-242 (2.0 Å). Además, presenta una interacción de tipo π-π del ligando con los residuos aminoácidos Tyr-246 y de tipo hidrofóbicas la cadena lateral del ligando con los siguientes residuos aminoácidos: His-201, Tyr-235, Ile-234, Gly-233 y Ser-203.

El motivo de la estabilidad que presentan estos compuestos se debe a que los sustituyentes amino y tiol, que constituyen a la molécula, poseen una estructura cíclica, lo cual favorece la formación de interacciones intermoleculares π-π y por puentes de hidrógeno.

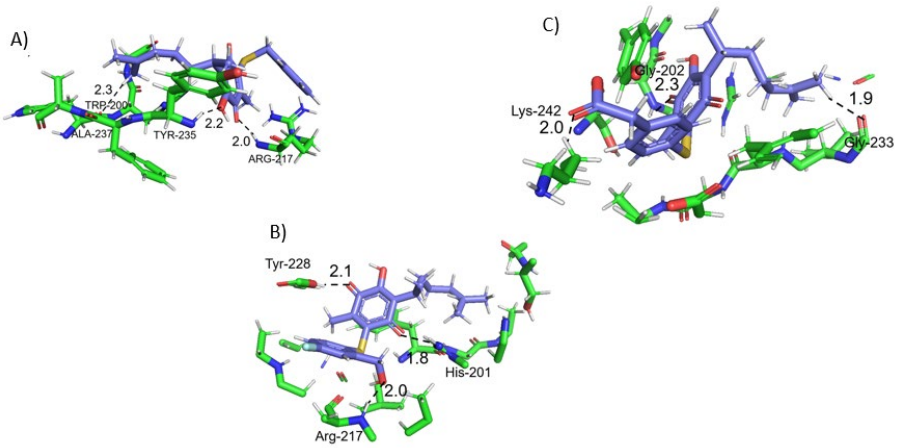


Fig. 2. Se observa las distancias y los puentes de hidrógeno que se forman entre el ligando y la proteína. Del compuesto 4 **(a)**, 5 **(b)** y 6 **(c)**.

Tabla 3. Energía libre de unión de interacción entre la proteína PARP - 1 con las moléculas derivadas amino – perezona y tio – perezona. Y los residuos de aminoácidos con los que interaccionan cada uno de los ligandos.

Amino – perezona	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**
Δ G (kcal/mol)	-8.77	-8.20	-8.76	-8.97	-9.97	-7.76	-7.88	-9.08	-9.38	-8.55	-9.44
Residuos de aminoácidos	ALA219	ALA237	ALA237	GLU102	ARG217	ALA237	ARG204	ALA237	ALA237	GLU327	ALA219
	ARG217	ARG217	GLU327	GLU327	ASP105	ARG204	ARG217	ARG204	ARG217	GLY202	ARG217
	ASP105	GLU327	GLY202	GLY202	ASP109	GLU327	ASN106	ASN106	ASN207	MET229	ASN207
	GLU327	GLY202	GLY233	GLY227	GLY202	GLY202	ASN207	GLU327	ASP109	PHE236	ASP105
	GLY202	HIS201	HIS201	HIS201	GLY233	HIS201	HIS201	GLY202	GLY202	SER243	ASP109
	GLY233	ILE234	ILE234	LYS242	HIS201	HIS248	ILE234	HIS201	HIS201	TRP200	GLY233
	HIS201	PHE236	LYS242	MET229	ILE218	PHE236	SER203	HIS248	LEU108	TYR228	ILE218
	ILE234	SER203	PHE236	PHE236	ILE234	SER203	TYR235	MET229	LEU216	TYR235	ILE234
	LEU216	TYR235	SER243	TYR228	LEU108	TYR235	TYR246	SER203	PHE236	TYR246	LEU216
	LYS242	TYR246	TYR235	TYR235	LEU216	TYR246		TYR228	SER203		LYS232
	PHE236		TYR246	TYR246	SER203			TYR235	SER243		SER203
	TYR235			VAL101	TYE228			TYR246	TYR235		TYR228
	TYR246				TYR235				TYR246		TYR235

Tio - perezona	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Δ G (kcal/mol)	-8.68	-8.13	-9.07	-11.78	-9.37	-9.42	-7.74	-8.44	-5.71	-9.42	-9.09
Residuos de aminoácidos	GLY202	TYR228	ARG217	MET229	TYR228	TYR246	ASN106	TYR226	MET229	ALA219	TYR226
	TYR246	LYS252	ILE234	TYR235	GLY233	LYS242	ARG204	LYS232	TYR228	ILE218	LYS232
	LYS242	ILE216	TYR235	GLY233	ALA219	GLY202	HIS248	ALA219	GLY233	TYR235	ALA219
	HIS201	ARG217	TYR246	GLU327	ILE218	TYR235	TYR246	ILE218	TYR235	SER203	GLY233
	ALA237	GLY233	HIS201	TYR246	TYR235	GLU327	TYR235	GLY233	ILE234	ARG217	ILE218
	PHE236	TYR235	SER203	ARG217	ILE234	ALA237	MET229	TYR235	TYR246	ILE234	TYR235
	ILE234	TYR246	GLY202	HIS201	ARG217	HIS201	GLU327	ILE234	GLU327	GLY202	TYR246
	TYR235	ILE234		GLY202	TYR246	GLY233	ALA237	LEU216	LYS242	HIS201	ILE234
	GLU327	SER203		SER243	HIS201	ILE234	GLY202	ARG217	LEU323	ILE211	ARG217
	GIJ233	HIS201			ALA237	PHE236	HIS201	PHE236	SER322	LEU216	GLY202
		SER213			SER243			HIS201		ALA237	SER203
		GLY202						TYR246			HIS201
		PHE236						ALA237			ALA237
		ALA237						GLY202			SER243
		TRP200						SER203			TRP200

CONCLUSIONES

Es importante conocer las propiedades electrónicas y de reactividad para conocer la actividad biológica de los derivados de perezona. Los compuestos que mostraron la menor energía de enlace (ΔG) en la interacción del ligando – blanco (proteína) en los estudios de acoplamiento molecular son posibles candidatos para la siguiente etapa de estudio, la cual es son los cálculos de dinámica molecular para conocer la cinética de la interacción de los derivados de perezona con la proteína y así dar una tentativa solución a la problemática del cáncer de mama.

REFERENCIAS

1. Gabriel, J. A. (Ed.). (2007). The biology of cancer. John Wiley & Sons.
2. Brau-Figueroa, H., Palafox-Parrilla, E. A., & Mohar-Betancourt, A. (2020). El registro nacional de cáncer en México, una realidad. Gaceta mexicana de oncología, 19(3), 107-111.
3. Escobedo-González, R., Mendoza, P., Nicolás-Vázquez, M. I., Hernández-Rodríguez, M., Martínez, J., & Miranda Ruvalcaba, R. (2021). A Timeline of Perezone, the First Isolated Secondary Metabolite in the New World, Covering the Period from 1852 to 2020. Progress in the Chemistry of Organic Natural Products 116, 67-133.
4. Cuevas, G., & Cortes, F. (2003). Introducción a la química computacional. Ciencia y Tecnología Series, Fondo de Cultura Económica.
5. Balachandran, V., & Parimala, K. (2012). Molecular structure, vibrational spectra, NBO analysis, first hyperpolarizability, and HOMO, LUMO studies of mesityl chloride by density functional methods. Journal of molecular structure, 1007, 136-145.
6. Kumer, A., Sarker, M. N., & Sunanda, P. (2019). The simulating study of HOMO, LUMO, thermo physical and quantitative structure of activity relationship (QSAR) of some anticancer active ionic liquids. Eurasian Journal of Environmental Research, 3(1), 1-10.

7. Tamer, Ö., Avcı, D., & Atalay, Y. (2015). Synthesis, crystal structure, spectroscopic characterization and nonlinear optical properties of Co (II)-picolinate complex. Materials Chemistry and Physics, 168, 138-146.
8. Brau-Figueroa, H., Palafox-Parrilla, E. A., & Mohar-Betancourt, A. (2020). El Registro Nacional de Cáncer en México, una realidad. Gaceta mexicana de oncología, 19(3), 107-111.
9. Barton, D. H. R., & Cookson, R. C. **1956**. *The principles of conformational analysis. Quarterly Reviews*, 10(1), 44. https://doi.org/10.1039/qr9561000044
10. Lewars, E. G. *Computational Chemistry: Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics; Springer International Publishing*: *Cham, Switzerland*, 2018.
11. Morales, J.; Li, L.; Fattah, F. J.; Dong, Y.; Bey, E. A.; Patel, M.; Gao, J.; Boothman, D. A. *Review of Poly (ADP-Ribose) Polymerase (PARP) Mechanisms of Action and Rationale for Targeting in Cancer and Other Diseases.* Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr. **2014**, 24 (1), 15–28.
12. Jiménez, M. M. Manual Práctico de Oncología - Cáncer de mama; Amazing Books S.L, 2021.

CISQM-QMED-CP13

Cribado virtual de derivados de quinoxalina-1,4-di-*N*-óxido como inhibidores de blancos de *Trypanosoma cruzi* y *Trichomonas vaginalis*

Alonzo González-González, Lenci K. Vázquez-Jiménez, Timoteo Delgado-Maldonado, Eyra Ortiz-Pérez, Alma D. Paz-González, Gildardo Rivera*
Laboratorio de Biotecnología Farmacéutica, Centro de Biotecnología Genómica, Instituto Politécnico Nacional, 88710 Reynosa, México.
agonzalezg1700@alumno.ipn.mx; *gildardors@hotmail.com

RESUMEN

El bloque de construcción de quinoxalina-1,4-di-*N*-óxido (QNO) tiene un amplio rango de actividades biológicas, particularmente ha sido usado para desarrollar agentes antiparasitarios nuevos. Derivados de QNO han sido descritos como inhibidores de tripanotión reductasa de *Trypanosoma cruzi* (*Tc*TR) y triosa fosfato isomerasa de *Trichomonas vaginalis* (*Tv*TIM). El objetivo fue el de analizar derivados de QNO de las quimiotecas ZINC15 y PubChem, así como de reportes de literatura sobre el sitio activo de las enzimas *Tc*TR y *Tv*TIM utilizando acoplamiento y dinámica moleculares. Los compuestos L_777 y Z_38 mostraron el mejor puntaje de acoplamiento para *Tc*TR sobre *Hs*GR interactuando con residuos de importancia para la unión del ligando natural. El compuesto L_208 mostró el mejor puntaje de acoplamiento hacia la inhibición de *Tv*TIM sobre *Hs*TIM con interacciones con la triada catalítica.

REFERENCIAS

1. Benítez-Cardoza, C. G., Brieba, L. G., Arroyo, R., Rojo-Domínguez, A., & Vique-Sánchez, J. L. (2021). Triosephosphate isomerase as a therapeutic target against trichomoniasis. Molecular and Biochemical Parasitology, 246. https://doi.org/10.1016/j.molbiopara.2021.111413.
2. Chacón-Vargas, K. F., Nogueda-Torres, B., Sánchez-Torres, L. E., Suarez-Contreras, E., Villalobos-Rocha, J. C., Torres-Martinez, Y., Lara-Ramirez, E. E., Fiorani, G., Krauth-Siegel, R. L., Bolognesi, M. L., Monge, A., & Rivera, G. (2017). Trypanocidal Activity of Quinoxaline 1,4 Di-N-oxide Derivatives as Trypanothione Reductase Inhibitors. Molecules (Basel, Switzerland), 22(2), 220. https://doi.org/10.3390/molecules22020220.
3. Chang, T. C., Park, J. H., Colquhoun, A. N., Khoury, C. B., Seangmany, N. A., & Schwans, J. P. (2018). Evaluating the catalytic importance of a conserved Glu97 residue in triosephosphate isomerase. Biochemical and Biophysical Research Communications, 505(2), 492–497. https://doi.org/10.1016/J.BBRC.2018.09.076.
4. González-González, A., Sánchez-Sánchez, O., Krauth-Siegel, R. L., Bolognesi, M. L., Gómez-Escobedo, R., Nogueda-Torres, B., Vázquez-Jiménez, L. K., Saavedra, E., Encalada, R., Espinoza-Hicks, J. C., Paz-González, A. D., & Rivera, G. (2022). In Vitro and In Silico Analysis of New n-Butyl and Isobutyl Quinoxaline-7-carboxylate 1,4-di-N-oxide Derivatives against Trypanosoma cruzi as Trypanothione Reductase Inhibitors. International Journal of Molecular Sciences, 23(21), 13315. https://doi.org/10.3390/IJMS232113315/S1.
5. Machado-Silva, A., Cerqueira, P. G., Grazielle-Silva, V., Gadelha, F. R., Peloso, E. de F., Teixeira, S. M. R., & Machado, C. R. (2016). How Trypanosoma cruzi deals with oxidative stress: Antioxidant defence and DNA repair pathways. Mutation Research. Reviews in Mutation Research, 767, 8–22. https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2015.12.003.
6. Palos, I., Moo-Puc, R., Vique-Sánchez, J. L., Benítez-Cardoza, C. G., Monge, A., Villalobos-Rocha, J. C., Paz-Gonzalez, A. D., & Rivera, G. (2021). Esters of quinoxaline-7-carboxylate-1,4-di- N -oxide as Trichomonas vaginalis triosephosphate isomerase inhibitors. Acta Pharmaceutica, 71(3), 485–495. https://doi.org/10.2478/acph-2021-0032.
7. Torres, E., Moreno-Viguri, E., Galiano, S., Devarapally, G., Crawford, P. W., Azqueta, A., Arbillaga, L., Varela, J., Birriel, E., Di Maio, R., Cerecetto, H., González, M., Aldana, I., Monge, A., & Pérez-Silanes, S. (2013). Novel quinoxaline 1,4-di-N-oxide derivatives as new potential

antichagasic agents. European Journal of Medicinal Chemistry, 66, 324–334. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.04.065.

8. Vázquez-Jiménez, L. K., Moreno-Herrera, A., Juárez-Saldivar, A., González-González, A., Ortiz-Pérez, E., Paz-González, A. D., Palos, I., Ramírez-Moreno, E., & Rivera, G. (2022). Recent Advances in the Development of Triose Phosphate Isomerase Inhibitors as Antiprotozoal Agents. Current Medicinal Chemistry, 29(14), 2504–2529. https://doi.org/10.2174/0929867328666210913090928.
9. Vique-Sánchez, J. L., Caro-Gómez, L. A., Brieba, L. G., & Benítez-Cardoza, C. G. (2020). Developing a new drug against trichomoniasis, new inhibitory compounds of the protein triosephosphate isomerase. Parasitology International, 76, 102086. https://doi.org/10.1016/J.PARINT.2020.102086.

CISQM-QMED-CP14

Expresión Diferencial del Gen *SKA2* en Corteza Prefrontal de Sujetos Suicidas y Sujetos Control en el Municipio de Durango

Marcelo Barraza Salas[1*], Luz Idalia Valenzuela García[2], Norma Urtiz Estrada[1], Daniel Ramos Rosales[3], Miguel Angel Leyva López[1], Adolfo Padilla Mendiola[1].
[1]Facultad de Ciencias Químicas, Av. Veterinaria s/n. Circuito Universitario Col. Valle del sur C.P. 34120, Durango.
[2]Centro de Investigación en Materiales Avanzados, Calle CIMAV #110, Ejido 34305, A rroyo Seco, Durango, Dgo.
[3]Instituto de Investigacion Científica, Universidad y Fanny Anitua SN, Zona Centro, 34000 Durango, Dgo.
mbsalas@ujed.mx

RESUMEN

El suicidio es un fenómeno complejo que constituye un problema crítico de salud pública. El estado de Durango se ubica por encima de la media nacional con 7.1 suuicidios por cada 100,000 habitantes. Estudios recientes enfocados al entendimiento del suicidio, han descrito aspectos biológicos relacionados a la expresión del gen SKA2 el cual codifica a la proteína 2 asociada al complejo del huso y cinetocoro. El gen SKA2 se expresa en la corteza prefrontal del cerebro, que está implicada en la toma de decisiones, planeación, resolución de problemas, la inhibición de pensamientos negativos y el control del comportamiento impulsivo. Esta identificado como un gen asociado al comportamiento suicida ya que se han observado niveles de expresión disminuidos en la corteza prefrontal del cerebro post-mórtem de víctimas de suicidio comparadas con víctimas de muerte accidental. En México no existen estudios relacionados a suicidio con este gen, por lo que, en el presente proyecto se planteó analizar los niveles de expresión de dicho gen en sujetos suicidas y sujetos control en una población del estado de Durango.

INTRODUCCIÓN

El suicidio constituye un problema de salud pública muy importante, el cual cobra la vida de aproximadamente 800,000 personas por año. Se encuentra entre las tres primeras causas de muerte en jóvenes en el grupo de edad de 15 a 35 años (Bilsen, J. 2018). En México, las tasas de suicidio se han aumentado en las últimas décadas, En el año 2020 se reportaron 7,818 fallecimientos por lesiones autoinfligidas en el país, lo que representa una tasa de suicidios de 6.2 por cada 100 mil habitantes, mientras que en Durango ocurren 7.1 suicidios por cada 100 mil habitantes en este sector de la población (INEGI, 2021).

Existen factores de riesgo asociados al suicidio, dentro de los que se pueden incluir factores biológicos, sociales, psicológicos, así como la presencia de psicopatologías. A la fecha, existe múltiple evidencia de anormalidades neurobiológicas en individuos suicidas. (Turecki, G., et al 2016)

La corteza frontal y el sistema límbico son áreas específicas del Sistema Nervioso Central (SNC), encargadas de la integración de la emoción y manejo del estrés. Alteraciones severas en estas áreas pueden conducir a cambios en la conducta, irritabilidad, impulsividad, cambios en el estado de humor e incapacidad para regular el comportamiento.

Uno de los genes que se han relacionado con la conducta suicida es el gen SKA2 que codifica a la proteína 2 asociada al complejo del huso y cinetocoro, el gen SKA2 se encuentras localizado en la posición 22 del brazo largo del cromosoma 17 (17q22), cuenta con 4 regiones codificantes (exones). (Guintivano, J., et al 2014).

El gen SKA2 está implicado en la señalización de glucocorticoides, y los niveles de cortisol interactúan con el gen SKA2 mediando la supresión de la síntesis de cortisol. (Jeyaprakash et al., 2012), Además puede influir en comportamientos suicidas a través de su papel como chaperones

del receptor de glucocorticoides, desde el citoplasma al núcleo, como parte del componente del sistema de inhibición por retroalimentación de glucocorticoides. (Guintivano, J., et al 2014).

METODOLOGIA Y RESULTADOS

Las muestras de cortexa prefrontal fueron obtenidas del Sericio Medico Forense (SEMEFO) en la Fiscalia General del Estado de Durango, previa autorización de la carta de consentimiento informado por parte de los familiares directos de los sujetois de estudio. Las muestras fueron divididas en 2 grupos: casos, sujetos que fallecieron a causa de suicidio y controles, sujetos cuya causa de fallecimiento fue accidental o que no involucrara enfermedades relacionados al Sistema Nervioso Central. Las muestras fueron pareadas pore edad, sexo e intervalo postmortem el cual no debería exceder las 16 hr. Tabla 1. Las muestras fueron almacenadas a -80ºC hasta su análisis.

Tabla 1.- Características de los sujetos.

	Casos **n = 22**	Controles **n = 22**	***p***
Sexo, Hombre/Mujer (%)	81.8/18.2	81.8/18.2	1*
Edad (años)	33.68 ± 14.51	33.45 ± 13.74	0.897⁺
IPM (horas)	6.19 ± 2.71	6.03 ± 3.88	0.509⁺

* Chi-cuadrado de Pearson
⁺ Prueba U de Mann-Whitney

Para deterinar los niveles de expresión del gen *SKA2*, las muestras de tejido cerebral se utilizaron para extraer el RNA utilizando el kit comercial Direct-zol RNA Miniprep Plus kit de Zymo Research® siguiendo las recomendaciones del proveedor.
La integridad y pureza del RNA fue determinada por electroforesis en geles de agarosa en condiciones desnaturalizantes, y por espectrofotometría utilizando el equipo nanodrop 2000 respectivamente. Por otro lado se corroboró la ausencia de DNA genómico utilizando una PCR punto final utilizando las muestras de RNA y oligos específicos del gen GADPH donde no hubo señal de amplificación. En la Fig. 1 se muestran los resultados de la extracción de RNA donde podemos observar que los mismos son de calidad.

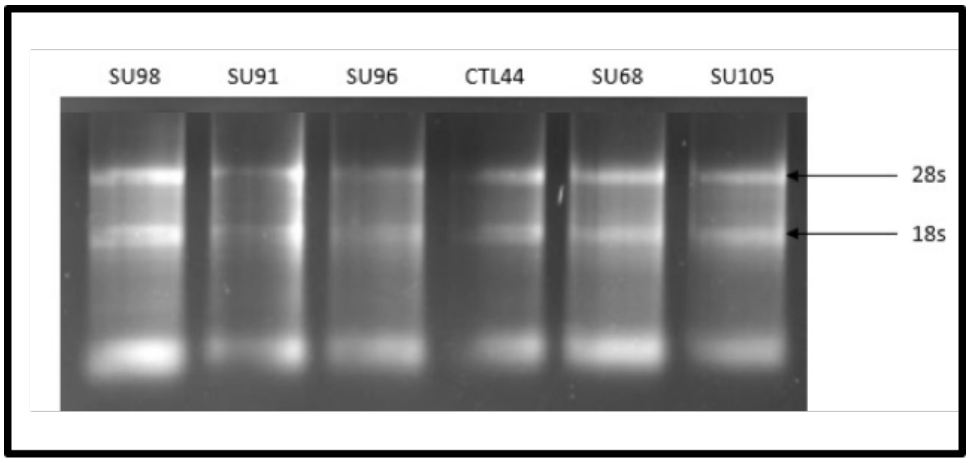


Fig. 1. Evaluación cualitativa de RNA total de corteza prefrontal de muestras representativas en sujetos suicidas (SU98, SU91, SU96, SU68 y SU105) y sujetos control (CTL44). Electroforesis en gel de agarosa en condiciones denaturalizantes al 1 % teñido con bromuro de etidio.

La síntesis de cDNA se llevó a cabo utilizando el kit High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems), utilizando la siguiente mezcla de reacción: 2XRT Master Mix (20 µL por reacción) con 2.0 µL de 10X RT Buffer, 0.8 µl de DNTP's 25X Mix, 2.0 µl de Random Primer's 10X, 1.0 µL de Multiscribe RTase (Reverse Transcriptase), 4.2 µL de agua libre de nucleasas y100 µg RNA.
Los tubois de reacción fueron colocados en un termociclador e incubandolos a las siguientes temperaturas: 25 ºC por 10 min, 37 ºC por 2 hr, 85 ºC por 5 min y una temperatura final de almacenamiento de 4 ºC.
La expression relativa del gen *SKA2* fue cuantificada utilizando la sonda TacMan (Hs04996463_s1), como un control de expresión constitutiva se utilizó el gen B2M.
La qPCR se llevó a cabo en el equipo QuantStudio 3 de Applied Biosystems. Se realizaron curvas estandar de ambos gnes para establecer las concentraciones de cDNA ideales de trabajo. Las curvas de expresión fueron realizadas por triplicado. Los datos cuantitativos del gen en *SKA2* se normalizaron a la media geométrica de B2M y se expresaron en relación con las muestras de control utilizando el método 2-(ΔΔCt). Los resultados se muestran en la Fig. 2 donde podemos observar una diferencia estadísticamente significativa con un valor de p=0.04.
El tamaño de muestra fue definido por la fórmula de diferencia de medias obteniendo un a n de 22 sujetos por grupo.

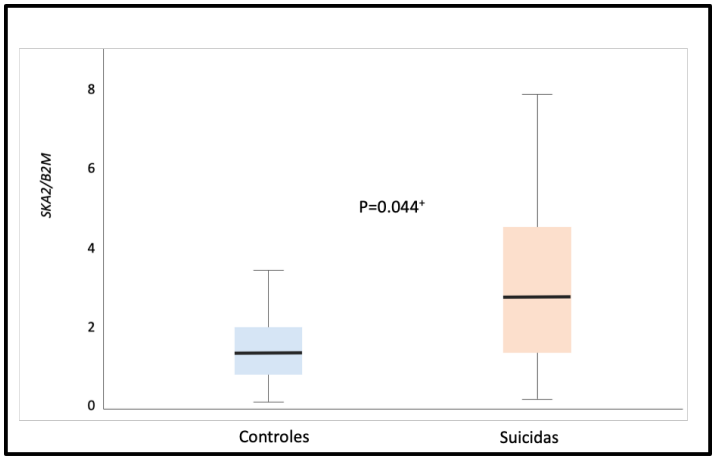


Fig. 2. Expresión relativa del gen *SKA2* en corteza prefrontal post-mórtem de casos y controles. + Prueba U de Mann-Whitney.

DISCUSIÓN

El gen *SKA2* recientemente ha sido propuesto como un biomarcador para el suicidio a través de análisis de metilación y expresión (Boks, M. P., et al 2016, Guintivano et al., 2014, Niculescu, A. B., et al 2014, Pandey, G., et al 2016), En este estudio, nuestros resultados indican que la expresión del gen *SKA2* es significativamente incrementada en la corteza prefrontal de sujetos suicidas comparados con sujetos control que fallecieron por causas ajenas al suicidio. Este resultado es contradictorio a lo propuesto por otros estudios, Guintivano et al., 2014; Niculescu et al., 2015), sin embargo existe una notable diferencia entre nuestros grupos de estudio. Un factor determinante que pudiera apoyar las diferencias en lo ya reportado Guintivano et al., 2014; Niculescu et al., 2015), y nuestros resultados, es la diferencias genéticas que existe entre las poblaciones, ya que los estudios previos se realizaron en población Americana mientras que nuestros estudios se realizarón en población Mexicana. Luz Idalia Valenzuela-García et al 2023).
En conclusión, nuestros estudios sugieren que en la población de estudio, no solo existen diferencias significativas en los niveles de expresión de este gen, si no que la expresión se encuentra elevada en sujetos suicidas que en sujetos control contrario a lo reportado en otras poblaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bilsen, J., 2018. Suicide and Youth: Risk Factors. *Front Psychiatry.* 9**,** 540. DOI: 10.3389/FPSYT.2018.00540.
2. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática, INEGI. (2021). Estadísticas a propósito del día mundial para la prevención del suicidio. INEGI informa; 480(20): 1-5.
3. Turecki, G., Brent, D.A., 2016. Suicide and suicidal behaviour. *Lancet.* 387**,** 1227-39. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00234-2.
4. Guintivano, J., Brown, T., Newcomer, A., Jones, M., Cox, O., Maher, B. S., Eaton, W. W., Payne, J. L., Wilcox, H. C. y Kaminsky, Z. A. (2014). Identification and replication of a combined epigenetic and genetic biomarker predicting suicide and suicidal behaviors. American journal of psychiatry, 171, 1287-1296.
5. Jeyaprakash, A. A., Santamaria, A., Jayachandran, U., Chan, Y. W., Benda, C., Nigg, E. A. y Conti, E. (2012). Structural and functional organization of the Ska complex, a key component of the kinetochore-microtubule interface. Molecular cell, 46, 274-286.
6. Boks, M. P., Rutten, B. P., Geuze, E., Houtepen, L. C., Vermetten, E., Kaminsky, Z., & Vinkers, C. H. (2016). SKA2 Methylation is Involved in Cortisol Stress Reactivity and Predicts the Development of Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) After Military Deployment. *Neuropsychopharmacology, 41*(5), 1350-1356. doi: 10.1038/npp.2015.286
7. Niculescu, A. B., Levey, D. F., Phalen, P. L., Le-Niculescu, H., Dainton, H. D., Jain, N., . . . Salomon, D. R. (2015). Understanding and predicting suicidality using a combined genomic and clinical risk assessment approach. *Mol Psychiatry, 20*(11), 1266-1285. doi: 10.1038/mp.2015.112
8. Pandey, G. N., Rizavi, H. S., Zhang, H., Bhaumik, R., & Ren, X. (2016). The Expression of the Suicide-Associated Gene SKA2 Is Decreased in the Prefrontal Cortex of Suicide Victims but Not of Nonsuicidal Patients. *Int J Neuropsychopharmacol, 19*(8). doi: 10.1093/ijnp/pyw015
9. Luz Idalia Valenzuela-García[1], Víctor Manuel Ayala-García[1], Daniel Ramos-Rosales[2,3], Rayo Emeryt Jacquez-Flores[1], Norma Urtiz-Estrada[1], Edna Madaí Méndez Hernández[3]& Marcelo Barraza-Salas[1] (2023). The rs7208505 polymorphism and differential expression of the *SKA*2 gene in the prefrontal cortex of suicide victims from the Mexican population

CISQM-QMED-PO01

Caracterización del efecto citotóxico de clorhidratos de naftalenacetamidas en células derivadas de cáncer pulmonar

Cristina Martínez-Nava[1,2], Cuauhtémoc Pérez-González[1], Carlos Alberto Méndez-Cuesta[1], Miguel Ángel Zavala-Sánchez [1*]
[1]Universidad Autónoma Metropolitana - Unidad Xochimilco, Departamento de Sistemas Biológicos.
[2]Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud
crdp_ajc@hotmail.com; [*]mzavala@correo.xoc.uam.mx

RESUMEN

Este proyecto tiene como objetivo el diseño, síntesis y caracterización de la actividad citotóxica de los clorhidratos de *N*-(2-morfolinoetil)-2-(naftalen-2-iloxi)acetamida y *N*-(2-(piperidin-1-il)etil)-2-(naftalen-2-iloxi)acetamida. Para ello, se siguió la metodología descrita por Babad & Ben-Ishai con modificaciones para la síntesis de acetamidas. Se realizaron los estudios de acoplamiento molecular para identificar las interacciones entre las acetamidas y el receptor σ_1. Se evaluó el efecto citotóxico de los compuestos sobre células cancerígenas de pulmón (A549) mediante el ensayo de MTT y con los datos obtenidos se realizaron curvas concentración-respuesta. Los resultados obtenidos, mostraron que las sales presentan actividad citotóxica similar a la mostrada por el control positivo (3.32 µmol/mL de cisplatino).

INTRODUCCIÓN

El cáncer es un conjunto de enfermedades causadas por la alteración de proto-oncogenes y genes supresores tumorales, que posee una gran prevalencia en la población y es una de las principales causas de muerte en todo el mundo. Para su tratamiento, existen diferentes opciones de terapia, pero estos no siempre son efectivos para todos los tipos de cáncer existentes, lo que da pie a la búsqueda de nuevos compuestos.

El receptor σ_1 es uno de los muchos factores involucrados con el cáncer, ya que se encuentra modulando procesos de proliferación celular y angiogénesis. Su manipulación puede producir acciones citoprotectoras o citotóxicas dependiendo del ligando con el que se acople. Los agonistas del receptor σ_1 promueven la supervivencia celular al favorecer la disociación del complejo que forma dicho receptor con la proteína de unión a la inmunoglobulina (BiP), lo que permite la disminución de la cantidad de proteínas mal plegadas en el Retículo endoplásmico, causadas por el estrés oxidativo (Narayanan et al., 2011; Oyer et al., 2019). Por el contrario, los antagonistas del receptor σ_1 impiden la disociación del complejo, esto conlleva a una acumulación de proteínas mal plegadas y a la activación del mecanismo de respuesta a las proteínas mal plegadas (UPR) por parte del retículo endoplásmico, finalizando en la muerte celular (Schönthal, 2012). Por otro lado, varios tipos de células normales presentan el receptor σ_1, sin embargo, sus antagonistas sólo pueden inducir la muerte celular en el tejido canceroso (Spruce et al., 2004; van Waarde et al., 2015). Estas características, permiten que el receptor σ_1 se convierta en un posible blanco terapéutico.

OBJETIVO

Diseñar, sintetizar y caracterizar los efectos in vitro inducidos por los clorhidratos de *N*-(2-morfolinoetil)-2-(naftalen-2-iloxi)acetamida (**1**) y *N*-(2-(piperidin-1-il)etil)-2-(naftalen-2-iloxi)acetamida (**2**) como antagonista del receptor σ1 sobre la tasa de supervivencia de la población de células cancerosas A549.

MATERIALES Y MÉTODOS

La síntesis de las naftalenacetamidas se realizó siguiendo la metodología descrita por Babad & Ben-Ishai, posteriormente se caracterizó el compuesto con ayuda de espectros de Resonancia Magnética Nuclear de ^{1}H y ^{13}C realizados en un equipo Agilent modelo DD2 de 600 MHz, usando $CDCl_3$ como disolvente y TMS como referencia a 0.

En el estudio de acoplamiento molecular se utilizó la estructura del receptor σ (ID de PDB: 1N45) obtenido de la base de datos Protein Data Bank (http://www.rcsb.org/pdb), así como, una serie de programas computacionales especializados: Chimera 1.13, AutoDock 4.2, AutoDock VINA, GOLD 2020.3.0, PyMOL 2.4 y Discovery Studio 19.1.

Para la prueba biológica se utilizó la línea de cáncer A549 (cáncer pulmonar) referenciada de la American Type Culture Collection (ATCC), la cual se cultivó en medio Eagle modificado por Dulbeco (DMEM) suplementado con 10 % de suero fetal de bovino (SFB) y antibióticos (100 unidades/mL de penicilina y 100 µg/mL de estreptomicina), a temperatura de incubación de 37 °C y 5% CO_2. La caracterización del efecto se realizó mediante un ensayo basado en la reducción metabólica del Bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-ilo)-2,5-difenilretrazol (MTT) en un compuesto de color azul (formazan), permitiendo determinar la viabilidad de las células tratadas. Los cultivos celulares fueron sembrados a una densidad de 5,000 células/pozo en placas de 96 pozos y tratados con diferentes concentraciones de los compuestos a probar (0.1-3.16 µmol/mL) por 24 h. Las células sin tratamiento sirvieron como control negativo y como control positivo se utilizó Cisplatino (3.32 µmol/mL). Al final del experimento se adicionaron 10 µL de una solución de MTT (0.5 mg/mL) y la placa se incubó a 37 °C por 4 horas. Posteriormente el medio se removió y se adicionaron 100 µL de DMSO para disolver los cristales de formazan. Las microplacas se leyeron en un lector de ELISA a 575 nm (Mosmann, 1983).

RESULTADOS

De acuerdo con los resultados obtenidos con el programa VINA para el acoplamiento molecular, el compuesto **1** presenta una energía de unión ΔG=-10.1 kcal/mol, además, presenta interacciones tipo puente de hidrógeno entre el nitrógeno de la morfolina y el residuo Ser117 e interacciones electrostáticas con los residuos Asp126 y Glu172. También se observan interacciones π-π entre el naftaleno y Tyr103, así como π-alquilo con Leu95, Ala 98, Leu182 y Ala185 (Fig. 1).

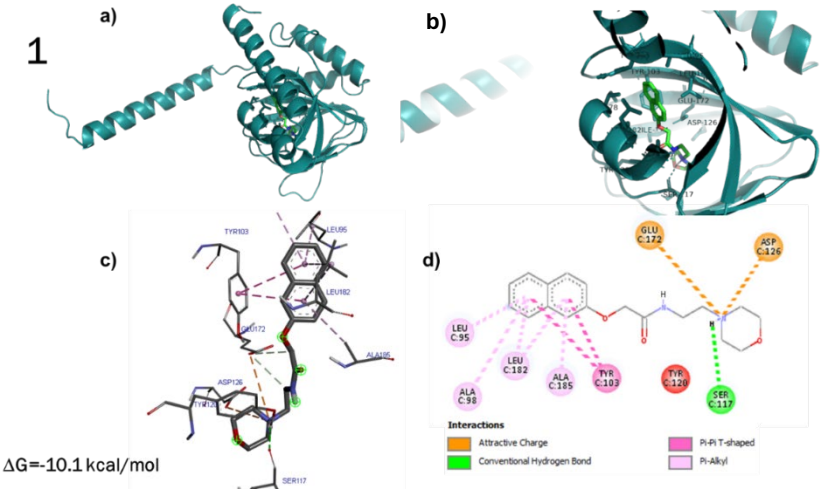


Fig. 1. (a) Estructura de la cadena C del receptor $σ_1$ humano formando un complejo con el ligando 1. **(b)** Primer plano del sitio de unión del ligando con varias cadenas laterales de aminoácidos y el ligando 1. **(c)** Vista en 3D de las interacciones entre el ligando 1 y los residuos del sitio de unión. **(d)** Vista en 2D de las interacciones entre el ligando 1 y los residuos del sitio de unión.

Por otro lado, el compuesto **2** presenta una energía de unión ΔG=-10.3 kcal/mol, además, presenta interacciones tipo puente de hidrógeno entre el nitrógeno de la morfolina y el residuo Ser117 e interacciones electrostáticas con los residuos Asp126 y Glu172. Presenta interacciones π-alquilo entre el naftaleno con los residuos Leu95, Leu182, Leu105 y Ala185, así como entre la piperidina y Phe133 y Val162. También se muestra una interacción π-π entre el naftaleno y Tyr103 (Fig. 2).

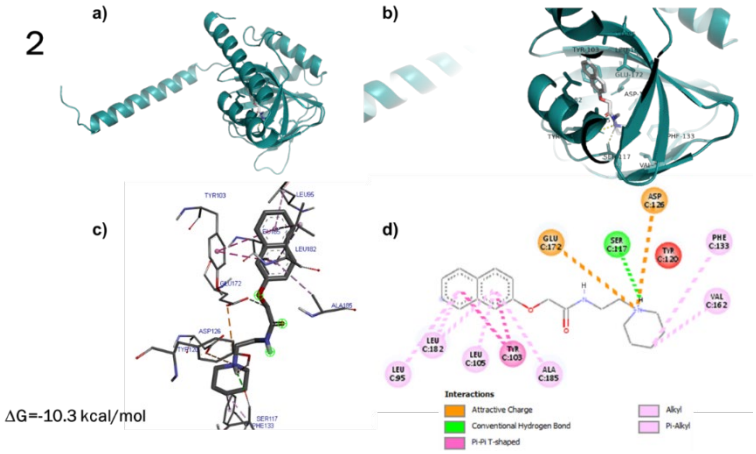


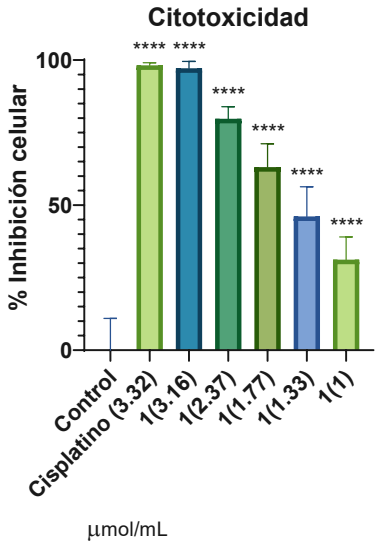
Fig. 2. (a) Estructura de la cadena C del receptor σ_1 humano formando un complejo con el ligando 2. **(b)** Primer plano del sitio de unión del ligando con varias cadenas laterales de aminoácidos y el ligando 2. **(c)** Vista en 3D de las interacciones entre el ligando 2 y los residuos del sitio de unión. **(d)** Vista en 2D de las interacciones entre el ligando 2 y los residuos del sitio de unión.

En la Tabla 1, se muestran los resultados de la síntesis de los clorhidratos de naftalenacetamidas.

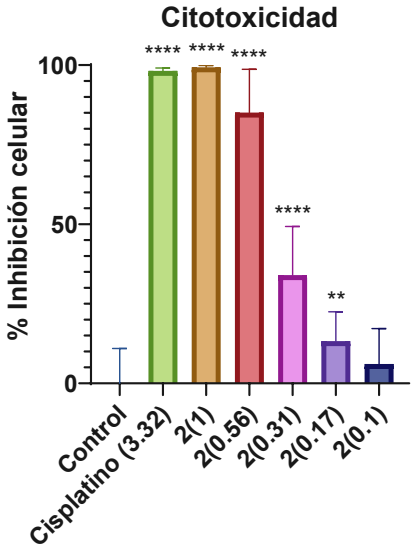
Tabla 1. Datos fisicoquímicos de los clorhidratos de N-(2-morfolinoetil)-2-(naftalen-2-iloxi)acetamida (1) y N-(2-(piperidin-1-il)etil)-2-(naftalen-2-iloxi)acetamida (2).

ID	Peso Molecular	Descripción	Rendimiento
1	351.82 g/mol	Cristales cafés	91.91 %
2	350.84 g/mol	Cristales cafés	89.92 %

En la gráfica 1 y 2, podemos observar que todas las concentraciones de **1** poseen una diferencia estadísticamente significativa en comparación con el control. Por el contrario, **2** no muestra diferencias contra el grupo control en su concentración de 0.1 µmol/mL.



Gráfica 1. El efecto citotóxico a las 24 h representado en % de inhibición de 1 a concentraciones de 3.16, 2.37, 1.77, 1.33 y 1 µmol/mL, usando como fármaco de referencia Cisplatino 3.32 µmol/mL en el ensayo de MTT. Los datos se muestran como la Media ± Error Estándar de n=14. ANOVA, prueba post hoc de Dunnett, **** p<0.0001 vs Control.



Gráfica 2. El efecto citotóxico a las 24 h representado en % de inhibición de 2 a concentraciones de 1, 0.56, 0.31, 0.17 y 0.1 µmol/mL, usando como fármaco de referencia Cisplatino 3.32 µmol/mL en el ensayo de MTT. Los datos se muestran como la Media ± Desviación Estándar de n=14. ANOVA, prueba post hoc de Dunnett, **** p<0.0001 vs Control, ** p<0.01 vs Control.

En la Tabla 2, se muestran los valores de concentración inhibitoria media (IC_{50}) expresadas en µmol/mL del cisplatino y las naftalenacetamidas obtenidas a partir de los resultados de % de inhibición celular de las concentraciones de 3.16, 2.37, 1.77, 1.33 y 1 µmol/mL de la sal 1 y de 1, 0.56, 0.31, 0.17 y 0.1 µmol/mL de la sal 2 en la línea celular A549.

Tabla 2. IC_{50} del cisplatino y los clorhidratos a 24h en la línea celular A549.

h	1 CI_{50}	2 CI_{50}	Cisplatino CI_{50}
24	1.419 µmol/mL	0.381 µmol/mL	0.358 µmol/mL

CONCLUSIÓN

Se lograron sintetizar los clorhidratos de *N*-(2-morfolinoetil)-2-(naftalen-2-iloxi)acetamida y *N*-(2-(piperidin-1-il)etil)-2-(naftalen-2-iloxi)acetamida y estos mostraron efectos citotóxicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Babad, E., & Ben-Ishai, D. D. (1969). Acylation of nitrogen heterocycles under the conditions of the schotten-baumann reaction. III. Imidazoles. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 6(2), 235-237. https://doi.org/10.1002/jhet.5570060215.
2. Mosmann, T. (1983). Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of Immunological Methods*, 65(1-2), 55-63. https://doi.org/10.1016/0022-1759(83)90303-4.
3. Narayanan, S., Bhat, R., Mesangeau, C., Poupaert, J. H., & McCurdy, C. R. (2011). Early development of sigma-receptor ligands. *Future Medicinal Chemistry*, 3(1), 79–94. https://doi.org/10.4155/fmc.10.279.
4. Oyer, H. M., Sanders, C. M., & Kim, F. J. (2019). Small-molecule modulators of sigma1 and sigma2/TMEM97 in the context of cancer: foundational concepts and emerging themes. *Frontiers in Pharmacology*, 10, 1141. https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01141.
5. Schönthal, A. H. (2012). Endoplasmic reticulum stress: its role in disease and novel prospects for therapy. *Scientifica*, 2012. https://doi.org/10.6064/2012/857516.

6. Spruce, B. A., Campbell, L. A., McTavish, N., Cooper, M. A., Appleyard, M. V. L., O'Neill, M., ... & Eccles, S. (2004). Small molecule antagonists of the σ-1 receptor cause selective release of the death program in tumor and self-reliant cells and inhibit tumor growth in vitro and in vivo. *Cancer research*, 64(14), 4875-4886. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-03-3180.
7. van Waarde, A., Rybczynska, A. A., Ramakrishnan, N. K., Ishiwata, K., Elsinga, P. H., & Dierckx, R. A. (2015). Potential applications for sigma receptor ligands in cancer diagnosis and therapy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1848(10), 2703-2714. https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2014.08.022.

CISQM-QMED-PO02

Isoindolinas derivadas de L-α-aminoácidos: Síntesis, caracterización y evaluación de su actividad citotóxica en líneas celulares cancerosas y sanas

Teresa Mancilla Percino[1]*, Maricarmen Hernández Rodríguez[2], Elvia Mera Jiménez[2]
[1]Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional.
[2]Instituto Politécnico Nacional.
tmancill@cinvestav.mx

RESUMEN

En este trabajo se presenta la síntesis de nuevas isoindolinas 1-7 derivadas de L-α-aminoácidos. Todos los compuestos se caracterizaron por métodos espectroscópicos de RMN de ^{1}H y ^{13}C, infrarrojos y espectrometría de masas de alta resolución. Adicionalmente, se presenta la citotoxicidad de los compuestos sintetizados en cinco líneas celulares de cáncer humano, A549, U373, MDA-MB-231, MCF-7 y HeLa, mediante el ensayo MTT y en líneas celulares normales, MGC, Vero y EC. En particular, los compuestos **6** derivado de Ser y **7** derivado de Lys mostraron efectos notables sobre A549 y U373 con valores de CI_{50} de 1.8 x 10^{-3} y 7.5 x 10^{-3} mM, respectivamente, cuyos resultados indican una potencia significativamente mayor de ambos compuestos en comparación con los demás compuestos sobre todas las líneas celulares. Entre estos compuestos, sólo **5** mostró una actividad citotóxica significativa a concentraciones bajas en la línea celular Vero.

INTRODUCCIÓN

Las isoindolinas son una clase de compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno y están relacionados con el conocido heterociclo 1H-indol, se han aislado de fuentes naturales desde los años 60 (Speck, 2013) y son andamiajes importantes en química medicinal y química orgánica por su prevalencia en muchas moléculas bioactivas naturales y sintéticas (Pellacani, 2020). Debido a las prometedoras propiedades biológicas de las isoindolinas, se han desarrollado varios métodos de síntesis, entre ellos a partir de ftalaldehído y las aminas alifáticas y aromáticas, el uso de ftalonitrilo, ftalanhídrido y ácido ftalaldehído en síntesis multicomponente (Sović, 2014), síntesis regioselectiva de isoindolinas trans- y cis-1,3-disustituidas (Kukkola, 1996. Entre sus actividades biológicas se conocen como ansiolíticas (Linden, 1977) antipsicóticas (Belliotti, 1998) anticonvulsivantes (Ghabbour, 2015), analgésica, antiinflamatoria (Imán, 2016) y antitumoral (Sović, 2014; Shultz, 2011; Trejo, 2013), también, como inhibidoras de enzimas, como dipeptidilpeptidasa (Jiaang, 2005), ciclooxigenasas (COX-1 y -2) (Mancilla, 2016), proteínas quinasas (Curtin, 2004), topoisomerasas (Diana, 2008), como moduladores de canales de calcio (Mancilla, 2010). La actividad anticancerígena de las isoindolinas parece estar relacionada principalmente con la inhibición de enzimas HDAC que participan en la progresión del cáncer (Shultz, 2011, Trejo, 2014). En este contexto y en continuación con nuestra investigación sobre la síntesis de isoindolinas derivadas de α-aminoácidos como potenciales agentes anticancerígenos (Trejo, 2014), en este trabajo se presenta la síntesis de nuevas isoindolinas (Fig. 1) y sus actividades citotóxicas contra líneas celulares cancerosas y normales.

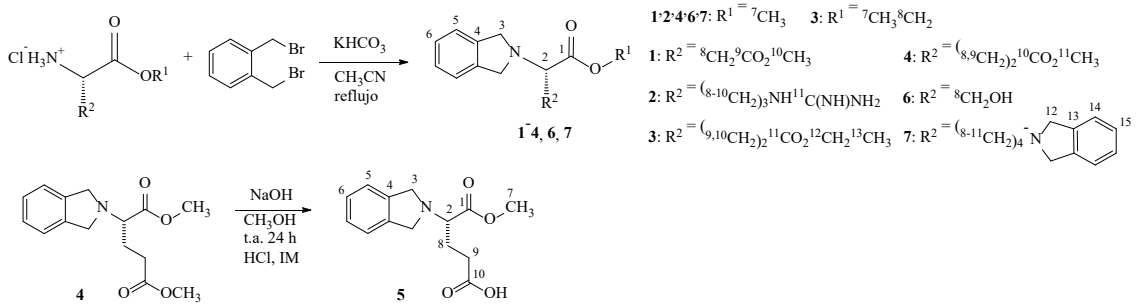


Fig. 1. Síntesis de las isoindolinas **1-7**.

MATERIALES Y MÉTODOS

La síntesis de siete isoindolinas derivadas de Asp (1), Arg (2), Glu (3-5), Ser (6) y Lys (7) se llevó a cabo a partir de α,α'-dibromo-o-xileno y los correspondientes clorhidratos de éster derivados de L-α-aminoácidos [Mancilla, 2001; De Kimpe, 1994]. En particular, **6** está descrito en la literatura como precursor de diazoésteres, cuya preparación es casi similar a nuestra metodología, sin embargo, sus datos espectroscópicos no fueron reportados (Zaragoza, 1995), así, en este trabajo se determinó su estructura. Los compuestos **1**-**7** se caracterizaron por RMN de ^{1}H y de ^{13}C, IR y Masas (HRMS). Todos los compuestos se evaluaron *in vitro* en las siguientes líneas celulares A549, U373, MDA-MB-231, MCF-7 y HeLa mediante el ensayo de MTT (Plumb, 2004), además, se evaluaron *in vitro* en las siguientes tres líneas de células sanas MGC, Vero y EC mediante el ensayo de RN (Borenfreund, 1985). La curva de concentración-respuesta se construyó utilizando los valores medios de viabilidad celular en cada concentración, junto con su respectiva desviación estándar (± DEM), para cada compuesto. A partir de estos datos, se utilizó un análisis de regresión lineal para determinar la concentración inhibitoria 50 (CI_{50}) de cada compuesto.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Los espectros de RMN ^{1}H y ^{13}C de **1**-**7** mostraron las señales correspondientes, entre las más relevantes son los δ (desplazamientos químicos) en el intervalo de 3.64 a 3.88 ppm como señal simple asignada a los protones H-7 del grupo CH_3O de los compuestos **1**-**2** y **4**-**7**, los δ de H-7 y H-8 del grupo $^{8}CH_3{}^{7}CH_2O$ para **3** en 1.25 (t) y 4.17 (q) ppm, respectivamente. El δ del protón H-2 en el intervalo de 3.38 a 4.55 ppm con su correspondiente patrón de acoplamiento con protones del grupo R^2. H-3 de **1**, **2** y **5**-**7** presenta un sistema AB entre 3.91 y 4.87 ppm para H-3A y entre 3.87 y 4.79 ppm para H-3B, mientras que el de **3** y **4** muestra una señal simple en 4.14 y 3.71ppm, respectivamente. El δ y el patrón de acoplamiento de los protones aromáticos del anillo de isoindolina y los del grupo R^2 son característicos para cada compuesto. Los espectros de RMN ^{13}C para **1**-**7** muestran δ: para C-1, C-2, C-3, C-4, C-5 y C-6 en el rango de 171.50-174.78, 60.04-67.87, 55.16-55.48, 132.63-139.48, 122.31-125.28, 122.66-131.69 ppm, respectivamente. Los δ de los carbonos del grupo R^2 son característicos para cada compuesto. Los espectros de IR de **1**-**7** muestran las bandas de absorción de estiramiento de N-H del grupo guanidino, OH de los grupos ácido carboxílico y alcohol en el rango de 3378 a 2948 cm^{-1}, C-H aromáticos y alifáticos, así como carbonilo del grupo éster y ácido carboxílico en el rango de 1737 a 1625 cm-1. Los espectros de masas de alta resolución de **1**-**7** muestran el ion de las moléculas protonadas [M+H]+ a m/z = 264,13, 291,18, 306,16, 278,13, 264,12, 222,11 y 365,22, respectivamente.

Los compuestos **1**-**7** se evaluaron *in vitro* en concentraciones de 0.00065, 0.00219, 0.0073, 0.0243, 0.081, 0.27, 0.9, 3 y 10 mM para investigar su actividad citotóxica en cinco líneas celulares de cáncer de alta prevalencia como A549 (carcinoma humano de pulmón no microcítico), U373 (astrocitoma humano glioblastoma), MDA-MB-231 (adenocarcinoma humano de mama), MCF-7 (adenocarcinoma humano de mama) y HeLa (cáncer humano de cuello de útero), también se evaluaron para determinar su citotoxicidad en tres líneas de células sanas MGC (células de glioblastoma multiforme), Vero (células renales epiteliales normales de Cercopithecus aethiops) y EC (células endoteliales) para investigar su selectividad (Tabla1). Las isoindolinas mostraron efectos significativos sobre las líneas celulares A549 y U373 en comparación con las otras líneas celulares probadas. Los compuestos **1**-**7** mostraron valores de CI_{50} entre 3.9×10^{-3} y 1.08×10^{-6} mM en A549, donde **6** mostró mayor potencia, y selectividad entre las líneas celulares cancerosas en comparación con las no malignas MGC (> 46.000 veces), Vero (5.474 veces) y EC (11.000 veces). Esta citotoxicidad selectiva es esencial en un potencial producto quimioterapéutico, y es precisamente la alta toxicidad para las células sanas el principal fallo de los actuales fármacos contra el cáncer (Mustala, 1970). Los compuestos **7** y **6** mostraron mayor citotoxicidad contra U373 y bajo efecto en células sanas. El compuesto **3**, mostró mayor citotoxicidad contra MDA-MD-231, mientras **2** y **5** carecieron de actividad citotóxica. El compuesto **7** mostró la mayor citotoxicidad contra MCF-7 y HeLa, **5** no mostró citotoxicidad. En la literatura se ha informado sobre la actividad anticancerígena *in vitro* de series de isoindolinas sustituidas en diferentes posiciones con grupos fenilo, piridilo; 1, 3-diona y 1,2,3-triazol unido a bencenosulfonamida, entre otras, en varias líneas celulares como A549, MCF-7, HeLa. En

esos estudios se han reportado valores de CI_{50} entre 19.1 y 198.51 µM contra A549, de 0.70 y 3.76 µM contra MCF-7, de 5, 7.69, 4.46, y 8.81 µM contra HeLa, todos los valores para los compuestos con mejor actividad (Sović, 2014; Tan, 2020; Kakakhan, 2023). Nuestros trabajos previos sobre la actividad antiproliferativa de isoindolinas derivadas de Gly, Leu, Phegly, y Trp, análogos a **1**-**6** y también sus derivados (R^1 = H) contra la línea celular HeLa, se obtuvieron valores de CI_{50} en el rango de 2.56 a 9.71 mM (R^1 = CH_3) y en el rango de 4.56 a 9.48 mM (R^1= H), donde las isoidolinas derivadas de Leu mostraron los valores más bajos de CI_{50} (Trejo, 2013). También, hemos investigado la actividad antiproliferativa de estas isoindolinas incluyendo la derivada de Phe y sus derivados de boro contra U373 y células microgliales sanas, se obtuvieron valores CI_{50} en el rango de 0.40 a 1.06 µM (^1R = CH_3), el derivado de Trp mostró la CI_{50} más baja. Las isoindolinas derivadas de Gly, Leu y Trp (R^1 = H) no mostraron actividad citotóxica, las isoindolinas derivadas de Phegly y Phe mostraron una CI_{50} de 20.24 y 1.02 µM, respectivamente. Todas estas isoindolinas carecieron de actividad sobre las células normales, excepto la derivada de Trp (R^1 = H) (Mancilla, 2019). En este contexto, los valores de CI_{50} en este trabajo sugieren que las isoindolinas muestran selectividad hacia las líneas cancerosas y en general carecen de actividad frente a las células sanas. Los compuestos **4**, **5** derivados del ácido glutámico con los grupos éster y carboxílico, respectivamente, en la cadena lateral, así como **6** (Ser) que contiene un grupo hidroxi en la cadena lateral, mostraron los menores valores de CI_{50} frente a A549, estos valores no sólo están en el rango de los valores reportados para derivados de isoindolinas, sino también son inferiores a los reportados (Tan, 2020; Kakakhan, 2023). Los valores de CI_{50} para **6** y **7** sobre U373 se encuentran dentro del valor para la Phegly (Mancilla, 2019). Aunque, **3** y **7** mostraron ser más potentes que las demás isoindolinas frente a las líneas cancerosas MDA-MB-231 y MCF-7, respectivamente, sus IC_{50} fueron mayores en comparación con los valores de isoindolina análogas (Sović, 2014). Los compuestos **1**, **3**, **4**, **6** y **7** mostraron valores de CI_{50} más altos en comparación con los de isoindolinas análogas reportadas contra HeLa (Sović, 2014; Tan, 2020), no obstante, sus valores están dentro del rango de los valores para isoindolinas derivadas de aminoácidos (Trejo, 2013).

Tabla 1. Valores de [a]CI_{50} en mM de los compuestos **1**-**7** sobre el crecimiento de células cancerosas y sanas *in vitro*.

Comp	Linea celular							
	A549	**U373**	**MDA-MB-231**	**MCF-7**	**HeLa**	**[b]MGC**	**[b]Vero**	**[b]EC**
1	0.550	0.55	1.34	5.58	2.47	>50	>50	31.28
2	0.245	0.29	>50	41.0	14.09	>50	14.3	15.55
3	0.549	0.44	0.66	1.30	0.39	1.87	23.4	>50
4	0.148	0.705	4.77	1.81	3.01	>50	>50	>50
5	0.054	0.198	>50	>50	>50	>50	0.037	0.78
6	$1.08x10^{-3}$	0.038	1.62	2.59	0.40	>50	5.91	12.16
7	3.9	0.0075	0.83	0.77	0.042	>50	9.11	2.79

[a]Concentración necesaria del compuesto para inhibir el 50 % de la proliferación celular (concentración inhibitoria del 50 %).
[b] Células sanas.

CONCLUSIONES

Las isoindolinas **1**-**7** se caracterizaron por RMN, IR y Masas de alta resolución. La evaluación de la actividad citotóxica sobre líneas celulares cancerosas y sanas mostró que todas las isoindolinas estudiadas poseen una actividad antiproliferativa significativa contra las líneas celulares cancerosas, siendo **6** y **7** más potentes sobre las líneas celulares A549 y U373 con valores de CI_{50} de 1.8 x 10^{-3} y 7.5 x 10^{-3} mM, respectivamente. Además, mostraron efectos tóxicos menores sobre las células sanas, lo que sugiere una baja probabilidad de efectos adversos, convirtiéndolos en candidatos prometedores para futuras investigaciones *in vivo* en un futuro próximo como posibles agentes anticancerígenos selectivos. Los resultados de este estudio contribuyen a ampliar los conocimientos sobre las isoindolinas y sus propiedades biológicas, abriendo el camino para futuras investigaciones encaminadas a dilucidar sus mecanismos de acción y optimizar su potencial terapéutico en el tratamiento del cáncer.

REFERENCIAS

1. Speck, K., Magauer, T. (2013). The chemistry of isoindole natural products. *Beilstein J. Org. Chem.*, *9*, 2048-2078. https://doi.org/10.3762/bjoc.9.243.
2. Pellacani, C. Eleftheriou, G. (2020). Neurotoxicity of antineoplastic drugs: Mechanisms, susceptibility, and neuroprotective strategies. *Adv Med Sci. 65*(2), 265-285. doi: 10.1016/j.advms.2020.04.001.
3. Sović, I., Karminski-Zamola G. (2014). Derivati izoindolina, sinteza i biološka aktivnost. I. Prirodni i sintetski derivati isoindolina. *Kem. Ind. 63*, 173-182. https://doi.org/10.15255/KUI.2013.004.
4. Kukkola, P. J., Bilci, N. A., Ikeler, T. J. (1996). A novel regio- and stereoselective synthesis of Isoindolinas. *Tetrahedron Lett. 37*, 5065-5068. https://doi.org/10.1016/0040-4039(96)01018-0.
5. Linden, M., Hadler, D., Hofmann, S. (1997). Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and tolerability of a new isoindoline derivative (DN-2327) in generalized anxiety. *Hum. Psychopharm. 12*, 445-452. https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1077(199709/10)12:5<445::AID-HUP887>3.0.CO;2-2.
6. Belliotti, T. R., Brink, W. A., Kesten, S. R., Rubin, J. R., Wustrow, D. J., Zoski, K. T., Whetzel, S. Z., Corbin, A. E., Pugsley, T. A., Heffner, T. G., Wise, L. D. (1998). Isoindolinone enantiomers having affinity for the dopamine D4 receptor. *Bioorg. Med. Chem. Lett. 8*, 1499-1502. https://doi.org/10.1016/S0960-894X(98)00252-2.
7. Ghabbour, H. A., Kadi, A. A., ElTahir, K. E. H., Angawi, R. F., El-Subbagh, H. I. (2015). Synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of thiazole-based pyrrolidinones and isoindolinediones as anticonvulsant agents. *Med. Chem. Res. 24*, 3194-3211. https://doi.org/10.1007/s00044-015-1371-3.
8. Imán, M., Shafaroodi, H., Davood, A., Abedini, M., Pishva, P., Taherkhani, M., Dehpour, A. R., Shafiee, A. (2016). Design and synthesis of 2-(arylmethylideneamino) isoindolines as new potential analgesic and anti-inflammatory agents: A molecular hybridization approach. *Curr. Pharm. Des.*, *22*, 5760-5766. DOI: 10.2174/1381612822666160701072127.
9. Sović, S. Pavelić, K., Markova-Car, E., Ilić, N., Nhili, R., Depauw, S., David-Cordonnier, M. H., Karminski Zamola, G. (2014). Novel phenyl and pyridyl substituted derivatives of isoindolines: Synthesis, antitumor activity and DNA binding features. *Eur. J. Med. Chem. 87*, 372-385. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.09.079.
10. Shultz, M., Fan, J., Chen, C., Cho, Y. S., Davis, N., Bickford, S., Buteau, K., Cao, X., Holmqvist, M., Hsu, M., Jiang, L., Liu, G., Lu, Q., Patel, C., Suresh, J. R., Selvaraj, M., Urban, L., Wang, P., Yan-Neale Y., Whitehead, L., Zhang, H., Zhou, L., Atadja, P. (2011). The design, synthesis and structure–activity relationships of novel isoindoline-based histone deacetylase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.21*, 4909-4912. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.06.015.
11. Trejo Muñoz, C. R., Mancilla Percino, T., Mera Jiménez, E., Correa-Basurto, J., Trujillo Ferrara, J. G. (2013). Partition coefficient determination of a series of isoindolines-2-substituted and its correlation with their antiproliferative activity on HeLa cells. *Med. Chem. Res. 22*, 4039-4045. https://doi.org/10.1007/s00044-012-0399-x.
12. Jiaang, W. T., Chen, Y. S., Hsu, T., Wu, S. H., Chien, C. H., Chang, C. N., Chang, S. P., Lee, S. J., Chen, X. (2005). Novel isoindoline compounds for potent and selective inhibition of prolyl dipeptidase DPP8. *Bioorg. Med. Chem. Lett. 3*, 687-691. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.11.023.
13. Mancilla-Percino, T., Trejo-Muñoz, C. R., Díaz-Gandarilla, J. A., Talamás-Rohana, P., Guzmán Ramírez, J. E., Cervantes J., Figueroa Ortíz, A. (2016). Isoindoline derivatives of α-amino acids as Cyclooxygenase 1 and 2 inhibitors. *Arch. Pharm. Chem. Life. Sci. 349,* 175-185. https://doi.org/10.1002/ardp.201500372.
14. Curtin, M. L., Frey, R. R., Heyman, H. R., Sarris, K. A., Steinman, D. H., Holmes, J. H., Bousquet, P. F., Cunha, G. A., Moskey, M. D., Ahmed, A. A., Pease, L. J., Glaser, K. B., Stewart, K. D., Davidsen, S. K., Michaelides, M. R. (2004). Isoindolinone ureas: a novel class

of KDR kinase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.14*, 4505-4509. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.06.041.

15. Diana, P., Martorana, A., Barraja, P., Montalbano, A., Dattolo, G., Cirrincione, G., Dall'Acqua, F., Salvador, A., Vedaldi, A., Basso, G., Viola, G. (2008). Isoindolo[2,1-*a*]quinoxaline derivatives, novel potent antitumor agents with dual inhibition of tubulin polymerization and topoisomerase I. *J. Med. Chem. 51*, 2387-2399. https://doi.org/10.1021/jm070834t.
16. Mancilla-Percino, T., Correa-Basurto, J., Trujillo-Ferrara, J., Ramos-Morales, F. R., Acosta Hernández, M. E., Cruz-Sánchez, J. S., Saavedra-Vélez M. (2010). Molecular modeling study of isoindolines as L-type Ca^{2+} channel blockers by docking calculations. *J. Mol. Model. 16*, 1377-1382. https://doi.org/10.1007/s00894-010-0643-6.
17. Trejo Muñoz, C. R., Mera Jiménez, E., Pinto-Almazán, R., Díaz Gandarilla, J. A., Correa-Basurto, J., Trujillo-Ferrara, J. G., Guerra-Araiza, C., Talamás Rohana, P., Mancilla Percino, T. (2014). Effect of two series of isoindolines over HDAC8 activity and expression. *Med. Chem. Res.* 23, 3227-3234. doi:10.1007/s00044-013-0903-y.
18. Mancilla, T., Carrillo, L., Zamudio-Rivera, L. S., Beltrán, H. I., Farfán, N. (2001) Synthesis and characterization of new 2-substituted isoindoline derivatives of α-amino acids. *Org Prep Proced Int. 33*, 341-349. doi: https://doi.org/10.1080/00304940109356598.
19. De Kimpe, N., Boeykens, M., Abbaspour Tehrani, K. (1994). Straightforward synthesis of 1-amino-2,2-dialkylcyclopropanecarboxylic acids via selective saponification of 2,2-dialkylcyclopropane-1,1-dicarboxylic esters and Curtius rearrangement. *J. Org. Chem. 59*, 8215-8219. doi: https://doi.org/10.1021/jo00105a045.
20. Zaragoza, F. (1995). Cyclisation/rearrangement of L-serine-derived diazoesters: Synthesis of enantiomerically pure 1,3,4,6,11,11a-Hexahydro[1,4]oxazino[4,3-b]isoquinolines. *Synlett. 3*, 237-238. doi: https://doi.org/10.1055/s-1995-4922.
21. Plumb, J. A. (2004). Cell Sensitivity Assays: *The MTT Assay*. In: Langdon S.P. (eds) *Cancer Cell Culture*. Methods in Molecular Medicine™. *Humana Press 88*, 165-169. doi: https://doi.org/10.1385/1-59259-406-9:165.
22. Borenfreund, E., Puerner, J. A. (1985). Toxicity determined in vitro by morphological alterations and neutral red absorption. *Toxicol. Lett. 24*, 119-124. doi: https://doi.org/10.1016/0378-4274(85)90046-3.
23. Mustala, O. (1970). Kemoterapia-aieiden sivuvaikutukset [Side-effects of chemotherapeutic agents]. *Duodecim. 86*(4),192-202. Finnish. PMID: 5419251.
24. Tan, A., Yaglioglu, A. S., Kishali, N. H., Sahin, E., Kara, Y. (2020). Evaluation of Cytotoxic Potentials of Some Isoindole-1, 3-Dione Derivatives on HeLa, C6 and A549 Cancer Cell Lines. *Med. Chem.16*, 69-77. doi: 10.2174/1573406415666181206115638.
25. Kakakhan, C., Türkeş, C., Güleç, Ö., Demir, Y., Arslan, M., Özkemahlı, G., Beydemir, Ş. (2023). Exploration of 1,2,3-triazole linked benzenesulfonamide derivatives as isoform selective inhibitors of human carbonic anhydrase. *Bioorg. Med. Chem. 77*, Article117111. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2022.117111.
26. Mancilla Percino, T., Guzmán Ramírez, J. E., Mera Jiménez, E., Trejo Muñoz, C. R. (2019). Synthesis, characterization of novel isoindolinyl- and bis-isoindolinylphenylboronic anhydrides. Antiproliferative activity on glioblastoma cells and microglial cells assays of boron and isoindolines compounds. *J. Organomet. Chem. 891*, 35-43. https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2019.04.011.

CISQM-QMED-PO03

Estudio de los efectos inhibitorios y apoptóticos de 2,6-dicetopiperazinas derivadas de α-aminoácidos sobre la línea celular de cáncer de mama MDA-MB-231

Flor Paulina Garrido González[1], Martha Edith Macías Pérez[2], Octavio Rodríguez Cortés[2], Elvia Mera Jiménez[2], **Teresa Mancilla Percino**[1,*]
[1]Departamento de Química, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional.
[2]Sección de Estudios de Posgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional
tmancill@cinvestav.mx

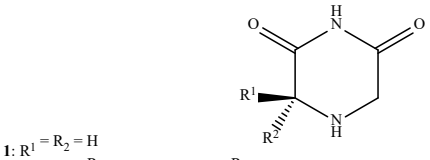
RESUMEN

Las dicetopiperazinas (DCPs) se han investigado por su síntesis y propiedades biológicas como anti-cancerígenas. Las 2,5-DCPs han sido más estudiadas en comparación de las 2,6-DCPs. En este trabajo se presentan los efectos inhibidores y apoptóticos de varios enantiómeros de 2,6-DCPs derivadas de α-aminoácidos en células de cáncer de mama MDA-MB-231. Los valores IC_{50} para los compuestos **1** y (*S*) enantiómeros oscilaron entre 4.6 μM y 4.944 mM, donde **1** y (*S*)-**2a** mostraron los valores de IC_{50} más bajos. Los enantiómeros (*R*) tuvieron valores IC_{50} entre 0.021 y 3.639 mM, donde (*R*)-**2b** mostró el valor más bajo. Las 2,6-DCPs indujeron apoptosis en mayor medida a 48 horas que a 24 horas, entre el 54.1% y el 76.2%. Sin embargo, (*S*)-**12a** mostró una ligera disminución en la apoptosis a 48 horas. Las 2,6-DCPs evaluadas mostraron potencial como agentes cancerígenos contra la linea celular MDA-MB-231. Compuestos **1**, (*S*)-**2a**, -**4a** y -**5a** son prometedores para futuros estudios preclínicos *in vivo*.

INTRODUCCIÓN

Las piperazinedionas, los péptidos cíclicos más pequeños (Fischer, 2003), poseen una estructura caracterizada por un anillo de piperazina y dos grupos carbonilo, que da lugar a tres isómeros conocidos como 2,3-, 2,5- y 2,6-Dicetopiperazinas (DCPs). Estos heterocíclicos han sido de gran interés debido a su presencia en numerosos productos naturales (Borthwick, 2012; Huang, 2014) y a sus diversas propiedades biológicas como antihiperglucémicos (Martins, 2007), antibacterianos (Martins, 2007; Wolf-Rainer, 2005; Buroni, 2018), anticancerígenos (Martins, 2007; Shvedaite, 1999; Kim, 2015), neuroprotectores (Cornacchia, 2009), antagonistas de la oxitocina (Yang, 2019) e inhibidores del virus de la gripe (Wu, 2017), afinidad de unión a canales de calcio (Kilian, 2005), anticonvulsivantes (Wei, 2015; Dawidowski, 2011), citotóxicas (Liao, 2016), y tripanocidas (Jones, 2013; Fytas, 2019) entre otras. En particular, la estructura bis(2,6-DCP) está presente en una serie de compuestos, como ICRF-154 y sus derivados ICRF-159, ICRF-187, ICRF-193 y MST-16, que han mostrado ser inhibidores de la enzima topoisomerasa II, la cual es esencial en la replicación y transcripción del ADN (Nitiss, 2009; Tanabe, 1991). Según el informe mundial sobre el cáncer (GLOBOCAN 2020), el cáncer de mama (CM) es el más común, representando el 11,7% de todos los cánceres, y alrededor de 685,000 mujeres morirían en 2020 debido a esta enfermedad (Globocan, 2020). El cáncer de mama triple negativo (TNBC por sus siglas en inglés) se caracteriza por la ausencia de receptores de estrógeno (ER), progesterona (PR) y Her2/neu, y se encuentra entre los canceres más agresivos que aún no cuentan con terapias eficaces (Dent, 2007). Además, se ha informado que las isoformas de Histonas DesAcetilasas (HDAC) están implicadas en la invasión y/o migración de células de cáncer. Por ejemplo, se ha determinado que existe un aumento de la expresión de HDAC8 en la línea celular MDA-MB-231, mientras que en la MCF-7 se sobre expresan las HDAC4 y 6 (Park, 2011). Por otro lado, la muerte celular es un evento importante en el mantenimiento de la homeostasis del organismo, entre los tipos de muerte celular más estudiados se encuentra la apoptosis por su importancia para el funcionamiento del organismo. Otros tipos de muerte celular como la necrosis, la piroptosis o la NETosis pueden ocurrir en respuesta a la producción de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs por sus siglas en inglés) o

patrones moleculares asociados (DAMPs por sus siglas en inglés) (Carranza-Aguilar, 2020), siendo la apoptosis y la necrosis celular los tipos de muerte celular hasta ahora descritos en diversos estudios con iHDACs (Galluzzi, 2018; Avi, 2014). En este contexto, debido a nuestro interés en la síntesis y evaluación biológica de las 2,6-DCPs (Mancilla, 2002; Correa, 2012), recientemente hemos publicado la síntesis, caracterización, evaluación biológica teórica y experimental de varias 2,6-DCPs enantioméricas como inhibidoras de HDAC8, cuyos compuestos resultaron prometedores para futuros estudios biológicos (Garrido González, 2020). Así, en continuación con nuestras investigaciones, en este trabajo se presenta la actividad antiproliferativa de las 2,6-DCPs previamente sintetizados (Garrido González, 2020), **1**, (*S*)-(**2**-**14**) y (*R*)-(**2**-**4**, **6**-**8** y **11**-**14**) sobre la línea de cáncer de mama MDA-MB-231 y la determinación de la muerte celular por citometría de flujo de **1**, **2a**-**6a** y **9a**-**14a**, Fig. 1.



1: $R^1 = R_2 = H$

R_1	R_2
(*S*)-**2a**: CH_3	H
(*R*)-**2b**: H	CH_3
(*S*)-**3a**: $(CH_3)_2CH$	H
(*R*)-**3b**: H	$(CH_3)_2CH$
(*S*)-**4a**: $(CH_3)_2CHCH_2$	H
(*R*)-**4b**: H	$(CH_3)_2CHCH_2$
(*S*)-**5a**: $CH_3CH_2(CH_3)CH$ enlazado a N 4	H
(*S*)-**6a**: $(CH_2)_3$ enlazado a N 4	H
(*R*)-**6b**: H	$(CH_2)_3$ enlazado a N 4
(*S*)-**7a**: $C_6H_5CH_2$	H
(*R*)-**7b**: H	$C_6H_5CH_2$

R_1	R_2
(*S*)-**8a**: *p*-Bn-O-$C_6H_4CH_2$	H
(*R*)-**8b**: H	*p*-Bn-O-$C_6H_4CH_2$
(*S*)-**9a**: *p*-HO-$C_6H_4CH_2$	H
(*S*)-**10a**: *p*-NH_2COCH_2O-$C_6H_4CH_2$	H
(*S*)-**11a**: $HOCH_2$	H
(*R*)-**11b**: H	$HOCH_2$
(*S*)-**12a**: $CH_3(OH)CH$	H
(*R*)-**12b**: H	$CH_3(OH)CH$
(*S*)-**13a**: $CH_3SCH_2CH_2$	H
(*R*)-**13b**: H	$CH_3SCH_2CH_2$
(*S*)-**14a**: (1*H*-indol)-3-CH_2	H
(*R*)-**14b**: H	(1*H*-indol)-3-CH_2

Fig. 1. 2,6-Dicetopiperazinas derivadas de α-aminoácidos evaluadas en la línea celular MDA-MB-231 y determinación de la muerte celular por Citometría de Flujo.

MATERIALES Y MÉTODOS

La evaluación antiproliferativa para los compuestos **1**, los estereoisómeros (*S*)-**2**-**14** y (*R*) **2**-**4**, **6**-**8**, **11**-**14** se llevó a cabo mediante el ensayo MTT utilizando células MDA-MB-231. Las células se sembraron en microplacas Corning® de 96 pocillos a 1.0 x 10^4 células/pocillo en 100 µL de DMEM-F12 suplementado con 10% de SBF + 1% de Penicilina/estreptomicina. Tras la confluencia, las células se trataron durante 24 o 48 h con los compuestos a concentraciones de 2.1x10^{-5} a 12,0 mM disueltos en DMSO al 1%; como control positivo se usó TSA 50 µM. Para el ensayo MTT, se añadieron 20 µL de reactivo MTT 5 mg/mL en PBS 1X a cada pocillo. Las células viables con mitocondrias activas redujeron el MTT a un precipitado insoluble de formazán púrpura que se solubilizó con la adición posterior de 50 µL de DMSO. El colorante formazán se midió espectrofotométricamente utilizando un lector ELISA a 595 nm. Los ensayos se realizaron por triplicado y se calcularon los porcentajes de proliferación celular en relación con las células control de crecimiento y los valores de concentración inhibitoria 50 (IC_{50}) mediante un análisis de regresión de la relación concentración/actividad antiproliferativa y se analizaron con el paquete estadístico Prism (Graph-Pad Software, San Diego, CA, EE. UU.). Los ensayos de inducción apoptótica de las 2,6-DCPs en células MDA-MB-231 se realizaron con el kit comercial de Annexin V marcada con el fluorocromo isotiocianato de fluoresceína (FITC) en combinación con Yoduro de propidio (PI). Las células MDA-MB-231 se cultivaron hasta alcanzar el 90% de confluencia. Posteriormente, se removió el medio y se adicionaron 100 µL de las 2,6-DCPs **1**, **2a**-**6a** y **9a**-**14a** a su IC_{50} en RMPI sin SBF. Las células se incubaron por 24 o 48 h a 37°C en una atmósfera con CO_2 al 5%. Se extrajeron las células con tripsina y se resuspendieron en 500 µL de buffer de unión de anexina V. Posteriormente, se colocaron 100 µL de la suspensión en un tubo de cultivo de 5 mL y se adicionó una mezcla de 2,5 µL de Annexin V-FITC y 1 µL de 7-ADD a cada suspensión celular, incubándose a 4 °C durante 10 min en la oscuridad. Posterior al tiempo de incubación, se realizó la cuantificación de las células MDA-MB-231 mediante citometría de flujo (Ex= 488 nm) con un detector de señal FITC y 7AAD (FL1)

y (FL3) en un equipo FACSaria (Becton Dickinson). Se calcularon los porcentajes de inducción apoptótica y se realizaron análisis de regresión lineal con el paquete estadístico Prism (Graph-Pad Software, San Diego, CA, EE. UU.).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este trabajo se presenta el estudio del efecto de varias 2,6-DCPs derivadas de α-aminoácidos sobre la línea de cáncer de mama MDA-MB-231 y la determinación de la muerte celular apoptótica mediante citometría de flujo. Las estructuras químicas de las 2,6-DCPs evaluadas son derivadas de Gly (**1**), los estereoisómeros derivados de Ala (**2a**, **2b**), Val (**3a**, **3b**), Leu (**4a**, **4b**), Ile (**5a**), Pro (**6a**, **6b**), Phe (**7a**, **7b**), Tyr (**8a**, **8b**, donde el grupo OH está protegido con un grupo Bn), Tyr (**9a**), y Tyr (**10a**, donde el grupo OH está protegido con un grupo acetamida), Ser (**11a**, **11b**), Thr (**12a**, **12b**), Met (**13a**, **13b**), y Trp (**14a**, **14b**), Fig. 1.
La actividad antiproliferativa de las 2,6-DCPs **1**, los estereoisómeros (*S*)-**2a**-**14a**, y (*R*) **2b**-**4b**, **6b**-**8b** y **11b**-**14b** se evaluó mediante el ensayo MTT sobre la línea celular MDA-MB-231 utilizando tricostatina A (TSA) como control positivo a 50 µM. Los valores de IC_{50} obtenidos se indican en la Tabla 1, en general, los valores para los compuestos **1** y los enantiómeros (**S**) estuvieron entre 4.6 µM y 4.944 (mM), donde **1** y (*S*)-**2a**, -**4a** y **-5a** que tienen un grupo alquilo en el centro quiral mostraron los valores IC_{50} más bajos de todos los compuestos evaluados.

Tabla 1. Valores de la actividad inhibitoria IC_{50} de **1** y **2** a **14** en células de cáncer MDA-MB-231.

Compuesto	IC_{50}	Compuesto	IC_{50}
1	4.6 ± 0.019 µM		
(S)-**2a**	4.6 ± 0.169 µM	(R)-**2b**	0.021 ± 0.677 mM
(S)-**3a**	0.017 ± 0.230 mM	(R)-**3b**	0.822 ± 1.353 mM
(S)-**4a**	5.5 ± 0.235 µM	(R)-**4b**	0.265 ± 1.256 mM
(S)-**5a**	6.8 ± 0.028 µM		
(S)-**6a**	1.021 ± 0.167 mM	(R)-**6b**	0.584 ± 1.007 mM
(S)-**7a**	0.155 ± 0.322 mM	(R)-**7b**	2.146 ± 0.202 mM
(S)-**8a**	4.944 ± 0.733 mM	(R)-**8b**	3.639 ± 1.218 mM
(S)-**9a**	1.669 ± 0.011 mM		
(S)-**10a**	0.469 ± 0.860 mM		
(S)-**11a**	0.049 ± 0.026 mM	(R)-**11b**	0.801 ± 0.208 mM
(S)-**12a**	2.103 ± 0.249 mM	(R)-**12b**	1.716 ± 0.085 mM
(S)-**13a**	0.978 ± 0.096 mM	(R)-**13b**	1.310±0.284 mM
(S)-**14a**	0.012 ± 0.452 mM	(R)-**14b**	0.357 ± 0.190 mM

[a]Los resultados son la media ± desviación estándar de tres determinaciones. El efecto citotóxico de cada tratamiento se expresa como % de viabilidad celular en relación con las células control no tratadas y se define como [(células tratadas con A595 nm) / células no tratadas con A595 nm)] x 100 (Mosmann, 1983; Plumb, 1999).

Los valores de IC_{50} para los enantiómeros (*R*) estuvieron en el rango 0.021 y 3.639 mM, donde (R)-**2b** exhibió el valor más bajo. Los valores de IC_{50} de **2a**, **3a**, **4a**, **7a**, **11a** y **13a** mostraron ser más potentes que sus correspondientes estereoisómeros (*R*), mientras que los estereoisómeros (*R*)-**6b**, **-8b** y **-12b** mostraron ser más potentes que sus correspondientes enantiómeros (*S*). Además, se observó que los compuestos mostraron diferentes rangos de valores de IC_{50} independientemente de su estereoquímica y tipo de sustituyente en el centro quiral, así, para **2b**, **3a**, **11a** y **14a** estuvieron en el rango de 0.012 y 0.049 mM; en el intervalo de 0.155 y 0.978 mM para **3b**, **4b**, **7a**, **10a**, **11b**, **13a** y **14b**; entre 1.021-1.716 mM para **6a**, **9a**, **12b** y **13b**; para **7b**, **12a** los valores fueron entre 2.146 y 2.103 mM, respectivamente, y para **8a** y **8b** de 4.944 y 3.639 mM, respectivamente. Estos resultados sugieren que no sólo la estereoquímica y el tipo de sustituyente en el centro quiral influyen en el efecto inhibidor sobre las células MDA-MB-231, sino que también podría deberse a la conformación adoptadas por los compuestos e inducir muerte celular por apoptosis.

La inducción apoptótica de los 2,6-DCPs **1**, (S)-estereoisómeros **2a** a **6a**, **9a** a **14a** sobre la línea celular MDA-MB-231 se llevó a cabo mediante citometría de flujo. La Fig. 2 muestra el porcentaje de inducción apoptótica total de la célula MDA-MB-231 expuesta con los compuestos a 24 y 48 h.

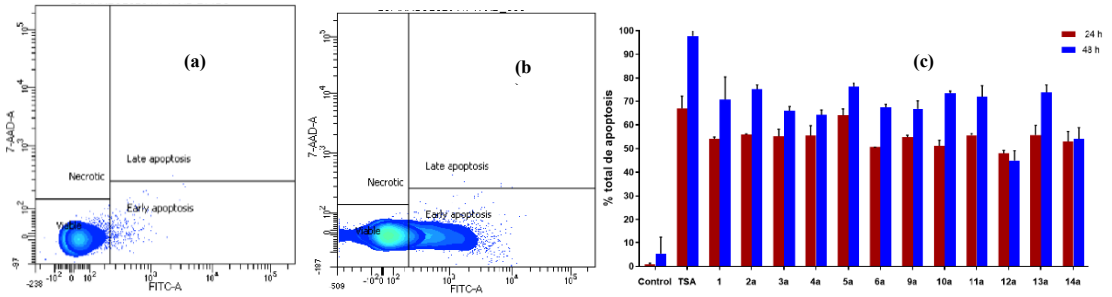


Fig. 2. Efecto de las 2,6-DCPs en la inducción de apoptosis de la línea celular MDA-MB-231. Gráficos representativos del análisis por citometría de flujo de las muestras tratadas con: **(a)** DMSO al 1 % (control negativo); **(b)** TSA 50 µM (control positivo); **(c)** Resultados de los diferentes tratamientos con IC_{50} de las 2,6-DCPs **1**, **2a**-**6a** y **9a**-**14a** a 24 y 48 h.

CONCLUSIONES

La actividad antiproliferativa de las 2,6-DCPs, **1** y los estereoisómeros (*S*)-**2**-**14**, y (R) **2**-**4**, **6**-**8**, **11**-**14** fue evaluada sobre la línea celular MDA-MB-231, los resultados sugieren que el efecto no solo depende de la estereoquímica y/o tipo de sustituyente en el centro quiral, sino posiblemente de las conformaciones adoptadas por los compuestos. Además, la inducción apoptótica de las 2,6-DKPs sobre la MDA-MB-231 mostró más apoptosis a las 48 h que a las 24 h en un rango de 54.1 a 76.2 %, excepto **12a** que exhibió una disminución del 3 % en comparación con el ensayo de 24 h. Todas las 2,6-DCPs principalmente **1**, **2a**, **4a** y **5a** son consideradas como compuestos potenciales para estudios posteriores *in vivo* como posibles agentes anticancerígenos.

REFERENCIAS

1. Fischer, P. M. (2003). Diketopiperazines in peptide and combinatorial chemistry. *J. Pept. Sci. 9*, 9-35. doi:10.1002/psc.446.
2. Borthwick, A. D. (2012). 2,5-Diketopiperazines: synthesis, reactions, medicinal chemistry, and bioactive natural products. *Chem. Rev. 112*, 3641-3716. doi:10.1021/cr200398y
3. Huang, R. M., Yi, X. X., Zhou, Y., Su, X., Peng, Y., Gao, C. H. (2014). An update on 2,5-diketopiperazines from Marine Organisms. *Mar. Drugs 12*, 6213-6235. doi:10.3390/md12126213.
4. Martins, M. B., Carvalho, I. (2007). Diketopiperazines: biological activity and synthesis. *Tetrahedron 63*, 9923-9932. doi:10.1016/j.tet.2007.04.105.
5. Wolf-Rainer, A. (2005). Controlling pathogenic gram-negative bacteria by interfering with their biofilm formation. *Drug Des. Rev. 2*, 13-33. doi:10.2174/1567269053390257.
6. Buroni, S., Scoffone, V. C., Fumagalli, M., Makarov, V., Cagnone, M., Trespidi, G., De Rossi, E., Forneris, F., Riccardi, G., Chiarelli, L. R. (2018). Investigating the mechanism of action of diketopiperazines inhibitors of the burkholderia cenocepacia quorum sensing synthase CepI: A site-directed mutagenesis study. *Front Pharmacol. 9*, 1-9. doi:10.3389/fphar.2018.00836.
7. Shvedaite, I. P., Shimkyavichene, V. I. (1999). Synthesis and antitumor activity of 2,6-piperazinediones derivatives. *Pharm. Chem. J. 33*, 359-360. doi:10.1007/BF02508706.
8. Kim, J., Movassaghi, M. (2015). Biogenetically-inspired total synthesis of epidithiodiketopiperazines and related alkaloids. *Acc. Chem. Res. 48*, 1159-1171. doi:10.1021/ar500454v.
9. Cornacchia, C., Cacciatore, I., Baldassarre, L., Mollica. A., Feliciani, F., Pinnen, F. (2012). 2,5-Diketopiperazines as neuroprotective agents. *Mini-Rev. Med. Chem. 12*, 2-12. doi:10.2174/138955712798868959.

10. Yang, M., Luo, J., Zeng, Z., Yang, L, Xu, L., Li, Y. (2019). In silico profiling the interaction mechanism of 2,5-diketopiperazine derivatives as oxytocin antagonists. *J. Mol. Graph. Model 89*, 178-191. doi:10.1016/j.jmgm.2019.03.003.
11. Wu, X., Wu, X., Qizheng, S., Zhang, C., Yang, S., Lin, L., Zhiyun, J. (2017). Progress of small molecular inhibitors in the development of anti-influenza virus agents. *Theranostics 7*, 826-845. doi:10.7150/thno.17071.
12. Kilian, G., Jamie, H., Braun, S. C., Dyason, K., Milne, P. J. (2005). Biological activity of selected tyrosine-containing 2,5-diketopiperazines. *Pharmazie 60*, 305–309.
13. Wei, C. X., Bian, M., Gong, G. H. (2015). Current research on antiepileptic compounds. *Molecules 20*, 20741-20776. doi:10.3390/molecules201119714.
14. Dawidowski, M., Herold, F., Chodkowski, A., Kleps, J., Szulczyk, P., Wilczek, M. (2011). Synthesis and anticonvulsant activity of novel 2,6-diketopiperazine derivatives. Part 1: perhydropyrrole[1,2-a]pyrazines. *Eur. J. Med. Chem. 46*, 4859-4869. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.07.027.
15. Liao, S. R., Qin, X. C., Wang, Z., Li, D., Xu, L., Li, J. S., Tu, Z. C., Liu, Y. (2016). Design, synthesis and cytotoxic activities of novel 2,5-diketopiperazine derivatives. *Eur. J. Med. Chem. 121*, 500–509. doi:10.1016/j.ejmech.2016.06.002.
16. Jones, A. J., Grkovic, T., Sykes, M. L., Avery, V. M. (2013). Trypanocidal activity of marine natural products. *Mar Drugs 11*, 4058-4082. doi:10.3390/md11104058.
17. Fytas, G., Zoidis, G., Taylor, M. C., Kelly, J. M., Tsatsaroni, A., Tsotinis, A. (2019). Novel 2,6-diketopiperazine-derived acetohydroxamic acids as promising anti-Trypanosoma brucei agents. *Future Med. Chem. 11,* 1259-1266. doi:10.4155/fmc-2018-0599.
18. Nitiss, J. L. (2009). Targeting DNA topoisomerase II in cancer chemotherapy. *Nat. Rev. Cancer. 9,* 338-350. doi:10.1038/nrc2607.
19. Tanabe, K., Ikegami, Y., Ishida, R., Andoh, T. (1991). Inhibition of topoisomerase II by antitumor agents bis(2,6-dioxopiperazine) derivatives. *Cancer Res. 51,* 4903-4908.
20. Data source: Globocan 2020 Graph production: Global Cancer Observatory (http://gco.iarc.fr)
21. Dent. R., Trudeau, M., Pritchard, K. I., Hanna, W. M., Kahn, H. K., Sawka, C. A., Lickley, L.A., Rawlinson, E., Sun, P., Narod, S. A. (2007). Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin. Cancer. Res. 13*, 4429-4434. doi: http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-3045.
22. Park, S. Y., Jun, J. A., Jeong, K. J., Heo, H. J., Sohn, J. S., Lee, H. Y., Park, C. G., Kang, J. (2011). Histone deacetylases 1, 6 and 8 are critical for invasion in breast cancer. *Oncol. Rep. 25*, 1677-1681. doi: https://doi.org/10.3892/or.2011.1236.
23. Carranza-Aguilar, C. J., Ruiz-Quiñonez, A. K., González-Espinosa, C., Cruz-Martín del Campo, S. L. (2020). Tipos de muerte celular y sus implicaciones clínicas. *El Residente*. *15*, 97-112. doi: https://dx.doi.org/10.35366/95960.
24. Galluzzi, L., Vitale, I., Aaronson, S. A., Abrams, J. M., Adam, D., Agostinis, P. et al. (2018). Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death and differ*. *25*, 486-541. doi: 10.1038/s41418-017-0012-4
25. Avi, A., Salvesen, G. (2014). Regulated cell death: signaling and mechanisms. *Ann. Re. Cell. Dev. Biol. 30*, 337-356. doi: 10.1146/annurev-cellbio-100913-013226.
26. Mancilla, T., Carrillo, L., Zamudio, L.S., Beltrán, H. I., Farfán, N. (2002). Synthesis and characterization of piperazine-2,6-diones. *Org. Prep. Proced. Int.* 34, 87-94. doi:10.1080/00304940209355746.
27. Correa, J., Ramos, F. R., Matus, M.H., Rosales, M. C., Mancilla, T., Trujillo, J., Ilizaliturri, I. (2012). Docking and DFT studies to explore the Topoisomerase II ATP pocket employing 3-substituted 2,6-piperazindiones for drug design. *J. Mol. Simul. 38*, 1072–1084. doi:10.1080/08927022.2012.690877.
28. Garrido González, F. P., Mancilla Percino, T. (2020). Synthesis, docking study and inhibitory activity of 2,6-diketopiperazines derived from α-amino acids on HDAC8. *Bioorg. Chem. 102*, 104080. https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.104080.

29. Mosmann, T. (1983). Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. *J. Immunol. Methods. 65*, 55-63. doi: https://doi.org/10.1016/0022-1759(83)90303-4.
30. Plumb, J. A. (1999). Methods in Molecular Medicine. Humana Press, New Jersey. doi: https://doi.org/10.1385/1-59259-687-8:25.

CISQM-QMED-PO04

Diseño de una biblioteca química virtual para la identificación de compuestos multi-objetivo con actividad antidiabética

Fernanda I. Saldívar González, Gabriel Navarrete-Vázquez, José Luis Medina Franco
Grupo DIFACQUIM, Facultad de Química, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional Autónoma de México. Avenida Universidad 3000, Ciudad de México 04510, México
fer.saldivarg@gmail.com

RESUMEN

El diseño de bibliotecas virtuales de moléculas pequeñas es una estrategia valiosa para identificar compuestos bioactivos con propiedades mejoradas en términos de propiedades fisicoquímicas, complejidad y diversidad estructural. En este contexto, el diseño asistido por computadora de bibliotecas enfocadas contra dianas antidiabéticas puede proporcionar alternativas novedosas para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II (DMT2). En este trabajo, integramos la información generada hasta la fecha sobre compuestos con actividad antidiabética, los avances en métodos computacionales y el conocimiento de las transformaciones químicas disponibles en la literatura para diseñar bibliotecas de compuestos multi-objetivo enfocadas en DMT2. Evaluamos la novedad y la diversidad de la biblioteca recién generada comparándola con compuestos antidiabéticos presentes en fármacos aprobados para uso clínico, productos naturales y compuestos multi-objetivo probados en modelos antidiabéticos *in vivo*. Las bibliotecas diseñadas son un valioso punto de partida para estudios de cribado virtual, la síntesis química y la evaluación biológica. Además, el compendio de 280 reglas de transformación identificadas en un contexto de química farmacéutica está disponible en la notación lineal SMIRKS para su uso en otros enfoques de enumeración de bibliotecas químicas o de optimización de compuestos biactivos.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo II (DMT2) es una enfermedad crónica que se produce cuando el organismo no puede usar de manera eficiente la insulina. Esto como consecuencia del exceso de peso corporal, la inactividad física y la susceptibilidad genética, lo que da como resultado hiperglucemia y, con el tiempo, conduce a daños graves en muchos de los sistemas del cuerpo, especialmente los nervios y los vasos sanguíneos (Inzucchi SE et al., 2015). Debido a que la DMT2 es una enfermedad que va aumentando y cada vez afecta a una mayor proporción de la población mundial, se han realizado esfuerzos para identificar blancos moleculares emergentes que puedan ser utilizadas en enfoque multiobjetivo para hacer frente a las problemáticas de las farmacoterapias actuales (Artasensi A et al., 2020). En este contexto, una estrategia para incrementar la probabilidad de encontrar nuevos compuestos bioactivos y generar opciones terapéuticas para dianas moleculares emergentes y difíciles de abordar se presenta mediante la generación computacional de bibliotecas químicas que pueden ser utilizadas en una variedad de métodos de detección virtual. Recientemente, los avances en los métodos computacionales y la incorporación del conocimiento sintético experto han inspirado a varios grupos de investigación a desarrollar bibliotecas químicas *de novo* y bibliotecas "fabricadas bajo demanda" mediante diferentes métodos *in silico* (Walters WP, 2019). Motivados por esta sinergia, y por el crecimiento de información de dominio público, en este trabajo se incorporan conocimientos sintéticos, experimentales y computacionales para enfocar el diseño de nuevos compuestos con estructuras atractivas para su uso en el tratamiento de la DMT2.

EXPOSICIÓN

Ante las problemáticas de seguridad y la limitación en el control de glucosa en sangre de las opciones terapéuticas actuales, este proyecto pretende proponer nuevos compuestos multiobjetivo con actividad antidiabética y contribuir metodológicamente al diseño de compuestos que se enfocan en objetivos emergentes (PTB1B y AR) para el tratamiento de DMT2.

METODOLOGÍA

Búsqueda de compuestos multi-objetivo para DMT2

En este estudio, recopilamos compuestos multi-objetivo que se han utilizado en modelos *in vivo* para DMT2. Estos compuestos fueron convertidos a formato SMILES y se usaron para establecer los parámetros fisicoquímicos que guiaran el diseño de nuevos compuestos (punto 3) y para comparar y evaluar la diversidad de los compuestos generados (punto 4). Dos de estos compuestos fueron seleccionados como referencia para enumerar la nueva biblioteca enfocada en compuestos multi-objetivo debido a que presentan una sólida actividad antihiperglucémica *in vivo* y los estudios de dinámica molecular con PTP1B y AR brindan información relevante sobre la interacción ligando-proteína para los estudios de optimización basados en la estructura (Domínguez-Mendoza et al., 2021).

Creación de reglas de transformación

Las reglas de transformación asociadas con la optimización de *hits* se recuperaron de la literatura científica. Estas reglas de transformación incluyen modificaciones asociadas a parámetros moleculares, fisicoquímicos, farmacológicos, de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME), de seguridad y de toxicidad. Otras reglas están asociadas con la diversidad estructural y los cambios bioisotéricos. La mayoría de las reglas de transformación encontradas en la literatura provienen de la adición, sustitución o eliminación de un grupo funcional. También hay reglas que incluyen la ciclación y la sustitución del anillo por otros anillos o grupos de enlaces de hidrógeno intramoleculares. Las reglas de transformación se codificaron en formato SMIRKS (Daylight, nd) utilizando el programa MarvinSketck/Chemaxon y se consideraron en un estado de protonación de pH = 7.4.

Enumeración de compuestos

La enumeración de compuestos se realizó utilizando como referencia la mejor conformación de puntuación de los compuestos reportados previamente en el grupo del Dr. Navarrete (UAEM) con una estructura cristalográfica de la proteína PTP1B obtenida del Protein Data Bank (PDB ID: 4Y14. Esta conformación mantuvo las interacciones previamente reportadas de estudios de dinámica molecular (Domínguez-Mendoza et al., 2021). Para comparar el efecto sobre el número de compuestos y la diversidad molecular generada, usamos las 175 reacciones que están integradas en el módulo MedChem de Molecular Operating Environment (MOE) versión 2022.02, y luego agregamos las 280 reacciones que construimos como parte de este trabajo. Se utilizaron un total de dos iteraciones y se aplicó el filtro de peso molecular (MW) y área de superficie topológica (TPSA), manteniendo solo compuestos con peso MW menor a 600 y TPSA entre 40 y 140. Estos valores se establecieron con base al valor mínimo y máximo que presentan los compuestos multi-objetivo diseñados para DMT2.

Caracterización quimioinformática de bibliotecas de compuestos antidiabéticos

Los compuestos generados en el punto 3 se compararon en términos estructurales, de propiedades moleculares y diversidad de formas con compuestos antidiabéticos aprobados para uso clínico recuperados de DrugBank (Wishart et al., 2018); compuestos antidiabéticos de plantas medicinales (Madariaga-Mazón et al., 2021), y con los compuestos multi-objetivo descritos en el punto 1. Para representar las propiedades de las moléculas generadas, calculamos algunos descriptores químicos de importancia farmacéutica como peso molecular (MW), coeficiente de partición octanol-agua (logP), número de aceptores de enlaces de hidrógeno (HBA), número de donantes de enlaces de hidrógeno (HBD), área de superficie polar total (TPSA), número de enlaces giratorios (RotB). Además, se compararon la distribución de la estimación cuantitativa de semejanza a fármacos (QED) (Bickerton et al., 2012) y el valor de viabilidad sintética (SAScore) para cada conjunto de compuestos (Ertl y Schuffenhauer, 2009).

Filtrado de compuestos con relevancia en química farmacéutica

Para mejorar la selección de subconjuntos para estudios de cribado virtual y eliminar compuestos con propiedades indeseables, se pueden usar varios filtros computacionales. En este trabajo, elegimos filtrar siguiendo los siguientes criterios: QED > 0,67, SAScore <= 6, rsynth > 0,5 y cero

alertas estructurales incluidas en el nodo *RDKit molecule catalog filter* de KNIME. Cabe señalar que se podrían utilizar otros valores de corte para otras aplicaciones.

Herramientas computacionales

MOE (*Molecular Operating Environment*) para manejo, enumeración de compuestos, curado de bases de datos y cálculo de descriptores; KNIME (http://www.knime.org/) y RDkit para realizar el filtrado de alertas estructurales y RStudio (https://www.rstudio.com/) para realizar cálculos y análisis estadísticos.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

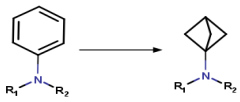
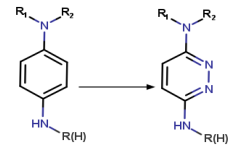
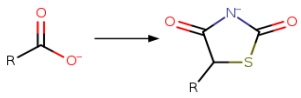
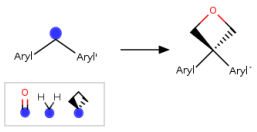
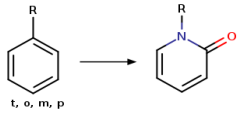
Búsqueda de compuestos multi-objetivo para DMT2

En la literatura científica se identificaron 91 compuestos multi-objetivo en un total de veinte combinaciones de dianas que se han utilizado en modelos *in vivo* para DMT2.

Creación de reglas de transformación

En total, se recopilaron 280 reglas de transformación de la literatura. Esta lista incluye 113 reemplazos isostéricos para el anillo de fenilo, 25 para el enlace amida, 36 para el grupo carboxilato, 57 para el grupo fosfato y otras 49 transformaciones químicas asociadas con parámetros moleculares, fisicoquímicos, farmacológicos, ADME, de seguridad y toxicidad. La Tabla 1 resume ejemplos de las reglas identificadas, sus respectivos SMIRKS e información del contexto en el que fueron aplicadas.

Tabla 1. Ejemplos de reglas de transformación recogidos de la literatura.

Grupo	Transformación	Tipo de transformación	SMIRKS	Nota
Anilina	*Aniline_to_aminoBCP* 	Substitución de anillo	[*:3]-[#7:2](-[*:1])-[c:4]1[c;D2][c;D2][c;D2][c;D2][c;D2]1>>[*:3]-[#7:2](-[*:1])[C:4]12[#6]-[#6](-[#6]1)-[#6]2	-Estabilidad metabólica -Reemplazo isostérico
Aril amina	*Aryl amine_to_pyridazine* 	Modificación de anillo	[#7H2:1]-[c;D3:2]1[c;D2:6][c;D2:5][c;D3:4][c;D2:3][c;D2]1>>[#7H2:1]-[c;D3:2]1[c;D2:6][c;D2:5][c;D3:4]nn1	-Estabilidad metabólica
Carboxilato	*Carboxylate_to_thiazolidine-2,4-dione* 	Adición de anillo	[#8;D1][#6;A;!R:2]([*:1])=O>>[*:1]-[#6:2]-1-[#16]-[#6](=O)-[#7-]-[#6]-1=O |s:0:1|	-pKa ácido similar -Aumento estérico
Diaril	*Diaryl_to_3,3-diaryloxetanes* 	Modificación de linker	[#6;a:1][C;$([#6:2]=O),$([#6;A;@:2]1[#6]-[#6]-[#6]1),$([#6;H2])][#6;a:3]>>[#6;a:3][#6;A@:2]1([#6;a:1])[#6]-[#8:4]-[#6]1	-Reemplazo isostérico -Estabilidad metabólica -Reduce la fototoxicidad en las benzofenonas
Fenil	*Phenyl_to_2pyridinone* 	Modificación de anillo	[c;D2:2]1[c;x2:3][c;x2:4][c;x2:5][c;x2:6][c;D3:1]1>>O=[#6;x2:2]-1-[#7:1]-[#6:6]=[#6:5]-[#6:4]=[#6:3]-1	-Potencia mejorada -Reducir fuera de objetivo -Estabilidad metabólica -Solubilidad mejorada -Reducción de la lipofilicidad

Enumeración de nuevos compuestos

Usando solo las reacciones precargadas en MOE (175) y usando dos iteraciones, se diseñaron 6838 nuevas moléculas. Integrando las reacciones codificadas en este trabajo (y también usando dos iteraciones) se generaron 84778 nuevas moléculas.

Caracterización quimioinformática de bibliotecas de compuestos antidiabéticos

Los compuestos generados en el punto 3 se compararon en términos estructurales con las bases de referencia descritas en la Tabla 2. La Fig. 1 muestra la distribución de QED y la viabilidad sintética, medida por SAScore. Como puede verse, la mayoría de los compuestos generados tienen un valor SAScore inferior a 6, lo que indica que, en principio, son factibles sintéticamente. En cuanto al valor QED, que es una medida de semejanza con el fármaco basada en el concepto de deseabilidad, se ha establecido que un valor medio mayor o igual a 0,67 representa compuestos atractivos, y cuanto menor es este valor, los compuestos se consideran poco atractivos y demasiado complejos. Cuando comparamos la distribución de QED de todos los compuestos antidiabéticos, encontramos que los compuestos generados por las reglas de transformación mejoran el valor medio de esta estimación con respecto a compuestos multi-objetivo obtenidos de la literatura.

Tabla 2. Conjuntos de datos compuestos de referencia para evaluar la novedad y las propiedades de las bibliotecas recién diseñadas.

Base de datos	Tamaño	Notas	Referencia
Fármacos aprobados para DMT2	42	36 fármacos aprobados y 6 en investigación. Obtenido de DrugBank. Solo compuestos para un solo objetivo.	(Wishart et al., 2018)
DiaNat -DB	329	Compuestos antidiabéticos de plantas medicinales.	(Madariaga-Mazón et al., 2021)
Compuestos multi-objetivo	91	Compuestos multi-objetivo encontrados en la literatura. Este conjunto incluye 15 compuestos multiobjetivo en investigación o en fase experimental y 2 fármacos aprobados (Pioglitazona, Sotagliflozina).	- - - - -
Compuestos multi-objetivo CompMedChem	84778	Compuestos generados en MOE usando 448 reglas de transformación.	- - - - -

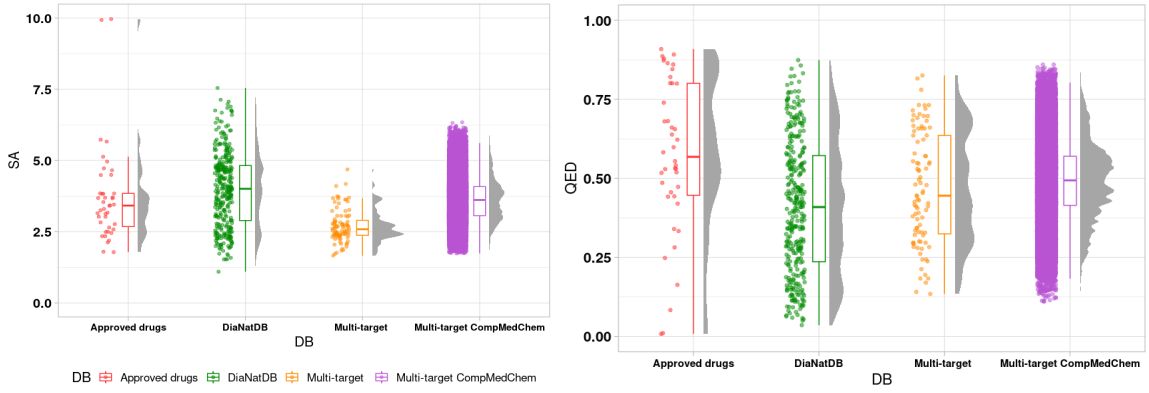


Fig. 1. Distribución de SAscore y QED de todos los compuestos antidiabéticos contenidos en medicamentos aprobados (rojo), base de datos DiaNat (verde), compuestos multiobjetivo (naranja) y compuestos multiobjetivo generados por reglas de transformación de química farmacéutica (morado).

Filtrado de compuestos con relevancia en química farmacéutica

Después de aplicar los filtros computacionales indicados en la metodología se obtuvieron 2037 compuestos atractivos en términos farmacéuticos y factibles sintéticamente. Estos compuestos representan un punto de partida valioso para la síntesis química, la evaluación biológica y estudios de cribado virtual.

CONCLUSIONES

El diseño de compuestos multiobjetivo se ha presentado como un enfoque atractivo para tratar enfermedades de etiología compleja como la DMT2, en donde los pacientes son propensos a la polifarmacia. Hasta la fecha, la investigación de compuestos multiobjetivo para DMT2 es extensa y se han informado varios compuestos en diferentes combinaciones de objetivos. En este trabajo, se recuperaron de la bibliografía 91 compuestos multiobjetivo con actividad antidiabética *in vivo* en un total de veinte combinaciones de dianas.

En principio, se pueden utilizar varios enfoques quimioinformáticos para ampliar el espacio químico en torno a estos primeros compuestos multi-objetivo. Aquí, usamos una enumeración basada en reglas de transformación para dos de estos compuestos. Se aplicaron 455 reglas de transformación, de las cuales 280 se ponen a disposición de la comunidad científica para su uso en otros protocolos de enumeración de bibliotecas.

Al comparar los compuestos generados usando reglas de transformación con bibliotecas de referencia de compuestos antidiabéticos, encontramos que estos compuestos tienen propiedades similares a fármacos, la mayoría de estos son factible sintéticamente (SAScore < 6) y el valor de la mediana de QED es más alto que el de los compuestos multi-objetivo reportados en la literatura. En términos de diversidad estructural y de forma, estos compuestos también son atractivos. Estos compuestos multi-objetivo se ponen a disposición de la comunidad científica para la síntesis química, la evaluación biológica o el análisis computacional adicional, por ejemplo, en campañas de cribado virtual.

AGRADECIMIENTOS

F.I.S.G agradece al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCyT), México por la beca de doctorado 848061. Se agradece la asistencia técnica y participación entusiasta de Jenny Serrano López, Vanesa Garduño Ibarra y Leonardo Saravia Flores (Facultad de Química, UNAM). También agradecemos al espacio de innovación UNAM-HUAWEI los recursos computacionales para utilizar su supercomputadora bajo el proyecto-7 "Desarrollo y aplicación de algoritmos de inteligencia artificial para el diseño de fármacos utilizados al tratamiento de diabetes mellitus y cáncer".

BIBLIOGRAFÍA

1. Artasensi, A.; Pedretti, A.; Vistoli, G.; Fumagalli, L. (2020) Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Multi-Target Drugs. *Molecules.* 25, 1987.
2. Bickerton, G. R., Paolini, G. V., Besnard, J., Muresan, S., and Hopkins, A. L. (2012). Quantifying the chemical beauty of drugs. *Nature Chemistry*. 4, 90–98.
3. Domínguez-Mendoza EA, Galván-Ciprés Y, Martínez-Miranda J, Miranda-González C, Colín-Lozano B, Hernández Núñez E, Hernández-Bolio GI, Palomino-Hernández O, Navarrete-Vazquez G. (2021) Design, synthesis, and in silico multitarget pharmacological simulations of acid bioisosteres with a validated in vivo antihyperglycemic effect. *Molecules*. 26, 799.
4. Ertl, P., and Schuffenhauer, A. (2009). Estimation of synthetic accessibility score of drug-like molecules based on molecular complexity and fragment contributions. *Journal of Cheminformatics*. 1, 8.
5. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferranini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. (2015) Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. *Diabetes Care*. 38, 140–149.
6. Landrum, G. (n.d.). RDKit. Available at: http://rdkit.org/ recuperado el 20 de julio de 2023.

7. Madariaga-Mazón, A., Naveja, J. J., Medina-Franco, J. L., Noriega-Colima, K. O., and Martinez-Mayorga, K. (2021). DiaNat-DB: a molecular database of antidiabetic compounds from medicinal plants. *RSC Advances.* 11, 5172–5178.
8. SMIRKS - A Reaction Transform Language https://www.daylight.com/dayhtml/doc/theory/theory.smirks.html, recuperado el 20 de julio de 2023.
9. Walters WP. (2019) Virtual chemical libraries, *Journal of Medicinal Chemistry.* 62, 1116–1124.
10. Wishart, D. S., Feunang, Y. D., Guo, A. C., Lo, E. J., Marcu, A., Grant, J. R., et al. (2018). DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Research*. 46, D1074–D1082.

CISQM-QMED-PO06

Selenocianatos derivados de ácido oleanólico con potencial actividad antiproliferativa

Rosa Isela Martínez Lara[1], Penélope Merino Montiel[1], Sara Montiel Smith[1], José Luis Vega Baez[1], Óscar López[2], José G. Fernández-Bolaños[2], Adrián Puerta[3], José M. Padrón[3]
[1]Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Av. San Claudio y 14 Sur, Ciudad Universitaria, Col. San Manuel, C.P. 75570, Puebla, Pue.
[2]Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad de Sevilla, c/ Profesor García González, 1. 41012, Sevilla, España.
[3]BioLab, Instituto Universitario de Bio-Orgánica "Antonio González", Universidad de la Laguna, C/ Astrofísico Francisco Sánchez 2, 38206, La Laguna, España.
rosai.martinez@alumno.buap.mx

RESUMEN

Conscientes de la enorme problemática que aún suscita el cáncer en nuestra sociedad actual, aquí se describe la preparación de nuevos derivados con potencial actividad antiproliferativa. En particular, se han preparado una serie de selenocianatos derivados del ácido oleanólico, un triterpenoide pentacíclico de origen natural. Para ello se han modificado las posiciones C-28 (ácido carboxílico) y C-3 (grupo hidroxilo) de dicho compuesto, así como la naturaleza y el tamaño del espaciador entre el fragmento organoselénico y el núcleo del triterpenoide.

REFERENCIAS

1. . Gill, B. S., Kumar, S., & Navgeet. (2016). Triterpenes in Cancer: significance and their influence. Molecular Biology Reports, 43(9), 881-896. https://doi.org/10.1007/s11033-016-4032-9.
2. . Chan, E. C. Y., Soon, C. Y., Tan, J. B. L., Wong, S. K., & Hui, Y. W. (2019). Ursolic acid: An overview on its cytotoxic activities against breast and colorectal cancer cells. Journal of Integrative Medicine, 17(3), 155-160. https://doi.org/10.1016/j.joim.2019.03.003.
3. . Yuan, R., Hou, Y., Sun, W., Yu, J., Liu, X., Niu, Y., Lu, J., & Chen, X. (2017). Natural products to Prevent drug Resistance in Cancer chemotherapy: a review. Annals of the New York Academy of Sciences, 1401(1), 19-27. https://doi.org/10.1111/nyas.13387.
4. . Zhu, Y. S., Huang, H. Z., & Wu, Y. (2015). Anticancer and apoptotic activities of oleanolic acid are mediated through cell cycle arrest and disruption of mitochondrial membrane potential in HEPG2 human hepatocellular carcinoma cells. Molecular Medicine Reports, 12(4), 5012-5018. https://doi.org/10.3892/mmr.2015.4033.
5. . Shyu, M., Kao, T., & Yen, G. (2010). Oleanolic acid and ursolic acid induce apoptosis in HUH7 human hepatocellular carcinoma cells through a Mitochondrial-Dependent pathway and downregulation of XIAP. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 58(10), 6110-6118. https://doi.org/10.1021/jf100574j.
6. . Lin, C., Wen, X., & Sun, H. (2016). Oleanolic acid Derivatives for Pharmaceutical use: A patent review. Expert Opinion on Therapeutic Patents, 26(6), 643-655. https://doi.org/10.1080/13543776.2016.1182988.
7. . Du, P., Viswanathan, U. M., Xu, Z., Ebrahimnejad, H., Hanf, B., Burkholz, T., Schneider, M., Bernhardt, I., Kirsch, G., & Jacob, C. (2014). Synthesis of amphiphilic seleninic acid derivatives with considerable activity against cellular membranes and certain pathogenic microbes. Journal of Hazardous Materials, 269, 74-82. https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2014.01.014.
8. . Baquedano, Y., Moreno, E., Espuelas, S., Nguewa, P., Font, M., Gutierrez, K. J., Jiménez-Ruiz, A., Palop, J. A., & Sanmartín, C. (2014). Novel hybrid selenosulfonamides as potent antileishmanial agents. European journal of medicinal chemistry, 74, 116-123. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.12.030.

9. . Sanmartín, C., Plano, D., Sharma, A., & Palop, J. A. (2012). Selenium Compounds, Apoptosis and Other Types of cell death: An Overview for cancer therapy. International Journal of Molecular Sciences, 13(8), 9649-9672. https://doi.org/10.3390/ijms13089649.
10.. Elshaflu, H., Todorović, T. R., Nikolić, M., Lolić, A., Višnjevac, A., Hagenow, S., Padrón, J. M., García-Sosa, A. T., Djordjevic, I., Grubišić, S., Stark, H., & Filipović, N. R. (2018). Selenazolyl-hydrazones as novel selective MAO inhibitors with antiproliferative and antioxidant activities: experimental and in-silico studies. Frontiers in Chemistry, 6. https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00247.

CISQM-QMED-PO07

Síntesis de compuestos con actividad dual sobre ERβ y GPER con posible efecto antiproliferativo en línea celular de cáncer de mama

Alma Alicia Ortiz Morales, Juan Benjamín García Vázquez, José Correa Basurto
Laboratorio de Diseño y Desarrollo de Nuevos Fármacos e Innovación Biotecnológica, SEPI-Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Plan de San Luis y Díaz Mirón, 11340, Ciudad de México, México.
almaortiz3231216@gmail.com; benjagv_5202@hotmail.com

RESUMEN

El receptor de estrógenos nuclear beta (ERβ) y el receptor de estrógenos acoplado a proteínas G (GPER) están altamente implicados en la fisiopatología del cáncer de mama. El uso de agonistas selectivos de ERβ (DPN) y antagonistas de GPER (G15) ha sido una estrategia empleada para la inhibición de la proliferación celular de células de cáncer de mama. Con objetivo de encontrar nuevas alternativas para el tratamiento del cáncer de mama, en este trabajo se describe la síntesis de compuestos (4a-b) con posible actividad dual sobre ERβ y GPER. Los estudios *in vitro* mostraron que los compuestos 4a y 4b presentan actividad antiproliferativa en la línea celular de cáncer de mama MCF-7, IC_{50}=102.3 μM y IC_{50}=87.8 μM, respectivamente.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Cáncer de mama, datos y cifras **2021**. https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer.
2. Kirschner, M. *Cancer.* **1977**, 39(6), 2716-26. DOI: http://doi.org/10.1002/1097-0142(197706)39:6<2716::aid-cncr2820390659>3.0.co;2-3.
3. Lei, C.; Dang, W.; Han-ping, B.; Guang-lin, K.; Jing, J.; Wei-hua, L.; Shi-en, Z.; Jin, H.; Yun, T. *Acta Pharmacologica Sinica.* **2014**, 35(10), 1333–1341. DOI: https://doi.org/10.1038/aps.2014.69.
4. Meyers,M.; Sun, J.; Carlson, K.; Marrier, G.; Katzenellenbogen, B.; Katzenellenbogen , J. *J. Med. Chem.* **2001**, 44(24), 4230-4251. DOI: http://doi.org/10.1021/jm010254a.
5. Pupo, M.; Maggiolini, M.; Musti, A. *Methods Mol Biol.* **2016**, 1366, 471–488. DOI: http://doi.org/10.1007/978-1-4939-3127-9_37.
6. Prossnitz, E.; Barton, M. *Mol. Cell. Endocrinol.* **2014**, 389(1-2), 71–83. DOI: http://doi.org/10.1016/j.mce.2014.02.002.
7. Molina, L.; Figueroa, C.; Bhoola, K.; Ehrenfeld, P. *Expert Opin Ther Targets.* **2017**, 21(8), 755–766. DOI: http://doi.org/10.1080/14728222.2017.1350264.
8. Dennis, M.; Burai, R.; Ramesh, C.; Petrie, W.; Alcon, S.; Nayak, T.; Bologa, C.; Leitao, A.; Brailoiu, E.; Deliu, E.; Dun, N.; Sklar, L.; Hathaway, H.; Arterburn, J.; Oprea, T.; Prossnitz, E. *Nature Chemical Biology*. **2009**, 5(6), 421-427. DOI: https://doi.org/10.1038/nchembio.168.
9. Prestegui, B.; Bermúdez, J.; Chávez, A.; Dueñas, A.; García, J.; Pérez, O.; Padilla, I.; Fragoso, M.; Mendieta, J.; Correa, A.; Méndez, D.; Trujillo, J.; Correa, J. *J. Enzyme Inhib Med Chem.* **2016**, 31(3), 140-149. DOI: http://doi.org/10.1080/14756366.2016.1210138.
10. Castillo, D. Diseño *in silico,* síntesis y evaluación *in vitro* de ligandos dirigidos contra receptores estrogénicos con posible acción antiproliferativa en células de cáncer de mama (Posgrado). Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional. **2018**.
11. Vázquez, L. Desarrollo de mapa farmacofórico dirigido a ERβ enfocado al reposicionamiento de fármacos con posible actividad antiproliferativa en células de cáncer de mama (Posgrado). Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional. **2021**.

CISQM-QMED-PO09

Evaluación de la actividad antiproliferativa de compuestos medio sándwich de hierro(II) en líneas celulares de cáncer de mama

Berenice Sampayo Andrade[1], Maribel Arroyo[1], Paola Maycotte[2], Armando Ramírez Monroy[1*]
[1]Centro de Química del Instituto de Ciencias, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.
[2]Centro de Investigaciones Biomédicas de Oriente, Atlixco, Puebla.
armando.ramirez@correo.buap.mx

RESUMEN

En este trabajo se describen los estudios preliminares sobre la potencial actividad citotóxica de compuestos ciclopentadienilhierro(II) con el ligante 2-(difenilfosfino)etilamina y fórmula general [(h^5-C_5H_5)Fe(CO)($H_2N(CH_2)_2P(C_6H_5)_2$)]X (X = Cl, Br y I) en líneas celulares de cáncer de mama (MCF7 y MDA-MB-231), evaluando esto mediante microscopía de contraste de fases y el ensayo MTT. Los resultados obtenidos hasta el momento indican que estas especies afectan principalmente la proliferación celular, inhibiéndola de manera significativa en concentraciones mayores a 25 mM. Dado que se han obtenido resultados similares entre sí con los aniones Cl^-, Br^- y I^- y de manera independiente a la línea celular bajo análisis, se infiere que sustituyendo estos aniones por $CF_3O_2SO^-$ y BF_4^- no se observarán diferencias significativas con respecto a los otros compuestos, pero se obtendrán compuestos más estables y solubles, consiguiendo así las especies más aptas para continuar con el estudio de su potencial actividad quimioterapéutica en condiciones fisiológicas.

REFERENCIAS

1. Global Cancer Observatory. © International Agency for Research on Cancer 2022. http://gco.iarc.fr/ (Fecha de acceso: 28 de febrero, 2022).
2. Gonçalves, A. C., Morais, T. S., Robalo, M. P., Marques, F., Avecilla, F., Matos, C. P., Santos, I., Tomaz, A. I. y García, M. H. (2013). Important cytotoxicity of novel iron(II) cyclopentadienyl complexes with imidazole based ligands. *J. Inorg. Biochem.*, *129*, 1–8. http://dx.doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2013.07.033.
3. Poh, H. T., Ho, P. C. y Fan, W. Y. (2016). Cyclopentadienyl iron dicarbonyl ($CpFe(CO)_2$) derivatives as apoptosis-inducing agents. *RSC Adv.*, *6*, 18814. https://doi.org/10.1039/C5RA23891A.
4. Pilon, A., Gírio, P., Nogueira, G., Avecilla, F., Adams, H., Lorenzo, J., García, M. H. y Valente, A. (2017). New iron cyclopentadienyl complexes bearing different phosphane co-ligands: Structural factors vs. cytotoxicity. *J. Organomet. Chem.*, *852*, 34-42. https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2017.10.004.
5. Pilon, A., Brás, A. R., Côrte-Real, L., Avecilla, F., Costa, P. J., Preto, A., García, M. H. y Valente, A. (2020). A New Family of Iron(II)-Cyclopentadienyl Compounds Shows Strong Activity against Colorectal and Triple Negative Breast Cancer Cells. *Molecules*, *25*, 1592. https://doi.org/10.3390/molecules25071592.
6. Lenis-Rojas, O.A., Cordeiro, S., Horta-Meireles, M., Fernández, J.A.A., Fernández Vila, S., Rubiolo, J.A., Cabezas-Sainz, P., Sanchez, L., Fernandes, A.R. y Royo, B. (2021). N-Heterocyclic Carbene Iron Complexes as Anticancer Agents: In Vitro and In Vivo Biological Studies. *Molecules*, *26*, 5535. https://doi.org/10.3390/molecules26185535.
7. Yasuda, S., Yorimitsu, H. y Oshima, K. (2008). Synthesis of Aryliron Complexes by Palladium-Catalyzed Transmetalation between [$CpFe(CO)_2I$] and Aryl Grignard Reagents and Their Chemistry Directed toward Organic Synthesis. *Organometallics*, *27*, 4025-4027. https://doi.org/10.1021/om800560m.
8. Hallam, B. F. y Pauson, P. (1956). 588. Ferrocene derivatives. Part III. *Cyclo*pentadienyliron carbonyls. *J. Chem. Soc.*, 3030-3037. https://doi.org/10.1039/JR9560003030.
9. Rosas-Galicia, J. (2018). Síntesis de compuestos medio sándwich de hierro con ligantes carbamoilo [Tesis de maestría, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla].

SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO, A.C.
"La química nos une"

UASLP
Universidad Autónoma de San Luis Potosí

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

CONAHCYT
CONSEJO NACIONAL DE HUMANIDADES CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS

Congreso Internacional de la
Sociedad Química de México 2023
Del 2 al 6 de octubre del 2023
"La Química: de México para el Mundo"

QMET Química Metalúrgica

CENTENARIO DE LA AUTONOMÍA 2023

www.sqm.org.mx | congresos@sqm.org.mx

"La química nos une"

145 ANIVERSARIO FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

CISQM-QMED-PO10

Síntesis de azinas y azoles y su evaluación como inhibidores del *quorum sensing* en *Pseudomonas aeruginosa*

Sandra P. Coronado Tovar[1], Abigail Pérez Valdespino[2], Everardo Curiel Quesada[2], Alicia Reyes Arellano[1]*
[1]Departamento de Química Orgánica, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del IPN. Prolongación de Carpio y Plan de Ayala S/N, Casco de Santo Tomás, Azcapotzalco, 11340 Ciudad de México, México.
[1]Departamento de Bioquímica, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del IPN. Prolongación de Carpio y Plan de Ayala S/N, Casco de Santo Tomás, Azcapotzalco, 11340 Ciudad de México, México.
sp.coronadotovar@gmail.com; areyesarellano@yahoo.com.mx

RESUMEN

Quorum sensing es un mecanismo por el cual, bacterias y hongos se comunican mediante semioquímicos, que en respuesta a la fluctuación celular, inician la transcripción de genes específicos como la síntesis de factores de virulencia. Bacterias de importancia clínica como *P. aeruginosa* utilizan este mecanismo con semioquímicos como las *N*-acil homoserin lactonas, la inhibición de este mecanismo resulta una estrategia terapéutica para atenuar la virulencia. En este estudio reportamos la síntesis de derivados de tiazol e imidazopiridinas como bioisósteros de las *N*-acil homoserin lactonas con rendimientos desde modestos a excelentes. El acoplamiento molecular mostró que todos los compuestos en las proteínas LasR y MvfR presentan una igual o mayor afinidad en el sitio de unión en comparación a su respectivo ligando endógeno. El compuesto **5g** presenta la mayor afinidad en LasR, con un valor de ΔG de -12.35 kcal/mol y el compuesto **5f** presenta la mayor afinidad en MvfR con -10.23 kcal/mol.

REFERENCIAS

1. McClean, K. H., Winson, M. K., Fish, L., Taylor, A., Chhabra, S. R., Camara, M., ... & Williams, P. (1997). Quorum sensing and Chromobacterium violaceum: exploitation of violacein production and inhibition for the detection of N-acylhomoserine lactones. *Microbiology*, *143*(12), 3703-3711.
2. Steed, J.W.; Atwood, J.L. (2009). Supramolecular Chemistry John Willey &Sons, Ltd.: Oxford, UK. p. 85. ISBN 978-0-470-51233-3.
3. Rémy, B., Mion, S., Plener, L., Elias, M., Chabrière, E., & Daudé, D. (2018). Interference in bacterial quorum sensing: a biopharmaceutical perspective. *Frontiers in pharmacology*, 9, 203.
4. Larry M. Bush, Maria T. Vazquez-Pertejo. (2022, 25 de enero). MSD Manual *Pseudomonas* and Related Infections.https://www.msdmanuals.com/professional/infectious-diseases/gram-negative-bacilli/pseudomonas-and-related-infections
5. WHO. (s.f.). Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. http://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/
6. Lee, J., & Zhang, L. (2015). The hierarchy quorum sensing network in Pseudomonas aeruginosa. *Protein & cell*, 6(1), 26-41.
7. Smith, K. M., Bu, Y., & Suga, H. (2003). Induction and inhibition of Pseudomonas aeruginosa quorum sensing by synthetic autoinducer analogs. *Chemistry & biology*, *10*(1), 81-89.
8. Kline, T., Bowman, J., Iglewski, B. H., De Kievit, T., Kakai, Y., & Passador, L. (1999). Novel synthetic analogs of the Pseudomonas autoinducer. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, *9*(24), 3447-3452.

9. Park, S., Kim, H.-S., Ok, K., Kim, Y., Park, H.-D., & Byun, Y. (2015). Design, synthesis and biological evaluation of 4-(alkyloxy)-6-methyl-2Hpyran-2-one derivatives as quorum sensing inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 25(15), 2913-2917.
10. Fuentes, G. A. et al. (2020). *N*-Heterocycles Scaffolds as Quorum Sensing Inhibitors. Design, Synthesis, Biological and Docking Studies. *Int. J. Mol. Sci*. 21, 9512; doi:10.3390/ijms21249512
11. Reyes-Arellano, et al. (2012) Imidazolines as non-classical bioisosteres of N-acyl homoserine lactones and *quorum sensing* inhibitors. *Int. J. Mol. Sci*. 13, 1284–1299.
12. Rojas, B. M. (2021). Síntesis de compuestos heterocíclicos y su evaluación como inhibidores del *quorum sensing* en *Pseudomonas aeruginosa*. Tesis de maestría en CQB. ENCB, Instituto Politécnico Nacional.
13. Li, S., Chen, S., Fan, J., Cao, Z., Ouyang, W., Tong, N., ... & Sun, P. (2018). Anti-biofilm effect of novel thiazole acid analogs against Pseudomonas aeruginosa through IQS pathways. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 145, 64-73
14. Wei, C., Huang, J., Luo, Y., Wang, S., Wu, S., Xing, Z., & Chen, J. (2021). Novel amide derivatives containing an imidazo [1, 2-a] pyridine moiety: Design, synthesis as potential nematicidal and antibacterial agents. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, *175*, 104857.
15. Kesicki, E. A., Bailey, M. A., Ovechkina, Y., Early, J. V., Alling, T., Bowman, J., ... & Parish, T. (2016). Synthesis and evaluation of the 2-aminothiazoles as anti-tubercular agents. *PLoS One*, *11*(5), e0155209.
16. Meissner, A., Boshoff, H. I., Vasan, M., Duckworth, B. P., Barry III, C. E., & Aldrich, C. C. (2013). Structure–activity relationships of 2-aminothiazoles effective against Mycobacterium tuberculosis. *Bioorganic & medicinal chemistry*, *21*(21), 6385-6397.
17. Wang, X. J., Yang, Q., Liu, F., & You, Q. D. (2008). Microwave-Assisted Synthesis of Amide under Solvent-free Conditions. *Synthetic Communications*, *38*(7), 1028-1035.

CISQM-QMED-PO11

Las modificaciones en la piperazina afectan la actividad antiviral de nucleozina

Erick Correa-Padilla[1,2], Alejandro Hernandez-Cano[2], Gabriel Cuevas[2], Yunuen Acevedo-Betancur[3], Fernando Esquivel-Guadarrama[3], Abraham Madariaga-Mazon[4,5], Karina Martinez-Mayorga[4,5*]

[1]Facultad de Estudios Superiores Zaragoza-UNAM, Batalla 5 de mayo s/n esquina fuerte de Loreto, Colonia Ejército de Oriente, Iztapalapa, Ciudad de México, México.

[2]Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, 04510 México.

[3]Laboratorio de Inmunología Viral, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Cuernavaca, Morelos, México.

[4]Instituto de Química Campus Mérida, Universidad Nacional Autónoma de México, Ucú, Yucatán, México.

[5]Instituto de Investigaciones en Matemáticas Aplicadas y Sistemas, Unidad Mérida. Universidad Nacional Autónoma de México, Mérida, México.

erick.padilla@zaragoza.unam.mx

RESUMEN

Se estudió el efecto de la modificación de la piperazina en la estructura de nucleozina (**nlz**), sobre la actividad anti-influenza. Se propusieron un grupo de moléculas con modificaciones en el anillo de piperazina que incluyen cambios rígidos, flexibles, con modificaciones en los átomos de nitrógeno y en el número de carbonos espaciadores entre los nitrógenos. Estudios de docking indican que la piperazina y la orientación de los átomos de nitrógeno son necesarios para estabilizar al ligante dentro del sitio de reconocimiento. Los modelos QSAR generados permitieron la predicción de actividad antiviral con métricas de $r^2 = 0.93$, $q^2_{CV\text{-}LMO} = 0.60$ y $q^2_{ext} = 0.60$, para el mejor modelo. Se presenta también la síntesis y evaluación biológica *in vitro* de algunos análogos de nucleozina. Finalmente, se observó que la ausencia de átomos de nitrógenos disminuye la solubilidad y aumenta la lipofilicidad por lo que estos tienen tiene un papel importante en la biodisponibilidad.

INTRODUCCIÓN

Nucleoproteína (**NP**) es un blanco biológico atractivo para la búsqueda de agentes antivirales contra la influenza (Hu, 2017). La nucleozina (**nlz**), es una amida derivada de piperazina, de la cual se han publicado una serie de análogos derivados con actividad anti-influenza.(Kao, 2010; Su, 2010) Se ha demostrado que un análogo de **nlz**, denominado **Gerritz 3**, se une a NP para formar un complejo estable [2(**Gerritz 3**):2**NP**] que está conformado por 2 monómeros de **NP** y dos moléculas del ligando (Gerritz, 2011). Los sitios de unión de la proteína con uno de los ligandos están formados por el surco que se forma entre los residuos Y289/N309 del monómero A de NP (NP_A) y el residuo Y52 del monómero B de NP (NP_B). Las interacciones principales se dan entre los segmentos aromáticos terminales y hay poca información relevante acerca del papel de la piperazina, donde pareciera que solo juega un papel espaciador. En este trabajo se estudia el efecto de la modificación en el sistema piperazina en la estructura de la nucleozina (**nlz**) y su efecto sobre la actividad antiviral.

METODOLOGÍA

Modelos QSAR

Se usaron 74 valores de Concentración Inhibitoria Media (CI_{50}) evaluados con la cepa A/H1N1/WSN/33 (Cheng, 2012; Gerritz, 2011; Kao, 2010, Kao 2011, Liao, 2016; Pei, 2020; Su, 2010; White, 2018). Se modelaron las estructuras en el programa MOE 2019, se realizó el cálculo de 4185 descriptores moleculares con el programa DRAGON versión 7.0; esta información se migró a la plataforma de Google Colaboratory, se utilizó el algoritmo VarianceThreshold para preprocesar los descriptores, se realizó la separación de los datos en grupos de entrenamiento y prueba, y se

estandarizó, después se utilizó el algoritmo FeatureSelection para seleccionar los mejores 65 descriptores y posteriormente se utilizó la técnica de Análisis de Componentes Principales para realizar la reducción de dimensionalidad y formar 15 Componentes Principales que se utilizaron en el entrenamiento con el algoritmo SVR. Se midió la bondad de ajuste (r^2), y se realizó validación interna cruzada ($q^2_{CV\text{-}LMO}$) y validación externa (q^2_{ext}). El dominio de aplicabilidad se definió por el método del apalancamiento.

Acoplamiento molecular

Los estudios de acoplamiento molecular se realizaron con el programa MOE 2019. La información cristalográfica se obtuvo del código PDB: 3RO5 (Gerritz, 2011). Se realizó el curado de los datos y para la simulación se utilizó el método de colocación Triangle Matcher, el campo de fuerza FFMM94x, y ASE como opción de puntuación 1. La pose del ligando cocristalizado se reprodujo con un RMSD de 0.33.

Síntesis

La síntesis de **nlz** parte del 3-cloro-4-fluoro-1-nirobenceno, el cual reaccionó con la *N*-(Boc)piperazina mediante una reacción de tipo SNAr; la posterior remoción del grupo protector *N*-(Boc) dio lugar al grupo de la amina secundaria necesario para el acoplamiento peptídico con el anhidrido carboxílico mixto correspondiente. Esta misma estrategia de síntesis se utilizó para la síntesis de análogos con modificaciones en el anillo central de piperazina (Correa, 2023).

Evaluación biológica

Se sembraron e infectaron células MDCK con la cepa A/Caledonia H1N1 del virus de la gripe A, a una concentración de 0,001 unidades formadoras de placa (PFU) por célula. Se retiró el inóculo y se añadieron a las células diferentes concentraciones de **nlz** o sus análogos, previamente disueltos en DMSO (de 1 µM a 10 µM), diluidas en DMEM sin suero, y se incubaron. Después de 48 horas, se retiraron los sobrenadantes, se congelaron a -20 ºC y luego se titularon en una nueva placa de 96 pocillos con MDCK y se incubaron durante 1 hora. a 37 °C. Se retiró el inóculo, se añadió DMEM sin suero a las células y se incubaron durante 72 horas. a 37 °C. Se retiró el medio, las células se fijaron con paraformaldehído al 4% y se permeabilizaron con metanol-acetona 1:1. Luego, se realizó un ensayo ELISA en las células fijadas-permeabilizadas, utilizando un anticuerpo monoclonal de ratón específico para la proteína viral interna M1 (ATCC; HB-64), seguido de un anticuerpo policlonal secundario Ig de cabra anti-ratón conjugado con peroxidasa de rábano picante. La reacción se desarrolló con el sustrato diclorhidrato de *o*-fenilendiamina y se leyó en un lector ELISA (Biotech) a 490 nm. La intensidad de la señal se correlaciona con la cantidad de M1 producida durante la infección. (Gross, 2017)

RESULTADOS

Acoplamiento molecular

Para los compuestos **1** y **2,** los átomos de hidrógeno del puente de metileno están en la vecindad de una pared polar, formada por los residuos B_Y313 y A_N309 que tienen una interacción de enlace de hidrógeno que une ambos monómeros de NP (A y B). Existe un contacto débil entre el puente de metileno del ligando y el residuo de A_N309. Dado que los análogos de etilendiamina **3** y **4** son una cadena abierta con rotación libre, estos análogos muestran un espacio conformacional más grande. Para el caso del compuesto **4** los grupos NH no forman enlaces de hidrógeno como se esperaba. Para el compuesto **5** el cambio de átomo de nitrógeno por el grupo CH afecta principalmente a la geometría del compuesto. En este sitio, la conFig.ción del átomo de carbono es tetraédrica en lugar de trigonal plana y esto afecta la disposición espacial del segmento de 2-cloro-4-nitrofenilo. Para el ligando **6,** el cambio del átomo de nitrógeno en la amida, por un grupo metino (C-H), forma dos posibles formas ceto que tienen un enol intermedio en la interconversión, además, este cambio incide en un cambio en la geometría lo que afecta al reconocimiento molecular. De manera similar, para el compuesto **7** se pueden considerar teóricamente dos tautómeros de forma ceto que corresponden a

las formas *syn* periplanar y *anti* periplanar, y el tercero es la forma enol. El modelado molecular no indicó preferencia por la forma *syn,* siendo la forma *anti* la de mayor similitud al ligando co-cristalizado; vuelve a resaltar la importancia de la geometría de los átomos de nitrógeno en la estabilización del complejo [2(ligando):2NP]. Para el análisis de acoplamiento del compuesto **8** los grupos carbonilo están en posición *syn* periplanar, formándose el puente de hidrógeno correspondiente con B_S376, la distancia N-N en el sitio de reconocimiento es de 2.83 Å para **nlz**, y de 2.28 Å para el compuesto **8**. No se observa la formación del puente del hidrógeno con algún grupo NH del compuesto **8**.

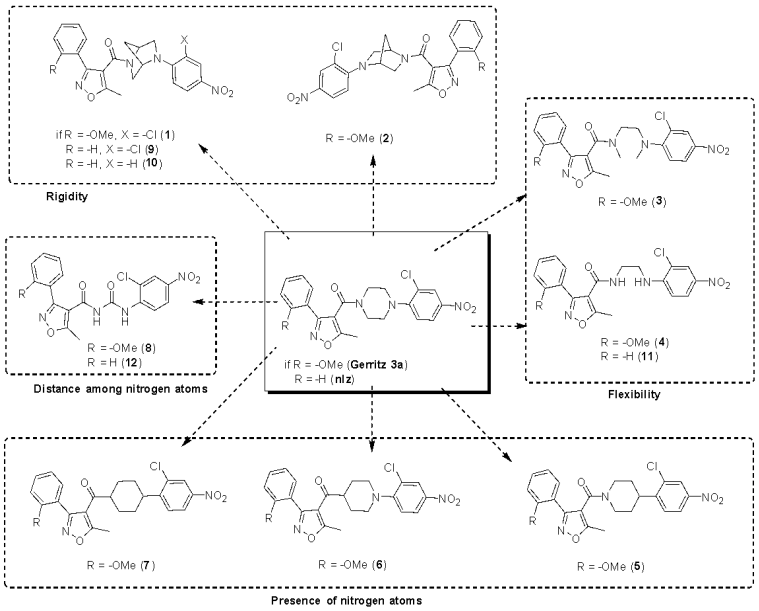


Fig. 1. Compuestos propuestos en este trabajo para estudiar la influencia de la piperazina de la nucleozina en la actividad antiviral.

Modelos QSAR

Con datos obtenidos de la literatura se construyeron con Pyhton modelos QSAR para la predicción de actividad anti-influenza. Las métricas obtenidas para el mejor modelo se muestran en la tabla 1. La Fig. 2**(a)** muestra un histograma de distribución de valores de pCI_{50} para derivados de nucleozina. Debido al uso de muestreo estratificado en la separación de las moléculas para formar el conjunto de entrenamiento y de prueba, la potencia inhibitoria del conjunto de prueba cae dentro del intervalo de valores de pCI_{50} del conjunto de entrenamiento. La Fig. 2**(b)** muestra el gráfico de regresión del modelo generado por SVR, se muestra en azul los valores predichos por el modelo SVR, comparados con valores experimentales para el grupo de entrenamiento, y en naranja para elementos del conjunto de prueba. Se realizó también satisfactoriamente la prueba Y-Scrambling con 150 aleatorizaciones para medir la robustez del método y se definió el dominio de aplicabilidad, calculado por el método del apalancamiento. Se cuenta con una publicación científica y con una tesis doctoral (Correa, 2023) derivado de estos resultados. En dichas publicaciones se reporta el valor de CI_{50} para los análogos propuestos.

Tabla 1. Resultados para el regresor de Soporte Vectorial.

	r^2	$q^2_{CV\text{-}LMO}$ (Folds =10)	q^2_{ext}
Score	0.93	0.57	0.56
MSE	-0,04	0.22	0.28

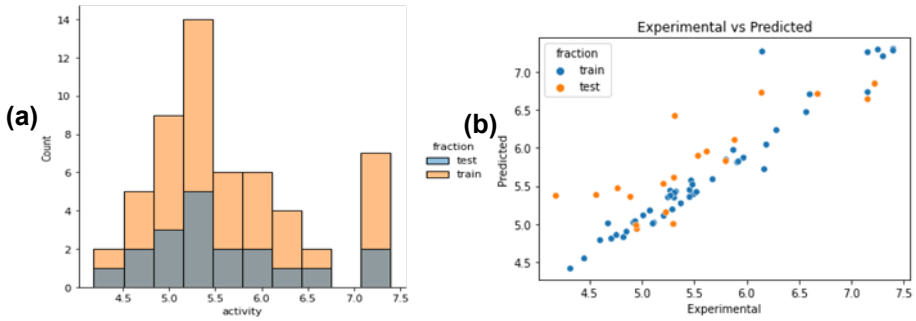


Fig. 2. (a) Distribución de valores de pCI50 para derivados de nucleozina. **(b)** Gráfica de regresión del modelo SVR. El gráfico muestra los valores pronosticados por el modelo SVR frente al experimental para el conjunto de entrenamiento (en azul) y el conjunto de prueba (en naranja).

Síntesis y evaluación biológica de análogos de nlz

Se sintetizó **nlz** y los compuestos **9**, **10** y **11**. También se realizó la evaluación biológica de los compuestos **9** y **10** por técnicas de biología molecular. Cuando se utilizó **nlz** el resultado fue que, a una concentración de 1 µM se observó un efecto inhibitorio moderado, mientras que a 10 µM, el compuesto inhibía totalmente la propagación del virus. Cuando se probaron los análogos **9** y **10**, no se observó efecto en la reducción de la propagación del virus a 10 µM.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La piperazina es esencial para mantener la conformación adecuada del ligando dentro del sitio de reconocimiento. En el aspecto conformacional, el estudio de acoplamiento indica que la geometría debida a los átomos de nitrógeno de piperazina es crucial para mantener la conformación adecuada, la sustitución de estos átomos por átomos de carbono genera cambios de geometría. Además, el cálculo de descriptores indica que la ausencia de nitrógenos disminuye la solubilidad de estos análogos ya que tienden a ser más lipofílicos que **nlz,** o, **Gerritz 3**, así que estos átomos tienen tiene un papel importante en la biodisponibilidad.
La modificación del puente metileno, de los compuestos diazabicíclicos no es adecuada para mejorar la solubilidad o para aumentar la potencia. Esto, debido a un cambio de preferencia conformacional, al aumento del impedimento estérico, y aumento en la lipofilicidad. Los modelos QSAR obtenidos permitirán predecir la actividad antiviral de las moléculas propuestas y guiar esfuerzos de síntesis de otros análogos. Futuras modificaciones buscaran mejorar la solubilidad sin perder la lipofilicidad necesaria para interactuar con el sitio de reconocimiento. Una estrategia que se propone, derivado de estos resultados, es sintetizar derivados de nucleozina con el sistema central derivado del 2-hidroxipropileno, como el caso del metoprolol. Cabe mencionar que hay pocas moléculas análogas a **nlz** reportadas con modificaciones en el anillo central de piperazina, por lo que es necesario sintetizar análogos con este tipo de modificaciones y determinar la CI_{50} con la cepa adecuada para ampliar el dominio de aplicación estudiado. Los resultados biológicos, muestran que los compuestos **9** y **10** son menos activos que **nlz** y el cálculo de descriptores muestra que son menos solubles.

CONCLUSIONES

Los cambios en el segmento de piperazina tienen consecuencias sobre la actividad antiviral, este segmento puede modificarse para buscar análogos más solubles sin perder la actividad inhibitoria.

REFERENCIAS

1. Cheng, H.; Wan, J.; Lin, M. I.; Liu, Y.; Lu, X.; Liu, J.; Xu, Y.; Chen, J.; Tu, Z.; Cheng, Y. S. E.; Ding, K. Design, Synthesis, and in Vitro Biological Evaluation of 1 H -1,2,3-Triazole-4-Carboxamide Derivatives as New Anti-Influenza A Agents Targeting Virus Nucleoprotein. J. Med. Chem. 2012, 55 (5), 2144–2153. https://doi.org/10.1021/jm2013503.

2. Correa-Padilla E, Hernández-Cano A, Cuevas G, Acevedo-Betancur Y, Esquivel-Guadarrama F, Martinez-Mayorga K (2023) Modifications in the piperazine ring of nucleozin affect anti-influenza activity. PLoS ONE 18(2): e0277073. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0277073
3. Correa Padilla E. A. (2023) Estudio de la participación de interacciones débiles en la estructuración del sitio donde la nucleoproteína de influenza A reconoce ligante orgánicos derivados de nucleozina [Tesis doctoral, UNAM] https://ru.dgb.unam.mx/handle/20.500.14330/TES01000837995
4. Gerritz, S. W.; Cianci, C.; Kim, S.; Pearce, B. C.; Deminie, C.; Discotto, L. Inhibition of in Fl Uenza Virus Replication via Small Molecules That Induce the Formation of Higher-Order Nucleoprotein Oligomers. PNAS 2011, 108 (37), 15366–15371. https://doi.org/10.1073/pnas.1107906108.
5. Gross, F. L.; Bai, Y.; Jefferson, S.; Holiday, C.; Levine, M. Z. (2017) Measuring Influenza Neutralizing Antibody Responses to A(H3N2) Viruses in Human Sera by Microneutralization Assays Using MDCK-SIAT1 Cells. Journal of Visualized Experiments. 129. https://doi.org/10.3791/56448.
6. Hu, Y.; Sneyd, H.; Dekant, R.; Wang, J. Influenza A Virus Nucleoprotein: A Highly Conserved Multi-Functional Viral Protein as a Hot Antiviral Drug Target. Curr. Top. Med. Chem. 2017, 17 (20), 2271–2285. https://doi.org/10.2174/1568026617666170224122508.
7. Kao, Y. R. Antiviral Compounds and Methods of Marking and Using There of Cross Reference to Related Applications. WO 2011/015037 A1, 2011.
8. Kao, R. Y.; Yang, D.; Lau, L. S.; Tsui, W. H. W.; Hu, L.; Dai, J.; Chan, M. P.; Chan, C. M.; Wang, P.; Zheng, B. J.; Sun, J.; Huang, J. D.; Madar, J.; Chen, G.; Chen, H.; Guan, Y.; Yuen, K. Y. Identification of Influenza A Nucleoprotein as an Antiviral Target. Nat. Biotechnol. 2010, 28 (6), 600–605. https://doi.org/10.1038/nbt.1638.
9. Laskar, S.; Sánchez-Sánchez, L.; Flores, S. M.; López-Muñoz, H.; Escobar-Sánchez, M. L.; López-Ortiz, M.; Hernández-Rodríguez, M.; Regla, I. Identification of (1S,4S)-2,5-Diazabicyclo[2.2.1]Heptane-Dithiocarbamate-Nitrostyrene Hybrid as Potent Antiproliferative and Apoptotic Inducing Agent against Cervical Cancer Cell Lines. Eur. J. Med. Chem. 2018, 146, 621–635. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.01.020.
10. Liao, J.; Cheng, H.; Wan, J.; Chen, P.; Li, Y.; Ding, K.; Tortorella, M. D.; Tu, Z.; Zhang, Y. Evaluation of Benzamide Derivatives as New Influenza A Nucleoprotein Inhibitors. Open J. Med. Chem. 2016, 6, 43–50. https://doi.org/http://dx.doi.org/10.4236/ojmc.2016.63004.
11. Murineddu, G.; Asproni, B.; Pinna, G.; Curzu, M. M.; Dore, A.; Pau, A.; Deligia, F.; Pinna, G. A. Synthesis of Biologically Active Bridged Diazabicycloheptanes. Curr. Med. Chem. 2012, 19 (31), 5342–5363. https://doi.org/10.2174/092986712803833317.
12. Pei, S.; Xia, S.; Yang, F.; Chen, J.; Wang, M.; Sun, W.; Li, Z.; Yuan, K.; Chen, J. Design, Synthesis and in Vitro Biological Evaluation of Isoxazol-4-Carboxa Piperidyl Derivatives as New Anti-Influenza A Agents Targeting Virus Nucleoprotein. RSC Adv. 2020, 10 (8), 4446–4454. https://doi.org/10.1039/c9ra10828a.
13. Remuzon, P.; Bouzard, D.; Guiol, C.; Jacquet, J. Fluoronaphthyridines as Antibacterial Agents. 6. Synthesis and Structure-Activity Relationships of New Chiral7-(1-, 3-, 4-, and 6-Methyl-2,5-Diazabicyclo2[. 2.Llheptan-2-Y1)NaphthyridineA Nalogues of 7 4(1R,4R)-2,5-Diazabicyclo[2.2.l]Heptan-2-Yl]-Ll-,(L. J. Med. Chem. 1992, 35 (15), 2898–2909.
14. Sturm, P. A.; Henry, D. W.; Thompson, P.; Zeigler, J.; McCall, J. Antifilarial Agents. Diazabicyclooctanes and Diazabicycloheptanes as Bridged Analogs of Diethylcarbamazine. J. Med. Chem. 1974, 17 (5), 481–487. https://doi.org/https://doi.org/10.1021/jm00251a002.
15. Su, C.; Cheng, T. R.; Lin, M.; Wang, S.; Huang, W.; Lin-chu, S. High-Throughput Identification of Compounds Targeting Influenza RNA-Dependent RNA Polymerase Activity. 2010, 107 (45), 19151–19156. https://doi.org/10.1073/pnas.1013592107.
16. White, K. M.; Abreu, P.; Wang, H.; Jesus, P. D. De; Manicassamy, B.; Garc, A.; Chanda, S. K.; Devita, R. J.; Shaw, M. L. Broad Spectrum Inhibitor of Influenza A and B Viruses Targeting the Viral Nucleoprotein. 2018. https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.7b00120.

SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO, A.C.
"La química nos une"

UASLP
Universidad Autónoma de San Luis Potosí

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

CONAHCYT
CONSEJO NACIONAL DE HUMANIDADES CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS

Congreso Internacional de la
Sociedad Química de México 2023
Del 2 al 6 de octubre del 2023
"La Química: de México para el Mundo"

QOME Química Organometálica

CENTENARIO DE LA AUTONOMÍA 2023

www.sqm.org.mx | congresos@sqm.org.mx

"La química nos une"

145 ANIVERSARIO FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

CISQM-QMET-PO01

Variabilidad estadística de las microflotaciones en la celda Hallimond

Javier Ernesto Vilasó Cadre[1], Iván Alejandro Reyes Domínguez[1,2,*]
[1]Instituto de Metalurgia, Universidad Autónoma de San Luis Potosí.
[2]Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT).
alejandro.reyes@uaslp.mx

RESUMEN

Este trabajo presenta un estudio de la variabilidad estadística de las microflotaciones usando la celda Hallimond. El estudio fue realizado por tres analistas utilizando diferentes condiciones experimentales. Se realizó un análisis estadístico de 20 experimentos, comprobándose que los datos procedían de una distribución normal. El coeficiente de variación se extendió del 0.5 % al 8.2 %. La elevada variabilidad se justifica principalmente por la elevada desviación del tamaño medio de las burbujas (742±249 µm). Un histograma de frecuencias mostró que el 70 % de los experimentos tienen un coeficiente de variación inferior al 4 %. Una comparación de muestras múltiples no mostró diferencias estadísticamente significativas entre la variabilidad de las microflotaciones sin tomar en cuenta al analista ni las condiciones. Esto permitió establecer un intervalo de confianza para el coeficiente de variación desde el 2.2 % al 4.5 %. El coeficiente de variación tiende a disminuir al aumentar las repeticiones de las microflotaciones, lo que puede ser una forma de disminuir la dispersión de los resultados experimentales.

REFERENCIAS

1. Drzymala, J. (1994). Characterization of materials by Hallimond tube flotation. Part 1: maximum size of entrained particles. *International Journal of Mineral Processing*, *42*(3–4), 139–152. https://doi.org/10.1016/0301-7516(94)00036-0.
2. Feltz, C. J., y Miller, G. E. (1996). An asymptotic test for the equality of coefficients of variation from k populations. *Statistics in Medicine*, *15*(6), 647–658. https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0258(19960330)15:6<647::aid-sim184>3.0.co;2-p.
3. Hallimond, A. (1944). Laboratory apparatus for flotation tests. *Mineralogical Magazine*, *70*, 87–91.
4. Horasan, U., Tanriverdi, M., Ciçek, T., y Polat, M. (2020). Investigating the effects of ultrasonic energy on the flotation behavior of pyrite and galena minerals. *Physicochemical Problems of Mineral Processing*, *56*(3), 538–547. https://doi.org/10.37190/ppmp/120291.
5. Joanes, D. N., y Gill, C. A. (1998). Comparing measures of sample skewness and kurtosis. *Journal of the Royal Statistical Society: Series D (The Statistician)*, *47*(1), 183–189. https://doi.org/10.1111/1467-9884.00122.
6. Khatun, N., y Khatun, N. (2021). Applications of Normality Test in Statistical Analysis. *Open Journal of Statistics*, *11*(1), 113–122. https://doi.org/10.4236/ojs.2021.111006.
7. Krishnamoorthy, K., y Lee, M. (2014). Improved tests for the equality of normal coefficients of variation. *Computational Statistics*, *29*(1–2), 215–232. https://doi.org/10.1007/S00180-013-0445-2.
8. Kyzas, G. Z., y Matis, K. A. (2018). Flotation in Water and Wastewater Treatment. *Processes, 6*(8), 116. https://doi.org/10.3390/pr6080116.
9. Luo, X., Song, S., Ma, M., Wang, Y., Zhou, Y., y Zhang, Y. (2019). Effect of particle size on flotation performance of hematite. *Physicochemical Problems of Mineral Processing*, *55*(2), 479–493. https://doi.org/10.5277/ppmp18156.
10. Ostadrahimi, M., Gharibi, K., Dehghani, A., y Farrokhpay, S. (2019). Estimating Bubble Loading in Industrial Flotation Cells. *Minerals, 9*(4), 222. https://doi.org/10.3390/min9040222.
11. Reis, A. S., Reis Filho, A. M., Demuner, L. R., y Barrozo, M. A. S. (2019). Effect of bubble size on the performance flotation of fine particles of a low-grade Brazilian apatite ore. *Powder Technology*, *356*, 884–891. https://doi.org/10.1016/j.powtec.2019.09.029.

12. Wang, H., Feng, L., Manica, R., y Liu, Q. (2021). Selective depression of millerite (β-NiS) by polysaccharides in alkaline solutions in Cu-Ni sulphides flotation separation. *Minerals Engineering*, *172*, 107139. https://doi.org/10.1016/j.mineng.2021.107139.
13. Wang, S., Liu, K., Ma, X., y Tao, X. (2020). Comparison of flotation performances of low-rank coal with lower ash content using air and oily bubbles. *Powder Technology*, *374*, 443–448. https://doi.org/10.1016/j.powtec.2020.07.058.
14. Woodburn, E. T., King, R. P., y Colborn, R. P. (1971). The effect of particle size distribution on the performance of a phosphate flotation process. *Metallurgical and Materials Transactions B*, *2*(11), 3163–3174. https://doi.org/10.1007/bf02814969.
15. Xie, L., Wang, J., Lu, Q., Hu, W., Yang, D., Qiao, C., Peng, X., Peng, Q., Wang, T., Sun, W., Liu, Q., Zhang, H., y Zeng, H. (2021). Surface interaction mechanisms in mineral flotation: Fundamentals, measurements, and perspectives. *Advances in Colloid and Interface Science*, *295*, 102491. https://doi.org/10.1016/j.cis.2021.102491. .
16. Zhu, H., Valdivieso, A. L., Zhu, J., Song, S., Min, F., y Corona Arroyo, M. A. (2018). A study of bubble size evolution in Jameson flotation cell. *Chemical Engineering Research and Design*, *137*, 461–466. https://doi.org/10.1016/j.cherd.2018.08.005.

CISQM-QMET-PO02

Precipitación Selectiva de iones Mn^{2+} de Soluciones Acuosas con Ozono como Oxidante

Diana Alejo Guerra, Alejandro López Valdivieso, Aurora Robledo Cabrera
Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Álvaro Obregón 64, Centro. 78000, San Luis Potosí, San Luis Potosí, México.
diana.alejo.guerra@gmail.com

RESUMEN

En el presente trabajo se centra en la precipitación selectiva de iones Mn^{2+} que se encuentran en una solución que contiene iones Co^{2+} y Zn^{2+}. Esta separación se llevó a cabo mediante oxidación química con O_3, ya que se aprovechó su alto valor de potencial de oxidación, además de ser un proceso limpio que genera únicamente como producto un MnO^2 de acuerdo con el diagrama de Pourbaix del sistema Mn – Co -Zn. Se obtuvo una separación del 93 % de iones Mn2+ de la solución con coprecipitación de Co y Zn del 5 % en el sólido precipitado lo que representa el 5 % de iones Co^{2+} y 1 % de iones Zn^{2+} iniciales de la solución. Con ayuda de difracción de rayos X se analizó la fase solida dando como resultado después de un tratamiento térmico Mn_3O_4 y sin la identificación de fases de Co y Zn mediante esta técnica.

INTRODUCCIÓN

El manganeso (Mn) es uno de los elementos más abundantes en el planeta por lo que se encuentra presente en una gran cantidad de procesos a nivel industrial como elemento no deseado. Para remover el Mn, en el caso de soluciones liquidas existen diversos métodos de separación entre ellos fisiológicos, biológicos y químicos. En el caso de un proceso fisiológico, Dalai y colaboradores realizaron la adsorción de Mn con carbón activado que provenía de cascara de arroz, donde se observó remoción del 100 % de Mn (Dalai et al., 2015). En separación biológica, Burger y colaboradores, utilizaron microorganismos *Leptothrix discophora* sp-6 obteniendo una remoción del 90% de Mn de la solución (Burger et al., 2008). Por otro lado, los procesos de precipitación química son bastante usados ya que son fáciles de implementar, requieren un oxidantes como oxígeno (O_2), ozono (O_3), cloro (Cl_2), persulfato de sodio ($Na_2S_2O_8$), mezcla de gases como SO_2/O_2 que al difundirse en la solución crean las condiciones termodinámicas adecuadas para la oxidación del metal. En el caso de manganeso, Bello y col. realizaron la precipitación de iones Mn^{2+} de una solución con 0.028 M Mn^{2+} combinado con ~ 90 mg/L de hierro, usando una mezcla 5 % SO_2 – 95 % aire como oxidante, mantuvieron el pH en 6 en todos los experimentos e hicieron variar la temperatura en un rango de 20 °C a 90 °C, se generaron como precipitado las especies MnO_2, MnO-OH y Mn_3O_4, las cuales son dependientes de la temperatura de oxidación, mediante este método se logró la recuperación del 100 % con una velocidad de reacción lineal independientemente de la temperatura (Bello-Teodoro et al., 2014).

El método de precipitación química con oxidantes requiere conocer las condiciones termodinámicas electroquímicas que se presentan en los diagramas de Pourbaix. La Fig. 1 representa el diagrama de equilibrio del potencial (Eh) – pH para el sistema Mn – Co – Zn a 20°C, creado con el software HSC Chemistry 6.1®, utilizando la concentración de Mn^{2+} (550 mgL^{-1}), Co^{2+} (2,214 mgL^{-1}) y Zn^{2+} (48,540 mgL^{-1}) a 20 °C, condiciones de la solución en este trabajo. De acuerdo con el diagrama, es posible precipitar únicamente la fase MnO_2 a bajos valores de pH y altos valores de potencial y en estas condiciones, tanto los iones de Co^{2+} y Zn^{2+} se mantendrán como iones en la solución. Para llevar acabo esta precipitación se requiere un oxidante como el O_3 con potencial de oxidación de 2.07 V, lo suficientemente alto como para oxidar los iones de Mn^{2+} y producir el óxido MnO_2. Además de las condiciones de pH y potencial para la precipitación, la agitación es un factor importante ya que promueve la difusión del gas en la solución y por ende la interacción entre el O_3 y los iones de Mn^{2+} incremente. La reacción química para la conversión de Mn^{2+} a MnO_2 con O_3 es la siguiente (Araby et al., 2009):

$$Mn^{2+} + O_{3(ac)} + H_2O \rightarrow MnO_{2(s)} + O_{2(ac)} + 2H^+ \quad (1)$$

De acuerdo con la reacción química, el pH de la solución disminuye con la precipitación el MnO_2 al generarse los iones H^+. Por lo que no se requeriría ajustar el pH cuando este se encuentre por debajo de pH 6, pues con el desarrollo del proceso, el pH se mantendrá en valores adecuados.

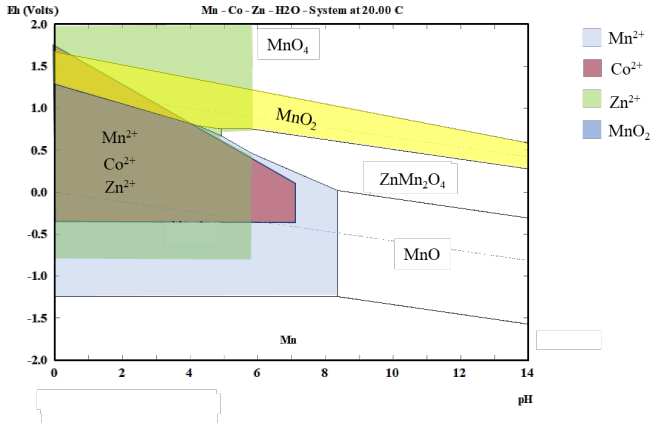


Fig. 1. Diagramas de Eh - pH para el sistema Mn – Co – Zn a 20°C. Construidos con el programa HSC 6.0.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó la separación selectiva de iones Mn^{2+} de una solución que contiene iones Mn^{2+} (550 mgL^{-1}), Co^{2+} (2,214 mgL^{-1}) y Zn^{2+} (48,540 mgL^{-1}) proveniente de un proceso de lixiviación de hierro. **La Fig. 2**, muestra los pasos del proceso experimental que siguieron para la separación selectiva de iones Mn^{2+} usando O_3 como oxidante. El pH inicial de la solución en el inicio del proceso fue de 5.6 y éste no se ajustó durante el proceso, ya que se mantuvo en valores menores a 6.0. También se monitoreó que el potencial de oxidación fuera mayor a 0.8 V con el objetivo de asegurar las condiciones adecuadas para que se lleve a cabo únicamente la precipitación de Mn^{2+} y que de los iones de Zn^{2+} ni Co^{2+} se mantengan en solución. En está primer etapa de experimentación no hubo agitación mecánica en la solución.

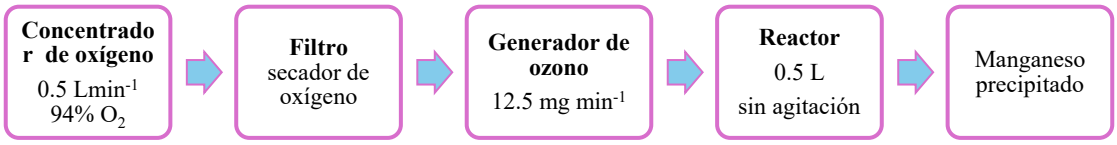


Fig. 2. Esquema del arreglo experimental para la precipitación selectiva de iones Mn^{2+}.

Se generó un flujo de 0.5 L min^{-1} de oxígeno con una pureza de oxígeno del 94% en un concentrador de oxígeno marca *PHILIPS* modelo *EverFlo*. Después del concentrador de oxígeno, se colocó un filtro para eliminar la humedad que pudiera contener el gas antes de ser alimentado al generador de ozono, ya que esto disminuye considerablemente la eficiencia del generador de O_3. El generador de ozono modelo *Microzone 300* de *ClearWater Tech, LLC* se empleó con una potencia fija de 23.6 W en todos los experimentos realizados, produciendo un flujo másico de ozono 12.5 mg min^{-1} en el flujo de salida del generador. Posteriormente, el gas con O_3 se hizo pasar a través de 1L de solución que contenía iones Mn^{2+}, Co^{2+} y Zn^{2+} dentro de un reactor de vidrio. El reactor de vidrio tenía orificios para colocar los medidores de pH, potencial y para colocar un difusor de gas. Durante el proceso de oxidación se tomaban muestras de 0.5 mL de las cuales se analizaba la concentración de iones Mn^{2+} por absorción atómica para conocer el cambio en la concentración con respecto del tiempo durante todo el proceso. Después del tiempo de oxidación 480 minutos se filtró la solución, se realizaron análisis de absorción atómica para determinar la composición de iones Mn^{2+}, Co^{2+} y Zn^{2+} en la

solución final filtrada y también se envió a análisis químicos el sólido producido por la oxidación. El sólido se analizó mediante difracción de rayos X con el equipo modelo *D8 ADVANCE*, marca *BRUKER* y se realizó un análisis termogravimétrico en un rango de temperatura de 20 °C a 1000 °C con incrementos de 10 °C por minuto con un flujo de aire de 40 mL/min para conocer la especie de oxido obtenida.

RESULTADOS

Mientras se dispersaba el gas con O_3 dentro de la solución, se observó físicamente un cambio en la coloración, de una solución rosada hasta una solución de color negro al finalizar el proceso de oxidación. El cambio en la coloración de la solución se le ha atribuido a la generación del oxido de manganeso que se produce de acuerdo con la reacción química (1). Tanto el potencial como el pH se monitorearon durante todo el proceso de oxidación con el fin de asegurar que se encuentran en valores adecuados para la obtención del oxido de manganeso precipitado, como se observa en la Fig. 3**(A)**, ambos valores son los requeridos por la Fig. 1 para tener las condiciones termodinámicas adecuadas. También se puede observar que después de 150 minutos se alcanza un plato donde no existe más cambio en ambos parámetros. Por otro lado, la Fig. 3**(B)** muestra el cambio en la concentración de iones Mn^{2+} en la solución con respecto del tiempo, se observa que existe tendencia lineal en la disminución de la concentración de iones, llegando a un mínimo de 39 mg/L después de 360 minutos. Esto significa que se retiró el 93 % de iones Mn^{2+}, manteniendo el 96 % de iones Co^{2+} y 98 % iones Zn^{2+} en la solución. EL análisis químico del sólido dio como resultado una composición química de 39 % Mn, 5 % Co y 5 % Zn.

Como resultado del análisis termogravimétrico realizado al sólido producto de la precipitación, se obtuvieron dos temperaturas importantes en el cambio de la masa del sólido: 150 °C y 505 °C. Este análisis se realizó para complementar el análisis de difracción de rayos X del solido ya que después de 24 h en horno a 60 °C daba como resultado un difractograma totalmente amorfo con gran dificultad para identificar las fases presentes. Para hacer uso de la técnica de difracción de rayos X y comprobar que se obtiene oxido de manganeso, se realizó un tratamiento térmico a 1 g de sólido durante 6 horas, aumentando la temperatura 10 °C cada minuto durante 120 minutos y manteniendo a 600 °C por el resto del tiempo.

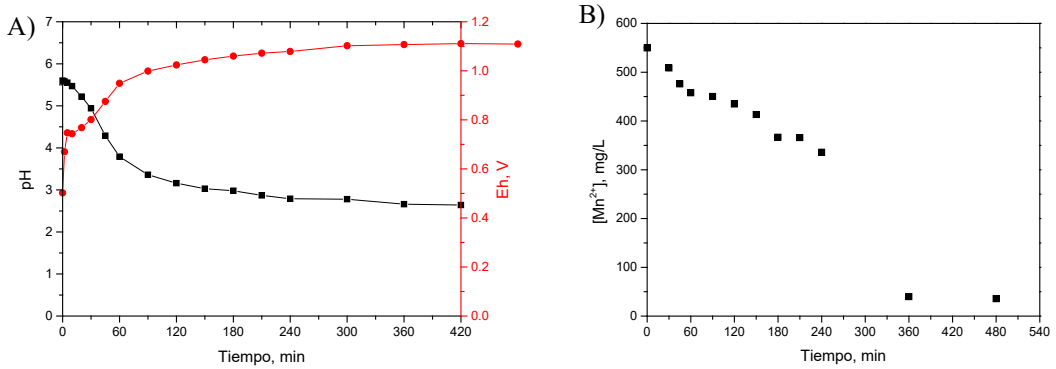


Fig. 3. (A) Variación de potencial y de pH contra el tiempo; **(B)** Variación de los iones Mn^{2+} en la solución contra el tiempo de oxidación.

La Fig. 4 muestra el difractograma obtenido después del tratamiento térmico, Como se aprecia, se trata de un sólido cristalino, que de acuerdo con el sofware del equipo Diffract.Eva (Bruker) y la base de datos PDF-2 Release 2022 de la ICDD se identificó con la tarjeta PDF 00-003-1041 correspondiente a la especie Mn_3O_4.

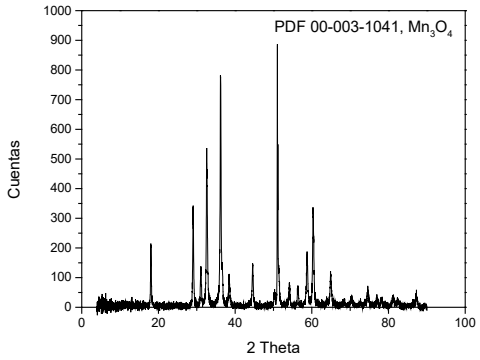


Fig. 4. Difractograma del precipitado obtenido de la oxidación de iones Mn^{2+}.

CONCLUSIONES

Se logró la precipitación selectiva de iones Mn^{2+} de una solución que contenía 550 mg/L, obteniendo un 93% de precipitación de manganeso. De acuerdo con el cambio en la concentración de iones Mn^{2+} en la solución, se observa que la tendencia es lineal, lo que ayuda a estimar el tiempo necesario para alcanzar la precipitación total de los iones Mn^{2+}. En el caso del sólido producido, se observó que la producción del oxido mediante este método produce un solido amorfo, sin embargo al realizar el tratamiento térmico a 600°C se obtuvo la fase cristalina Mn_3O_4 que corresponde a resultados obtenidos por Bello y colaboradores (Bello-Teodoro et al., 2014). De estos experimentos se concluye que la precipitación selectiva de iones Mn^{2+} se puede llevar a cabo, sin la necesidad de modificar la temperatura y de agitación mecánica. Sin embargo, de acuerdo con trabajos reportados, la agitación mecánica podría ayudar a hacer mas eficiente el proceso de oxidación al mejorar la difusión del O_3 en el seno de la solución, disminuyendo el tiempo de oxidación y provocado por el incremento de la interacción entre especies. Es por ello, que como trabajo futuro, se tiene realizar el seguimiento de la precipitación selectiva de iones Mn^{2+} con distintas velocidades de agitación mecánica.

REFERENCIAS

1. Araby, R. El, Hawash, S., & Diwani, G. El. (2009). Treatment of iron and manganese in simulated groundwater via ozone technology. 249, 1345–1349. https://doi.org/10.1016/j.desal.2009.05.006.
2. Bello-Teodoro, S., Pérez-Garibay, R., & Bouchard, J. (2014). Synthesis of different manganese oxides using SO2/O2 gas mixtures at different temperatures. Industrial and Engineering Chemistry Research, 53(19), 7965–7970. https://doi.org/10.1021/ie500095s.
3. Burger, M. S., Mercer, S. S., Shupe, G. D., & Gagnon, G. A. (2008). Manganese removal during bench-scale biofiltration. Water Research, 42(19), 4733–4742. https://doi.org/10.1016/j.watres.2008.08.024.
4. Dalai, C., Jha, R., & Desai, V. R. (2015). Rice Husk and Sugarcane Baggase Based Activated Carbon for Iron and Manganese Removal. Aquatic Procedia, 4(Icwrcoe), 1126–1133. https://doi.org/10.1016/j.aqpro.2015.02.143.

CISQM-QOME-PO01

Síntesis y caracterización de nuevos heterociclos de boro derivados de (carboximetil)L-α-aminoácidos

Ramón Enrique Reyes-Bravo[1], **Teresa Mancilla-Percino[1]***, Elvia Mera-Jiménez[2].
[1]Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional.
[2]Instituto Politécnico Nacional.
ramon.reyes@civestav.mx; tmancill@cinvestav.mx

RESUMEN

En este trabajo se presenta la síntesis y caracterización de nuevos diasterómeros *exo* y *endo* de boro **4**(**a**-**g**) derivados de los ligantes (carboximetil)L-α-aminoácidos **3**(**a**-**g**). Los ligantes se obtuvieron a partir de la saponificación y acidificación de los aminodiesteres **2**(**a**-**g**), los cuales se obtuvieron a partir de la reacción de los clorhidratos ésteres de Ala (**a**), Val (**b**), Leu (**c**), Met (**d**), Phe (**e**), Tyr (**f**) y Trp (**g**) con el α-bromometilester Las reacciones de los **3**(**a**-**g**) con el $PhB(OH)_2$ condujeron a la síntesis de los heterociclos de boro *exo/endo* **4**(**a**-**g**), el *exo* como mayoritario. La estructura química de los compuestos se confirmó mediante técnicas espectroscópicas de RMN de ^{1}H, ^{13}C e IR. Los espectros de RMN de ^{11}B de **4**(**a**-**g**) mostraron una señal alrededor de +9 ppm, cuyo desplazamiento químico es característico para átomos de boro tetravalentes. Las recristalizaciones de los diasterómeros **4a**, **4c** y **4g** dieron cristales adecuados para la difracción de rayos-X de los diasterómeros *exo*.

INTRODUCCIÓN

Los compuestos de boro han despertado un creciente interés de varios investigadores debido a su amplia gama de aplicaciones en diversos campos como la agricultura, la industria farmacéutica e investigación médica. Los compuestos de boro han demostrado poseer propiedades farmacológicas significativas (Kabu, 2013), así como su potencial como agentes anticancerígenos (Zhan, 2021) y antimicrobianos (Rendina, 2013), entre otras. El boro (B) es un elemento químico trivalente, considerado un metaloide duro, por lo tanto, de carácter electrofílico por tener una hibridación sp^2 y un orbital p vacío, al que puede coordinarse una especie rica en electrones y formar especies más estables con hibridación sp^3 y geometría tetraédrica (Yudin, 2017). En el ámbito de la química sintética, los biciclos N→B han adquirido una relevancia significativa debido a su utilidad como bloques sintéticos altamente provechosos. Siendo así que, se puede obtener moléculas conteniendo la coordinación B-N a partir estructuras más simples de biciclos B-N, lo cual es posible debido a la estabilidad de estos compuestos (Burke, 2009). Además, han sido empleados en la síntesis de análogos biológicamente activos, como el 3'-deoxi-3'-ácido iminodiacético y el 3'-deoxi-3'-aminodietanol timidina (Smietana, 2017). La presencia del boro en diversas especies químicas ha despertado un gran interés, en particular, los ésteres con enlace de coordinación N→B por poseer una estabilidad notable a temperatura ambiente (Mancilla, 1994). Este tipo de compuestos han sido útiles en la síntesis de moléculas con propiedades biológicas. En el grupo de trabajo se han sintetizado una gran variedad de compuestos de boro derivados de ácidos imino- y aminodiacéticos (Contreras, 1987; Mancilla, 2005) y utilizados en la preparación de sus derivados N- y C-sustituidos, estudio estructural por métodos espectroscópicos convencionales y difracción de rayos-X, así como la determinación de la energía de enlace de coordinación N→B mediante RMN de ^{1}H a temperatura variable (Farfán,1990). La hidrólisis de heterociclos de boro ha sido objeto de investigación para obtener nuevos ligantes N- y C-alquilsustituidos, lo cual constituye una contribución importante a la síntesis de ácido imino y aminodiacéticos (Mancilla, 2009). En investigaciones recientes, se ha destacado la síntesis de compuestos de boro derivados de isoindolinas obtenidos a partir de L-α-aminoácidos con actividad antiproliferativa en células de glioblastoma y microgliales (Mancilla, 2019). Estos hallazgos abren nuevas perspectivas en la búsqueda de tratamientos potenciales para enfermedades relacionadas con la proliferación celular descontrolada, como el cáncer. Como se sabe, los aminoácidos desempeñan un papel fundamental en numerosos procesos biológicos esenciales como la biosíntesis celular y la transmisión nerviosa. En este contexto, en este trabajo se

presenta la síntesis y caracterización de los nuevos diasterómeros heterociclos de boro *exo/endo* **4**(**a**-**g**) derivados de (carboximetil)L-α-aminoácidos **3**(**a**-**g**) (Fig. 1) cuyas propiedades biológicas serán evaluadas en un futuro cercano.

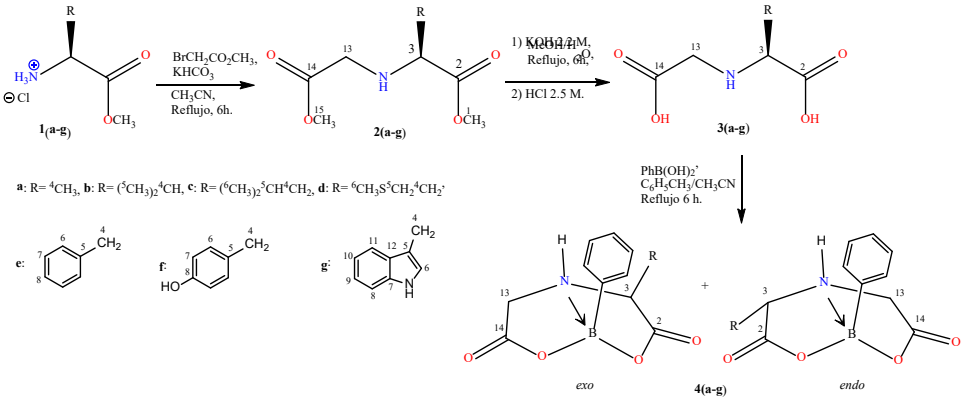


Fig. 1. Ruta de síntesis para los heterociclos de boro *exo* y *endo* **4**(**a**-**g**).

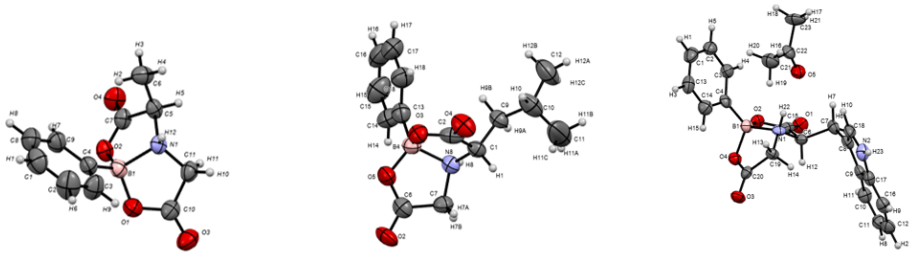
MATERIALES Y MÉTODOS

Los reactivos y disolventes utilizados en este trabajo fueron adquiridos comercialmente de MERCK®. Los espectros de RMN de ^{1}H, ^{13}C, ^{11}B fueron obtenidos en un equipo marca JEOL modelo ECA de 500 MHz. Los espectros de IR se adquirieron en un equipo VARIAN.
Los heterociclos de boro **4**(**a-f**) se sintetizaron como se muestra en la Figura 1. El **1f** se obtuvo partir de la esterificación del aminoácido Tyr *O*-Bn con 2.0 equivalentes del TMSCl en solución de metanol y agitación a temperatura ambiente por 1 día (Li, 2008), obteniéndose en un rendimiento de 80%. Los clorhidratos amino ésteres **1**(**a-g**) se trataron con 1.1 equivalentes de α-bromometilester y 1.5 equivalentes de $KHCO_3$, en una solución de CH_3CN bajo reflujo por 6 h. Terminado el tiempo de reacción, la mezcla se enfrío a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó mediante presión reducida obteniéndose los compuestos **2**(**a-fBn** y **g**), La síntesis de **2f** se obtuvo a partir de una reacción de *O*-desbencilación de **2**(**fBn**) mediante atmosfera de H_2, con Pd/C-10 % en una solución de metanol por un tiempo de 8h (Ogawa, 2020). Posteriormente, se llevó a cabo una saponificación de los ésteres **2(a-g)** con 6.0 equivalentes de KOH (2.24 M) en una mezcla de CH_3OH/H_2O y temperatura de reflujo por 6 h, luego, a la mezcla de reacción se le agregó 6.0 equivalentes de una solución de HCl (2.5 M), finalmente, se concentró a presión reducida y se purificó cada compuesto por precipitación con los sistemas de disolventes adecuados. La síntesis de los diasterómeros de boro **4**(**a-g**) se llevó a cabo a partir de la reacción con los correspondientes **3**(**a-f**) y el ácido fenil borónico ($PhB(OH)_2$) en una relación 1:1 empleando una mezcla de Tolueno/Acetonitrilo (8:2) en agitación y bajo reflujo por 6 h. La mezcla de reacción se trató con el sistema de disolventes apropiado para dar los diasterómeros **4**(**a-f**) en rendimientos del 68 a 89 % (Fig.1). La mezcla de diasterómeros **4a** y **4c** se recristalizó con acetona/cloroformo, mientras que para **4g** fue con acetona/hexano, obteniéndose cristales adecuados para el estudio de difracción de rayos-X, que dio evidencia de la estructura del estereoisómero *exo.*

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Los compuestos **2**(**a-g**), **3**(**a-g**) y diasterómeros **4**(**a-g**) se caracterizaron por RMN ^{1}H, ^{13}C, y adicionalmente los compuestos de boro se caracterizaron por RMN de ^{11}B. Las estructuras de los diasterómeros de boro **4a**, **4c**, y **4g** fueron confirmadas por difracción de rayos-X de monocristales.
Los espectros de RMN de ^{1}H de los compuestos **2**(**a-f**) en $CDCl_3$, mostraron las siguientes señales que dan evidencia de la síntesis de estos compuestos: los protones H-1 y los H-15 correspondientes a los grupos OCH_3 muestran una señal simple en el rango de 3.66 a 3.74 y de 3.61 a 3.72 ppm, respectivamente, en una relación 1:1. El protón del grupo H-N presenta un señal ancha entre 1.92 a 2.71 ppm. Además, los espectros muestran los sistemas de acoplamiento de los protones H-3 con los protones H-4 del grupo R entre 3.07 a 3.47 ppm y se encuentran traslapados con el sistema AB

(H-13). Los protones H-3 y H-4 de los compuestos **2**(**e-g**) mostraron el patrón de acoplamiento ABX, en el intervalo de 3.58 y 4.19 ppm (H_{3x}) y de 2.94 a 3.21 ppm para los protones AB (H-4).
Los espectros de RMN de ^{1}H de **3**(**a-f**) en D_2O mostraron los patrones de acoplamiento correspondientes del protón H-3 con los H-4 en el intervalo de 4.23 a 3.02 ppm. Los protones H-13 diastereotópicos mostraron el patrón de acoplamiento AB entre 3.02 a 3.96 ppm. Las señales de los protones ácidos no se observaron debido a que los espectros fueron obtenidos en óxido de deuterio (Bothner-By, 1967).
La obtención de estructuras bicíclicas con centros quirales conduce a la formación de diasterómeros (Mancilla, 2006). Por lo anterior, se esperaría que la reacción de los ligantes **3(a-f)** con el ácido fenilbórnico condujera a la formación de cuatro pares de estereoisómeros, y debido a la fusión *cis* de los anillos solo es posible observar dos isómeros, el *exo* y *endo* con relación al sustituyente en posición tres. En este contexto, los espectros de RMN de ^{1}H en DMSO-$_{d6}$ dieron evidencia de la síntesis de los diasterómeros **4**(**a-f**) en relaciones desde 77/23 hasta 95/5 (*exo*/*endo*), de acuerdo con la serie de señales para cada uno de los estereoisómeros. La señal del H-N para el isómero mayoritario *exo* se observó en el rango de 11.13 a 7.71 ppm y para el isómero minoritario *endo* en el intervalo de 11.06 a 7.44 ppm. El protón H-3 de los isómeros *exo* presentó un patrón de acoplamiento con los H-4 entre 4.58 y 4.03 ppm. Los H-13B presentaron una señal dd por acoplamiento con el H-N en el rango de 4.11- 4.05 ppm, mientras que los protones H-13a mostraron una señal doble entre 3.90 a 3.40 ppm. En la RMN de ^{13}C se observaron las señales características para cada compuesto, el C-3 presentó una señal con desplazamiento químico en el rango de 71.07 y 61.39 ppm, la señal para el C-13 se observó en el rango de 53.75 a 52.39 ppm, el C-2 entre 172.60 y 174.11 ppm y el C-14 se observó entre 171.17 y 170.72 ppm. Los espectros de RMN de ^{11}B de la mezcla de diasterómeros, así como de los isómeros *exo* mostraron la señal entre +8.48 y +9.18 ppm característica para el átomo de boro tetracoordinado. La estructura ORTEP de los estereoisómeros *exo* **4a**, **4c**, y **4g** mostró la longitud de enlace N→B intramolecular de 1.634 (4) Å, 1.63 (1) Å y 1.627 (9) Å para **4a**, **4c**, **4g**, respectivamente, que dan evidencia de las estructuras bicíclicas (Fig. 2).



ORTEP **4a** ORTEP **4c** ORTEP **4g**

Fig. 2. Estructura molecular y numeración cristalográfica de los compuestos **4a**, **4c**, y **4g**.

Los espectros en el infrarrojo presentaron las siguientes bandas de absorción, $\nu_{(CO)}$ entre 1739.1 y 1635.7 cm^{-1}, la banda $\nu_{(B\text{-}O)}$ entre 1308.3 y 1242.8 cm^{-1}, y $\nu_{C\text{-}Harom}$ entre 3413.8 y 3001.1 cm^{-1}.

CONCLUSIÓN

En este trabajo se sintetizaron nuevos diastereoisómeros *exo* y *endo* **4(a-g)** derivados de (carboximetil)L-α-aminoácidos. Las estructuras de estos compuestos fueron determinadas a partir de métodos espectroscópicos de RMN de ^{1}H, ^{13}C, ^{11}B e IR. La estructura química de los diastereoisómeros mayoritarios *exo* fue confirmada mediante el estudio de difracción de rayos-X de monocristales.

REFERENCIAS

1. Kabu, M., Akosman, M. S. (2013). Biological Effects of Boron. *Rev. Environ. Contam. Toxicol.*, *255,* 57-75. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6470-9_2.

2. Song, S., Gao, P., Sun, L., Kang, D., Kongsted, J., Poongavanam, V., Zhan, P., Liu, X. (2021). Recent developments in medicinal chemistry of single boron atom-containing compounds. *Acta Pharm. Sin. B.*, 11(10), 3035-3059. https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.01.010.
3. Kahlert, J., Austin, C., Kassion, M., Rendina, L. (2013). The Fifth Element in Drug Design: Boron in Medicinal Chemistry. *Aust. J. Chem.*, *66*(10), 1118-1123. https://doi.org/10.1071/CH13256.
4. Diaz, D., Yudin, A. (2017). The versatility of boron in biological target engagement. *Nat. Chem., 9*, 731-742. 10.1038/nchem.2814.
5. Burke, M., Gillis, E., Uno, B. (2009). Vinyl MIDA boronate: a readily accessible and highly versatile building block for small molecule synthesis. *Tetrahedron*, *65*(16), 3130-3138. https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.11.010.
6. Vasseur, J., Baraguey, C., Smietana, M. (2017). Synthesis of 3'-deoxy-3'-iminodiacetic acid and 3'-deoxy-3'-aminodiethanol thymidine analogues and NMR study of their complexation with boronic acids. *Tetrahedron*, *73*(17), 2468-2475. https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.03.033.
7. Mancilla, T., Alarcón, M., carrillo, L. (1994). Syntheses and Characterization of (N→B) phenyl [N-Arylaminodiacetate O, O', N]boranes and N-Arylaminodiacetic Acids. *Heteroat. Chem., 5*(5), 455-462. https://doi.org/10.1002/hc.520050507.
8. Contreras, R., Mancilla, T. (1987). Asymmetric synthesis is of new bicyclic phenylboronic esters containing configurational stable chiral nitrogen and boron. *J. Organomet. Chem., 321*(2), 191-198. https://doi.org/10.1016/0022-328X(87)85038-6.
9. Mancilla, T., Zamudio-Rivera, L., Beltrán, H., Santillan, R., Farfán, N. (2005). Synthesis and characterization of new (N→B) phenyl substituted[*N*-benzyliminodiacetate-*O*,*O*',*N*]boranes. *Arkivoc,* (vi), 366-376. https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0006.601.
10. Farfán, N., Mancilla, T., Castillo, D., Uribe, G., Carrillo, L., Joseph-Nathan, P., Contreras R. (1990). NMR and X-ray diffraction studies of two bicyclic borates containing chiral boron and nitrogen atoms. *J. Organomet. Chem.*, *381*, 1–13. https://doi.org/10.1016/0022-328X(90)85444-4.
11. Mancilla, T., Flores, R., Martínez, M. (2009). New strategy to the synthesis of (N→B) phenyl [N-alkyliminodiacetate-O,O',N]-boranes: The crystal structure of (N→B) phenyl [N-benzyliminodiacetate-O,O',N]-borane, (N→B) phenyl [N- (4-methyl) benzyliminodiacetate-O,O,N] borane and (N → B) phenyl[N-phenacyliminodiacetate-O,O',N] borane. *Polyhedron, 28*(13), 2771-2775. https://doi.org/10.1016/j.poly.2009.05.043.
12. Mancilla, T., Guzman, J., Mera, E., Trejo, C. (2019). Synthesis, characterization of novel isoindolinyl- and bis-isoindolinylphenylboronic anhydrides. Antiproliferative activity on glioblastoma cells and microglial cells assays of boron and isoindolines compounds. *J. Organomet. Chem., 891*, 35-43. https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2019.04.011.
13. Li, J. and Sha, Y. (2008). A Convenient Synthesis of Amino Acid Methyl Esters. *Molecules*, 13, 1111-1119. https://doi.org/10.3390/molecules13051111.
14. Yamada, T., Ogawa, A., Masuda, H., Teranishi, W., Fujii, A., Park, K., Ashikari, Y., Tomiyasu, N, Ichkawa, T., Miyamoto, R., Bai, H., Matsumaya, K., Nagaki, A., Sajiki, H. (2020). Pd catalysts supported on dual-pore monolithic silica beads for chemoselective hydrogenation under batch and flow reaction conditions. *Catal. Sci. Technol., 10*(18), 6359-6367. https://doi.org/10.1039/D0CY01442G.
15. Bothner-By, A., Sun, C. (1967). Acid and base catalyzed hydrogen deuterium exchange between deuterium oxide and simple ketones. *J. Org. Chem., 32*(2), 492–493. https://doi.org/10.1021/jo01288a063.
16. Nöth, H., Wrackmeyer B. (1978). *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy of Boron Compounds*. Springer-Verlag.
17. Mancilla, T., Calixto, M., Amaya, L. (2006). Synthesis and characterization of (N→B) phenyl[N-alkyl-*N*-(2-alkyl)aminodiacetate-*O*,*O*',*N*]boranes and phenyl[*N*-alkyl-*N*-(2-alkyl)aminodiacetate-*O*,*O*',*N*]boranes. *Polyhedron, 26*, 1023‑1028. https://doi:10.1016/j.poly.2006.09.067.

CISQM-QOME-PO02

Síntesis, estudio estructural y aplicación antibacteriana de carbenos NHC de Ag(I), Au(I) y Pd(II)

Alfredo Molina Pérez, Milton Horacio Villegas-Fernández, Mariana Carpio-Granillo, Francisco Javier Zuno-Cruz, Gloria Sánchez-Cabrera*
[1]Área Académica de Química, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, carretera Pachuca-Tulancingo km 4.5, C.P. 42076, Mineral de la Reforma, Hidalgo, México.
mo314302@uaeh.edu.mx; gloriasa@uaeh.edu.mx

RESUMEN

En el presente trabajo se describe la síntesis y reactividad de complejos organometálicos *N*-heterocíclicos (NHC) de Ag, Au y Pd derivados de sales cuaternarias de imidazolio asimétricas con *p*-nitrobencilo como sustituyente. Se llevó a cabo la síntesis de la sal de cloruro de 1-metil-3-(4-nitrobencil)-1*H*-imidazol-3-io,{NBMIM}Cl (**1**) la cual se hizo reaccionar con Ag_2O para la formación del complejo de plata $[Ag(NBMIM)Cl]_2$ (**1a**), el cual mediante reacciones de transmetalación con fuentes de Au(I) y Pd(II) permitió obtener a los NHC [Au(NBMIM)Cl] (**1b**) y $[PdCl_2(NBMIM)]_2$ (**1c**) . Asimismo, la reacción de **1c** con PPh_3 y piridina (py) permito obtener a los complejos cuadrados de paladio *cis*-$[PdCl_2(NBMIM)(PPh_3)]$ (**1d**) y *trans*-$[PdCl_2(NBMIM)(py)]$ (**1e**). Todos los compuestos se obtuvieron en excelentes rendimientos y fueron caracterizados mediante métodos espectroscópicos convencionales y por DRX. Estudios de actividad antibacteriana mostraron que los compuestos **1a**, **1b** y **1d** presentan una actividad de moderada a buena frente a bacterias Gram positivas y Gram negativas.

INTRODUCCIÓN

Las sales cuaternarias de imidazolio son los precursores por excelencia de distintos carbenos *N*-heterocíclicos metálicos, el método de síntesis más utilizado para la formación de este tipo de sales es la cuaternarización de un imidazol *N*-sustituido con un halogenuro en disolventes como THF [1]. Para la obtención de carbenos NHC metálicos, se suele hacer reaccionar a la sal de imidazolio con una fuente del metal de interés en un medio anhidro en presencia de una base, en estas condiciones se logra desporotonar a la sal y se forma el carbeno *in situ*, este último es una especie lábil y se coordina rápidamente al metal presente en el medio (Rojo-Gómez, 2023).
Los NHC-Ag(I), específicamente, se suelen sintetizar utilizando a especies como Ag_2O, Ag(OAc) o Ag_2CO_3 que actúan tanto como la fuente de Ag(I) como la base para la desprotonación de la sal (De Fremont, 2009). También pueden ocuparse compuestos similares de otros metales para la síntesis de distintos NHC metálicos, sin embargo, una metodología muy utilizada es la vía de transmetalación, en donde se toma ventaja de la labilidad del enlace $C_{carbénico}$-Ag(I) de los carbenos de este metal para hacerlos reaccionar con fuentes de otros metales y así "intercambiar" el átomo metálico del carbeno NHC, esta ruta se ha descrito como un método muy efectivo y produce NHC metálicos con muy buenos rendimientos (Carpio-Granillo, 2022).
Las aplicaciones que se le da a los carbenos NHC metálicos depende ampliamente de la naturaleza del átomo metálico; los complejos metálicos de Ag(I), Au(I) y Pd(II) han presentado actividad inhibitoria frente a distintas bacterias y, éste último, también presenta actividad anticancerígena (Rojo-Gómez, 2023; Kalaivani, 2012).
La síntesis y caracterización de carbenos NHC metálicos se ha enfocado, no sólo en los aspectos estructurales-electrónicos que presentan las muy variadas moléculas; sino también en su aplicación, y la actividad que llegan a presentar este tipo de compuestos puede hacerlos objeto de interés de otras áreas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Los disolventes utilizados como THF y DCM se secaron y purificaron previamente. Todos los reactivos fueron de grado reactivo (marca Aldrich) y se utilizaron sin purificación adicional.

Síntesis del cloruro de 1-metil-3-(4-nitrobencill)-1H-imidazol-3-io, {NBMIM}Cl (1)

La sal **1** se sintetizó mediante la reacción de 1-metilimidazol con 2.1 equivalentes de cloruro de 4-nitrobencilo

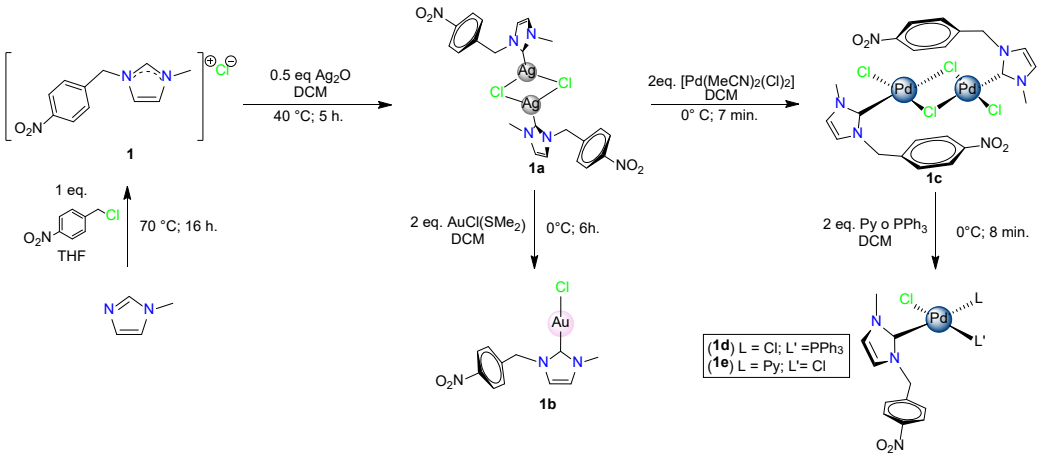
en THF a temperatura de reflujo durante 16 horas (esquema 1), precipitó un sólido que fue filtrado y lavado con THF, el disolvente se evaporó a vacío y sal **1** se recuperó como un sólido amarillo (36%, P.F. 176 °C).

Síntesis de bis{μ-cloro(1-metil-3-(*p*-nitrobencil)-2,3-dihidroimidazolil)plata(I)}, [Ag(NBMIM)Cl]$_2$ (1a)

La sal **1** se hizo reaccionar con 0.5 equivalentes de Ag_2O en DCM a 40 °C durante cinco horas (esquema 1), la mezcla de reacción se filtró a través de una columna empacada con celita y el disolvente se evaporó haciendo uso de una línea de vacío, el complejo de Ag(I) se obtuvo como sólido blanco (97 %, P.F. 103 °C).

Síntesis de (1-metil-3-(*p*-nitrobencil)-2,3-dihidroimidazolil)oro(I), [Au(NBMIM)Cl] (1b)

Para la síntesis del complejo **1b** se adicionaron 2 equivalentes de [AuCl(SMe_2)] a una solución en DCM de **1a**, la mezcla se mantuvo agitando en durante 6 horas a baja temperatura (esquema 1); la mezcla de reacción se filtró a través de una columna empacada con celita y el disolvente se evaporó en la línea de vacío. Finalmente el complejo **1b** se recuperó como un sólido blanco (92 %, descompone a 115 °C).



Esquema 1. Ruta de síntesis para los compuestos **1**, **1a**, **1b**, **1c**, **1d** y **1e**.

Síntesis de bis{(μ-cloro)cloro(1-metil-3-(*p*-nitrobencil)-2,3-dihidroimidazolil)paladio(II)}, [Pd(NBMIM)(Cl)$_2$]$_2$ (1c)

A una solución de **1a** se le adicionaron 2 equivalentes del complejo [Pd($MeCN$)$_2$(Cl)$_2$] en DCM a baja temperatura durante 8 minutos (esquema 1), la mezcla de reacción se filtró a través de una columna empacada con celita y el disolvente se evaporó a vacío; el complejo dimérico **1c** se recuperó como un sólido anaranjado (92 %).

Síntesis de los complejos *cis*- dicloro{1-metil-3-(*p*-nitrobencil)-2,3-dihidroimidazolil}(trifenilfosfina)paladio (II), [Pd{(NB)MIM}(PPh_3)(Cl)$_2$] (1d) y *trans*-cloro{1-metil-3-(*p*-nitrobencil)-2,3-dihidroimidazolil}piridinapaladio(II)}, [Pd{(NB)MIM}py(Cl)$_2$] (1e)

La síntesis de **1d** y **1e** se llevó a cabo en dos pasos, inicialmente se sintetizó al complejo de Pd(II), **1c**, y a la solución filtrada (sin evaporar el DCM) se le adicionaron dos equivalentes de trienilfosfina (PPh_3), para formar el complejo **1d,** o alternativamente con dos equivalentes piridina (py), para la formación del complejo **1e**, a baja temperatura durante 7 minutos (esquema 1). Para el complejo **1d**,

en la mezcla de reacción se formó un precipitado, el cual se lavó con cloroformo, el complejo **1d** se recuperó como un sólido blanco (99 %, descompone a 205 °C). Para el complejo **1e**, el crudo de reacción se filtró por celita y el disolvente se evaporó a vacío, el complejo se obtuvo como un sólido amarillo (67 %).

Caracterización espectroscópica

Todos los compuestos fueron caracterizados mediante técnicas espectroscópicas de RMN de ^{1}H, $^{13}C\{^{1}H\}$ en una y dos dimensiones y por espectroscopía infrarroja. Todos los compuestos, con excepción de **1** y **1d** se caracterizaron por difracción de rayos X de monocristal; los complejos **1a** y **1b** se analizaron por medio de espectroscopía de masas de alta resolución y, estos últimos junto con **1d**, se estudiaron mediante DRX de polvos.

Pruebas antibacterianas

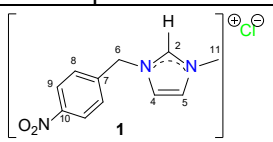
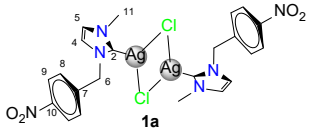
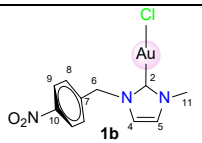
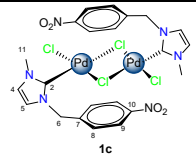
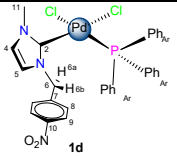
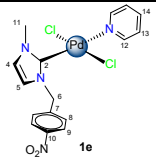
Se evaluó la actividad antibacteriana de los compuestos **1a** y **1b** mediante el método de difusión en disco de Kirby-Bauer frente a bacterias Gram positivas, *Staphylococcus aureus* y *Bacillus subtilis*, y bacterias Gram negativas, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa*; se colocaron 7 discos de papel Whatman en un agar con las bacterias cultivadas, a los discos se le inyectaron 3, 6, 9 y 12 µL de una solución de **1a** y **1b** (800.0 µg/mL y 1600.0 µg/mL preparadas en DMSO, respectivamente), DMSO, una fuente de metal como blanco, $AgNO_3$ para **1a** y $[AuCl(SMe)_2]$ para **1b** y un antibiótico de control (Estreptomicina S, 10 µg); las placas fueron incubadas a 37 °C durante 24 horas y cada experimento se hizo por triplicado. Para el compuesto **1d**, se hizo una prueba preliminar frente a las mismas bacterias, se inyectaron 6 µL en un disco y se comparó con el mismo antibiótico de control y $PdCl_2$ como blanco.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Caracterización por espectroscopía de RMN e IR

Para el compuesto **1**, en el espectro de RMN de ^{1}H se muestra a frecuencias altas el H^2, seguida del sistema AB para H^8 y H^9, una señal simple para H^4 y H^5; a frecuencias más bajas se observa una señal sencilla para H^6 y otra para H^{11} (tabla 1). En el caso de el espectro RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$, cada señal de hidrógeno se asignó con su respectivo carbono por medio de un experimento en dos dimensiones, HSQC, y C^7 y C^{10} se asignaron mediante un experimento HMBC. Para los complejos **1a**, **1b** y **1c**, en el espectro de RMN de ^{1}H se observa la ausencia de H^2 debido a la desprotonación; en RMN de $^{13}C\{^{1}H\}$ el desplazamiento del C^2 cambia desde 139.4 ppm, en **1**, hasta 181.7, 172.7 ppm y 163.9 ppm, respectivamente. El espectro de IR de **1** muestra la banda característica correspondiente al enlace C=C en 1606 cm^{-1} a los grupos -NO_2 en y 1350 cm^{-1} y al enlace $C=N^+$ en 1164 cm^{-1}. En el IR los tres complejos presentan las bandas correspondientes al grupo NO_2 en 1519-1521 y 1345-1346 cm^{-1} y la ausencia de la banda del enlace $C=N^+$, que permite proponer la formación del NHC-M.

Tabla 1. Desplazamientos de RMN de ^{1}H, $^{13}C\{^{1}H\}$ y ^{31}P en $CDCl_3$ (ppm).

 **1**	 **1a**	 **1b**
11.47 (s, H^2) 8.27 (d, H^{10}), 7.77 (d, H^9), 7.17 (s, 2H, $H^{4,5}$), 5.88 (s, H^7), 4.06 (s, H^6); 139.4 (s, C^2)	-- H^2; 181.7 (s, C^2)	-- H^2; 172.7 (s, C^2)
 **1c**	 **1d**	 **1e**
-- H^2; 163.9 (s, C^2)	27.3 (s, P); 7.53, 7.51, 7.46 (m, H^{Ar}), 5.90 (d, H^{6a}); 4.56 (d, H^{6b})	8.94 (H^{12}), 7.77 (H^{14}), 7.35 (H^{13}); 148.1 (s, C^2), 151.4 (s, C^{12})

En el caso de **1d**, en el espectro de RMN de ^{31}P se muestra una señal simple del P de la (PPh_3); en el espectro de ^{1}H se observa, a frecuencias medias, la aparición de un grupo de señales múltiples de los H^{Ar} de la PPh_3 junto con un par de señales dobles a frecuencias más bajas correspondientes a H^{6a} y a H^{6b} que indican el arreglo *cis* del complejo haciendo que estos últimos tengan ambientes químicos diferentes, uno que caería dentro del cono de protección de uno de los fenilos de la PPh_3 (frecuencias bajas) y otro fuera (frecuencias más altas). En el desplazamiento de C^2 no se notó un cambio significativo y se encontró en 163.6 ppm (tabla 1).
Para **1e**, en el espectro de ^{1}H se logran observar las señales correspondientes al sistema de la piridina; a frecuencias altas se muestra a H^{12} como una señal doble y a frecuencias más bajas dos señales triples, una para H^{14} y para H^{13}, la señal de H^{13} tiene mayor intensidad que la de H^{14}; en el espectro de RMN de ^{13}C, el desplazamiento del C^2 se muestra en 148.1 ppm, que coincide con el desplazamiento del carbono carbénico de complejos similares, lo mismo se observa para el C^{12} (tabla 1). El espectro de IR muestra las bandas características correspondientes a los grupos $-NO_2$ en 1522 cm^{-1} y 1346 cm^{-1} y al enlace C-N en 1238 cm^{-1}, no hay banda significativa que indique la presencia de la py.

Caracterización por difracción de rayos X

El análisis en estado sólido de **1a** revela a la estructura como una escalera polimérica en donde la unidad asimétrica es el monocarbeno de Ag(I) que cristaliza con una molécula de diclorometano; el ángulo C(1)-Ag(1)-Cl(1) de 118.0(2)° es el que permite la extensión de la escalera a lo largo del eje a, así, un átomo de Ag(I) se une a un carbeno y a 3 átomos de Cl; cada átomo de halógeno se ve forzado a acomodarse con una geometría tetraédrica al encontrarse unido cada uno a tres átomos de plata. La distancia Ag(1)-C(1) es de 2.143(8) Å.
La estructura del complejo **1b** es un monocarbeno de Au(I), el ángulo de 177.99(8)° C(1)-Au(1)- Cl(1) es indicativo de la cercanía a la linealidad sobre el átomo de Au(I), la distancia del enlace Au(1)-C(1) es de 1.975(3) Å, significativamente más corta que la distancia Ag(I)-C(1) en **1a**, lo que es consistente con la labilidad del enlace Ag(I)-C(1) respecto del enlace Au(I)-C(1).
La caracterización por DRX de **1c** mostró una estructura dimérica, en donde cada átomo de Pd(II) tiene una geometría cuadrada, de acuerdo con los ángulos de enlace C(1)-Pd(1)-Cl(1) de 89.5(2) Å y C(1)-Pd(1)-Cl(2) de 89.7(2) Å. La estructura muestra dos diferentes tipos de átomos de cloro, uno puente Cl(1) y otro terminal Cl(2), donde la distancia de enlace Pd(1)-Cl(2) de 2.289(2) Å es más pequeña que la distancia Pd(1)-Cl(1) de 2.403(2) Å, lo cual está de acuerdo con el tipo de átomo, así como la distancia Pd(1)-C(1) que es de 1.962(8) Å, nuevamente menor a la distancia Ag(I)-C(1) en **1a**.

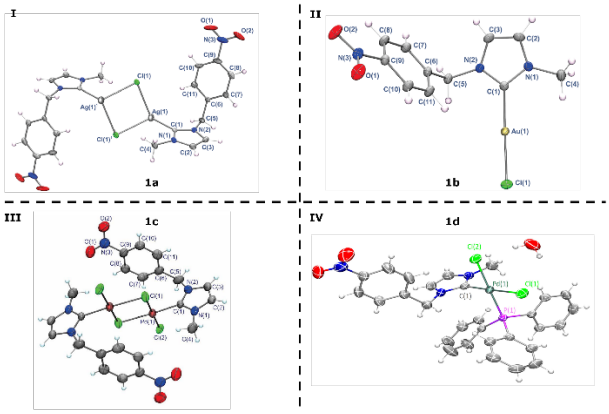


Fig. 1. Diagramas tipo ORTEP de los complejos: I) **1a**. II) **1b**. III) **1c**. IV) **1d**.

En el modelo molecular obtenido del experimento de rayos X de **1d** se muestra como la estructura cristalina se estabiliza con una molécula de agua; a su vez se confirma la formación del isómero geométrico con el NHC y la trifenilfosfina en posiciones *cis*.

Los ángulos de enlace NHC-Pd-Cl(1) y PPh_3-Pd-Cl(2) tienen valores de 177.32(4)° y de 177.04(10)° respectivamente, se acercan a la linealidad y denotan la geometría cuadrada alrededor del átomo de Pd(II). Se puede observar la diferencia en el ambiente químico de los protones H^{6a} y H^{6b} (tabla 3) al estar H^{6b} en el cono de protección de uno de los fenilos de la PPh_3 lo desplaza a frecuencias menores, como se observa en el espectro de RMN de ^1H.
El análisis en estado sólido de DRX de polvos de los complejos **1b** y **1c** permitió obtener los patrones de difracción experimental, mismos que al ser comparados con los teóricos mostraron gran coincidencia, lo que se traduce en una alta homogeneidad del sólido y del monocristal.
En el caso de **1a**, el patrón de difracción de polvos teórico no mostró mucha coincidencia con el patrón simulado, esto se puede explicar con la molécula de diclorometano que ayuda a cristalizar al complejo, esta molécula no estaría presente en el sólido semicristalino y sería la causa de la diferencia entre ambos patrones de los difractogramas. El estudio podría denotar la presencia de fases adicionales y la baja cristalinidad del complejo.

Ensayos antibacterianos

Las pruebas antibacterianas revelaron que la actividad antibacteriana del complejo **1a** es buena frente a bacterias como *S. aureus* y *P. aeruginosa* cuando se ocupan 9 µL (4.31 µg de Ag(I)); mientras que el complejo **1b** mostró una mayor inhibición de bacterias, incluso mejor que la estreptomicina, cuando se usaron 12 µL (8.41 µg de Au(I)) frente a bacterias Gram positivas. Finalmente, la prueba preliminar que se hizo para el complejo **1d** reveló que presenta actividad inhibitoria frente a *E. coli*, *B. Subtilis* y, mayormente, frente a *S. aureus*.

CONCLUSIONES

La sal **1** y los complejos **1a – 1e** se obtuvieron con rendimientos excelentes y se caracterizaron en solución por RMN de ^1H y $^{13}C\{^1H\}$, sus desplazamientos químicos de H^2 y C^2 permitió confirmar su formación. Además fueron caracterizados en estado sólido mediante IR, DRX de polvos (excepto **1**, **1c**, **1e**) y de monocristal (excepto **1** y **1e**). Se observó que la geometría del Pd(II) en **1c** y **1d** es cuadrada, mientras que el Au(I) en **1b** muestra una geometría lineal. Por otro lado, el complejo **1a** es una especie dimérica que en la red cristalina genera una escalera polimérica a través de puentes de átomos de cloro, lo que hace que el átomo de Ag(I) adopte una geometría tetraédrica distorsionada. El análisis de la capacidad inhibitoria de los complejos **1a**, **1b** y **1d** frente a bacterias Gram positivas y Gram negativas mostró que estas especies presentan una actividad de moderada a buena, especialmente frente a S. aureus y P. aeruginosa.

REFERENCIAS

1. Rojo-Gómez, E. G., Zuno-Cruz, F. J., Sánchez-Cabrera, G., Carpio-Granillo, M., González-Ábrego, D. O., Coronel-Olivares, C., ... & Rosales-Hoz, M. J. (2023). Synthesis, structural characterization, and antibacterial activity of alkenyl functionalized imidazolium N-heterocyclic silver (I) and gold (I) carbene complexes. *Inorganica Chimica Acta*, *555*, 121557. https://doi.org/10.1016/j.ica.2023.121557.
2. De Fremont, P., Marion, N., & Nolan, S. P. (2009). Carbenes: Synthesis, properties, and organometallic chemistry. *Coordination Chemistry Reviews*, *253*(7-8), 862-892. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2008.05.018.
3. Carpio-Granillo, M., Zuno-Cruz, F. J., Sánchez-Cabrera, G., Rojo-Gómez, E. G., González-Ábrego, D. O., Coronel-Olivares, C., ... & Leyva, M. A. (2022). p–Nitrobenzyl-substituted N–heterocyclic carbene in Silver (I) and Gold (I) complexes and their antibacterial activities. *Polyhedron, 217*, 115726. https://doi.org/10.1016/j.poly.2022.115726.
4. Kalaivani, P., Prabhakaran, R., Ramachandran, E., Dallemer, F., Paramaguru, G., Renganathan, R., ... & Natarajan, K. (2012). Influence of terminal substitution on structural, DNA, protein binding, anticancer and antibacterial activities of palladium (II) complexes containing 3-methoxy salicylaldehyde-4 (N) substituted thiosemicarbazones. *Dalton Transactions*, *41*(8), 2486-2499. https://doi.org/10.1039/c1dt11838b.

CISQM-QOME-PO03

Complejos de rutenio-areno soportados en ligantes zwitteriónicos tipo MIC-CS_2: síntesis, caracterización y evaluación catalítica

Amador Flores Avila, Daniel Mendoza Espinosa*
Área Académica de Química, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Carretera Pachuca-Tulancingo Km. 4.5, Mineral de la Reforma, Hidalgo 42090, México.
fl472660@uaeh.edu.mx; daniel_mendoza@uaeh.edu.mx

RESUMEN

Al mencionar carbenos, se hace referencia a una especie divalente que posee seis electrones en la capa de valencia, existen varios tipos de carbenos, N-Heterocíclicos, Mesoiónicos, etc. Sin embargo, este trabajo se enfocará en los carbenos mesoiónicos (MICs), más allá de las aplicaciones tradicionales como ligantes, se decidieron utilizar como nucleófilos y así hacerlos reaccionar con electrófilos adecuados para la generación de aductos zwitteriónicos. En este trabajo de investigación se realizó la síntesis de nuevos complejos catiónicos de rutenio (II) conteniendo ligantes zwitteriónicos del tipo MIC-CS2, este tipo de complejos presentaron actividad catalítica en reacciones de transferencia de H de aldehídos a alcoholes.

INTRODUCCIÓN

Los carbenos se han convertido en ligantes ubicuos desde el descubrimiento por Arduengo y Bertrand (Dixon & Arduengo, 2002). En la actualidad existe una nueva clase de carbenos N-Heterocíclicos denominados carbenos mesoiónicos debido a que no generan formas de resonancia canónicas sin carga. Mas allá de las aplicaciones tradicionales como ligantes, los MIC al igual que los NHC pueden insertarse en una variedad de moléculas orgánicas para formar compuestos estables (F. Beltrán, Zaragoza, & Lionel, 2017).
Debido a su alta nucleofília estos pueden reaccionar con electrófilos adecuados (CS_2) para obtener aductos zwitteriónicos, este tipo de ligantes presentan un carácter sigma donador fuerte y la capacidad de actuar como quelato, esta característica le proporciona una mayor estabilidad al complejo (Fig. 1).

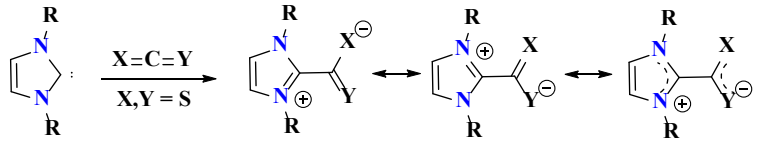


Fig. 1. Representación estructural de las betaínas tipo NHC-CS_2.

Un zwitterión es un compuesto eléctricamente neutro pero que tiene cargas formales positivas y negativas sobre átomos diferentes. El primer aducto zwitteriónico del tipo NHC-CDI fue propuesto de Takamizawa y colaboradores en 1974, sin embargo, no fue hasta 25 años más tarde donde Kuhn y colaboradores informaron el primer NHC-CDI estable. La fuerte basicidad de Bronsed de los átomos de N del amidinato causaron una descomposición del aducto al exponerse a la humedad así mismo indicó el potencial del NHC-CDI como ligante para sistemas metálicos (R. Lamb, M. Brwon, & A. Johnson, 2021).

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Explorando la reactividad de las especies precursoras de un MIC, se realizó la síntesis de especies tipo MIC-CS_2, generando así un zwitterión, este tipo de ligantes tiene la capacidad de actuar como ligante quelato. La obtención de las betaínas tipo MIC-CS_2, se logró mediante generación del carbeno mesoiónico seguido de la adición del electrófilo (Fig. 2).

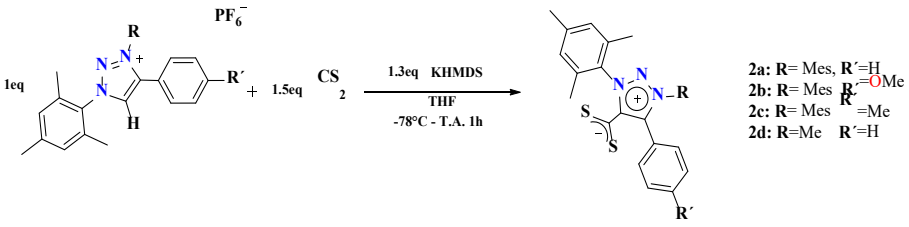


Fig. 2. Síntesis general de las betaínas tipo MIC-CS_2.

Mientras que, para la formación de los complejos catiónicos de Ru, se llevó a cabo mezclando el dímero de rutenio y la respectiva betaína (Fig. 3).

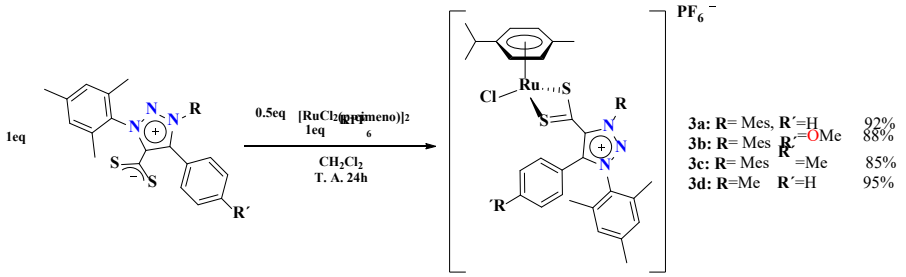


Fig. 3. Síntesis general de los complejos catiónicos de Ru.

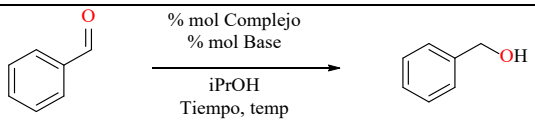
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Aprovechando la reactividad de las especies precursoras de MIC, se sintetizaron aductos zwitteriónicos tipo MIC-CS_2, así mismo se obtuvieron los respectivos complejos catiónicos de Ru con buenos rendimientos (3a, 3b, 3c). Los compuestos obtenidos fueron caracterizados por técnicas de RMN ^{1}H y ^{13}C. Se logró cristalizar una betaína obteniendo su estructura mediante difracción de Rayos X.

Los complejos de Ru-S_2C se evaluaron como catalizadores en la transferencia de H de aldehído a alcohol, obteniendo los siguientes resultados (tabla 1).

Se realizo la optimización catalítica de la transferencia de hidrógeno del benzaldehído utilizando 3a y 3d como catalizador (tabla1), se inició con el 1 % de catalizador y 50 % de base (KOH) por 4 horas, obteniendo excelentes conversiones, se redujo el catalizador al 0.5 % aumentando el tiempo de reacción a 6 horas (entrada 3) y finalmente se cambió la base (^{t}BuOK) para ver el comportamiento de la reacción determinando que se obtiene una mayor conversión empleando ^{t}BuOK.

Tabla 1. Screening de condiciones de reacción para la transferencia de H en benzaldehído usando el complejo 1d y 4d.

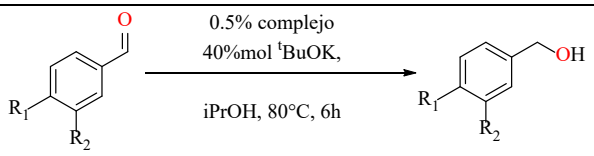


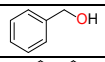
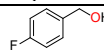
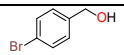
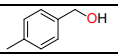
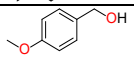
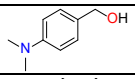
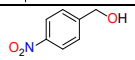
Entrada	Complejo (%mol)	Base (%mol)	T (°C)	Tiempo (h)	Conversión (%)[a]
1	3a (1 %)	KOH (50 %)	80	4	98
2	3a (1 %)	^{t}BuOK (50 %)	80	4	99
3	3a (0.5 %)	KOH (50 %)	80	6	94
4	3a (0.5 %)	^{t}BuOK (50 %)	80	6	99
5	3a (0.5 %)	^{t}BuOK (40 %)	80	6	97
6	3a (0.5 %)	^{t}BuOK (20 %)	80	6	40
7	3d (0.5 %)	^{t}BuOK (40 %)	80	6	94

Condiciones de reacción: benzaldehído (0.4 mmol), isopropanol (3 mL). [a]Determinado por espectroscopia de RMN ^{1}H.

Una vez establecidas las óptimas condiciones para llevar a cabo la transferencia de H (entrada 5), utilizando el 0.5 % de catalizador, 40 % de base a 80 °C por 6 h, se decidió explorar el alcance del proceso de hidrogenación con una serie de aldehídos usando el complejo 1d como catalizador (tabla 2).

Tabla 2. Alcance del sustrato para la transferencia catalítica de hidrogeno de aldehído usando el complejo 3a.



Entrada	R_1	R_2	T (°C)	T (h)	Productos	Rendimiento (%)[a]
1	H	H	80	6		95
2	F	H	80	6		90
3	Br	H	80	6		93
4	CH_3	H	80	6		89
5	OMe	H	80	6		87
6	$N(CH_3)_2$	H	80	6		25
7	NO_2	H	80	6		97
8	H	NO_2	80	6		95

Los resultados muestran que cuando se tiene un grupo electro-atractor, NO_2, se tienen los máximos rendimientos; sin embargo, con grupos electro-donadores, NMe_2, es menor, esto es debido a que el complejo al estar rico en electrones presenta mayor actividad catalítica con grupos electro-atractores.

CONCLUSIONES

Se obtuvieron aductos zwitteriónicos del tipo MIC-CS_2, se llevó a cabo la metalación entre el respectivo ligante y el dímero de rutenio, [$RuCl_2$(p-cimeno)], obteniendo complejos catiónicos de rutenio-areno que contienen ligantes tipo MIC-SCN con buenos rendimientos, del 85 % al 95 %.
Los complejos catiónicos de rutenio-areno demostraron ser eficientes en reacciones de transferencia de H de aldehídos a alcoholes, mostrando mayor actividad catalítica cuando se tiene un grupo electro-atractor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dixon, D. A., & Arduengo, A. J. (2002). Electronic Structure of a Stable Nucleophilic Carbene. Journal of Physical Chemistry, 4180-4182. https://doi.org/10.1021/j100164a003.
2. F. Beltrán, T., Zaragoza, G., & Lionel, D. (2017). Mono- and bimetallic manganese–carbonyl complexes and clusters bearing imidazol(in)ium-2-dithiocarboxylate ligands. Dalton Transactions, 1779-1788. https://doi.org/10.1039/C6DT04780G.
3. R. Lamb, J., M. Brwon, C., & A. Johnson, J. (2021). N-Heterocyclic carbene–carbodiimide (NHC–CDI) betaine adducts: synthesis, characterization, properties, and applications. Chemical Science, 2699-2715. DOI: 10.1039/d0sc06465c.

CISQM-QOME-PO04

Complejos de rutenio, rodio e iridio con ligantes α-diimina como catalizadores en la hidrogenación de dióxido de carbono y la descomposición de ácido fórmico

Irma Idalia Rangel Salas*, Juan Carlos Segura Silva, Miguel Ángel Cabrera Briseño, Ricardo González Cruz, Sara Angélica Cortes Llamas
Universidad de Guadalajara, Departamento de Química, Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías, Blvd. Gral. Marcelino García Barragán 1421, Col. Olímpica, C. P. 44430, Guadalajara, Jalisco, México.
idalia.rangel@academicos.udg.mx

RESUMEN

Complejos de rutenio, rodio e iridio con diversos ligantes α-diimina fueron probados como catalizadores en las reacciones de hidrogenación de dióxido de carbono y la descomposición de ácido fórmico. Se llevó a cabo la síntesis y caracterización de complejos [Ru^{II}Cl(*p*-cym)(α-diimina)]Cl (*p*-cym = *p*-cimeno) y [M^{III}ClCp*(α-diimina)]Cl (M = Rh, Ir; Cp* = pentametilciclopentadienil), coordinados con diferentes α-diiminas, provenientes de la condensación de glioxal con aminas primarias aromáticas que contienen grupos próticos como -OH y -NH. Las pruebas catalíticas en ambas reacciones muestran resultados alentadores para los complejos de rutenio e iridio. Es importante comentar que los complejos de rutenio dieron excelentes resultados en la hidrogenación de dióxido de carbono. La presencia del grupo prótico ha sido fundamental, encontrando que el -OH mejora el desempeño catalítico en ambas reacciones.

REFERENCIAS

1. Aresta, M., Dibenedetto, A., & Angelini, A. (2014). Catalysis for the valorization of exhaust carbon: From CO2 to chemicals, materials, and fuels. technological use of CO2. Chemical Reviews, 114(3), 1709–1742. https://doi.org/10.1021/cr4002758.
2. Centi, G., Quadrelli, E. A., & Perathoner, S. (2013). Catalysis for CO2 conversion: a key technology for rapid introduction of renewable energy in the value chain of chemical industries. Energy & Environmental Science, 6(6), 1711. https://doi.org/10.1039/c3ee00056g.
3. Hodson, E., & Simpson, S. J. (2004). Synthesis and characterisation of [(g 6 -cymene) Ru (L) X 2] compounds : single crystal X-ray structure of [(g -cymene) Ru (P { OPh } 3) Cl 2] at 203 K. Polyhedron, 23, 2695–2707. https://doi.org/10.1016/j.poly.2004.06.016.
4. Johnson, T. C., Morris, D. J., & Wills, M. (2010). Hydrogen generation from formic acid and alcohols using homogeneous catalysts. Chem. Soc. Rev., 39(1), 81–88. https://doi.org/10.1039/B904495G.
5. Makuve, N., Mehlana, G., Tia, R., Darkwa, J., & Makhubela, B. C. E. (2019). Hydrogenation of carbon dioxide to formate by α-diimine RuII, RhIII, IrIII complexes as catalyst precursors. Journal of Organometallic Chemistry, 899, 1–14. https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2019.120892.
6. Puerta-Oteo, R., Hölscher, M., Jiménez, M. V., Leitner, W., Passarelli, V., & Pérez-Torrente, J. J. (2018). Experimental and Theoretical Mechanistic Investigation on the Catalytic CO 2 Hydrogenation to Formate by a Carboxylate-Functionalized Bis(N -heterocyclic carbene) Zwitterionic Iridium(I) Compound. Organometallics, 37(5), 684–696. https://doi.org/10.1021/acs.organomet.7b00509.
7. Rice, C., Ha, S., Masel, R. I., Waszczuk, P., Wieckowski, A., & Barnard, T. (2002). Direct formic acid fuel cells. Journal of Power Sources, 111(1), 83–89. https://doi.org/10.1016/S0378-7753(02)00271-9.
8. Sawama Yuya; Sajiki, Hironao, Y. M. (2020). N-Heterocyclic Carbene Catalyzed Deuteration of Aldehydes in D2O. Synlett, 31(07), 699–702. https://doi.org/10.1055/s-0040-1707993.
9. Wang, W. H., Himeda, Y., Muckerman, J. T., Manbeck, G. F., & Fujita, E. (2015). CO2 Hydrogenation to Formate and Methanol as an Alternative to Photo- and Electrochemical

CO2 Reduction. Chemical Reviews, 115(23), 12936–12973. https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00197.

10. White, C., Yates, A., Maitlis, P. M. (1992). [(C5Me5)MCl2]2-Rh-Ir.pdf. Inorganic Synthesis, 29, 228–234.

SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO, A.C.
"La química nos une"

UASLP
Universidad Autónoma de San Luis Potosí

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

CONAHCYT
CONSEJO NACIONAL DE HUMANIDADES CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS

Congreso Internacional de la
Sociedad Química de México 2023
Del 2 al 6 de octubre del 2023
"La Química: de México para el Mundo"

QORG
Química Orgánica

CENTENARIO DE LA AUTONOMÍA 2023

www.sqm.org.mx | congresos@sqm.org.mx

"La química nos une"

145 ANIVERSARIO FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

CISQM-QORG-CE05

Síntesis de derivados de naftoquinonas con diferentes aminoácidos y ácidos aminobenzoicos, por microondas y ultrasonido

Luis Arturo Flores Galaviz*, Elisa Leyva Ramos, Silvia Elena Loredo Carrillo
Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, México.
a272421@alumnos.uaslp.mx

RESUMEN

La resistencia a agentes antimicrobianos que han desarrollado bacterias y hongos en los últimos años se ha convertido en una amenaza para la salud pública a nivel mundial. Como una solución a esta problemática, se ha investigado el diseño de nuevos fármacos que sigan diferentes rutas de acción. En esta búsqueda, los derivados de naftoquinona se han planteado como una alternativa por sus múltiples propiedades biológicas, las cuales se pueden modificar dependiendo de las alteraciones o adiciones que se haga al esqueleto naftoquinónico. Por lo anterior, en este trabajo se explorará la síntesis de derivados naftoquinona-aminoácidos que podrían tener propiedades antimicrobianas.

INTRODUCCIÓN

Las naftoquinonas son compuestos orgánicos derivados del naftaleno que se caracterizan por poseer dos grupos funcionales carbonilo. Por su capacidad de inducir la generación de Especies Reactivas de Oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) en organismos vivos[1], estos compuestos han mostrado propiedades anticancerígenas y antibacterianas. Por otra parte, los aminoácidos son compuestos que contienen un grupo amino en un extremo y un grupo carboxilo en otro. Esta estructura permite que análogos a aminoácidos intermediarios de mecanismos de biosíntesis puedan inhibir ciertas enzimas[2] importantes para los organismos microbianos.
Siguiendo esta línea, se han estudiado derivados del tipo 1,4-(naftoquinon-2-il)-α-aminoácidos, 2-N, N-dialquilamino-1,4-naftoquinonas y 2-hidroxi-3(2'-mercaptoimidazolil)-1,4-naftoquinonas como agentes antifúngicos y antimicrobianos. En esta investigación, algunos compuestos demostraron actividad biológica contra hongos como *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* y *Sporothrix schenckii*. Mientras que otros demostraron actividad contra bacterias como *Streptococcus faecalis*, *K. pneumoniae*. *Escherichia coli* y *Staphyloccocus aureus*[3].

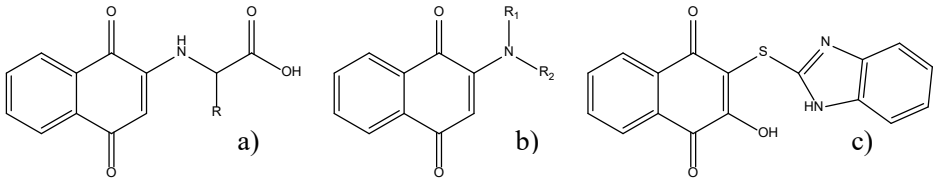


Fig. 1. Derivados de naftoquinona como agentes antifúngicos y antimicrobianos: **(a)** 1,4-(naftoquinon-2-il)-α-aminoácidos, **(b)** 2-N, N-dialquilamino-1,4-naftoquinonas, **(c)** 2-hidroxi-3(2'mercaptoimidazolil)-1,4-naftoquinonas.

La síntesis de derivados aminados de naftoquinonas se puede realizar mediante la adición de Michael (se une un nucleófilo a un sitio deficiente en electrones). Sin embargo, se suelen producir subproductos de la adición 1,2 (iminonaftoquinonas), además de la adición esperada 1,4. Para evitar esto, se puede utilizar una naftoquinona halogenada con Cl o Br en las posiciones 2 y 3, llevándose a cabo una reacción S_N2, donde un átomo de halógeno es remplazado por el grupo amino[4].

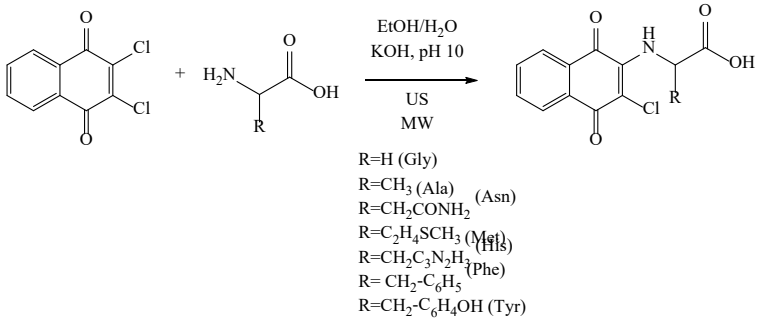
MATERIALES Y MÉTODOS

Para las reacciones con ultrasonido se utilizó un equipo de ultrasonido marca Ultrasonic Processors VCX 750. Mientras que las reacciones asistidas por microondas se realizaron con un equipo de microondas marca CEM-Discover, monomodal.

Para síntesis asistida por microondas de los 3-cloro-2-aminoácido-1,4-naftoquinona, se colocaron en un matraz balón de 1.5 a 2.0 mmol del aminoácido correspondiente con 30 mL de una mezcla etanol/agua 4:1. Posteriormente, la solución se alcalinizó hasta pH 10 con una solución de KOH 3N y se irradió con microondas por 15 minutos con una potencia de 50 W, empezando con una temperatura de 30 °C y terminando en 65 °C. A continuación, se añadió 1 mmol de 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona y se dejó reaccionar por una hora bajo las mismas condiciones. Al finalizar el tiempo de reacción, se acidificó la solución con HCl 1 N hasta la formación de un precipitado que se separó por filtración al vacío. El filtrado se concentró en rotavapor y después se llevó a sequedad.

Para sintetizar los derivados 3-cloro-2-aminoácido-1,4-naftoquinona mediante ultrasonido, se colocaron en un vaso de precipitado de 1.5 a 2.0 mmol del aminoácido correspondiente con 50 mL de una mezcla etanol/agua 4:1. La solución fue basificada hasta pH 10 para después ser irradiada con ultrasonido por 5 minutos. Posteriormente, se añadió 1 mmol de 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona y se dejó reaccionar por 1 hora con calentamiento por ultrasonido. Terminado el tiempo de reacción, se añadió ácido clorhídrico 1N hasta la formación de un precipitado que fue separado por filtración al vacío. El filtrado fue concentrado con rotavapor y llevado a sequedad.

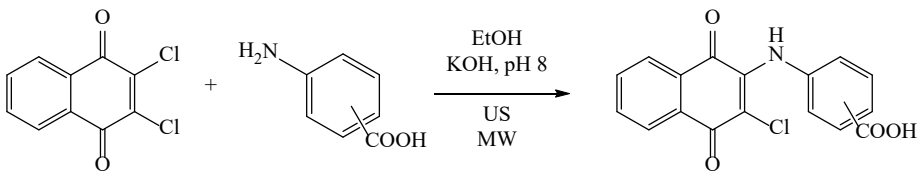
En ambas metodologías, los productos obtenidos como polvos anaranjados rojizos fueron purificados por cromatografía en columna, usando como eluyente cloroformo y aumentando la polaridad con metanol.



Esquema 1. Síntesis de los derivados 3-cloro-2-aminoácido-1,4-naftoquinona.

Para la síntesis de los derivados 3-cloro-2-carboxifenilamino-1,4-naftoquinona, se agregaron de 1.2 a 1.5 mmol del ácido aminobenzoico correspondiente a un matraz balón con 30 mL (MW)/vaso de precipitados con 50 mL (US) de etanol anhidro. Se alcalinizó la solución hasta pH 8 con hidróxido de potasio 3N y se irradió (MW, 10 min, 50 W, 65 °C) /sonicó (US, 5 min, 25 °C). Posteriormente, se agregó 1 mmol de 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona y se dejó reaccionar por una hora a las mismas condiciones. Terminado el tiempo de reacción, se acidificó la solución con ácido clorhídrico 1N hasta la formación de un precipitado, que fue filtrado al vacío.

El filtrado fue purificado por recristalización con cloroformo para el producto con el ácido o-aminobenzoico, y ácido acético para los productos de los ácidos *p*-aminobenzoico y *m*-aminobenzoico.



Esquema 2. Síntesis de los derivados 3-cloro-2-carboxifenilamino-1,4-naftoquinona.

Finalmente, todos los productos fueron caracterizados por espectroscopia de infrarrojo medio y espectroscopia de ultravioleta-visible.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Considerando que los aminoácidos y ácidos aminobenzoicos son especies zwiteriónicas (que pueden formar iones dipolares), el pH es un factor muy determinante en el rendimiento de estas reacciones. Debido a que se busca que el grupo amino de estas especies sustituya a un átomo de cloro de la 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona, se debe de trabajar en un pH en el cual dicho grupo se encuentre desprotonado. En este sentido, se construyeron los diagramas de especiación para cada aminoácido y ácido aminobenzoico a partir de sus constantes de disociación, expresadas a continuación:

Tabla 1. Constantes de disociación de aminoácidos[5].

Especie	pKa_1 (-COOH)	pKa_2(-NH_3^+)	pKa_3(-R)
Alanina	2.33	9.71	-
Asparagina	2.16	8.73	-
Glicina	2.34	9.58	-
Histidina	1.70	6.06(-R)	9.09 (-NH_3^+)
Metionina	2.16	9.08	-
Fenilalanina	2.18	9.09	-
Tirosina	2.24	9.04	10.10

(-COOH): desprotonación del grupo carboxilo. (-NH_3^+): desprotonación del ion amonio. (-R): desprotonación del grupo R.

Tabla 2. Constantes de disociación de ácidos aminobenzoicos[5].

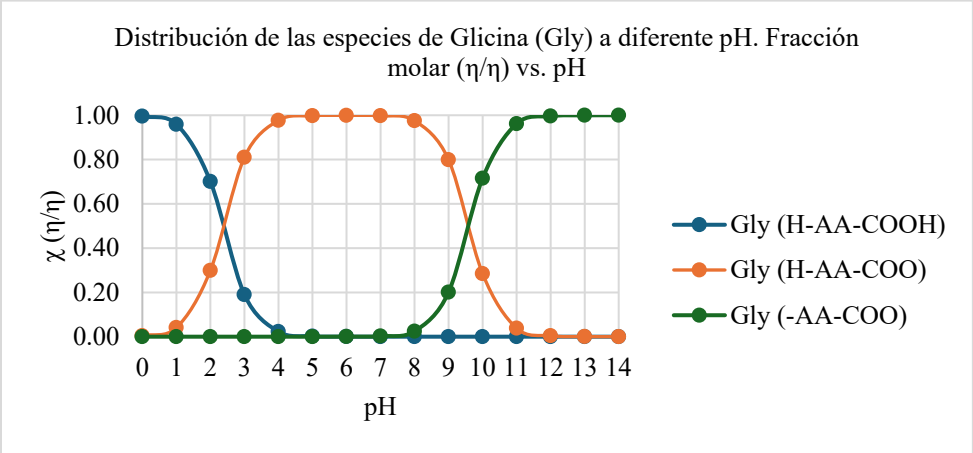
Especie	pKa_1	pKa_2
Ácido *o*-aminobenzoico	2.17 (-NH_3^+)	4.85 (-COOH)
Ácido *m*-aminobenzoico	3.07 (-COOH)	4.79 (-NH_3^+)
Ácido *p*-aminobenzoico	2.50 (-NH_3^+)	4.87 (-COOH)

(-COOH): desprotonación del grupo carboxilo. (-NH_3^+): desprotonación del ion amino.

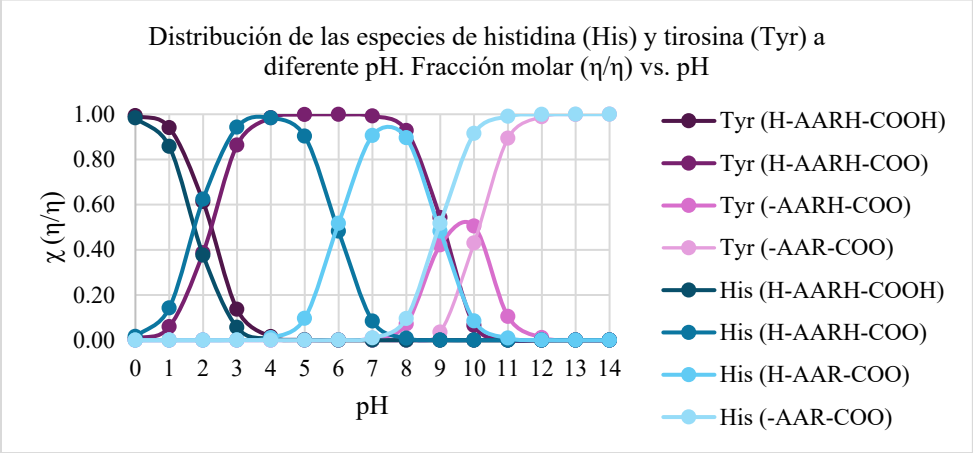
La mayoría de estos aminoácidos siguen un comportamiento similar al observado en la Gráfica 1, en el que la desprotonación del ion amonio se da a partir de pH 10. Sin embargo, en el caso de la histidina y la tirosina, su comportamiento es diferente (Gráfica 2), en el caso de la histidina, la especie con el ion amonio desprotonado empieza a predominar a partir de pH 10, pero para la Tirosina, el valor límite en el que se encuentra la especie del amonio desprotonado es pH 10. Por otro lado, los ácidos aminobenzoicos no requieren un medio tan básico, pues a partir de pH 4 surge la especie con el ion amonio desprotonado. Este comportamiento se puede observar en la Grafica 3.

Además de este aspecto, se debe de considerar que, a pH alcalinos, el etanol usado como solvente se puede desprotonar, por lo que se puede convertir en un buen nucleófilo y convertir con los aminoácidos en la sustitución del cloro en la molécula 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona, generando al subproducto 2-cloro-3-etoxinaftaleno-1,4-diona.

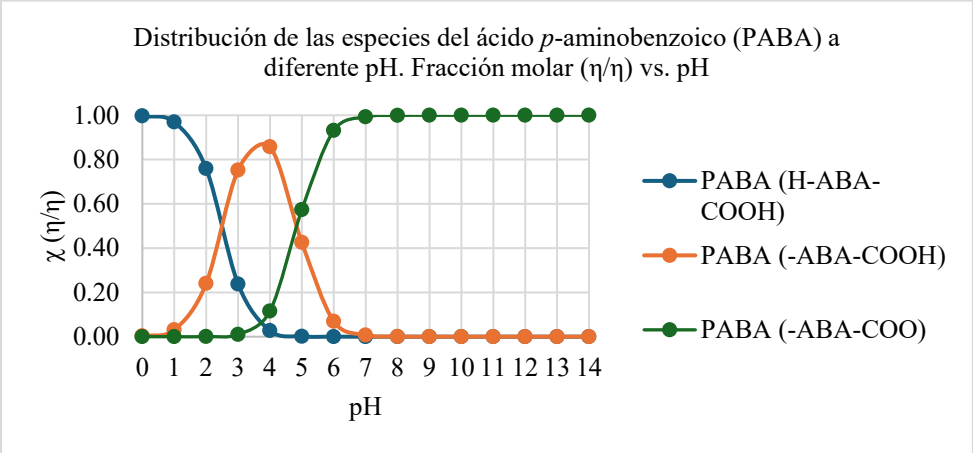
En la Tabla 3, se resumen los resultados obtenidos siguiendo las metodologías anteriores. Dichos resultados muestran rendimientos moderados, siendo ligeramente mejores los obtenidos mediante el calentamiento por ultrasonido. Respecto a los rendimientos obtenidos usando aminoácidos como nucleófilos, se puede observar que la mayoría se encuentra entre el 45 y 55 %. Tomando en cuenta que la mayoría de los diagramas de distribución de especies de los aminoácidos indican que la especie con ion amonio desprotonado predomina entre un 70 y 95 %, se podría deducir que existe la formación de subproductos que disminuyan los rendimientos de las reacciones. Por otra parte, los derivados obtenidos usando ácidos aminobenzoicos como nucleófilos mostraron mayores rendimientos, aunque se observa que el derivado del ácido *o*-aminobenzoico tuvo menor rendimiento en comparación a sus isómeros, lo que podría deberse a un ligero impedimento estérico por la cercanía entre el grupo carboxilo y el grupo amino.



Gráfica 1. Diagrama de distribución de especies de la glicina.



Gráfica 2. Diagrama de distribución de especies de la histidina y la tirosina.



Gráfica 3. Diagrama de distribución de especies del ácido p-aminobenzoico.

Tabla 3. Rendimientos de los derivados 3-cloro-2-aminoácido-1,4-naftoquinona y 3-cloro-2-carboxifenilamino-1,4-naftoquinona.

Sustituyente	Método de calentamiento	
	Ultrasonido (%)	Microondas (%)
Glicina	53	50
Alanina	44	49
Asparagina	48	46
Histidina	52	48
Fenilalanina	75	52
Tirosina	55	52
Ácido *o*-aminobenzoico	63	61
Ácido *m*-aminobenzoico	72	70
Ácido *p*-aminobenzoico	71	68

CONCLUSIONES

Las naftoquinonas, en especial la 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona, se pueden someter fácilmente a una sustitución nucleofílica, por lo que son muy versátiles como sustratos para la síntesis de sus derivados. Sin embargo, se deben de tomar en cuenta las condiciones en las que se llevan a cabo las síntesis. En el caso de este trabajo se debe de considerar el pH del medio, además de la solubilidad del sustrato y de los reactivos, ya que, a pesar de que la 2,3-dicloro-1,4-naftoquinona es soluble en solventes no polares e insoluble en agua, puede formar una suspensión en etanol que facilita su interacción con los reactivos (los aminoácidos), que son mayormente solubles en agua.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo se realizó con un apoyo de la Fundación (L'oréal-UNESCO-AMC) recibido por el Laboratorio de Síntesis Orgánica de UASLP en 2022 (Grant 2022).

BIBLIOGRAFÍA

1. Johnson Inbaraj, J., Gandhidasan, R., & Murugesan, R. (1999). Cytotoxicity and superoxide anion generation by some naturally occurring quinones. *Free radical biology & medicine*, *26*(9-10), 1072–1078. https://doi.org/10.1016/s0891-5849(98)00318-9.
2. Nowak, M. G., Skwarecki, A. S., & Milewska, M. J. (2021). Amino Acid Based Antimicrobial Agents - Synthesis and Properties. *ChemMedChem*, *16*(23), 3513–3544. https://doi.org/10.1002/cmdc.202100503.
3. Tandon, V. K., Yadav, D. B., Singh, R. V., Chaturvedi, A. K., & Shukla, P. K. (2005). Synthesis and biological evaluation of novel (L)-alpha-amino acid methyl ester, heteroalkyl, and aryl substituted 1,4-naphthoquinone derivatives as antifungal and antibacterial agents. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, *15*(23), 5324–5328. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.08.032.
4. Leyva, E., López, L.I., de la Cruz, R.F.G. *et al.* Synthesis and studies of the antifungal activity of 2-anilino-/2,3-dianilino-/2-phenoxy- and 2,3-diphenoxy-1,4-naphthoquinones. *Res Chem Intermed* **43**, 1813–1827 (2017). https://doi.org/10.1007/s11164-016-2732-3.
5. Haynes, W. (2014). *CRC Handbook of Chemistry and Physiscs.* CRC Press.

CISQM-QORG-CE06

Evaluación de perezona y algunos de sus derivados como potenciales inhibidores de la enzima PARP-1

Maribel Vera Rangel[1], Alejandro Rubiales-Martínez[1], Joel Martínez[1], Elvia Mera-Jiménez[2], Martha E. Macías Pérez[2], René Miranda[1], Maricarmen Hernández-Rodríguez[2], M. Inés Nicolás-Vázquez[1,*]

[1]Departamento de Ciencias Químicas, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, Estado de México, 54740, México.

[2]Laboratorio de Cultivo Celular, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, 11340, México.

419062132@cuautitlan.unam.mx; nicovain@yahoo.com.mx; idalia.rangel@academicos.udg.mx

RESUMEN

La poli-ADP-ribosa-polimerasa (PARP-1) es una enzima sobre-expresada en diversos carcinomas, por ello, el diseño de nuevos inhibidores de PARP-1 es un área de investigación importante. Al respecto, en este trabajo se presentan los avances del estudio de la relación entre estudios de docking molecular y algunas propiedades de la química cuántica, de la perezona y tres de sus derivados con respecto al olaparib, para el desarrollo de inhibidores de la enzima PARP-1. **Agradecimientos: LANCAD-UNAM-DGTIC-400, CONAHCYT-CVU-848667 y PAPIIT-IN212421**.

INTRODUCCIÓN

Actualmente, es bien conocido, que el cáncer es la principal causa de muerte a nivel mundial [Siegel *et al*., 2021]. Al respecto, se sabe que diversas proteínas están involucradas en la progresión del cáncer, entre estas la enzima poli-ADP-ribosa-polimerasa (PARP-1) [Alemasova y Lavrik, 2019]. Esta enzima está conformada por tres dominios: un dominio de enlace al ADN, un dominio de auto-modificación (AMD) y un dominio catalítico [Rolli *et al*., 1997]. Este último, y más importante, consiste de una tríada catalítica de Hys201, Tyr235 y Glu327, requerido para la actividad. En este sentido, la generación de inhibidores de PARP-1 que se unan a estos residuos de aminoácidos es fundamental. Por otro lado, la perezona o 3-hidroxi-5-metil-2-(6-metilhept-5-en-2-il)ciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona (**1**), Fig. 1, es una quinona sesquiterpénica natural encontrada en las raíces del género *Acourtia* [Escobedo-González *et al*., 2021], la cual ha demostrado poseer actividad farmacológica importante como anticancerígeno, particularmente en la inhibición de la enzima PARP-1 [Hernández-Rodríguez *et al*., 2019; Hernández-Rodríguez *et al*., 2020], aquí resulta interesante comentar que algunos derivados naturales de la perezona (hidroxiperezona, angelato de hidroxiperezona y angelato de perezona [Hernández-Rodríguez *et al*., 2019; Hernández-Rodríguez *et al*., 2020; Hernández-Rodríguez *et al*., 2022]) también desarrollan esta actividad; pero a nivel celular han mostrado requerir altas concentraciones para ejercer su actividad (μM) en comparación con el olaparib (nM) [Gunderson y Moore, 2015]. Por lo tanto, la necesidad de seguir con la propuesta de nuevos derivados.

De acuerdo a lo anterior, se presenta el estudio comparativo entre docking y algunas propiedades obtenidas por química cuántica (optimización del confórmero más estable, orbitales frontera (HOMO-LUMO), cargas formales y mapa de potencial electrostático) de tres derivados de perezona (**4-6**, 2-(benciltio)-5-hidroxi-3-metil-6-(6-metilhept-5-en-2-il)ciclohexa-2,5-dieno-1,4-dion, 2-((4-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)tio)-5-hidroxi-3-metil-6-(6-metilhept-5-en-2-il)ciclohexa-2,5-dieno-1,4-diona y ácido 2-(4-((4-hidroxi-2-metil-5-(6-metilhept-5-en-2il)-3,6-dioxaciclohexa-1,4-dieno-1-il)tio)fenil)acético, respectivamente), Fig. 1, generados por nuestro grupo de trabajo, resaltando el hecho que dos de ellos son moléculas nuevas (**4-5**), con el propósito de conocer la afinidad entre el sitio catalítico de la PARP-1 y estos derivados de perezona y, también, comparar de manera experimental, con estudios *in vitro*, con el olaparib para conocer si poseen una actividad similar, estudios que actualmente se están desarrollando por el grupo de trabajo.

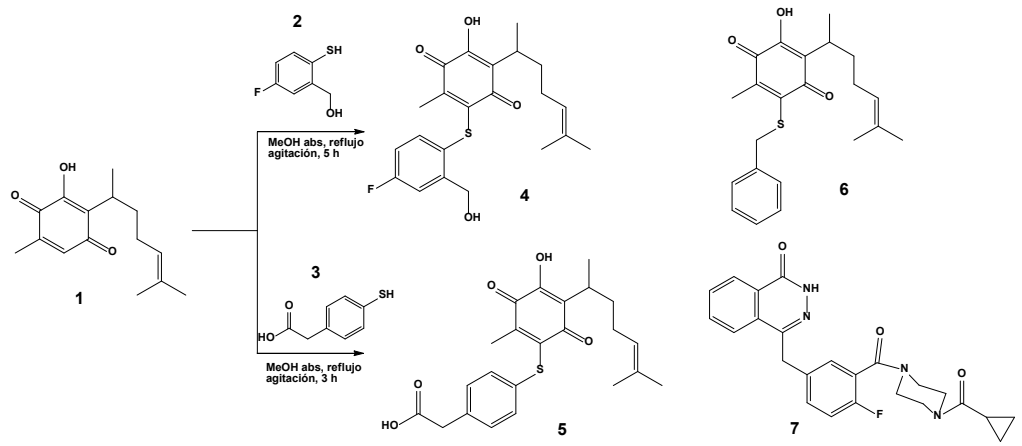


Fig. 1. Estructura de la perezona (**1**), de las moléculas (**4-5**), del derivado (**6**) y del olaparib (**7**).

MATERIALES Y MÉTODOS

Cálculos químicos cuánticos

El funcional B3LYP [Becke, 1993; Lee *et al*., 1988] y el conjunto de funciones base, 6-311++G(d,p) [Ditchfield *et al*., 1971] fueron empleados para calcular la geometría optimizada [Schlegel, 1982] de los confórmeros y las propiedades electrónicas. El primer paso de los cálculos proporciono la distribución de las cargas netas. En todos los casos, se usaron criterios de convergencia predeterminados.

Estudios de docking

La estructura tridimensional de la proteína PARP-1 se obtuvo de la base de datos Protein Data Bank [Berman *et al*., 2000]. Los estudios de acoplamiento molecular fueron obtenidos mediante el uso del programa AutoDock Tools 4.2 [Ramírez-Durán *et al*., 2013].

Síntesis de las moléculas 4-6

La molécula **6** fue preparada de acuerdo a lo publicado, previamente, por nuestro grupo de trabajo [Martínez *et al*., 2008]. Las moléculas **4** y **5**, fueron preparadas de acuerdo a la Fig. 1. Se emplearon 250 mg de **1** (1.008 mmol), con 160 mg de **2** (1.012 mmol) o con 170 mg de **3** (1.011 mmol), con 10 mL de MeOH absoluto a reflujo por 5 y 3 h respectivamente, el avance de la reacción se efectuó mediante TLC (n-hexano/AcOEt 95:5). Los productos se purificaron mediante la técnica de cromatografía en palca preparativa, empleando el mismo sistema de elución que en TLC. Las estructuras de **4** y **5** fueron confirmadas mediante sus datos espectroscópicos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La síntesis de los compuestos **4-6** se dio con rendimientos moderados del 45, 65, 70 % respectivamente y se obtuvieron como aceites de color rojo, estos se confirmaron por sus datos espectroscópicos de RMN (^{1}H y ^{13}C) y EM (IE y AR-DART^{+}). Con las geometrías optimizadas se puede especificar que la cadena lateral en **1**, **4-6**, se encuentra de forma extendida, considerando que el anillo de quinona es el plano de referencia [Martínez *et al*., 2019]; además, para **4** y **6** el otro anillo sustituyente se encuentra perpendicular a la cadena lateral, para **5**, el otro anillo sustituyente se encuentra al lado contrario con respecto al plano del anillo quinónico, para **7**, al considerar el anillo de benceno como el plano, los otros sustituyentes se encuentran en lados opuestos.

Con respecto al estudio docking, se determinaron los ΔG (máxima estabilidad) de las diferentes moléculas, para **1** es de -7.24 kcal/mol, para **4** es de -10.62 kcal/mol, para **5** es de -10.6 kcal/mol, para **6** es de -10.04 kcal/mol y para **7** de -10.12 kcal/mol. A menor ΔG significa una mejor interacción proteína–ligando; Fig. 2. Las interacciones para **1** son cinco, de tipo puente de hidrógeno con los residuos Tyr235, Ile234, Ala219, Arg217 y Ile218, una interacción π-guanidina con el residuo Arg217

y dos interacciones hidrofóbicas (alquilo-π) con Ile218 y Tyr228, Fig. 2**(a)**. Para **4** se presentaron tres interacciones de tipo puente de hidrógeno con Tyr228, His201, Arg217, dos tipo π-π con los residuos Tyr235 y Tyr228 y cinco interacciones hidrofóbicas (alquilo-π) con Tyr235, Phe236, His201, Ser243 y Tyr246, Fig. 2**(b)**. Para **5** se apreciaron las siguientes interacciones, tres de tipo puente de hidrógeno con los residuos Gly202, Gly233 y Lys242, una tipo π-π con el residuo Tyr246 y cinco de tipo hidrofóbicas con los residuos His201, Tyr235, Ile234, Gly233 y Ser203, Fig. 2**(c)**. Para **6** se observaron tres interacciones de tipo puente de hidrógeno con Trp200, Tyr235 y Arg217, dos interacciones de tipo π-π con los residuos His201 y Tyr235 y siete interacciones de tipo hidrofóbico (alquilo-π) con los residuos Phe236, Gly202, Tyr235, Ser203, Arg217, Trp200 y Ala237, Fig. 2**(d)**. Finalmente, para **7** se dan ocho interacciones de tipo puente de hidrógeno con Ser243, Ala237, Gly202, Tyr235, Arg217, Gly233 y Ile 234, esta última se presenta por un lado con el oxígeno del carbonilo unido al anillo aromático y el grupo NH_2 del aminoácido y, la segunda interacción se da entre el nitrógeno (piperazina), unido al carbonilo que está unido al anillo aromático y el grupo NH_2 del aminoácido, presenta dos interacciones π-π con los residuos Tyr246 y Tyr235 y siete interacciones hidrofóbicas (alquilo o alquilo-π) con los residuos Phe236, Ala237, Tyr228, Ile234, Gly233, Leu216 y Arg217, Fig. 2**(e)**.

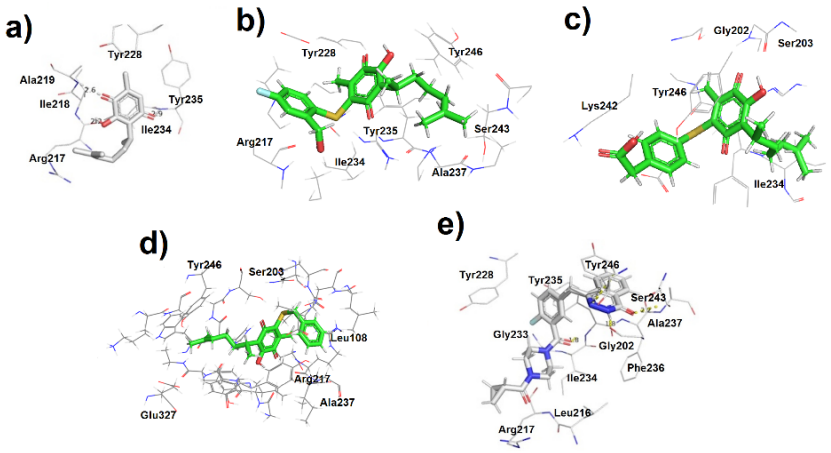


Fig. 2. Interacciones entre los residuos aminoácidos de PARP-1 y los ligandos **(a)** **1**, **(b)** **4**, **(c)** **5**, **(d)** **6** y **(e)** **7**.

Con relación a los orbitales frontera, se presentaron valores de energía gap en el rango de 2.411 a 2.758 eV para las moléculas **1**, **4-6** y para la molécula **7** una energía gap de 4.794 eV.
Los datos de cargas atómicas (análisis natural poblacional) de las moléculas **1**, **4-6**, indica que la carga negativa es localizada en los átomos de oxígeno (-0.654 a -0.657 e-) del grupo hidroxilo del anillo quinónico apropiadamente explicado por una fuerte interacción de tipo puente de hidrógeno con el grupo carbonilo adyacente en todas las moléculas. Además, para **4** se presenta la mayor carga negativa (-0.722 e-) en el grupo hidroxilo del anillo unido al átomo de azufre y para **5** se muestra la mayor carga negativa (-0.688 e-) en el grupo hidroxilo del ácido carboxílico del sustituyente. Para **7**, la mayor carga negativa se presenta en los átomos de oxígeno (-0.622 a -0.660 e-), resaltando el oxígeno del carbonilo unido al anillo de ciclopropano (-0.660 e-). Por otro lado, la carga positiva se centra en los carbonos de los grupos carbonilo (0.470 a 0.485 e- y 0.480 a 0.518 e-) para las moléculas **1** y **4-6**, seguida por el hidrógeno del grupo OH en la molécula **4** (0.456 e-), el hidrógeno del OH del grupo ácido carboxílico en la molécula **5** (0.484 e-) y los hidrógenos unidos al grupo hidroxilo del anillo quinónico (0.493 a 0.494 e-) para **1** y **4-6**, datos, que en general, están de acuerdo a lo reportado en la literatura [16]. Para (**7**) la mayor carga positiva se localiza en los carbonos del grupo carbonilo (0.631 a 0.691 e-).
Estos datos concuerdan con los obtenidos para el mapa de potencial electrostático, Fig. 3, en donde las zonas en color azul indican las zonas susceptibles a interacción electrofílica y las zonas en rojo son indicativas de zonas nucleofílicas. Las moléculas **1** y **4-7**, muestran regiones electronegativas

en la vecindad de los grupos carbonilo., que pueden ser las responsables de las interacciones hidrofóbicas.

Teniendo en consideración los resultados anteriores, es posible explicar la afinidad que pueden tener las moléculas hacia el sitio de enlace de la enzima PARP-1. En primera instancia, la profunda y extensa cavidad en la proteína, puede permitir una fijación profunda en la cavidad, lo cual se establece por medio de las diferentes interacciones, de no enlace: π-π, puentes de hidrógeno y las interacciones de tipo hidrofóbico. Al respecto, la perezona (**1**) presenta un menor ΔG (-7.24 kcal/mol), generando una menor cantidad de interacciones con los residuos de aminoácidos, que al compararse con el olaparib (**7**) que tiene un ΔG (-10.12 kcal/mol) menor, éste presenta una mayor cantidad de interacciones, los dos uniéndose con el residuo Tyr235; sin embargo, **7** presenta una mayor cantidad de interacciones hidrofóbicas, situación que lo puede llevar a una mayor actividad inhibitoria [Gunderson y Moore, 2015].

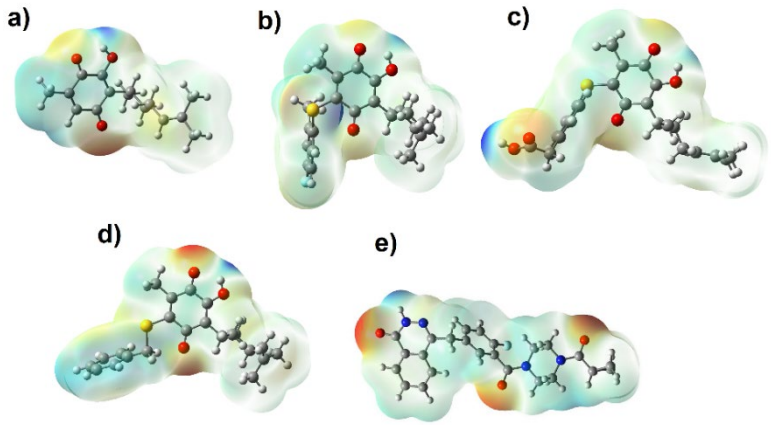


Fig. 3. Mapa de potencial electrostático de **(a) 1**, **(b) 4**, **(c) 5**, **(d) 6** y **(e) 7**.

En relación a las moléculas **4-6**, estas se enlazan con dos de los tres residuos principales de la tríada catalítica de la PARP-1, His201 y Tyr235. De manera análoga a **7**, el enlace con el residuo Tyr235 es mediante un enlace π-π para **4** y **6**, y de manera hidrofóbica con el residuo His201, y para **5** son solamente interacciones de tipo hidrofóbico con ambos residuos, esto puede ser la causa de un ΔG muy cercano (-10.04 kcal/mol) al olaparib ejercido por **6** y de un menor ΔG (-10.62 y -10.60 kcal/mol) de **4** y **5**, respectivamente.

Ahora considerando el HOMO de las moléculas en este estudio, se aprecia que para **1 y 4-6** el HOMO se localiza en la cadena lateral hasta y de manera menos intensa en el grupo OH [Martínez *et al*., 2019]. Entonces, para **1** se presenta un nivel muy bajo de interacciones y la de enlace con el residuo Tyr235, que es una de las más importantes, es mediante un puente de hidrógeno, que en comparación con **7**, su HOMO se encuentra en el anillo de piperazina, generando una transferencia de carga hacia el sitio catalítico de la PARP-1 y con ello una mayor cantidad de interacciones hidrofóbicas, generadas por los oxígenos adyacentes a este anillo y el enlace con el residuo Tyr235 es mediante una interacción π-π, confirmando lo anteriormente dicho. Para **4-6**, el HOMO se extiende también hacia el anillo de quinona lo que incrementa las interacciones tanto de puente de hidrogeno como π-π con los residuos His201 y Tyr235, además de que puede existir una contribución a las interacciones por medio de transferencia de carga hacia el sitio catalítico de la PARP-1. En este contexto, actualmente se están llevando a cabo pruebas in vitro, para determinar la IC50 de estos tres ligandos y conocer si poseen mayor actividad. Estos resultados serán discutidos con detalle durante la exposición del trabajo.

CONCLUSIONES

Las determinaciones a nivel cuántico e *in silico*, permiten analizar las propiedades moleculares e interacciones que muestran los ligandos y la enzima PARP-1. Además, permite conocer el ΔG, y con

ello establecer una mejor propuesta de síntesis de nuevos posibles inhibidores, como los presentados en este trabajo y, con ellos, determinar si presentan una mejor o igual al olaparib.

AGRADECIMIENTOS

A la supercómputadora-Miztli-DGTIC-UNAM, por los recursos de cómputo otorgado para las determinaciones teóricas. Clave: LANCAD-UNAM-DGTIC-400. También, al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT). Clave: IN212421. Al Consejo Nacional de Humanidades Ciencia y Tecnología (CONAHCYT) CVU (848667).

REFERENCIAS

1. Alemasova, E. E., y Lavrik, O.I. (2019). Poly(ADP-ribosyl)ation by PARP1: reaction mechanism and regulatory proteins. *Nucleic Acids Research*, *47*(8):3811-3827. http://doi.org/10.1093/nar/gkz120.
2. Becke, A. (1993). Density functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *The Journal of Chemical Physics*, *98*(7), 5648-5652. http://doi.org/10.1063/1.464913.
3. Berman, H. M., Westbrook, J., Feng, Z., Gilliland, G., Bhat, T. N., Weissig, H., Shindyalov, I. N., y Bourne, P.E. (2000). The protein data bank. *Nucleic Acids Research*, *28*(1), 235-242. http://doi.org/10.1093/nar/28.1.235.
4. Ditchfield, R., Hehre, W. J., y Pople, J.A. (1971). Self-consistent molecular-orbital methods. IX. An extended Gasussian-type basis for molecular-orbital studies of organic molecules. *The Journal of Chemical Physics*, *54*(2), 724-728. http://doi.org/10.1063/1.1674902.
5. Escobedo-González, R., Mendoza, P., Nicolás-Vázquez, M. I., Hernández-Rodríguez, M., Martínez, J., y Miranda Ruvalcaba, R. (2021). A timeline of perezone, the first isolated secondary metabolite in the New World, covering the period from 1852 to 2020. En A. Douglas Kinghorn, H. Falk, S. Gibbons, Y. Asakawa, J. –K. Liu, y V. M., Dirsch (Eds.) *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products* (pp. 67-133). Springer.
6. Gunderson, C. C., y Moore, K. N. (2015). Olaparib: an oral PARP-1 and PARP-2 inhibitor with promising acitvity in ovarian cancer. *Future Oncology*, *11*(5), 747-757. http://doi.org/10.2217/fon.14.313.
7. Hernández-Rodríguez, M., Mendoza Sánchez, P. I., Macías Perez, M. E., Cruz, E. R., Jiménez, E. M., Aceves-Hernández, J. M., Nicolás-Vázquez, M. I., y Miranda Ruvalcaba, R. (2020). *In vitro* and computational studies of natural products related to perezone as anti-neoplastic agents. *Biochimie*, *171-172*, 158-169. http://doi.org/10.1016/j.biochi.2020.03.003.
8. Hernández-Rodríguez, M., Mendoza Sánchez, P. I., Martínez, J., Macías Pérez, M. E., Rosales Cruz, E., Żołek, T., Maciejewska, D., Miranda Ruvalcaba, R., Mera Jiménez, E., y Nicolás-Vázquez, M. I. (2022). *In vitro* and computational studies of perezone and perezone angelate as potential anti-glioblastoma multiforme agents. *Molecules*, *27*(5):1565. http://doi.org/10.3390/molecules27051565.
9. Hernández-Rodríguez, M., Sánchez, P. I. M., Perez, M. E. M., Cruz, E. R., Jiménez, E. M., Vázquez, M. I. N., y Ruvalcaba, R. M. (2019). *In vitro* and computational studies showed that perezone inhibits PARP-1 and induces changes in the redox state of K562 cells. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, *671*, 225-234. http://doi.org/10.1016/j.abb.2019.05.002.
10. Lee, C., Yang, W., y Parr, R. (1988). Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Physical Review B*, *37*, 785. http://doi.org/10.1103/PhysRevB.37.785.
11. Martínez, J., Hernández-Rodríguez, M., Escobedo-González, R., Nicolás-Vázquez, M. I., Saavedra-Leos, Z., y Miranda Ruvalcaba, R. (2019). Computational characterization of perezone, isoperezone, and their sulfur-derivatives: anti-inflammatory activity. *ChemistrySelect*, 4, 13333-13346. http://doi.org/10.1002/slct.201903055.
12. Martínez, J., Velasco-Bejarano, B., Delgado, F., Pozas, R., Torres-Domínguez H. M., Trujillo Ferrara, J. G., Arroyo, G. A., y Miranda, R. (2008). Eco-contribution to the Chemistry of perezone, a comaprative study, using different modes of activation and solventless conditions. *Natural Product Communication*, *3*(9), 1465-1468. http://doi.org/10.1177/1934578X0800300912.

13. Ramírez-Durán, L. A., Rosales-Hernández, M. C., Hernández-Rodríguez, M., Elena Mendieta-Wejebe, J., Trujillo-Ferrara, J., y Correa-Basurto, J. (2013). Mapping myeloperoxidase to identify its promiscuity properties using docking and molecular dynamics simulations. *Current Pharmaceutical Design*, *19*(12), 2204-2215. http://doi.org/10.2174/1381612811319120008.
14. Rolli, V., O'Farrell, M., Ménissier-de Murcia, J., y de Murcia, G. (1997). Random mutagenesis of the poly(ADP-ribose) polymerase catalytic domain reveals amino acids involved in polymer branching. *Biochemistry*, *36*(40), 12147-12154. http://doi.org/10.1021/bi971055p.
15. Schlegel, H.B. (1982). An efficient algorithm for calculating ab initio energy gradients using s, p Cartesian Gaussians. The *Journal of Chemical Physics*, *77*(7), 3676-3681. http://doi.org/10.1063/1.444270.
16. Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E., y Jemal, A. (2021). Cancer Statistics, 2021. *CA A Cancer Journal for Clinicians*, *71*(1), 7-33. http://doi.org/10.3322/caac.21654.

CISQM-QORG-CE07

Nuevos derivados perezona: Análisis conformacional

Maribel Vera Rangel, Joel Omar Martínez, Pablo Iván Mendoza Sánchez,
René Miranda Ruvalcaba, María Inés Nicolás Vázquez*
Departamento de Ciencias Químicas, Campo 1, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán,
Universidad Nacional Autónoma de México, Cuautitlán Izcalli, C. P. 54740,
Estado de México, México.
veram1999zzz@gmail.com; nicovain@yahoo.com.mx

RESUMEN

Este trabajo plantea el estudio conformacional de 10 nuevos derivados de perezona con ayuda de la mecánica molecular (con la utilización del programa Spartan06) y optimización de las coordenadas de diferentes confórmeros con química cuántica (DFT/B3LYP/6-311++G**). Es necesario considerar al confórmero de máxima estabilidad para la determinación de propiedades moleculares; en una etapa subsecuente. **Agradecimientos: LANCAD-UNAM-DGTIC-400 y PAPIIT-IN212421**.

INTRODUCCIÓN

Actualmente los muy diversos tipos de cánceres son la segunda causa de muerte a nivel mundial y fueron los responsables de aproximadamente 9.6 millones de muertes en 2018 alrededor del mundo; lo cual implica que globalmente 1 de cada 6 muertes se debieron al cáncer [OMS, 2023]. Desde mediados del siglo pasado, se han buscado incansablemente de manera aleatoria primero y planificada después, sustancias naturales y sintéticas que puedan fungir como fármacos que aminoren o detengan el desarrollo de muy diversas neoplasias, aunque se llegaron a probar en Estados Unidos más de 50 000 sustancias por año en la década de 1950. Sin embargo, los índices de mortalidad por cáncer en ese país parecían no disminuir, por lo que se optó por optimizar la utilización de los principios activos ya conocidamente eficaces en lugar de generar nuevos, por lo que este ritmo frenético de producción de anticancerígenos disminuyó hasta llegar a las 15 000 sustancias por año en la década de 1970 [Rosenberg y Lippert, 1999].

La perezona (1), una quinona sesquiterpénica, Fig. 1, fue aislada por primera vez por el Dr. Leopoldo Río de la Loza a mediados del siglo XIX, es reconocida como el primer metabolito secundario aislado en el Nuevo Mundo. Esta molécula ha sido ampliamente estudiada. Se encuentra presente en la raíz de la planta conocida como pipitzáhuac (*Acourtia* anteriormente *Perezia*). Desde la época prehispánica los Mexicas la empleaban por su actividad antiinflamatoria, laxante y antiparasitaria, de acuerdo a lo reportado por Dr. Río de la Loza y, de manera más reciente se ha encontrado que posee actividad como citotóxico de células cancerosas en leucemia [Escobedo-González *et al*., 2021].

Los estudios de la química cuántica permiten analizar las propiedades moleculares de una molécula. Por lo tanto, para el diseño de nuevas moléculas con posible actividad farmacológica, como primer paso es entender cómo debe ser la estructura química para tener una acción esperada.

Considerando la actividad de este producto natural, se busca mejorar o incrementar la actividad de esta. Por lo tanto, el objetivo es proponer moléculas con propiedades que puedan servir en un futuro como fármacos novedosos, mediante modificaciones estructurales para formar compuestos híbridos de base quinónica. Tal es el caso de derivados azufrados de perezona [Martínez *et al*., 2019] o derivados de indol-perezona [Escobedo-González *et al*., 2017]. En una primera etapa, es la determinación de las posibles conformaciones de diez nuevos derivados, Fig. 1, para establecer la estructura química de máxima estabilidad y, en una segunda etapa el respectivo confórmero será empleado para la determinación de propiedades electrónicas.

METODOLOGÍA COMPUTACIONAL

Las moléculas fueron modeladas empleando el programa Spartan06 para PC. Posteriormente, se realizó un análisis conformacional aleatorio para cada sistema, utilizando mecánica molecular, particularmente el campo de fuerzas MMFF94s implementado en el programa antes mencionado,

también a nivel cuántico-semiempírico, AM1 y PM3. Para el proceso de optimización, se escaló a otro nivel de teoría; mediante la Teoría del Funcional de la Densidad, usando el funcional híbrido B3LYP [Becke, 1993; Lee *et al*., 1988] y el conjunto de funciones base 6-311++G** [Clark *et al*., 1983; Gill *et al*., 1992; Hariharan y Pople, 1973; Krishnan *et al*., 1980]; utilizando el programa Gaussian16.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Del grupo de confórmeros, muy variable para cada una de las estructuras, se eligen entre dos y cuatro con base a la diferencia energética y estructura. Estos confórmeros fueron optimizados, Figura 2, las energías están reportadas en la Tabla 1. Las energías se compararon para establecer el confórmero de mínima energía. Este análisis es importante, para una etapa posterior que es la determinación de las propiedades moleculares.

Los datos de energía, solamente son comparables entre los confórmeros de una estructura química. En el caso de existir dos o cuatro confórmeros, la energía obtenida está muy relacionada con una diferencia estructural. El proceso de optimización consiste en encontrar las coordenadas de una estructura molecular que represente una configuración estable de ella, de todas las posibles.

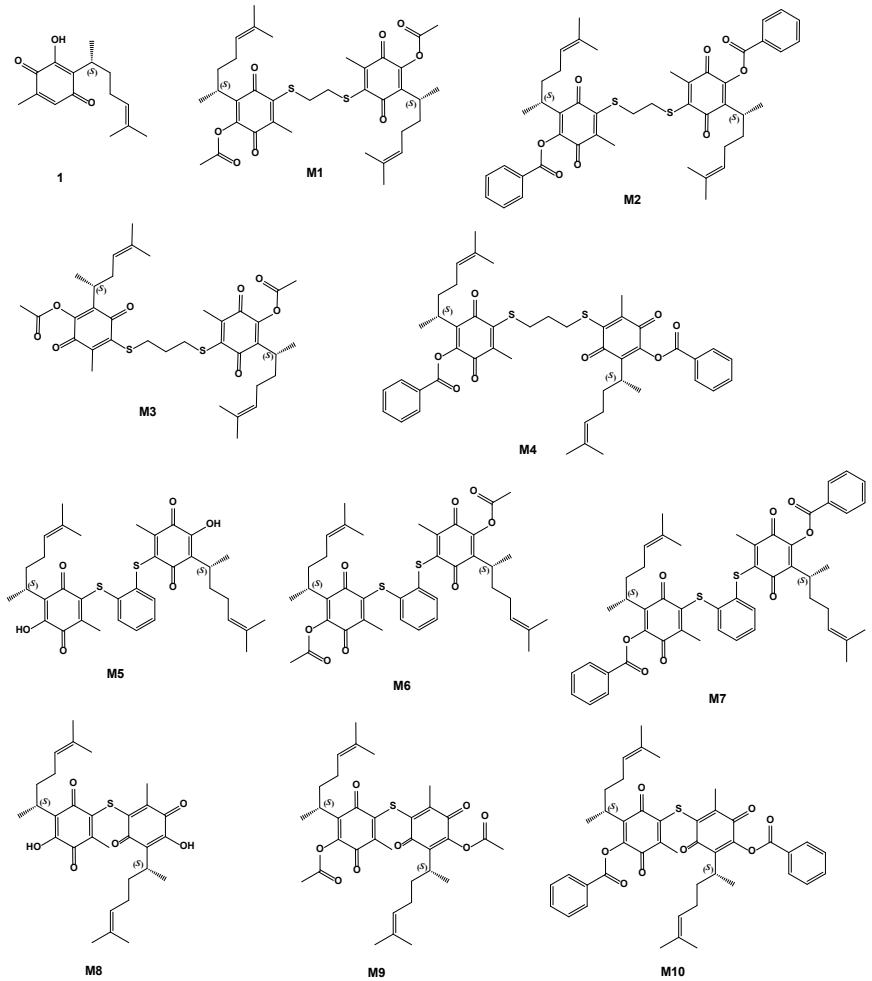


Fig. 1. Estructura de perezona (**1**) y sus derivados M1 a M10.

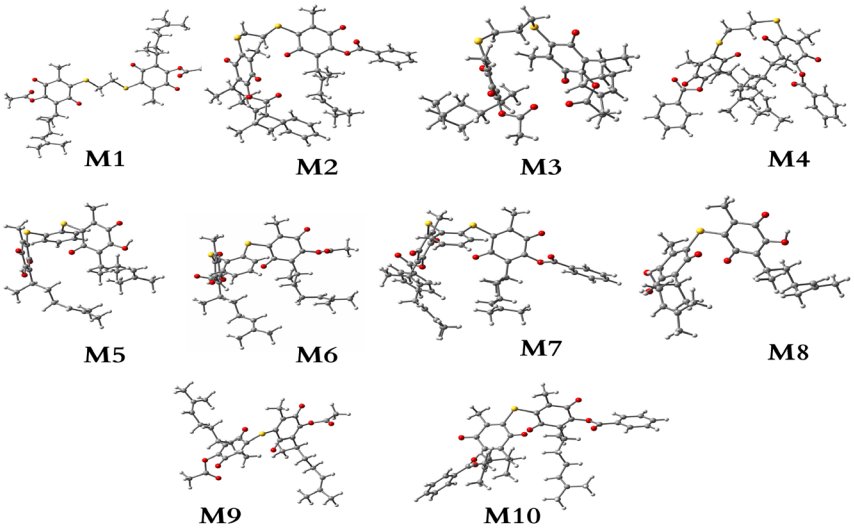


Fig. 2. Confórmeros tridimensionales de máxima estabilidad para cada molécula propuesta.

Tabla 1. Energía electrónica en Hartrees y Energía relativa en kcal/mol de los confórmeros para cada molécula. Así como el momento dipolar en Debye (D).

Longitud de enlace	Energía electrónica (Hartrees)	Energía relativa (kcal/mol)	Momento dipolar (D)
M1	-2798.271282	3.0	2.884
	-2798.276008	-	**0.372**
	-2798.275549	0.3	4.146
	-2798.274235	1.1	3.256
M2	-3221.161133	0.9	3.189
	-3221.162519	-	**4.333**
	-3221.15872	2.4	3.049
M3	**-2838.821743**	-	**1.335**
	-2838.814017	4.8	3.394
M4	**-3221.167365**	-	**3.281**
	-3221.163359	2.5	4.702
M5	-2645.356955	2.0	1.284
	-2645.360206	-	**2.447**
M6	**-2950.72792**	-	**4.665**
	-2950.725967	1.2	3.371
M7	**-3334.294455**	-	**5.816**
	-3334.291341	2.0	5.183
M8	-2016.0453	0.4	0.889
	-2016.045864	-	**0.997**
	-2016.045675	0.1	0.802
M9	**-2321.417151**	-	**3.044**
	-2321.416432	0.5	4.042
	-2321.416376	0.5	2.810
M10	-2704.979904	-	1.981
	-2704.979357	0.3	4.010

En la Tabla 2, se ve que la diferencia entre las longitudes entre dos átomos según la estructura química, es similar. La molécula que mostró mayor variación en sus datos es la molécula M2. En general, los dos sistemas quinoides, de una estructura química, muestran datos, también, similares. Este mismo comportamiento lo muestran para los otros datos geométricos, ángulo de enlace y ángulos diedros. Con respecto al momento dipolar, las moléculas con energía más negativa se localizan en un rango de 0.372 a 5.816 D. El confórmero con menor momento dipolar fue M1, 0.372 D, a pesar de tener un grupo metoxilo, la concentración de densidad se ve minimizada por la parte hidrocarbonada. M7 con mayor momento dipolar, por lo tanto, la molécula es la de mayor polaridad.

Tabla 2. Longitud de enlace en Å, de los confórmeros de máxima estabilidad de los 10 derivados de perezona propuestos.

Longitud de enlace	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10
Perezona1										
C1-O1	1.219	1.229	1.219	1.218	1.219	1.217	1.216	1.221	1.218	1.218
C1-C2	1.495	1.495	1.500	1.502	1.482	1.497	1.497	1.476	1.494	1.494
C2-C7	1.517	1.529	1.517	1.518	1.517	1.517	1.517	1.517	1.517	1.517
C2-C3	1.344	1.343	1.343	1.343	1.351	1.345	1.344	1.352	1.345	1.345
C3-O3	1.377	1.406	1.377	1.378	1.345	1.378	1.378	1.341	1.377	1.377
C3-C4	1.494	1.488	1.494	1.493	1.491	1.491	1.491	1.496	1.493	1.218
C4-O2	1.219	1.229	1.220	1.218	1.228	1.218	1.218	1.228	1.219	1.218
C4-C5	1.485	1.484	1.485	1.490	1.477	1.491	1.356	1.471	1.487	1.487
C5-C6	1.358	1.343	1.360	1.357	1.354	1.356	1.356	1.354	1.353	1.353
C5-C8	1.500	1.505	1.500	1.499	1.500	1.499	1.499	1.501	1.500	1.500
C6-C1	1.506	1.504	1.504	1.506	1.517	1.510	1.509	1.518	1.503	1.503
C6-S1	1.772	1.746	1.775	1.779	1.782	1.778	1.777	1.772	1.779	1.779
C7-C9	1.543	1.533	1.543	1.543	1.543	1.543	1.543	1.542	1.542	1.543
Perezona2										
C1'-O1'	1.219	1.230	1.218	1.219	1.219	1.217	1.217	1.221	1.218	1.218
C1'-C2'	1.499	1.497	1.497	1.499	1.480	1.496	1.497	1.476	1.494	1.500
C2'-C7'	1.517	1.531	1.522	1.518	1.517	1.517	1.517	1.518	1.517	1.518
C2'-C3'	1.344	1.343	1.345	1.343	1.352	1.344	1.344	1.352	1.345	1.345
C3'-O3'	1.376	1.409	1.378	1.376	1.343	1.380	1.380	1.341	1.377	1.376
C3'-C4'	1.495	1.488	1.491	1.496	1.493	1.490	1.489	1.495	1.494	1.497
C4'-O2'	1.219	1.230	1.220	1.219	1.228	1.219	1.218	1.228	1.219	1.218
C4'-C5'	1.485	1.485	1.486	1.484	1.474	1.492	1.494	1.472	1.486	1.486
C5'-C6'	1.358	1.346	1.358	1.359	1.358	1.353	1.353	1.354	1.353	1.352
C5'-C8'	1.499	1.506	1.500	1.500	1.500	1.498	1.498	1.501	1.500	1.500
C6'-C1'	1.504	1.500	1.510	1.502	1.522	1.505	1.505	1.518	1.504	1.501
C6'-S1'	1.772	1.750	1.776	1.774	1.770	1.790	1.791	1.773	1.779	1.779
C7'-C9'	1.541	1.534	1.538	1.541	1.542	1.545	1.549	1.542	1.543	1.537

CONCLUSIONES

Para el cálculo de las correspondientes propiedades moleculares es necesario que el respectivo confórmero corresponda a una geometría de mínima energía. Esto no quiere decir que los otros confórmeros no sean los adecuados. Ya que para ciertos estudios podrían funcionar. Además, en equilibrio cualquier confórmero puede existir. Cabe mencionar que estos los confórmeros de una estructura molecular tienen la misma constitución, igual configuración, pero difieren espacialmente en que se pasa de un isómero a otro por simple rotación de un enlace.

AGRADECIMIENTOS

A la supercómputadora-Miztli-DGTIC-UNAM, por los recursos de cómputo otorgado para las determinaciones teóricas. Clave: LANCAD-UNAM-DGTIC-400. También, al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT). Clave: IN212421.

BIBLIOGRAFÍA

1. Becke, A. (1993). Density functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *The Journal of Chemical Physics*, *98*(7), 5648-5652. http://doi.org/10.1063/1.464913.
2. Clark, T., Chandrasekhar, J., Spitznagel G. W., y Schleyer, P. V. R. (1983). Efficient diffuse function-augmented basis sets for anion calculations. III. The 3-21+G basis set for first-row elements, Li-F. Journal of Computational Chemistry, 4, 294-301. http://doi.org/10.1002/jcc.540040303.
3. Escobedo-González, R., Mendoza, P., Nicolás-Vázquez, M. I., Hernández-Rodríguez, M., Martínez, J., y Miranda Ruvalcaba, R. (2021). A timeline of perezone, the first isolated secondary metabolite in the New World, covering the period from 1852 to 2020. En A. Douglas Kinghorn, H. Falk, S. Gibbons, Y. Asakawa, J. –K. Liu, y V. M., Dirsch (Eds.) *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products* (pp. 67-133). Springer.
4. Escobedo-González, R., Vargas-Requena, C., Moyers-Montoya, E., Aceves-Hernández, J. M., Nicolás-Vázquez, M. I., y Miranda-Ruvalcaba, R. (2017). *In silico* study of the pharmacologic properties and cytotoxic pathways in cancer cells of various indolylquinone analogues of perezone. *Molecules*, *22*(7), 1060. http://doi.org/10.3390/molecules22071060.
5. Gill, P. M. W., Johnson, B. G., Pople, J. A., y Frisch M. J. (1992). The performance of the Becke-Lee-Yang-Parr (B-LYP) density functional theory with various basis sets. *Chemical Physics Letters*, *197*(4-5), 499-505. http://doi.org/10.1016/0009-2614(92)85807.
6. Hariharan, P. C., y Pople, J. A. (1973). The influence of polarization functions on molecular orbital hydrogenation energies. Theoretical Chemistry Accounts 28(3), 213-222. http://doi.org/10.1007/BF00533485.
7. Krishnan, R., Binkley, J. S., Seeger, R., y Pople, J. A. (1980). Self-consistent molecular orbital methods. XX. A basis set for correlated wave functions. *The Journal of Chemical Physics*, *72*(1), 650-654.
8. Lee, C., Yang, W., y Parr, R. (1988). Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Physical Review B*, *37*, 785. http://doi.org/10.1103/PhysRevB.37.785.
9. Martínez, J., Hernández-Rodríguez, M., Escobedo-González, R., Nicolás-Vázquez, M. I., Saavedra-Leos, Z., y Miranda Ruvalcaba, R. (2019). Computational characterization of perezone, isoperezone, and their sulfur-derivatives: anti-inflammatory activity. *ChemistrySelect*, 4, 13333-13346. http://doi.org/10.1002/slct.201903055.
10. Organización Mundial de la Salud (OMS): https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer.
11. B. Rosenberg, y B. Lippert, (Eds.). (1999). Cisplatin: chemistry and biochemistry of a leading anticancer drug. part 1, the start. En Platinum complexes for the treatment of cancer: why the search goes on (pp. 3-28). Wiley-VCH.

CISQM-QORG-CE08

New synthetic application of TEMPO⁺ salt as Lewis acid to effect C-glycosylations *via* Ferrier rearrangement

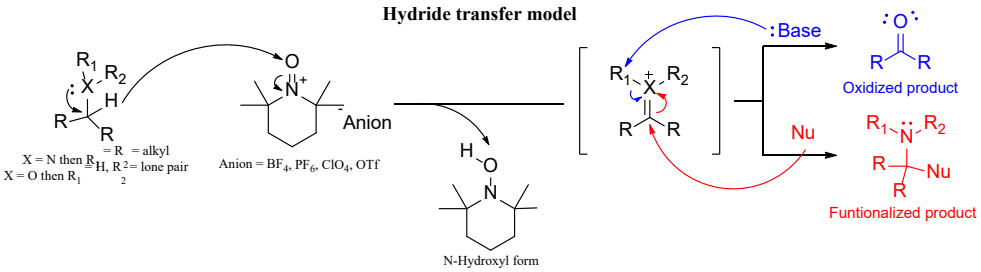
Luis F. Porras-Santos[1], Pedro López-Mendoza[1], Jacinto Sandoval-Lira[2], Julio M. Hernández-Pérez[1], Leticia Quintero-Cortés[1], Fernando Sartillo-Piscil[1]*
[1]Laboratorio de Investigación de Síntesis Orgánica, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, 72570, Puebla, México.
[2]Departamento de Ingeniería Ambiental, Instituto Tecnológico Superior de San Martín Texmelucan, 74120, Puebla, México.
luis.porrass@alumno.buap.mx; fernando.sartillo@correo.buap.mx*

ABSTRACT

A new methodology for C-glycosylation reactions *via* Ferrier rearrangement promoted by TEMPO⁺ salt in stoichiometric amounts for the synthesis of 2,3-unsaturated C-glycosides is presented. Several nucleophiles such as allyl trimethylsilane, trimethylsilyl cyanide, trimethylsilyl azide and furan were tested generating the corresponding products in moderate to good yields. In addition, a transition state was computationally found using the PM6 semi-empirical method that shows an unprecedent way of interacting of the TEMPO⁺ salt which departs from the classical behavior shown by these sales so far.

INTRODUCTION

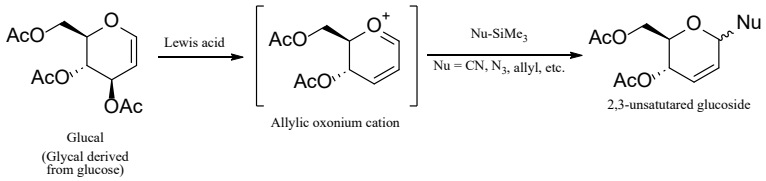
Since their conception more than 60 years ago, TEMPO⁺ salts have been used mainly as oxidizing agents to effect the transformation of alcohols to their respective carbonyl groups (Bobbitt et al., 2014) and for the functionalization of C-H bond next to heteroatoms (Sartillo-Piscil et al., 2022), among other applications, (Scheme 1). These salts have advantages over other transition-metal oxidizing agents, since they are used under milder and safer reaction conditions, as well as being more economically affordable. Due to their synthetic relevance, different possible mechanisms through which these salts carry out oxidation processes have been studied and established, being the hydride transfer model (Leadbeater et al., 2015) the most widely accepted (Scheme 1), which states that the oxygen atom in RR⁺N=O fragment of the TEMPO⁺ cation accepts a hydride anion with the concomitant recovery of the lone pair of the nitrogen atom to form the neutral and stable N-hydroxyl form.



Scheme 1. Mechanism of oxidation and activation of C-H bonds through hydride transfer model.

Seeking new ways to expand the synthetic utility of TEMPO⁺ salts, we hypothesize that due to the electrophilic nature of the nitrogen atom whether it would be possible to use this cation as an electron density acceptor species, i.e., as a Lewis acid. To explore this idea, it was proposed to carry out the synthesis of 2,3-unsaturated glycosides because of their importance as synthetic building blocks for many natural products, complex carbohydrates and glycoconjugates (Kinfe, 2019). These derivatives are generally obtained from the C-glycosylation of their respective glycals by a Lewis acid-catalyzed Ferrier rearrangement (Scheme 2). The Lewis acid coordinates with the C-3 acetyl which promotes the formation of the allylic oxonium cation that can be attacked by several nucleophiles to obtain the desired C-1 glycoside. Additionally, C-3 glycosides may be formed by the [3,3] rearrangement from

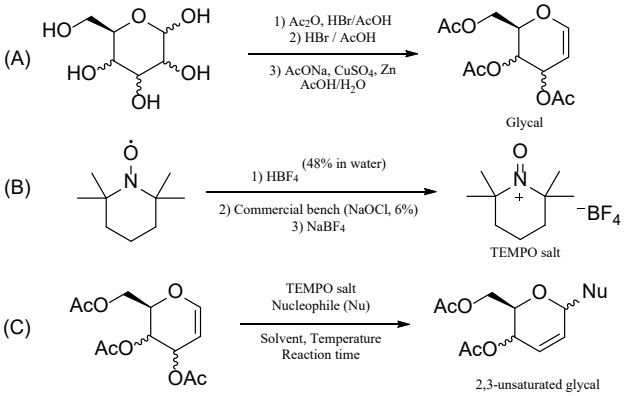
the corresponding C-1 addition product with some nucleophiles such as furan and azides. Commonly, the Lewis acids used in these reactions are transition metal-based acids, such as $Yb(TOf)_3$, $InCl_3$, $ZnCl_2$, $Cu(OTf)_2$, $[(ArO)_3PAu(TA\text{-}H)]OTf$, $FeCl_3$, $Pd(AOc)_2$, $InBr_3$, etc., while other nonmetal-based Lewis acids are TMSOTf, $BF_3\text{-}Et_2O$, I_2, CAN and DDQ (Xinshang, 2020). However, several drawbacks can be identified such as the high toxicity and cost of transition metal-based acids, in addition to the sensitivity to air and moisture and the impractical handling of nonmetal-based Lewis acids. Due to the above, the discovery of a new Lewis acid that is cheaper and more environmentally friendly is also desirable.



Scheme 2. General mechanism of Ferrier rearrangement.

METHODOLOGY

The glycals (Koreeda et al., 2006, Scheme 2**(A)** and oxoammonium salt (Su et al., 2020, Scheme 2**(B)**) used as starting materials were synthesized according to established methodologies. Then, we proceeded to find out whether the synthesis of 2,3-unsaturated glycosides from their respective glycals could be promoted by the $TEMPO^+$ salt. Once this hypothesis was confirmed by observing the formation of the expected product by the addition of allyl group from allylTMS to glucal, the reaction conditions were optimized, (Scheme 3**(C)**). Additionally, the scope of this methodology was investigated with different nucleophiles and glycals to perform C-glycosylations.



Scheme 2. (A) General procedure for synthetizing glycals from their respective monosaccharides, **(B)** General procedure to synthetizing oxoammonium salt from TEMPO radical and (C) Proposed general reaction to synthetize 2,3-unsaturated glycosides from their respective glycals promoted by oxoammonium salt.

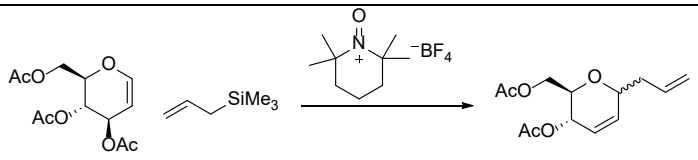
Ultimately, all computational calculations for find a transition state between the reactants were done using Gaussian09 (Frisch, 2010).

RESULTS AND DISCUSSION

The proposed C-glycosylation reaction between glucal (1a) and allyl trimethylsilane (allylTMS) as model substrates was tested to find out the optimal reaction conditions, whose results are shown in Table 1. An initial experiment was carried out using stoichiometric amounts of the $TEMPO^+$ salt in 1,2-dichloroethane at room temperature, but the reaction did not proceed after 2 h (Table1, Entry 1). Therefore, the system was heated at 70°C (Table 1, Entry 2) and after 4.5 h it was possible to isolate the corresponding 2,3-unsaturated C-allylglucoside (2a) in 28 % yield with recovery of the starting material. In order to improve yields and the reaction times, the same reaction conditions were tested

utilizing microwave radiation as energy source (Table 2, Entry 3). Satisfactorily, the reaction yield increased to 55 % after 1.5 h with the recovery of traces of the starting material. To ensure consumption of all starting material, the equivalents of allylTMS were increased to 7.0, producing 65 % yield after only 1 h (Table 1, Entry 4). Attempts to diminish the number of equivalents of $TEMPO^+$ salt up to 1.0 decrease the reaction yield to 45 % (Table 1, Entry 5). Additionally, a dramatic drop in yield was observed when dichloromethane was used as solvent at 50 °C (Table 1, Entry 6). The best yield was obtained when acetonitrile was used at 70 °C, giving rise to 76 % as yield after 1 h (Table 1, Entry 7). Subsequent time measurements to find the moment at which all the starting material had been consumed showed that the reaction reaches the same yield after only 0.33 h (Table 1, Entry 8). Finally, this reaction did not proceed in absence $TEMPO^+$ salt as expected (Table 1, Entry 9).

Table 1. C-glycosylation of glucal (1a) with allylTMS promoted by TEMPO salt under various conditions.



(1a) (2a)

Entry	Solvent[b]	allylTMS (eq.)	TEMPO salt (eq.)	Temp (°C)	Time (h)	Yield (%) [c]
1	1,2-DCE	5.0	2.0	rt	2	nr
2[a]	1,2-DCE	5.0	2.0	70	4.5	28
3	1,2-DCE	5.0	2.0	70	1.5	55[d]
4	1,2-DCE	7.0	2.0	70	1	65
5	1,2-DCE	7.0	1.0	70	1	45[d]
6	DCM	7.0	2.0	50	2	15
7	CH_3CN	7.0	2.0	70	1	76
8	**CH_3CN**	**7.0**	**2.0**	**70**	**0.33**	**76**
9	CH_3CN	7.0	0	70	0.5	nr

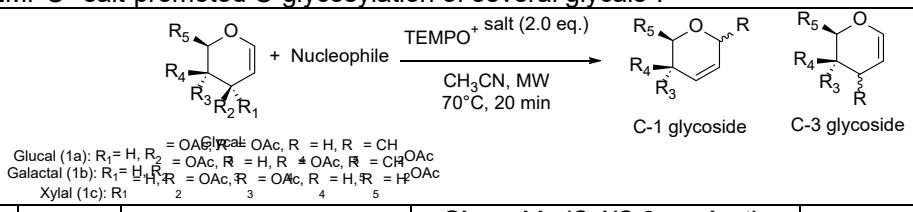
Entries 1 and 3-9 used microwave radiation as energy source. Entry 8 represents the best reaction conditions, shown in bold. nr = no reaction, rt = room temperature. [a] Oil bath was used as energy source. [b] Reaction concentration was 0.5 M. [c] Isolated yields. [d] Starting material traces.

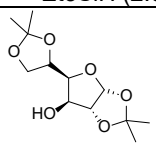
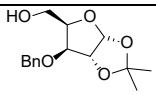
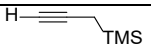
With the optimal conditions, we investigated the scope of this methodology using different nucleophiles with glucal (1a). The glycosylation reaction with TMSCN furnished glycosyl cyanide (3a) in excellent 93 % yield in a α:β ratio 3:2 (Table 2, Entry 1), whereas $TMSN_3$ afforded the expected mixture of the C-1 glycosyl azide (4a) with an α:β ratio 7:3 and the C-3 glycosyl azide (4aa) with an α:β ratio 8:2 in an x% combined yield (Table 2, Entry 2). Further experiments to control the C-1/C-3 glycosyl azides ratio by reducing the temperature failed, but it was found the reaction could proceed even at 50°C with a 96 % overall yield using only 2 eq. of $TMSN_3$. Attempts were made to reduce the allylic oxonium cation using Et_3SiH but instead the decomposition of the TEMPO salt took place (Table 2, Entry 3). Also, 1° and 2° alcohols derived from D-Glucose diacetonide were tested, but their decomposition takes place too under the oxidizing capacity of TEMPO salt, (Table 2, Entry 4,5). In another experiment, propargyltrimethylsilane was used, obtaining the valuable allene (5a) in a modest 40 % yield (Table 2, Entry 6). Encouraged by these results, we focused on coupling an aromatic heterocycle to obtain sugar-heterocycles hybrid C-glycosides, due to their significant synthetic utility for the preparation potent antiviral and anticancer activities (Schmidt & Effenberger, 1987). Furan underwent these conditions to produce the C-1/C-3 product mixture (6a, 6aa) in a 63 % overall yield. It was noticed that a little more time (30 min) was needed for all starting material to be consumed (Table 2, Entry 7).

The applicability of this procedure was extended to galactal (1b) and xylal (1c), derived from D-galactose and D-xylose, respectively. C-glycosylation of 1b with allylTMS provided only the α-isomer of the expected C-allylglucoside (2b) in 87 % yield (Table 2, Entry 8). It was found that only 50°C during 10 min were needed to achieve this yield. An impressive drop in the yield was found when TMSCN was used, even when the number of eq., temperature and time were optimized for this specific transformation. Only 34 % in yield was reached as a C-1 mixture (3b) with an α:β ratio of

85:15 (Table 2, Entry 9). Conversely, $TMSN_3$ showed a good 80% yield when was used producing the C-3 and C-1 mixture (Table 2, Entry 10). Lastly, glycal 1c underwent allylTMS in good 70 % yield to produce the allylglucoside (2c) in a high anomeric selectivity of α:β ratio 94:6 (Table 2, Entry 11), whereas TMSCN produced the glycosyl cyanide mixture (3c) in 55 % yield (Table 2, Entry 12). Finally, the C-1 glycosyl azide (4c) and the C-3 glycosyl azide (4cc) were obtained with 80% yield (Table 2, Entry 13). It is remarkable to mention that glycal 1c was found to need only 0.5 eq. of TEMPO salt to undergo the same transformations that its partners did.

Table 2. $TEMPO^+$ salt-promoted C-glycosylation of several glycals[a].



Entry	Glycal	Nucleophile (eq.)	Glycoside (C-1/C-3 product): yield[b] (%)	α:β ratio[c]
1	1a	TMSCN (7.0)	3a (C-1 product): 93	6:4
2	1a[d]	TMSN3 (2.0)	Overall: 96 % 4a (C-1 product): 28 4aa (C-3 product): 68	C1 product: 7:3 C3 product 8:2
3	1a	Et3SiH (2.0)	----------	----------
4	1a	 (7.0)	----------	----------
5	1a	 (7.0)	----------	----------
6	1a	 (7.0)	5a (C-1 product): 40	6:4
7	1a[e]	Furan (7.0)	Overall: 63 % 6a (C-1 product): 29 6aa (C-3 product): 34	C1 product: 3:1 C3 product: α-only
8	1b[d, f]	allyTMS (7.0)	2b (C-1 product): 87	α-only
9	1b	TMSCN (2.0)	3b (C-1 product): 34	85:15
10	1b	TMSN3 (2.0)	Overall: 85 % 4b (C-1 product): 8 4bb (C-3 product): 77	C1 product: 3:1 C3 product: 85:15
11	1c[g]	allyTMS (7.0)	2c (C-1 product): 76	94:6
12	1c[g]	TMSCN (2.0	3c (C-1 product): 60	70:30
13	1c[d, g]	TMSN3 (2.0)	Overall: 80 % 4c (C-1 product): 8 4cc (C-3 product): 72	4c (C-1 product): 1:3 4cc (C-3 product): 1:3

[a] Reaction condition: glycal (1.0 equiv.), TEMPO salt (2.0 eq.), acetonitrile (0.5M), reaction temperature = 70°C and reaction time = 20 min unless something else is specified. [b] Isolated and optimized yields. [c] The anomeric and epimeric ratios were measured by ^1H NMR spectroscopy by relative integration of anomeric or separable protons. [d] Reaction temperature = 50 °C [e] Reaction time = 30 min. [f] Reaction time = 10 min. [g] Only 0.5 eq of TEMPO salt was needed.

Finally, preliminary computational calculations were performed using the PM6 semi-empirical method to find evidence of some transition state between the reactants. A transitions state where carbonyl oxygen atom of glycal C-3 acetyl bonds nitrogen atom in the $^+N{=}O$ fragment of $TEMPO^+$ cation was found and validated by a frequency calculation with the same method (Figure 1). This coordination promotes the C-3 acetyl leaving to form the allylic oxonium cation that is attacked by the nucleophile.

We are currently working on calculations at a higher level of theory using wb97xd/cc-pVDZ to provide further evidence on the reaction mechanism.

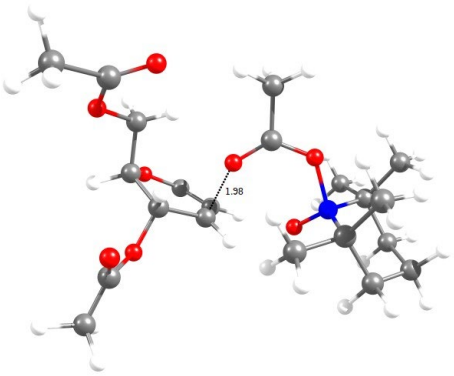


Fig. 1. Transition state found between glucal (1a) and TEMPO⁺ salt by the PM6 semi-empirical method.

CONCLUSIONS

We have demonstrated a new use of the TEMPO⁺ salt as Lewis acid to perform microwave-assisted C-glycosylation reactions *via* Ferrier rearrangements to access 2,3-unsaturated glycosides of important synthetic value. The utility of this methodology was successfully demonstrated for several glycals and nucleophiles with moderate to excellent yields. In addition, a transition state was computationally found which explains the role of the TEMPO⁺ salt in promoting this reaction. This new form of interaction where the nitrogen atom accepts labile leaving groups instead of the classical way in which oxygen atom accepts hydride anions extends the synthetic utility of the TEMPO⁺ salt hitherto known and explained by the accepted hydride transfer model. Currently, we are working to extend this new mode of action to other reactions.

REFERENCES

1. Bobbitt, J. M., Bartelson, A. L., Bailey, W. F., Hamlin, T. A., & Kelly, C. B. (2014). Oxoammonium salt oxidations of alcohols in the presence of pyridine bases. The Journal of Organic Chemistry, 79(3), 1055–1067. https://doi.org/10.1021/jo402519m.
2. Cruz-Gregorio, S., Romero-Ibañez, J., & Sartillo-Piscil, F. (2022) C−H FUNCTIONALIZATION OF CYCLIC AMINES MEDIATED BY TEMPO OXOAMMONIUM CATIONS. Italian Chemical Society. https://www.soc.chim.it/sites/default/files/ths/26/chapter_5.pdf.
3. Frisch, M. J. et al. Gaussian 09, Revision B.01; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2010.
4. Hamlin, T. A., Kelly, C. B., Ovian, J. M., Wiles, R. J., Tilley, L. J., & Leadbeater, N. E. (2015). Toward a unified mechanism for oxoammonium salt-mediated oxidation reactions: A theoretical and experimental study using a hydride transfer model. The Journal of Organic Chemistry, 80(16), 8150–8167. https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b01240.
5. Kinfe, H. H. (2019). Versatility of glycals in synthetic organic chemistry: coupling reactions, diversity oriented synthesis and natural product synthesis. Organic & Biomolecular Chemistry, 17(17), 4153–4182. https://doi.org/10.1039/c9ob00343f.
6. Schmidt, R. R., & Effenberger, G. (1987). O-Glycosylimidate, 29. Umsetzung vonO-(Glucopyranosyl)imidaten mit elektronenreichen Heterocyclen. – Synthese von C-Glucosiden. Liebigs Annalen der Chemie, 1987(10), 825 831. doi:10.1002/jlac.198719870836.
7. Shull, B. K., Wu, Z., & Koreeda, M. (1996). A convenient, highly efficient one-pot preparation of peracetylated glycals from reducing sugars. Journal of Carbohydrate Chemistry, 15(8), 955–964. https://doi.org/10.1080/07328309608005701.

8. Zhenyan, G., Jinhe, B., Miao, L., Decai, X., & Xinshan, Y. (2020). Advances in the synthesis of C-glycosides from glycals. Youji Huaxue, 40(10), 3094. https://doi.org/10.6023/cjoc202006005.
9. Xu, B., Shang, Y., Jie, X., Zhang, X., Kan, J., Yedage, S. L., & Su, W. (2020). Synthesis of α-enaminones from cyclic ketones and anilines using oxoammonium salt as an oxygen transfer reagent. Green Chemistry: An International Journal and Green Chemistry Resource: GC, 22(6), 1827–1831. https://doi.org/10.1039/c9gc03845k.

CISQM-QORG-CE010

Análisis de espectros de masas de alcoholes, compuestos aromáticos y halogenados

Compean González Leonardo Fabian, Hugo Salvador, Francisca Johana Aguilar Costilla
Universidad Nacional Autónoma de San Luis Potosí, Facultad de Ciencias Químicas Manuel Nava #6 San Luis Potosí, S.L.P.
leo.fabian.exe@gmail.com

RESUMEN

La espectrometría de masas (EM) es una técnica analítica que utiliza la relación masa/carga (m/z) para la caracterización de compuestos orgánicos. Un espectrómetro de masas ioniza la muestra en iones gaseosos y luego identifica los iones por sus relaciones masa a carga y abundancia relativa.
Hoy en día, la espectrometría de masas es un método de detección bien establecido que ofrece una multitud de ventajas, como la selectividad, la sensibilidad y el análisis de varias muestras.
En este trabajo se obtuvieron de la literatura algunos espectros de alcoholes, compuestos aromáticos y helogenados, posteriormente se realizó el análisis de cada uno de ellos. Los alcoholes contienen un grupo hidroxilo en sustitución de un átomo de hidrógeno; los aromáticos forman un compuesto cíclico y presentan dobles enlaces resonantes que están conjugados; finalmente, los compuestos halogenados son aquellos que en su composición participa algún halógeno.

INTRODUCCIÓN

El ciclohexanol es un alcohol y debido a que es ligeramente polar, disuelve compuestos orgánicos polares y no polares e incluso compuestos iónicos. Se utiliza en la fabricación de jabones, agentes de limpieza en seco y plastificantes. Actúa como disolvente de cauchos, resinas, nitrocelulosa, jabones metálicos, aceites, ésteres y éteres. Se utiliza en la preparación de ácido adípico, hexametilendiamina, ciclohexanona y caprolactama. También es útil como agente de mezcla de pintura, agente desengrasante de cuero y abrillantador. (Thermo Fisher Scientific Inc. 2023)
El 2-metilfenol es un alcohol sólido, incoloro, es utilizado ampliamente en la industria química. Se trata de una sustancia tóxica para los organismos acuáticos por lo que debe de evitarse su contacto con el medio ambiente, su fórmula es C_7H_8O (formulacionquimica.com, 2021)
El 1-bromohexano podría utilizarse como disolvente y también en síntesis orgánica, es una materia prima para la preparación de líquidos iónicos para poli cetonas. (Zhengzhou Alfa Química Co., Ltd, 2020)

MÉTODOS EXPERIMENTALES

Se analizaron los espectros de los compuestos ciclohexanol, 2-metilfenol y 1-bromohexano en la literatura correspondiente (Pavia, 2014), se consideró el mecanismo principal en base a los grupos funcionales presentes en la molécula y se propusieron los diferentes rompimientos.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En la Fig. 1 se muestra el espectro del ciclohexanol.

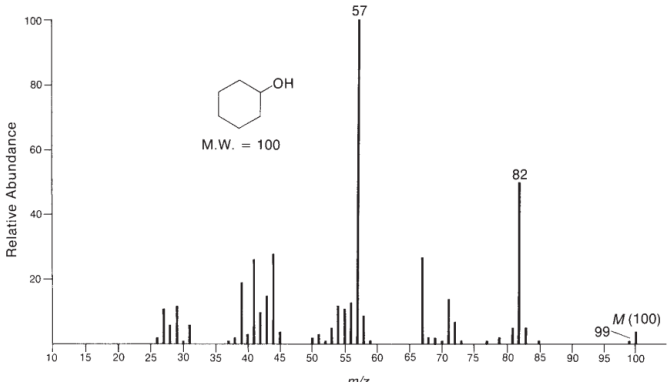
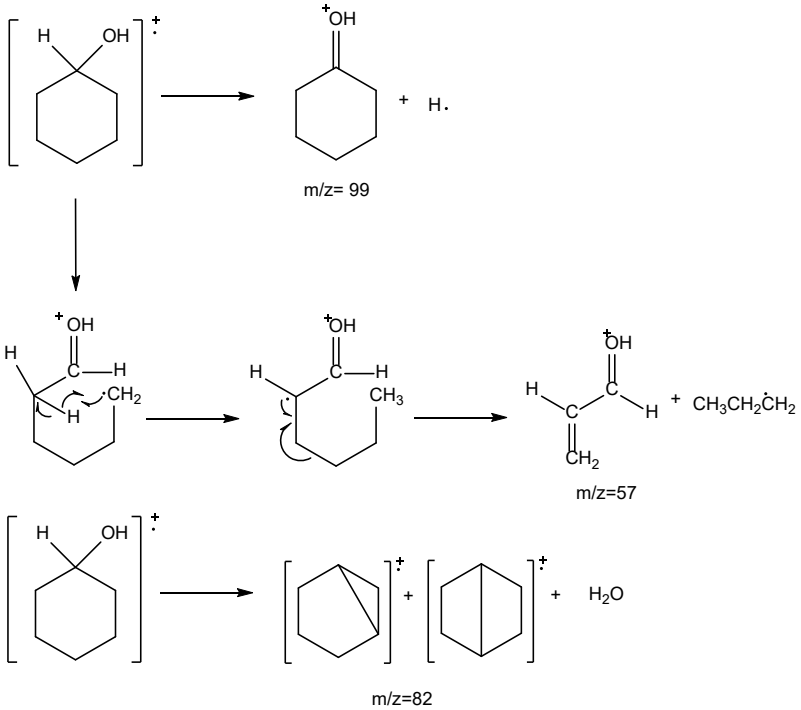


Fig. 1. Espectro de masas del ciclohexanol (Pavia, 2014).

Se puede observar que la señal que aparece en la relación masa/carga de 100 presenta una abundancia relativa baja, debido a la inestabilidad de la especie. En m/z= 99 aparece una señal, debido a la perdida de un átomo de hidrógeno. También existe la posibilidad de que se lleve a cabo un movimiento electrónico, seguido de una fragmentación que da origen a la especie con m/z=57. Por otro lado, aparece una señal en m/z=82, debido a la formación de una especie biciclica, la cual se genera con la perdida de agua (Esquema 1).



Esquema 1. Fragmentación del ciclohexanol.

En la Fig. 2 aparece el espectro de masas del 2-metilfenol.

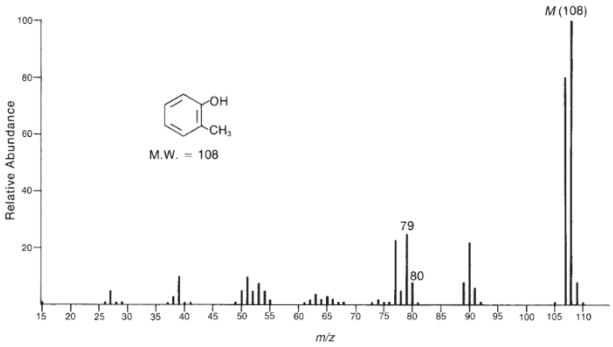
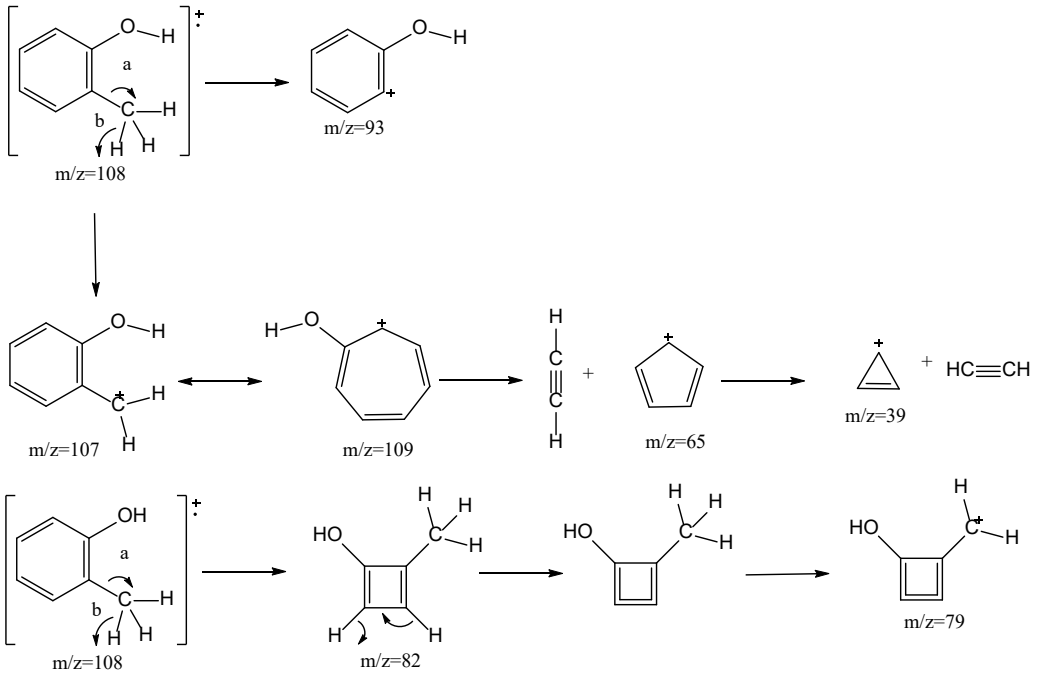


Fig. 2. Espectro de masas del 2-metilfenol (Pavia, 2014).

La especie con la relación masa/carga de 107 presenta una resonancia con un anillo de siete carbonos, después a esta estructura se le emplea el mecanismo de retro Diels Alder y se obtienen las estructuras con una relación masa/carga de 65 y 39.



Esquema 2. Fragmentación del 2-metilfenol.

En la Fig. 3 se muestra el espectro de masas el 1-bromohexano. Para los compuestos alifáticos de halógeno, el pico de iones moleculares es más fuerte con los yoduros de alquilo, menos fuerte con los bromuros de alquilo, más débil con los cloruros de alquilo y más débil con los fluoruros de alquilo. Además, a medida que aumenta el tamaño del grupo alquilo o aumenta la cantidad de ramificación en la posición α, la intensidad del pico de iones moleculares disminuye. Hay varios mecanismos de fragmentación importantes para los haluros de alquilo. Quizás el más importante sea la simple pérdida del átomo de halógeno, dejando un carbocatión. Esta fragmentación es más importante cuando el halógeno es un buen grupo saliente. Por lo tanto, este tipo de fragmentación es más prominente en los espectros de masas de los yoduros de alquilo y los bromuros de alquilo. En el espectro de masas del 1-bromohexano (Fig. 3), se observa una señal en m/z = 85, debido a la formación del ion hexilo (Esquema 3, ruta a). Mediante la ruta b y c se obtienen las especies que dan origen a las señales en m/z=93,95 y 28. Por otro lado, con la liberación de ácido bromhídrico se genera la especie con una relación m/z= 84,86 (Esquema 3, ruta d).

En el caso de los compuestos halogenados, con más de 4 átomos de carbono, como es en este caso, es posible la formación de un ciclo, el cual da una señal en un valor de 135, 137 (Esquema 3, ruta d).

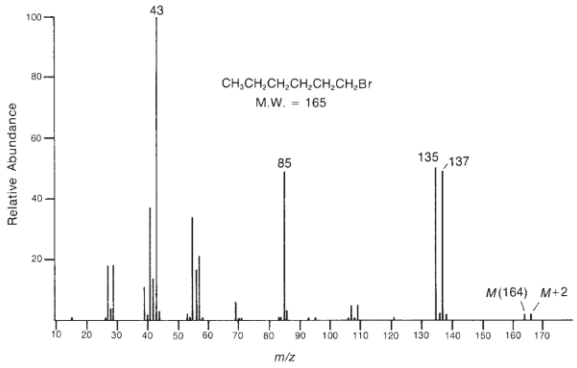
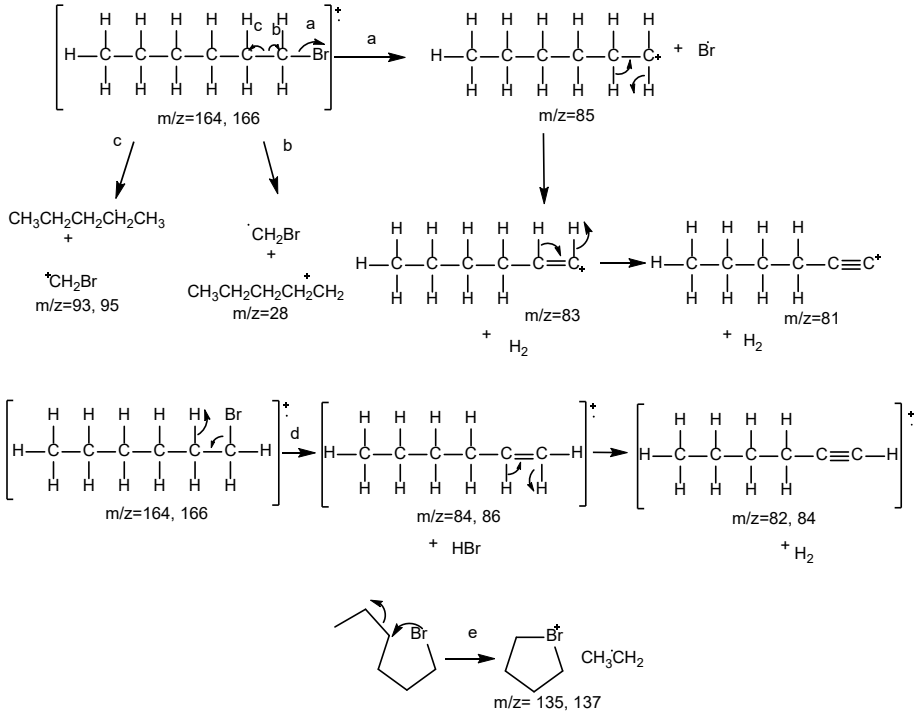


Fig. 3. Espectro de masas del 1-bromohexano (Pavia, 2014).



Esquema 3. Fragmentación del 1-bromohexano.

CONCLUSIONES

La espectrometría de masas ha demostrado ser una herramienta útil para la caracterización de moléculas orgánicas, el espectro de masas nos proporciona información sobre la relación masa-carga (m/z). Dependiendo del grupo funcional, existen diferentes patrones de fragmentación. En el presente trabajo se propusieron diferentes mecanismos para las moléculas estudiadas, que pudieran justificar la mayoría de los picos presentes en los espectros de masas.

REFERENCIAS

1. *Alcoholes*. (n.d.). StudySmarter ES. Recuperado en mayo 29, 2023, de https://www.studysmarter.es/resumenes/quimica/quimica-organica/alcoholes/

2. *China 1-Bromohexano CAS NO: 111-25-1 Fabricantes - Muestra gratis - Alfa Chemical*. (n.d.). Zhengzhou Alfa Chemical Co., Ltd. (2020). Recuperado en mayo 29, 2023, de https://www.alfachemsp.com/organic-chemistry/1-bromohexane-cas-no.html
3. *Ciclohexanol 99 %, Thermo Scientific Chemicals | Fisher Scientific*. (2023). Fisher Scientific. Recuperado en mayo 29, 2023, de https://www.fishersci.es/shop/products/cyclohexanol-99-thermo-scientific/11428207
4. *2-metilfenol*. (n.d.) (2021). https://www.formulacionquimica.com/alcohol-. Recuperado en mayo 29, 2023, de c7h8o/#:~:text=El%202%2Dmetilfenol%20es%20un,7%20%C3%A1tomos%20de%20carbono.
5. Pavia, D.L., Lampman, G. M., Kriz, G. S., Vyvyan, J. A. (2014). *Introduction to spectroscopy*. Cengage learning.

CISQM-QORG-CE11

Exploración del proceso de activación *γ*-C(*sp*^{3})-H mediado por Pd(II) y el grupo director picolinamida (PA) en aductos de Ugi 4-CR para la síntesis de péptidos macrocíclicos novedosos

María Fernanda Olvera Granados, Luis Ángel Polindara García*
Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, Ciudad de México, 04510, México.
fernanda.olvera.granados@gmail.com; lpolindara@iquimica.unam.mx

RESUMEN

El uso de catálisis por paladio para alcanzar activaciones del enlace C-H mediante el uso de grupos directores como la picolinamida (PA), se ha consolidado como una poderosa herramienta en la construcción de diversos tipos de enlaces. En el presente trabajo se reporta un estudio sintético para acceder a péptidos macrocíclicos mediante un proceso de activación *γ*-C(*sp*^{3})-H intermolecular mediado por paladio y el grupo director picolinamida (PA) como reacción clave.

BIBLIOGRAFÍA

1. He, G., Wang, B., Nack, W. A., y Chen, G. (2016). Syntheses and Transformations of α-Amino Acids via Palladium-Catalyzed Auxiliary-Directed sp^3 C–H Functionalization. *Accounts of Chemical Research*, *49*(4), 635–645. https://doi.org/10.1021/acs.accounts.6b00022.
2. Sambiagio, C., Schönbauer, D., Blieck, R., Dao-Huy, T., Pototschnig, G., Schaaf, P., Wiesinger, T., Zia, M. F., Wencel-Delord, J., Besset, T., Maes, B. U. W., y Schnürch, M. (2018). A comprehensive overview of directing groups applied in metal-catalysed C–H functionalisation chemistry. *Chemical Society Reviews*, *47*(17), 6603–6743. https://doi.org/10.1039/C8CS00201K.
3. He, G., y Chen, G. (2011). A Practical Strategy for the Structural Diversification of Aliphatic Scaffolds through the Palladium-Catalyzed Picolinamide-Directed Remote Functionalization of Unactivated C(sp3)-H Bonds. *Angewandte Chemie International Edition*, *50*(22), 5192–5196. https://doi.org/10.1002/anie.201100984.
4. Lau, Y. H., de Andrade, P., Wu, Y., y Spring, D. R. (2015). Peptide stapling techniques based on different macrocyclisation chemistries. *Chemical Society Reviews*, *44*(1), 91–102. https://doi.org/10.1039/C4CS00246F.
5. Li, B., Li, X., Han, B., Chen, Z., Zhang, X., He, G., y Chen, G. (2019). Construction of Natural-Product-Like Cyclophane-Braced Peptide Macrocycles via sp ^{3} C–H Arylation. *Journal of the American Chemical Society*, *141*(23), 9401–9407. https://doi.org/10.1021/jacs.9b04221.
6. Saridakis, I., Kaiser, D., y Maulide, N. (2020). Unconventional Macrocyclizations in Natural Product Synthesis. *ACS Central Science*, *6*(11), 1869–1889. https://doi.org/10.1021/acscentsci.0c00599.
7. Okano, A., Isley, N. A., y Boger, D. L. (2017). Total Syntheses of Vancomycin-Related Glycopeptide Antibiotics and Key Analogues. *Chemical Reviews*, *117*(18), 11952–11993. https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00820.
8. Ma, B., Litvinov, D. N., He, L., Banerjee, B., y Castle, S. L. (2009). Total Synthesis of Celogentin C. *Angewandte Chemie International Edition*, *48*(33), 6104–6107. https://doi.org/10.1002/anie.200902425.
9. Alemán-Ponce de León, D., Sánchez-Chávez, A. C., y Polindara-García, L. A. (2019). Pd-Mediated γ-C(sp ^{3})–H Bond Activation in Ammonia–Ugi 4-CR Adducts by Using Picolinamide as Directing Group. *The Journal of Organic Chemistry*, *84*(20), 12809–12834. https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b01436.

CISQM-QORG-CE12

Funcionalización *meta*-C(sp^2)-H en aductos de Passerini derivados de ácidos hidrocinámicos empleando un grupo director de tipo nitrilo y catálisis por Pd(II)

Valeri Martínez Barrita, Luis Ángel Polindara García*
Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, Ciudad de México, C.P. 04510, México.
martinezvaleri973@gmail.com; lpolindara@iquimica.unam.mx

RESUMEN

En el presente trabajo se reporta el ensamblaje multicomponente de un grupo director de tipo nitrilo en derivados del ácido hidrocinámico mediante una reacción de Passerini 3-CR bajo condiciones mecanoquímicas libre de disolvente y el subsecuente proceso de *meta*-C(sp^2)-alquenilación mediado por Pd(II). Se obtuvieron rendimientos variados y selectividades de buenas a excelentes para los diferentes sesgos electrónicos presentes en los aductos de Passerini, demostrando la utilidad de las IMCR en conjunto con la activación de arenos.

REFERENCIAS

1. Banfi, L., Basso, A., Lambruschini, C., Moni, L., & Riva, R. (2021). The 100 facets of the Passerini reaction. *Chemical Science*, *12*(47), 15445–15472. https://doi.org/10.1039/D1SC03810A.
2. Bera, M., Modak, A., Patra, T., Maji, A., & Maiti, D. (2014). *Meta* -Selective Arene C–H Bond Olefination of Arylacetic Acid Using a Nitrile-Based Directing Group. *Organic Letters*, *16*(21), 5760–5763. https://doi.org/10.1021/ol502823c.
3. Dai, H.-X., Li, G., Zhang, X.-G., Stepan, A. F., & Yu, J.-Q. (2013). Pd(II)-Catalyzed *ortho* - or *meta* -C–H Olefination of Phenol Derivatives. *Journal of the American Chemical Society*, *135*(20), 7567–7571. https://doi.org/10.1021/ja400659s.
4. Dey, A., Sinha, S. K., Achar, T. K., & Maiti, D. (2019). Accessing Remote *meta* - and *para* - C(sp ^{2})−H Bonds with Covalently Attached Directing Groups. *Angewandte Chemie International Edition*, *58*(32), 10820–10843. https://doi.org/10.1002/anie.201812116.
5. Dömling, A. (2006). Recent Developments in Isocyanide Based Multicomponent Reactions in Applied Chemistry. *Chemical Reviews*, *106*(1), 17–89. https://doi.org/10.1021/cr0505728.
6. Dyker, G. (2005). *Handbook of C-H transformations: applications in organic synthesis*. Wiley-VCH.
7. Fang, L., Saint-Denis, T. G., Taylor, B. L. H., Ahlquist, S., Hong, K., Liu, S., Han, L., Houk, K. N., & Yu, J.-Q. (2017). Experimental and Computational Development of a Conformationally Flexible Template for the *meta* -C–H Functionalization of Benzoic Acids. *Journal of the American Chemical Society*, *139*(31), 10702–10714. https://doi.org/10.1021/jacs.7b03296.
8. García, P. (2022). *Olefinación meta-C(sp2)-H en aductos de Passerini3-CR derivados de ácidos arilacéticos asistida por un grupo director de tipo nitrilo*. [Tesis de maestría,Universidad Nacional Autónoma de México]. http://132.248.9.195/ptd2022/agosto/0829422/Index.html.
9. Leow, D., Li, G., Mei, T.-S., & Yu, J.-Q. (2012). Activation of remote meta-C–H bonds assisted by an end-on template. *Nature*, *486*(7404), 518–522. https://doi.org/10.1038/nature11158.
10. Surya K. De. (2021). Multicomponent Reaction. In *Applied Organic Chemistry* (pp. 363–388). Wiley. https://doi.org/10.1002/9783527828166.ch7.

CISQM-QORG-CE13

El efecto de la estereoquímica en las propiedades organolépticas de los terpenos

Cristian Rafael Carrillo Vega*, Elisa Leyva Ramos, Silvia Elena Loredo Carrillo, Francisca Johana Aguilar Costilla[1]
Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, México.
A297861@uaslp.mx, elisa@uaslp.mx

RESUMEN

Los aceites esenciales son compuestos extraídos de distintas muestras de frutas, árboles, maderas, flores esencias, etc. Estos están compuestos de terpenos los cuales presentan un aroma característico de dichas muestras. Los terpenos han sido caracterizados y clasificados según el olor que presenten y la muestra en la que se encuentran. Su clasificación más común es de aromas cítricos, frescos, dulces, fuertes o ligeros. Dentro de los terpenos se encuentran enantiómeros, Estos enantiómeros están presentes en distintas muestras presentando un aroma muy distinto y característico de las muestras en las que se encuentran. Este descubrimiento de los enantiómeros de los terpenos ha ayudado a la síntesis de fragancias sintéticas dentro de la industria cosmética y de la perfumería.

INTRODUCCIÓN

La estereoquímica es el estudio de la estructura tridimensional de las moléculas químicas. Los isómeros son compuestos químicos que comparten la misma forma molecular, los cuales se dividen en 2 grandes clases: los isómeros constitucionales que difieren en sus secuencias de enlace; sus átomos están conectados de manera distinta y los estereoisómeros que son isómeros que solo difieren en la orientación de sus átomos en el espacio, sin embargo, sus átomos están enlazados en el mismo orden. Dentro de estas diferencias espaciales es donde entra el estudio de la estereoquímica. Se entiende por enantiómero a dos estructuras que son imágenes especulares, pero no superponibles. La característica principal que presentan dos enantiómeros es que todas sus propiedades fisicoquímicas son iguales excepto que desvían la luz polarizada en un plano de diferente forma. Uno de los isómeros desvía el plano de la polarización hacia la derecha (***R***) y el otro en la dirección contraria (***S***). Por todo lo anterior, se le denominan también a este tipo de enantiómeros isómeros ópticos.

Estos enantiómeros dependiendo de la configuración *R* o *S* pueden llegar a presentar características diferentes. Por ejemplo, en la medicina se ha comprobado que algunos enantiómeros *R* producen una mayor toxicidad o tienen otra reacción biológica en el cuerpo humano mientras que los enantiómeros S son más potentes, menos tóxicos y presentan un tiempo de vida media menor. Como la *R*-fluoxetina (que se utiliza para tratar la depresión), mientras que la *S*-fluoxetina se utiliza para tratar la migraña. En otro caso donde se presentan estas diferencias de características diferentes de los enantiómeros es en los terpenos, donde una configuración *R* o *S* va a afectar las propiedades organolépticas de dicho compuesto. [4-6]

Los terpenos son compuestos orgánicos aromáticos y volátiles presentes en la gran mayoría de plantas, siendo los responsables de su aroma, olor y sabor característicos. El tipo, la cantidad y la proporción de terpenos presentes en una cierta planta componen su específico aceite esencial, que puede ser extraído mediante destilación. Según el grado de volatilidad y la complejidad de su estructura, los terpenos se dividen en monoterpenos (muy volátiles), sesquiterpenos, diterpenos, triterpenos, tetraterpenos y politerpenos (poco volátiles). [1]

MATERIALES Y MÉTODOS

La primera muestra con la que se trabajó fue con la planta de anís, para esta se utilizó una destilación por arrastre de vapor, se adaptó un equipo con una estufa de calentamiento que sirvió como fuente de calor para calentar el agua y proporcionar el vapor que estuvo en contacto con la muestra de anís por medio de unos matraces Kitasato, posteriormente el extracto fue condesado y recuperado. Para aumentar su rendimiento se hizo una mezcla con hexano, debido a que el aceite esencial es soluble en este solvente. Por último, se recuperó el hexano en un rotavapor. Por otro lado, también se realizó la extracción de la esencia de naranja y jengibre mediante una hidrodestilación, para optimizar tiempos y obtener el extracto. Posteriormente se realizó un procedimiento similar para obtener el aceite esencial. La última muestra fue la flor de lavanda, para esta se realizó una destilación por arrastre de vapor utilizando un matraz balón de 2 cabezas en la cual se puso la muestra de lavanda. A una de las cabezas estaba conectada por una manguera la fuente de vapor y a la otra cabeza estaba conectada a través de una manguera el condensador. Al obtener el extracto se le realizó un procedimiento similar al de las demás esencias para obtener el aceite esencial.
Cada uno de los aceites esenciales se analizó por espectroscopía de IR, empleando un espectrofotómetro NEXUS 470 FT-IR, de la marca THERMO NICOLET, usando la modalidad de reflectancia total atenuada (ATR) de diamante.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Todas las diferentes esencias extraídas cuentan con olor característico en el caso del anís tiene un aroma dulce, fresco y amargo. De todos es el que presenta un aroma muy diferente a los demás y presenta una mayor duración en cuanto su fijación. En el caso del jengibre presenta un aroma fuerte, cítrico, un poco picoso y muy llamativo. La naranja tiene el aroma característico de los cítricos, es un poco dulce y también es fresco. La lavanda tiene un olor fresco, un poco a pasto, pero en su mayoría es un aroma fresco.
Todas las esencias presentan un aroma característico que las hace diferentes, pero algunas de ellas contienen el mismo terpeno solo que contienen un enantiómero o un isómero y esto hace que su olor cambie completamente como es el caso del aceite esencial de lavanda (Gerianol, Linalool, α-pineno, β-pineno, borneol, eucaliptol, limoneno) y el aceite esencial de naranja (Limoneno, Linalool, decanal, pineno, Gerianol) [2]
Ambas esencias cuentan con Limoneno, pero la naranja cuenta con *R*-Limoneno y la lavanda cuenta con *S*-Limoneno (Fig. 1).
Moléculas con iguales propiedades químicas y físicas, pero ambas tienen un olor diferente. El *R*-Limoneno más asociado a los cítricos. Siendo el terpeno principal de la mayoría de estos y teniendo un aroma frutal-ácido y el *S*-Limoneno cuenta con un aroma parecido al pino asociado mayormente a las coníferas dando el toque pastoso a la esencia.
Otro parecido en cuanto a la composición química de las esencias de lavanda y naranja es el Linalool. La lavanda cuenta con *R*-Linalool y la naranja cuenta con *S*-Linalool Sucede lo mismo, misma molécula, pero con un acomodo estructural diferente de sus sustituyentes que cambia el olor que se presenta en ella. El *S*-Linalool presenta un aroma un poco dulce mientras que el *R*-Linalool presenta un aroma fresco. (Fig. 1) [2]

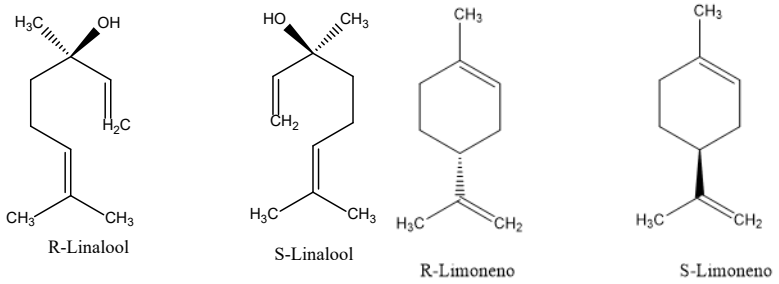


Fig. 1. Enantiómeros del Linalool y del Limoneno.

Tabla 1. Enantiómeros de los terpenos.

Terpeno	Presente en:
R-Limoneno	Cítricos (limón, Naranja, jengibre, mandarina, etc.)
S-Limoneno	Lavanda, coníferas, etc.
S-Linalool	Naranja, mandarina, piña, cilantro, etc.
R-Linalool	Lavanda, albahaca, laurel, etc.

En la tabla se muestran cueles son los enantiómeros de los terpenos que están presentes en distintas plantas, frutas o árboles y como cada uno de ellos presenta un olor característico que distingue a la molécula en cada esencia que se presenta.

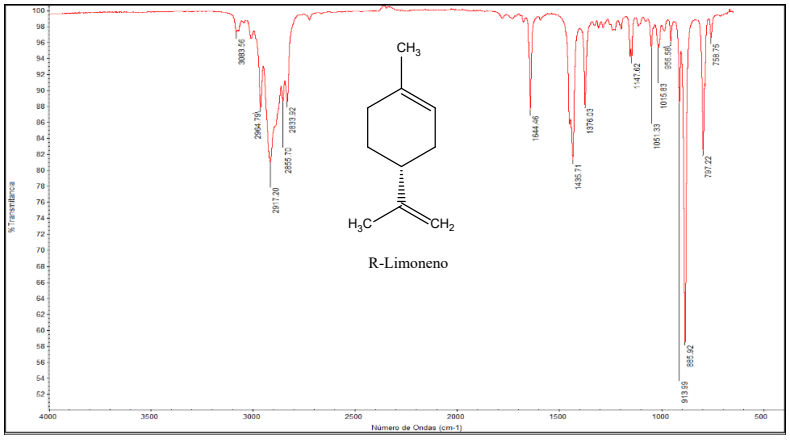


Fig. 2. Espectro de infrarrojo del R-Limoneno.

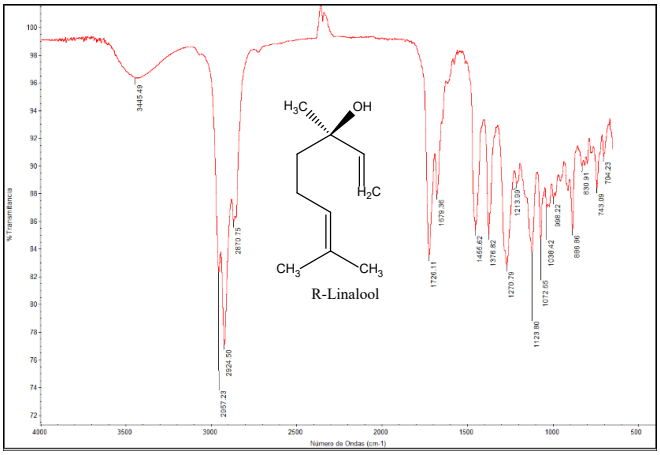


Fig. 3. Espectro de infrarrojo del R-Linalool.

Tabla 2. Bandas observadas en el espectro de IR de la esencia de naranja.

Tipo de Vibración	Longitud (cm^{-1})
Tensión C-H (sp3)	2964
Tensión =C-H	3083
Tensión aislada del C=C en el ciclohexeno	1644
Estiramiento CH_3 (sp3)	1376
Estiramiento CH_2 (sp2)	1435

Tabla 3. Bandas observadas en el espectro de IR de la esencia de lavanda.

Tipo de Vibración	Longitud (cm^{-1})
Estiramiento del OH	3445
Estiramiento asimétrico del CH_3 (sp3)	2957
Estiramiento simétrico del CH_3 (sp3)	2870
Estiramiento CH_3 (sp3)	1376
Estiramiento CH_2 (sp2)	1455
Tensión C=C	1679

Se realizó una caracterización por espectroscopia de infrarrojo a las esencias obtenidas de naranja (Fig. 2) y lavanda (Fig. 3). En el espectro de la esencia de naranja se pueden observar las bandas de los estiramientos C-H (sp2) y el estiramiento asimétrico del metilo (CH_3), que corresponden a los dobles enlaces y los grupos metilo de la molécula, respectivamente. Estos grupos funcionales son característicos de la molécula del *R*-Limoneno, comprobando que este terpeno es el que se encuentra en mayor proporción en la esencia de naranja dándole el aroma característico de los cítricos. [3]

Por otro lado, en el espectro de la esencia de lavanda se observan las bandas correspondientes al estiramiento O-H de un alcohol y al estiramiento asimétrico y simétrico del CH_3. Con los grupos funcionales identificados se puede reconocer la presencia de la molécula *R*-Linalool, indicándonos que es el terpeno de mayor proporción en la composición del aceite esencial de lavanda. [3]

CONCLUSIONES

Los terpenos son moléculas de gran importancia en el área de la perfumería debido a que estas presentan los olores característicos de distintas plantas, frutas, arboles, maderas, flores, especies, etc. Que son utilizadas para la elaboración de fragancias. Lo más importante de este estudio fue la comprobación de como la estereoquímica de estos compuestos pueden afectar las propiedades organolépticas percibidas para nosotros como consumidores ya sea en forma de aroma o de sabor. La diferencia tan grande en cuanto el olor de uno con otro es muy notoria y utilizada con diferentes fines en la elaboración de las fragancias. Todas las muestras cuentan con un aroma característico que depende de la composición y de la proporción de terpenos que contengan. Algunas muestras pueden contener el mismo terpeno, pero al tener una un enantiómero *R* y otra el enantiómero *S* presenta un olor distinto que caracteriza a todas las muestras en las que se presenta ese tipo de enantiómero. Sera necesario un estudio de cuáles son las interacciones bioquímicas con las que estos terpenos interactúan con nuestro olfato y porque es que percibimos olores tan distintos de un enantiómero a otro para poder entender cuáles son los efectos fisicoquímicos que tienen estos acomodos estructurales de la molécula para afectar las propiedades organolépticas de estos, ya sea que funcionen por medio de sustratos como en el caso de los medicamentos o que exista algo más en las interacciones de los enlaces entre los átomos que puedan alterar a la percepción de su olor y su sabor.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo se realizó con el apoyo de la fundación (L'oréal-UNESCO-AMC) en el Laboratorio de síntesis orgánica de UASLP en 2022 (Grant 2022).

BIBLIOGRAFÍA

1. Engel, K.-H. (2016). Chirality: An Important Phenomenon Regarding Biosynthesis,. Agriculturan and Food chemestry, 1-5.
2. Padial, J. (27 de Septiembre de 2021). Fragancia y Alergias en la cosmetica . Obtenido de Conasi Blog: https://www.conasi.eu/blog/consejos-de-salud/limonene-geraniol-y-linalool/.
3. Pavia, D. G. (2014). Introduction to spectroscopy. Cengage learning.
4. Tommaso, B. (11 de Agosto de 2022). ¿Que son los terpenos y su Funcionamiento? Obtenido de The BeemineLab: https://thebeeminelab.com/que-son-los-terpenos/
5. Wade, L. (2017). Estructura y estereouímica de los alcanos. En L. Wade, Química orgánica (págs. 131-132). México: Pearson.
6. Wade, L. (2017). Química Orgánica. México: Pearson.

CISQM-QORG-CE14

Hacia la síntesis de la semiviriditoxina a través de una secuencia Diels-Alder/aromatización oxidativa

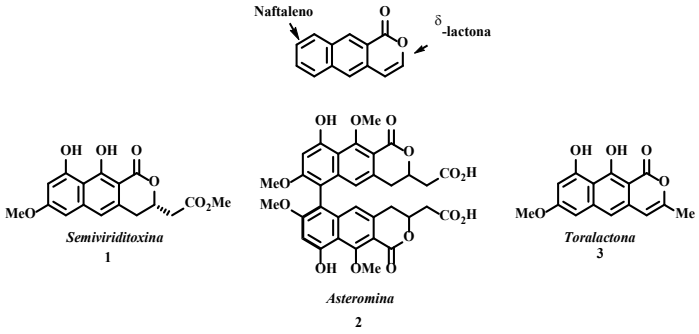
Jocelyn Bautista Nava, Pedro López Mendoza, Leticia Quintero Cortes, Fernando Sartillo Piscil*
Facultad de Ciencias Químicas-BUAP. Senda Química, Cd Universitaria, Jardines de San Manuel, 72570 Puebla, Pue.
Jocelyn.bautista@alumno.buap.mx; fernando.sartillo@correo.buap.mx*

RESUMEN

En el presente trabajo se describen los avances hacia la síntesis de la semiviriditoxina utilizando como paso clave una reacción de cicloadición de Diels-alder [4+2] entre un benzociclobutenol y una δ-lactona quiral, seguida de una aromatización oxidativa para la construcción del sistema de naftopiranona presente en este producto natural.

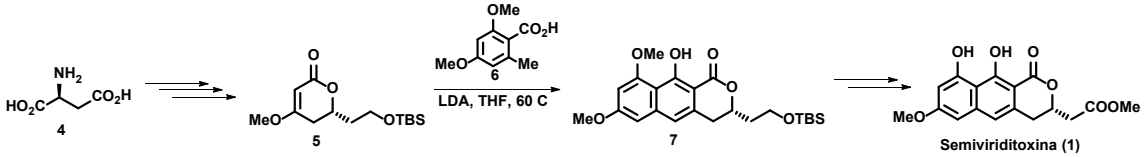
INTRODUCCIÓN

Los productos naturales de tipo naftopiranona (1*H*-nafto-[2.3-*c*]piran-1-ona) se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza y se obtienen principalmente de plantas, bacterias y hongos, presentando propiedades biológicas como actividad antimicrobiana, antifúngica, citotóxicas etc. Estructuralmente, son compuestos tricíclicos lineales que contienen un anillo de naftaleno fusionado con un anillo de δ-lactona conocidas como α-pirona (Esquema 1).[1] La semiviriditoxina, es un metabolito procedente de las larvas del escarabajo de pino de montaña aislado por primera vez en 1991 por Nozawa y colaboradores del hongo *Paecilomyces variotii.* Estudios biológicos demostraron que este producto natural presenta actividad antibacteriana contra patógenos del tipo gram positivos como *Staphylococcus aureus* y *Enterococci*.[2]



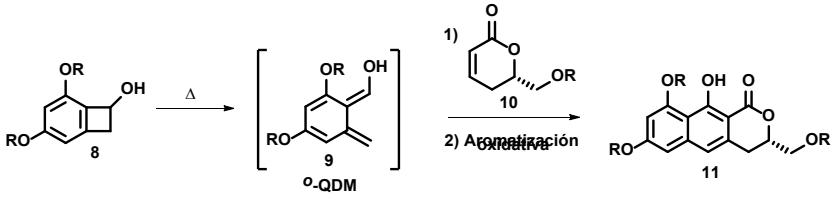
Esquema 1. Estructura general de una naftopiranona y ejemplos de algunos productos naturales de este tipo.

En el año 2008, Tan y colaboradores reportaron la primera síntesis total de la semiviriditoxina a partir de ácido (S)-aspartico (**4**) como fuente de quiralidad empleando una reacción tándem de Michael/Dieckmann entre el *orto*-toluato **6** y la lactona α,β-insaturada **5** para construir el sistema de naftopiranona. (Esquema 2). [3]



Esquema 2. Primera síntesis total de la semiviriditoxina.

Debido a las propiedades que presentan los productos naturales de tipo naftopiranona y considerando que prácticamente solo existe la aproximación de Stauton-Weinreb, la cual se basa en una reacción tándem Michael-Dieckman,[4] desarrollamos la presente estrategia sintética la cual es relevante en el desarrollo de nuevas estrategias de síntesis que sean generales y permitan el acceso rápido a este tipo de sistemas fusionados. Se plantea la obtención del sistema de naftopiranona a través en una reacción de cicloadición de Diels-Alder entre un *o*-quinodimetano (*o*-QDM), generado *in situ* a partir de un benzociclobutenol,[5] y una δ-lactona quiral (*chiron*) α,β-insaturada, seguida de una reacción de aromatización oxidativa (Esquema 3). La síntesis de la lactona quiral se obtiene a partir de la D-glucosa (*chiron approach*), el cual es un compuesto enantioméricamente puro ampliamente disponible y económico.

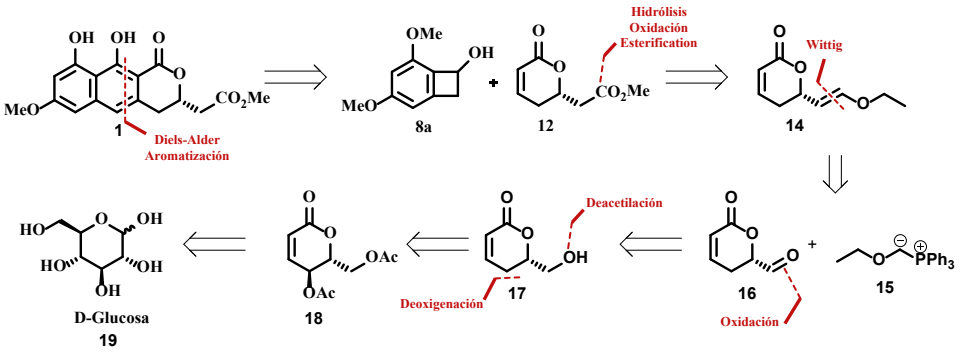


Esquema 3. Reacción de Diels-Alder/aromatización oxidativa para acceder al sistema de naftopiranona.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Análisis retrosintético

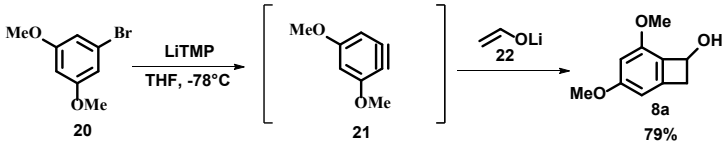
En el análisis retrosintético para la obtención de la semiviriditoxina se propone que este producto natural se obtendría de la reacción de cicloadición/aromatización oxidativa entre el benzociclobutenol **8a** y la lactona α,β-insaturada **12** (*chiron*). A su vez, el éster de la cadena lateral de la lactona se formaría a partir del vinil enol éter **14**, producto de la reacción de Wittig entre el aldehído **16** y el iluro de fosforo **15** El aldehído **11** provendría de la oxidación del alcohol **17,** que a su vez se generaría de la desoxigenación e hidrólisis del grupo éster de la lactona di acetilada **18**, la cual se puede obtener a partir de la la D-glucosa (Esquema 4).



Esquema 4. Análisis retrosintético propuesto para la semiviriditoxina.

Síntesis del benzociclobutenol

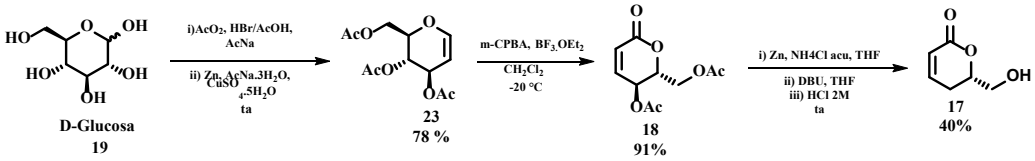
El benzociclobutenol **8a** se sintetizó a través de una reacción de cicloadición [2+2] entre el bencino generado *in situ* en medio básico a partir del bromoareno y el enolato de litio del acetaldehído **22** formado a partir de la fragmentación del THF en presencia de *n*BuLi (Esquema 5). [6]



Esquema 5. Reacción de cicloadición [2+2] para la obtención del benzociclobutenol.

Síntesis de la lactona lactona α,β-insaturada

Para la síntesis del *Chiron* **12** inició con la obtención del tri-*O*-acetil-D-glucal **23** a partir de la D-glucosa,[7] posteriormente se realizó la oxidación del glucal empleando *m*-CPBA obteniendo la lactona α,β-insaturada **18**. [8] En el siguiente paso se llevó a cabo una deacetoxilación empleando zinc,[9] seguida de una isomerización mediada por DBU y por último la hidrólisis del grupo éster en medio ácido para obtener el alcohol **17** (Esquema 6) en un rendimiento global de 29 % a partir de D-glucosa.[10] Los datos espectroscópicos de los compuestos **2**, **8**, **9** y **10** coinciden con los reportados en la literatura.[6, 8, 10]

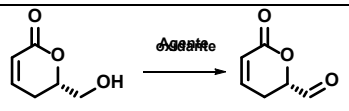


Esquema 6. Síntesis del alcohol.

Una vez obtenido el alcohol **17** se procedió a realizar las pruebas correspondientes para la reacción de oxidación y llevar a cabo la homologación de la cadena lateral a través de una reacción de Wittig. En la Tabla 1 se muestran las pruebas de oxidación realizadas empleando diferentes metodologías y agentes oxidantes como Dess-Martin, Swern y el uso de TEMPO/BAIB.

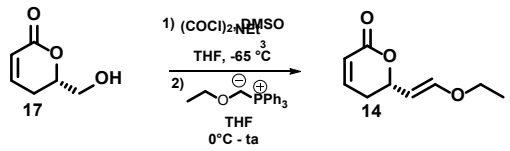
En un primer experimento se empleó TEMPO y BAIB como cooxidante,[11] se observó la formación de un producto, sin embargo, no se logró aislar al aldehído al realizar la purificación en columna cromatográfica ya que probablemente éste se descompone en la columna cromatográfica. En un segundo experimento, se empleó la sal de $TEMPO^+$ y al seguir la reacción por TLC no se observó la formación del producto. En un tercer experimento se realizó una oxidación con el reactivo de Dess-Martin, observándose la formación del aldehído **16** por resonancia magnética nuclear de ^1H (RMN-^1H), sin embargo, no fue posible aislarlo por cromatografía en columna. Finalmente, se empleó la oxidación de Swern observando a **16** por RMN-^1H el cual no fue posible aislar.

Tabla 1. Pruebas de oxidación.



Experimento	Condiciones de oxidación	Resultado
1	TEMPO, BAIB	No se aisló 16
2	Sal de TEMPO	No se observó a 16
3	Dess-Martin	Mezcla de 17 y 16
4	Swern	Se obtiene 16

Debido a que no se logró aislar **16,** se decidió realizar la reacción bajo las condiciones de Swern y en un proceso *one pot* llevar a cabo la reacción de Wittig (Esquema 8), sin embargo, no se observó la formación del vinil enol éter **14** por RMN-^{1}H del crudo de reacción. (Esquema 8).



Esquema 8. Obtención de **14** a través de un proceso *one pot* a partir de **17**.

En este momento se sigue realizando pruebas para obtener a **14** en un proceso *one pot* a partir de **17,** además explorando como alternativa realizar la secuencia Diels-Alder/aromatización oxidativa utilizando la lactona **17** para posteriormente realizar la homologación de la cadena lateral de la naftopiranona.

CONCLUSIÓN

Se logró la obtención del benzociclobutenol **8a** y de la síntesis del *chiron* **12** que sirve como dienófilo en la reacción de cicloadición de Diels-Alder.

REFERENCIAS

1. Donner, C. D. (2015). Naphthopyranones – isolation, bioactivity, biosynthesis and synthesis. *Natural Product Reports*, *32*(4), 578–604. doi:10.1039/c4np00127c.
2. Ayer, W. A., Craw, P. A., & Nozawa, K. (1991). Two 1*H*-naphtho[2,3-*c*]pyran-1-one metabolites from the fungus *Paecilomyces variotii*. *Canadian Journal of Chemistry*, *69*(2), 189–191. doi:10.1139/v91-030.
3. Tan, N. P. H., & Donner, C. D. (2009). Total synthesis and confirmation of the absolute stereochemistry of semiviriditoxin, a naphthopyranone metabolite from the fungus Paecilomyces variotii. *Tetrahedron*, *65*(20), 4007–4012. doi:10.1016/j.tet.2009.03.016.
4. Donner, C. D. (2013). Tandem Michael–Dieckmann/Claisen reaction of ortho-toluates—the Staunton–Weinreb annulation. *Tetrahedron*, *69*(19), 3747–3773. doi:10.1016/j.tet.2013.03.034.
5. Segura, J. L., & Martín, N. (1999). *o*-quinodimethanes: Efficient intermediates in organic synthesis. *Chemical Reviews*, *99*(11), 3199–3246. https://doi.org/10.1021/cr990011e.
6. Qin, Y., Zhan, J.-L., Shan, T.-T., & Xu, T. (2019). Total synthesis of penta-Me amurensin H and diptoindonesin G featuring a Rh-catalyzed carboacylation/aromatization cascade enabled by C C activation. *Tetrahedron Letters*, *60*(13), 925–927. doi:10.1016/j.tetlet.2019.02.040.
7. Shull, B. K., Wu, Z., & Koreeda, M. (1996). A convenient, highly efficient one-pot preparation of peracetylated glycals from reducing sugars. *Journal of Carbohydrate Chemistry*, *15*(8), 955–964. doi:10.1080/07328309608005701.
8. Lichtenthaler, F. W., Rönninger, S., & Jarglis, P. (1989). Enantiomerically pure building blocks from sugars, 9 an expedient approach to pyranoid Ene and Enol lactones by BF_3-catalyzed peroxidation of glycal and hydroxyglycal esters. *Liebigs Annalen der Chemie*, *1989*(12), 1153–1161. doi:10.1002/jlac.198919890287.
9. Neo, A. G., Delgado, J., Polo, C., Marcaccini, S., & Marcos, C. F. (2005). A new synthesis of β-keto amides by reduction of Passerini adducts. *Tetrahedron Letters*, *46*(1), 23–26. doi:10.1016/j.tetlet.2004.11.041.

10. Ahmed, A., Hoegenauer, E. K., Enev, V. S., Hanbauer, M., Kaehlig, H., Öhler, E., & Mulzer, J. (2003). Total synthesis of the microtubule stabilizing antitumor agent laulimalide and some nonnatural analogues: The power of sharpless' asymmetric epoxidation. *The Journal of Organic Chemistry*, *68*(8), 3026–3042. doi:10.1021/jo026743f.
11. Robert Leanna, M., Sowin, T. J., & Morton, H. E. (1992). Synthesis of α-amino and α-alkoxy aldehydes via oxoammonium oxidation. *Tetrahedron Letters*, *33*(35), 5029–5032. doi:10.1016/s0040-4039(00)61180-2.

CISQM-QORG-CE15

Aplicación de las reacciones de condensación para la síntesis de sistemas conjugados: Heterochalconas

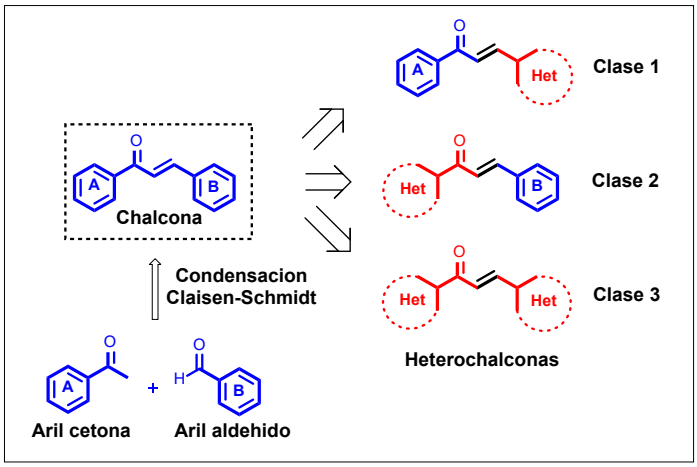
Gerardo Sánchez Sánchez, Eder I. Martínez Mora*
Universidad Autónoma de Coahuila, Facultad de Ciencias Químicas, Departamento de Química Orgánica, Blvd. V. Carranza s/n esq. con Ing. José Cárdenas Valdés, Col. Republica Ote., C.P. 25280. Saltillo, Coahuila, México.
sanchez_gerardo@uadec.edu.mx; edermartinez@uadec.edu.mx

RESUMEN

De forma general, en las reacciones de condensación participan dos sustratos o reactantes para dar paso a la formación de uno solo, perdiendo en el proceso una molécula pequeña. En este trabajo se sintetizaron una serie de heterochalconas a través de la reacción de condensación aldólica cruzada Claisen-Schmidt, obteniendo cinco heterochalconas (HC) a partir de la 4-bromoacetofenona y diferentes 2-formilheterociclos; por otra parte, se obtuvo una bis-heterochalcona (BHC) empleando acetona y 2-formiltiofeno. Todos los productos obtenidos fueron caracterizados por FT-IR y RMN.

INTRODUCCIÓN

Las reacciones de condensación, son un tipo de reacción química en donde dos compuestos se combinan para dar paso a uno solo, liberando en el proceso una molécula pequeña, por lo general de agua. [1]. Nos centraremos en la reacción de condensación de tipo aldólica cruzada, conocida como condensación de Clasien-Schmidt, esta reacción es muy útil dentro de la síntesis orgánica para la formación de enlaces C-C. En esta reacción participan como materia prima aldehídos aromáticos y metilcetonas, esto se puede llevar a cabo gracias a los hidrógenos ácidos en el carbono α a la función carbonilo de la cetona, la cual genera el nucleófilo en forma de ion enolato [2], con este tipo de condensación se pueden generar los compuestos denominados como chalconas. Una chalcona es una molécula caracterizada por tener dobles enlaces conjugados y dos anillos aromáticos que poseen un sistema de electrones π, por lo que tienen un potencial redox bajo y una alta probabilidad de sufrir una reacción de transferencia de electrones [3]. Para este trabajo se planteo cambiar alguno de los anillos aromáticos de la chalcona por un heterociclo aromático, por lo que las denominaremos heterochalconas (HC), en el siguiente esquema se muestran las clases de heterochalconas que se han definido para dicha cuestión:



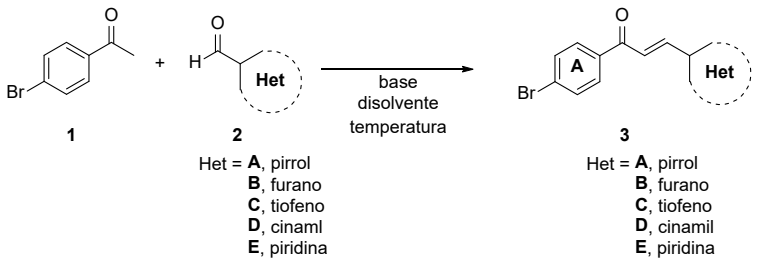
Clase 1: Se pueden formar por la reacción de una aril cetona (acetofenona) y un heteroaril aldehído.
Clase 2: Se pueden formar por la reacción de una heteroaril cetona (acetil heteroarilo) y un aril aldehído (benzaldehído).
Clase 3: Se pueden formar por la reacción de una heteroaril cetona (acetil heteroarilo) y una heteroaril aldehído.

Mediante las reacciones de condensación de Claisen-Schmidt se pretende sintetizar a los compuestos clase 1 que contienen sistemas conjugados α,β-insaturados, para su caracterización química, estudio comparativo sobre el

cambio de heterociclo, así como para su futura implementación como sustratos en reacciones de acoplamiento cruzado al contener un Br en posición *para*.

METODOLOGÍA

Las heterochalconas clase 1 se sintetizaron a partir de la 4-bromoacetofenona (**1**) y los diferentes heteroaril aldehídos (**2**), empleando KOH como base y etanol como disolvente (Esquema 1). Las reacciones se dejaron en agitación a temperatura ambiente durante 24 h. Posteriormente se realizaron más ensayos para encontrar las condiciones óptimas para cada 2-formilheteroaril, modificando las cantidades de la base y disolvente, las reacciones se monitorearon mediante TLC. Para el tratamiento de cada reacción utilizamos diferentes métodos: filtración al vacío con lavados de etanol o isopropanol frio, extracción liquido-liquido o purificación por columna.



Esquema 1. Reacción general para la obtención de las heterochalconas clase 1.

Por otra parte, se realizaron pruebas para la síntesis de los compuestos denominados mono-heterochalcona (**5**) y la bis-heterochalcona (**6**), a partir de la acetona (**4**) y el 2-formiltiofeno (**2**), utilizando como base KOH o NaOH, empleando H_2O como disolvente (Esquema 2). Las reacciones se colocaron en agitación a temperatura ambiente por 24 h, se siguieron mediante TLC. Para el tratamiento de las reacciones se les realizo una extracción líquido-líquido, utilizando una mezcla de diclorometano/agua o acetato de etilo/agua. Las condiciones de reacción de estos ensayos serán extrapoladas en un futuro con los demás heteroaril aldehídos para obtener la serie: pirrol, furano, cinamil y piridina.

Esquema 2. Mono-heterochalconas y Bis-heterochalconas.

RESULTADOS Y DISCUSIONES

Síntesis química de los compuestos

Como podemos observar en la Tabla 1, se probaron diferentes condiciones de reaccion para la síntesis de las diferentes heterochalconas **3**, la que obtuvo un mejor porcentaje de rendimiento fue la **3D1**, obteniendo un 87%, la heterochalcona que costó más trabajo sintetizar fue la **3B**, ya que su anillo es el menos aromático en comparación de **3A** (pirrol) y **3C** (tiofeno), por lo que reacción fue más complicada, por lo que tuvimos que purificar por columna para separar los subproductos formados en la reacción.

Tabla 1. Condiciones de reacción para la síntesis de heterochalconas clase 1.

HC[a]	Ensayo	1	2	Base	Disolvente	3 (%)
A	1	1.0 eq (0.3 g)	1.05 eq	KOH (0.2 eq)	EtOH (9 mL)	44 %[b]
	2	1.0 eq (0.3 g)	1.05 eq	KOH (0.2 eq)	EtOH (9 mL)	45 %[b]
	3	1.0 eq (0.3 g)	1.05 eq	K_2CO_3 (0.5 eq)	EtOH (9 mL)	59 %[b]
B	1	1.0 eq (0.3 g)	1.05 eq	KOH (0.2 eq)	EtOH (9 mL)	73 %[d]
	2	1.0 eq (0.2 g)	1.05 eq	K_2CO_3 (0.5 eq)	EtOH (6 mL)	73 %[d]
	3	1.0 eq (0.5 g)	1.05 eq	K_2CO_3 (0.5 eq)	EtOH (15 mL)	73 %[d]
C	1	1.0 eq (0.2 g)	1.05 eq	K_2CO_3 (0.5 eq)	EtOH (6 mL)	83 %[c]
D	1	1.0 eq (0.3 g)	1.05 eq	KOH (0.2 eq)	EtOH (9 mL)	87 %[b]
	2	1.0 eq (0.3 g)	1.05 eq	KOH (0.4 eq)	EtOH (9 mL)	80 %[b]
E	1	1.0 eq (0.2 g)	1.05 eq	K_2CO_3 (0.5 eq)	ACN (6 mL)	74 %[c]

[a]HC= Heterochalcona
[b] = Fueron obtenidos por filtración al vacío, con lavados de etanol o isopropanol fríos.
[c] = Fueron obtenidos por extracción liquido-liquido con diclorometano/agua o acetato de etilo/agua.
[d] = Fueron purificados en columna cromatográfica.

Como se puede observar en la Tabla 2 el porcentaje de rendimiento fue mucho mejor para la *bis*-heterochalcona **C3** que para la mono-heterochalcona **C1**, esto porque la doble conjugación favorece a su formación, de los dos ensayos realizados de bis-heterochalcona C3 se obtuvo con un 90 % de rendimiento.

Tabla 2. Condiciones de reacción para la mono-heterochalcona (5) y bis-heterochalcona (6).

HC[a]	Ensayo	4	2	Base	Disolvente	5-6 (%)
C	C1	1.0 eq (0.20 mL)	1.0 eq (0.25mL)	NaOH (0.5 eq)	H_2O (9mL)	62 %[b]
	C2	1.0 eq (0.20 mL)	1.0 eq (0.25 mL)	KOH (0.5 eq)	H_2O (9 mL)	69 %[c]
	C3	1.0 eq (0.20 mL)	2.0eq (0.5 mL)	NaOH (0.5 eq)	H_2O (9 mL)	90 %[b]
	C4	1.0 eq (0.2 0mL)	2.0 eq (0.5 mL)	KOH(0.5 eq)	H_2O (9 mL)	79 %[c]

[a]HC= Heterochalcona
[b]= Fueron tratadas por extracciones liq-liq con una mezcla de diclorometano/agua.
[c]= Fueron tratadas por extracciones liq-liq con una mezcla de acetato de etilo/agua.

Caracterización de los compuestos

Los compuestos obtenidos fueron caracterizados mediante espectroscopia infrarroja (FT-IR) y resonancia magnética nuclear (RMN-^{1}H y ^{13}C), a continuación, se presentan los espectros de un compuesto representativo.

El espectro de RMN-^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) obtenido para el compuesto **3A**, muestra las siguientes señales: en 6.22, 6.64 y 7.03 ppm se aprecian tres señales múltiples anchas que corresponden para los hidrógenos H-4', H-3' y H-5' del pirrol; adicionalmente la señal ancha de 7.03 ppm es asignado para el H del pirrol. En 7.47 y 7.63 ppm se observan dos señales dobles con una *J*=15 Hz que indica que el doble enlace tiene una configuración *trans* y corresponden para H-2 y H-3, respectivamente. Mientras que en 7.66 y 7.94 ppm se encuentran dos conjuntos de señales característicos de un anillo aromático *para*-disustituido asignados a los H-3'' y H-2''.

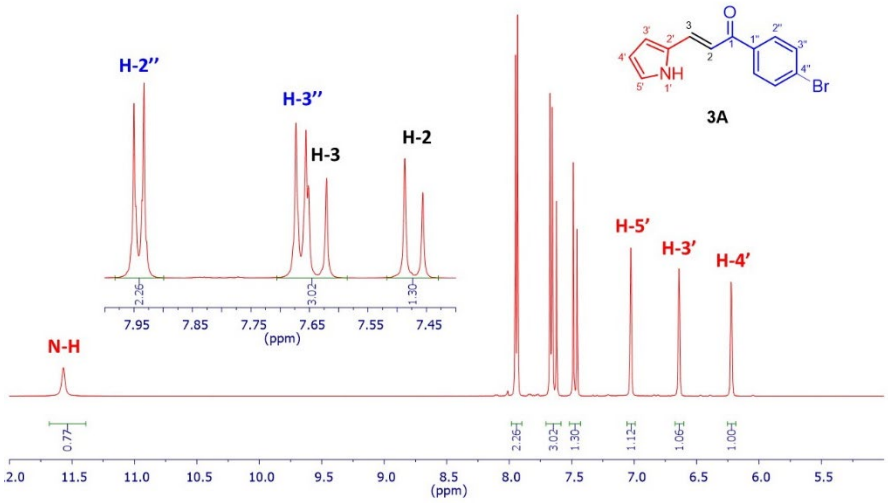


Fig. 3. Especto RMN-^{1}H del compuesto **3A**.

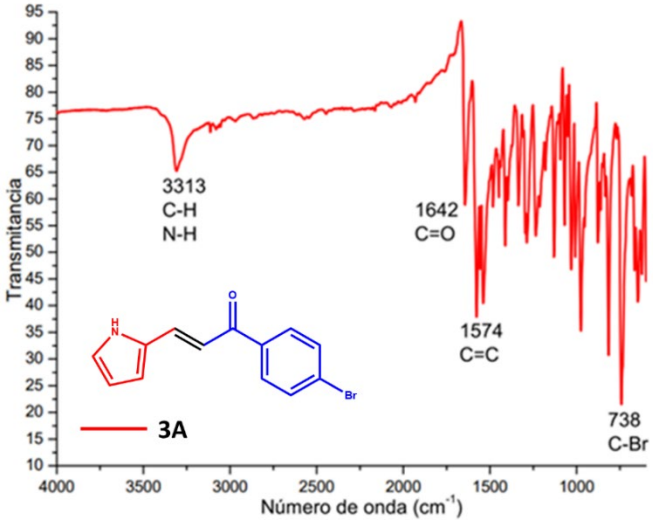


Fig. 4. Espectro FT-IR del compuesto **3A**.

El espectro FT-IR del compuesto **3A,** nos da las señales más representativas del compuesto que sintetizamos, tenemos una señal medianamente intensa en 3,313 cm^{-1} que corresponde al estiramiento de los enlaces **C-H** y **N-H**, este segundo por el heteroátomo del pirrol. También tenemos una señal en 1,642 cm^{-1} que corresponde al **C=O**, indicándonos la presencia del grupo carbonilo en nuestra muestra. Además, tenemos una señal en 1,574 cm^{-1} indicándonos el enlace **C=C**. Por último, tenemos una señal intensa en 738 cm^{-1} que corresponde al estiramiento del enlace **C-Br**.

CONCLUSIONES

Se logro aplicar la reacción de condensación Claisen-Schmidt para la obtención de sistemas conjugados en forma de compuestos α,β-insaturados como heterochalconas. Se encontraron las condiciones óptimas para cada reacción, lo que involucró desde el cambio de los equivalentes utilizados de reactivos, se probaron diferentes bases, probando que en la mayoría de los casos el KOH fue la mejor opción y realizando las reacciones en diferentes disolventes, siendo las reacciones con etanol las que mejor porcentaje de rendimiento tuvieron.

Se caracterizaron los compuestos por espectroscopia FT-IR y RMN, confirmando que los compuestos obtenidos corresponden con la estructura esperada. Al utilizar como reactivo la 4-bromoacetofenona, contamos con el bromo en posición *para*- en las heterochalconas, abriéndonos esto la posibilidad de utilizar estos compuestos como sustratos en reacciones de acoplamiento cruzado para la funcionalización y obtención de compuestos de mayor complejidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reacción de condensación _ AcademiaLab. (s. f.). https://academia-lab.com/enciclopedia/reaccion-de-condensacion/.
2. Calles Primera, O. E. (2012). Síntesis de derivados de piperidona análogos a la curcumina con actividad antineoplásica mediante catálisis heterogénea [Trabajo fin de máster]. Universidad Politécnica de Valencia Departamento de Química Instituto mixto de tecnología química (UPV-CSIC).
3. [3] Gaonkar, S. L., & Vignesh, U. N. (2017). Synthesis and pharmacological properties of chalcones: a review. Research on Chemical Intermediates, 43(11), 6043–6077. doi:10.1007/s11164-017-2977-5.

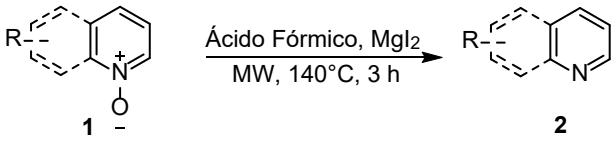
CISQM-QORG-CE17

Reducciones de *N*-óxidos heterocíclicos mediante una metodología sostenible asistida por microondas

Paola Alejandra Argumedo-Castrejón, Alicia Elvira Cruz-Jiménez, Octavio Adrián Valle González, Jesús Armando Luján-Montelongo*
Departamento de Química, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados Cinvestav, Av. Instituto Politécnico Nacional 2508 San Pedro Zacatenco, 07360 Ciudad de México, México.
paola.argumedo@cinvestav.mx; jalujanm@cinvestav.mx

RESUMEN

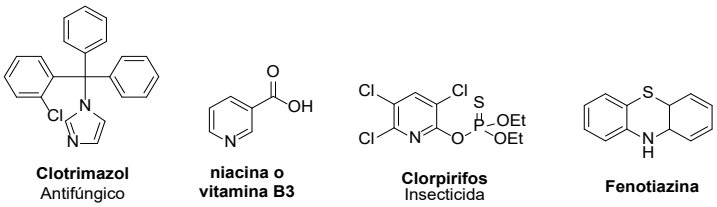
En el presente trabajo, se describe una metodología verde para la reducción de *N*-óxidos de heterociclos utilizando ácido fórmico como reductor y una fuente de yoduro como catalizador, asistido por microondas. El objetivo fue lograr una síntesis eficiente sin el uso de metales de transición y sin la formación de productos secundarios. Se exploraron heterociclos nitrogenados de diferentes naturaleza estérica y electrónica para evaluar la ortogonalidad de la metodología propuesta contra diferentes grupos funcionales.



1 **2**

INTRODUCCIÓN

Un compuesto heterocíclico es aquel compuesto cíclico que en su estructura posee al menos un heteroátomo. Dentro de esta clasificación, los compuestos *N*-heterocíclicos (aquellos que contienen al menos un átomo de nitrógeno) presenten una amplia variedad de características que dependen en gran medida del tamaño del ciclo y su perfil electrónico (Carey, 2006). Los *N*-heterociclos presentan aplicaciones en distintas áreas, entre las que destacan: la industria farmacéutica (Crowley & Gallagher, 2014), la industria alimentaria (Kamanna & Kashyap, 2008), en la agricultura (Burke et al., 2017), y como bloques de construcción en síntesis orgánica (Lara Vargas, 2008) (Fig.1).

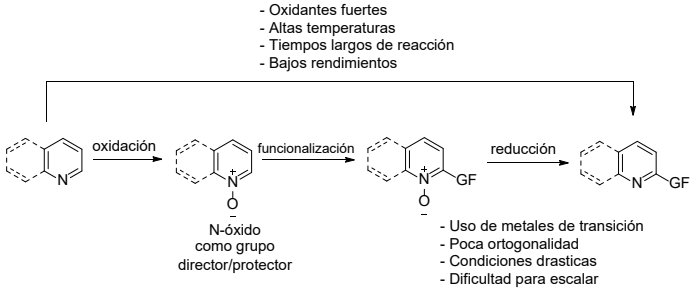


Clotrimazol Antifúngico | **niacina o vitamina B3** | **Clorpirifos** Insecticida | **Fenotiazina**

Fig. 1. Ejemplos de *N*-heterociclos en diferentes áreas, farmacéutica, alimentación, agricultura, y en síntesis orgánica.

Debido a que el átomo de nitrógeno es rico en electrones, este puede ser fácilmente oxidado bajo diferentes condiciones de reacción (Bernier, 2009). Además, es posible que active las posiciones adyacentes, volviéndolas susceptibles a reacciones redox. Un ejemplo de ello es la oxidación de la quinina, un conocido antimalárico que contiene un núcleo de quinolina. Cuando la quinina entra en contacto con algunas enzimas del cuerpo humano, el nitrógeno del núcleo heterocíclico dirige la oxidación del C-2, ocasionando la instalación de un grupo hidroxilo en dicha posición, lo que deriva en una perdida de la efectividad del fármaco (We, 1946). En relación a ello, los *N*-óxidos se han establecido como grupo protector en reacciones para introducir grupos en la posición C2 de diversos *N*-heterocíclicos, como aminas (Yin, 2007), halógenos (Wengryniuk, 2013), arilos (Lian, 2016) entre otros. Una vez realizada la funcionalización, el siguiente paso consistiría en la desoxigenación del átomo de nitrógeno para recuperar el *N*-heterociclo original. Para ello se han propuesto algunas

metodologías, en las cuales se hace uso de metales de transición, como molibdeno (Kratish, 2020), rodio (Tinnermann, 2020), titanio (Fukui, 2020) o elementos como azufre (Daniher & Hackley, 1964). Sin embargo, estas estrategias de reducción requieren un control riguroso de las condiciones de reacción y presentan limitaciones en la implementación industrial debido a problemas de seguridad derivados de las descomposiciones catalizadas por especies metálicas o por su toxicidad intrínseca (Esquema 1). Además, algunos de estos métodos son limitados por la incompatibilidad de grupos funcionales o por el uso de reactivos costosos o difíciles de obtener, lo que puede producir reacciones secundarias no deseadas. Por lo tanto, se requieren métodos sintéticos económicos, eficientes y ecológicos para la reducción selectiva de *N*-óxidos de heterociclos.



Esquema 1. Funcionalización de C-2 en compuestos *N*-heterociclos empleando el *N*-óxido como grupo protector/director.

Por otro lado, el ácido fórmico, debido a su reactividad como fuente de carbonilo y grupo formilo, ha demostrado ser útil en diferentes reacciones de síntesis orgánica, como esterificaciones, deshidrataciones, formilaciones, adición a olefinas, entre otras (Gibson, 1969). También se ha estudiado su uso como reductor debido a sus propiedades únicas en procesos de transferencia de hidrógeno (HAT) (Wang & Astruc, 2015). El ácido fórmico ha sido utilizado como agente reductor en diferentes tipos de reacciones como por ejemplo cuando se emplea en la hidrogenación de enlaces C=C debido a su baja toxicidad y estabilidad (Boudjouk, 1983). Gong et al. (2014) realizaron la reducción de 2-metilfurano a 2-metiltetrahidrofurano (MTHF) empleando ácido fórmico como medio de reacción y Pd/CN como catalizador.

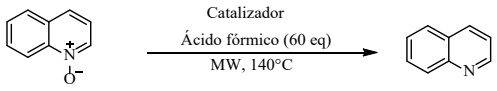
También se ha visto que compuestos nitro alifáticos y aromáticos pueden ser catalizados selectivamente utilizando ácido fórmico como reductor en presencia de un catalizador como nickel Raney (Gowda, 2000), evitando hidrogenaciones a presiones altas lo que puede afectar a los grupos funcionales presentes en las moléculas (Finkbeiner & Stiles, 1963); además, el ácido fórmico tiene un amplio uso como reductor del ion nitrato, cuando se utiliza en conjunto con un catalizador metálico (Garron & Epron, 2005).

Por lo tanto, en este trabajo, buscamos aplicar esta relación entre el ácido fórmico y la reducción N-O para llevar a cabo la reducción de *N*-óxidos de heterociclos. Aunque ya existen algunos ejemplos cercanos, como el uso de formiato de amonio y paladio para reducir *N*-óxidos y obtener derivados de piperidinas (Zacharie, 2001), aún no se ha reportado una metodología que emplee ácido fórmico libre de metales de transición para la reducción de *N*-óxidos de heterociclos.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Tomando como sustrato modelo el *N*-óxido de la quinolina se utilizó ácido fórmico como el agente reductor en exceso y se llevó a cabo el estudio de diferentes fuentes de yoduro como catalizador, así como pruebas control sin catalizador y una fuente de no-halógeno con el propósito de identificar cuál de ellos ofrecía el mejor rendimiento **(Tabla 1)**.

Tabla 1. Comparativa de los catalizadores empleados en la reducción de **1a**.

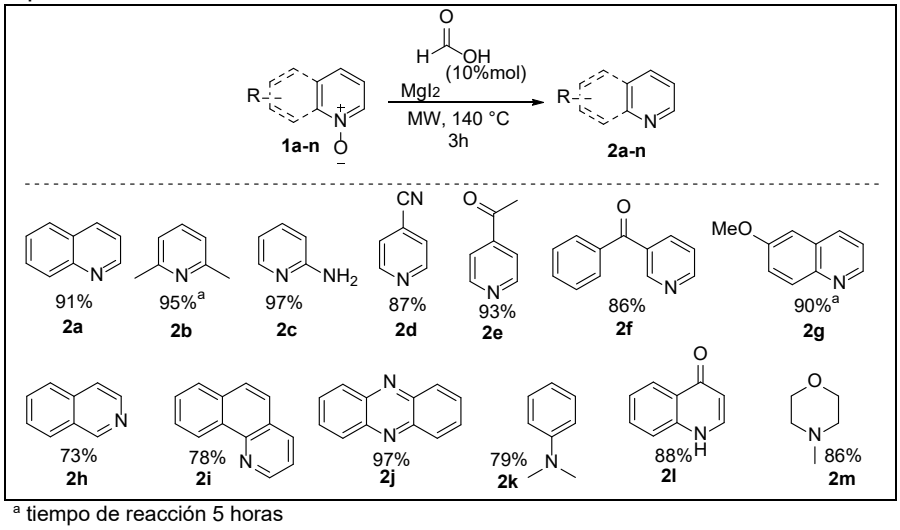


Entrada	Catalizador	% mol	Tiempo (h)	Rendimiento (%)[a]
1	---	---	1	---
2	KI	10	1	40
3	ZnI_2	10	1	14
4	MgI_2	10	3	95/91[b]
5	$MgSO_4$	10	1	---

[a] Determinado por RMN.
[b] Rendimiento aislado.

Se puede observar que la reacción con ácido fórmico sin la presencia de un aditivo/catalizador no conduce a la formación de **2a (entrada 1)**, lo que demuestra la necesidad de una especie con yoduro para lograr la reducción del *N*-óxido (Luján-Montelongo, 2023). Al utilizar un donador de yoduro como KI (**entrada 2**) logramos observar la formación del producto esperado en un 40% de conversión. Otras fuentes de yoduro como ZnI_2 y MgI_2 **(entradas 3-4)** mostraron formación de la quinolina reducida **2a**, siendo MgI_2 el que mostró una mayor eficiencia **(entrada 4)** y, a pesar de requerir más tiempo de reacción, una concentración del 10 % en mol es suficiente para obtener rendimientos cercanos a cuantitativos (91-95 %). Una prueba control con $MgSO_4$ **(entrada 5)** nos permitió descartar que el Mg fuera el responsable de la reducción al no observar la especie reducida, mostrando la necesidad de yoduro en el medio.
Una vez obtenidas las condiciones óptimas de reacción, se realizó una evaluación de heterociclos nitrogenados con diferentes características estructurales y electrónicas (Tabla 2).

Tabla 2. Ejemplos obtenidos en la reducción de *N*-óxidos heterocíclicos con ácido fórmico.



[a] tiempo de reacción 5 horas

Diferentes grupos funcionales fueron evaluados para la ortogonalidad de la reducción de *N*-heterociclos. La presencia de dos grupos metilos en la molécula **2b** mostró cierto impedimento en las condiciones estándar lo cual se solucionó aumentando el tiempo de reacción (5 horas). Posteriormente, se evaluaron moléculas con diferentes grupos funcionales. Las moléculas **2c-h** presentaron un buen rendimiento y lograron mantener grupos funcionales como el grupo amino (**2c**), ciano (**2e**), carbonilo (cetona) (**2f**, **2g**), metoxilo (**2h**), demostrando así que estos grupos susceptibles

a modificaciones son compatibles con esta metodología y las reducciones proceden con excelentes rendimientos (86-97 %). Además, la posición del nitrógeno en los compuestos **2i-k** no impacta significativamente en el rendimiento (73-97 %). Sin embargo, se especula que al aumentar el tiempo se podría mejorar el rendimiento pues estas moléculas al igual que **2b** presentan un impedimento estérico. Una amina terciaria (**2l**), también puede ser desoxigenada sin alterar la forma de dicha amina, al igual que una amina heterocíclica no aromática (**2n**), obteniendo un rendimiento del 86 %. Sin embargo, la 2,3-dihidro-1H-quinolin-4-ona (**2m**), que fue obtenida a partir del *N*-óxido de 4-nitroquinolina, mostró una pérdida total del grupo nitro mediante un mecanismo de hidrólisis (reacción de Nef, Ballini & Petrini, 2004), convirtiéndose en el único ejemplo que mostró la conversión de otro grupo funcional diferente al *N*-óxido.

CONCLUSIONES

Con este trabajo se exploró una metodología sostenible para la reducción de diferentes *N*-óxidos de heterociclos, con una alta eficiencia con respecto al rendimiento y a la tolerancia de diversos grupos funcionales a través del uso de ácido fórmico como agente reductor y en cantidades catalíticas de yoduro. La evaluación de diferentes moléculas con perfiles químicos variados permitió determinar los porcentajes de producción obtenidos, lo que demostró la viabilidad y eficiencia de esta metodología en la síntesis de diferentes compuestos orgánicos. Si bien los porcentajes de producción variaron dependiendo de las características de cada molécula, se pudo observar que se obtuvo una buena eficiencia en la reducción. Este trabajo representa un aporte para el desarrollo de metodologías sostenibles y económicas en la síntesis de compuestos orgánicos, en un contexto que se prevee con limitaciones de recursos y materias primas fósiles.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Conahcyt por el apoyo del Fondo de Ciencia de Frontera 2019-51493 para la realización del presente trabajo. PAAC agradece al Fondo de Ciencia de Frontera 2019-51493 por la beca otorgada. PAAC (1250672), ACJ (708711) y OAVG (781906) agradecen al Conahcyt y al CINVESTAV por el patrocinio para asistir a este congreso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Albini, A. (1993). Synthetic Utility of Amine*N*-Oxides. *Synthesis*, *1993*(03), 263–277. https://doi.org/10.1055/s-1993-25843.
2. Bernier, D., Wefelscheid, U. K., & Woodward, S. (2009). Properties, Preparation and Synthetic Uses of Amine *N*-Oxides. An Update. *Organic Preparations and Procedures International*, *41*(3), 173–210. https://doi.org/10.1080/00304940902955756.
3. Boudjouk, P. (1983). Palladium-catalyzed and sonically accelerated hydrogenations of olefins using formic acid as a hydrogen transfer agent. *Journal of Catalysis*, *79*(2), 489–492. https://doi.org/10.1016/0021-9517(83)90345-7.
4. Burke, R., Todd, S. W., Lumsden, E. W., Mullins, R. J., Mamczarz, J., Fawcett, W. P., Gullapalli, R. P., Randall, W. R., Pereira, E. F. R., & Albuquerque, E. X. (2017). Developmental neurotoxicity of the organophosphorus insecticide chlorpyrifos: from clinical findings to preclinical models and potential mechanisms. *Journal of Neurochemistry*, *142*, 162–177. https://doi.org/10.1111/jnc.14077.
5. Crowley, P. D., & Gallagher, H. C. (2014). Clotrimazole as a pharmaceutical: past, present and future. *Journal of Applied Microbiology*, *117*(3), 611–617. https://doi.org/10.1111/jam.12554.
6. Daniher, F. A., & Hackley, B. E. (1964). Deoxygenation of Pyridine N-Oxides with Sulfur Dioxide. *Journal of Organic Chemestry*, *31*, 4267–4268.
7. Eicher, T., Hauptmann, S., & Speicher, A. (2013). *The chemistry of heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis, and Applications*. John Wiley & Sons.

8. Finkbeiner, H., & Stiles, M. K. (1963). Chelation as a driving force in organic reactions. IV.1 Synthesis of A-Nitro acids by control of the Carboxylation-Decarboxylation equilibrium2. *Journal of the American Chemical Society*, *85*(5), 616–622. https://doi.org/10.1021/ja00888a031.
9. Fukui, M., Koshida, W., Tanaka, A., Hashimoto, K., & Kominami, H. (2020). Photocatalytic hydrogenation of nitrobenzenes to anilines over noble metal-free TiO2 utilizing methylamine as a hydrogen donor. *Applied Catalysis B: Environmental*, *268*, 118446. https://doi.org/10.1016/j.apcatb.2019.118446.
10. Gao, H., & Zhang, Q. (2019). Fused heterocycle-based energetic materials. *J. Mater. Chem. A*, *8*, 4193–4216.
11. Garron, A., & Epron, F. (2005). Use of formic acid as reducing agent for application in catalytic reduction of nitrate in water. *Water Research*, *39*(13), 3073–3081. https://doi.org/10.1016/j.watres.2005.05.012.
12. Gibson, H. W. (1969). Chemistry of formic acid and its simple derivatives. *Chemical Reviews*, *69*(5), 673–692. https://doi.org/10.1021/cr60261a005.
13. Gong, L., Cai, Y., Li, X., Zhang, Y., Su, J., & Chen, J. (2014). Room-temperature transfer hydrogenation and fast separation of unsaturated compounds over heterogeneous catalysts in an aqueous solution of formic acid. *Green Chemistry*, *16*(8), 3746–3751. https://doi.org/10.1039/c4gc00981a.
14. Gowda, D. C., Gowda, A. S. P., Baba, A. R., & Gowda, S. (2000). Nickel-Catalyzed formic acid reductions. a selective method for the reduction of nitro compounds. *Synthetic Communications*, *30*(16), 2889–2895. https://doi.org/10.1080/00397910008087439.
15. Iosub, A. V., & Stahl, S. S. (2015). Catalytic aerobic dehydrogenation of nitrogen heterocycles using heterogeneous cobalt oxide supported on Nitrogen-Doped carbon. *Organic Letters*, *17*(18), 4404–4407. https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b01790.
16. Kamanna, V. S., & Kashyap, M. L. (2008). Mechanism of Action of Niacin. *The American Journal of Cardiology*, *101*(8), S20–S26. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.02.029.
17. Kratish, Y., Li, J., Liu, S., Gao, Y., & Marks, T. J. (2020). Polyethylene terephthalate deconstruction catalyzed by a Carbon-Supported Single-Site Molybdenum-Dioxo complex. *Angewandte Chemie*, *132*(45), 20029–20033. https://doi.org/10.1002/ange.202007423.
18. Labow, R. S., Tang, Y., McCloskey, C., & Santerre, J. P. (2002). The effect of oxidation on the enzyme-catalyzed hydrolytic biodegradation of poly(urethane)s. *Journal of Biomaterials Science-polymer Edition*, *13*(6), 651–665. https://doi.org/10.1163/156856202320269148.
19. Lara Vargas, F. J. (2008). *Aplicaciones de la electroforesis capilar a la determinación de fenotiazinas, quinolonas y triazinas* [Thesis]. Universidad de Granada.
20. Li, J. J. (2013). *Heterocyclic chemistry in drug discovery*. John Wiley & Sons.
21. Lian, Y., Coffey, S. B., Li, Q., & Londregan, A. T. (2016). Preparation of Heteroaryl Ethers from Azine*N*-Oxides and Alcohols. *Organic Letters*, *18*(6), 1362–1365. https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b00295.
22. Lujan-Montelongo, J. A., Mateus-Ruiz, J. B., & Valdez-García, R. M. (2023). Iodine and iodide in reductive transformations. *European Journal of Organic Chemistry*, *26*(9). https://doi.org/10.1002/ejoc.202201156.
23. Luthy, N. G., Bergstrom, F. W., & Mosher, H. S. (1949). Introduction of Alkylamino and Dialkylamino Groups into the Quinoline Nucleus. *Journal of the American Chemical Society*, *71*(3), 1109–1110. https://doi.org/10.1021/ja01171a096.
24. Taylor, A., Robinson, R. P., Fobian, Y. M., Blakemore, D. C., Jones, L. H., & Fadeyi, O. O. (2016). Modern advances in heterocyclic chemistry in drug discovery. *Organic & Biomolecular Chemistry*, *14*(28), 6611–6637. https://doi.org/10.1039/c6ob00936k.
25. Tinnermann, H., Sung, S., Cala, B. A., Gill, H. J., & Young, R. D. (2020). Catalytic Deoxygenation of Amine and Pyridine *N*-Oxides Using Rhodium $PC_{carbene}P$ Pincer

Complexes. *Organometallics*, *39*(6), 797–803. https://doi.org/10.1021/acs.organomet.9b00778.

26. Wang, D., & Astruc, D. (2015). The golden age of transfer hydrogenation. *Chemical Reviews*, *115*(13), 6621–6686. https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00203.
27. We, K. (1946). The quinine-oxidizing enzyme and liver aldehyde oxidase. *Journal of Biological Chemistry*, *163*(3), 699–711. https://doi.org/10.1016/s0021-9258(17)41300-7.
28. Wengryniuk, S. E., Weickgenannt, A., Reiher, C. A., Strotman, N. A., Chen, K., Eastgate, M. D., & Baran, P. S. (2013). Regioselective Bromination of Fused Heterocyclic *N*-Oxides. *Organic Letters*, *15*(4), 792–795. https://doi.org/10.1021/ol3034675.
29. Yin, J., Xiang, B., Huffman, M. A., Raab, C. E., & Davies, I. W. (2007). A general and efficient 2-Amination of pyridines and quinolines. *Journal of Organic Chemistry*, *72*(12), 4554–4557. https://doi.org/10.1021/jo070189y.
30. Zacharie, B., Moreau, N., & Dockendorff, C. (2001). A mild procedure for the reduction of pyridine N-Oxides to piperidines using ammonium formate. *Journal of Organic Chemistry*, *66*(15), 5264–5265. https://doi.org/10.1021/jo015649g.

CISQM-QORG-CP01

Sintesis y evaluación citotóxica de novedosos tensoactivos dianiónicos bicéfalos utilizando como precursores ácidos grasos insaturados y saturados

Lluvia Azhalea Guerrero-Hernández[1], H. Iván Meléndez-Ortiz[2*], Gladis Y. Cortez-Mazatan[1], René D. Peralta-Rodríguez [1,*].
[1]Centro de Investigación en Química Aplicada, Blvd. Enrique Reyna No. 140, Col. San José de los Cerritos, Saltillo 25294, México.
[2]CONACyT—Centro de Investigación en Química Aplicada, Blvd. Enrique Reyna No. 140, Col. San José de los Cerritos, Saltillo 25294, México.
lluvia.guerrero.d20@ciqa.edu.mx; hector.melendez@ciqa.edu.mx; gladis.cortez@ciqa.edu.mx; rene.peralta@ciqa.edu.mx

RESUMEN

Se sintetizaron novedosos tensoactivos dianionicos bicéfalos, dos de ellos sin previos reportes, mediante reacciones de adición 1,4-Michael, utilizando los ácidos grasos insaturados linoleico y oleico y el ácido mirístico como ácido graso saturado, esta parte corresponde a el aporte hidrofóbico de la molécula y el 3-N, N´-di-(terc -butiloxicarboniletil)aminopropanol) a la parte hidrofílica.
Los compuestos obtenidos fueron caracterizados químicamente por espectroscopía de infrarrojo (FTIR), resonancia magnética nuclear (RMN ^{1}H and ^{13}C) y espectroscopía de masas (MALDI-TOF) con la finalidad de comprobar la obtención de los surfactantes bicéfalos deseados. Posteriormente a los tres tensoactivos bicéfalos obtenidos se les determinó la concentración micelar critica (CMC) por medio de tres tecnicas (pH, conductividad eléctrica y tensión superficial) para demostrar la consistencia de los resultados y la sensibilidad de las técnicas. Finalmente se realizó la evaluación de citotoxicidad de estos tensoactivos con el ensayo de cristal violeta en las líneas celulares de cáncer de mama (MDA-MB-231) y pulmón (A549).
Los resultados obtenidos de esta investigación demostraron que se logró la obtención exitosa de los tres tensoactivos dianiónicos bicéfalos con la ruta de síntesis propuesta, los cuales, debido a su estructura química con dos cabezas polares, obtuvieron valores de CMC en un intervalo de 1.5 a 1.9 mmol/L, considerándose valores bajos, si se compara con otros tensoactivos convencionales como el oleato de sodio, el cual tiene una CMC de 8.5 mmol/L, cuatro veces superior a la de estos novedosos tensoactivos. Los estudios de citotoxicidad demostraron que estos tensoactivos se consideran excipientes seguros al utilizarse dentro del intervalo de 50 a 850 µg/mL demostrando su bioseguridad para formulaciones farmacéuticas o materiales para uso biomédico.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha reportado la síntesis de tensoactivos dianiónicos bicéfalos cuya estructura química, está conformada por dos cabezas hidrofílicas unidas en el mismo átomo de carbono , un espaciador y en un extremo, una cadena hidrocarbonada como cola hidrofóbica, debido a su estructura; estos tensoactivos presentan características que favorecen una rápida saturación superficial y la disminución de la concentración micelar critica, si se compara con la de otros tensoactivos convencionales, por lo cual se podría utilizar menor cantidad de tensoactivo para realizar formulaciones farmacéuticas (Kalhapure, 2013; Kalhapure, 2015); existen pocos reportes de la síntesis de estos tensoactivos novedosos , sin embargo, se encuentran reportes de la formulación de nanosuspensiones de ketoconazol y de geles bucales de dianosina con el tensoactivo P6AO (Ojewole, 2014; Kalhapure, 2015).En este trabajo se presenta la síntesis de tensoactivos dianiónicos bicéfalos y su estudio de citotoxicidad, con la finalidad de determinar si son compuestos bioseguros.

MATERIALES Y MÉTODOS

Sintesis de tensoactivos dianiónicos bicéfalos saturados e insaturados

La síntesis de los tensoactivos bicéfalos se llevó a cabo, basándose en las metodologías reportadas por otros investigadores (Ojewole, 2014; Makhathini,2020) con algunas modificaciones en el paso de la formación de la sal, para la obtención de tres tensoactivos dianiónicos bicéfalos, cuyos precursores de esta síntesis fueron los ácidos grasos saturados ácido oleico y ácido linoleico, y el ácido mirístico como ácido graso insaturado.
A continuación, en la Fig.1 se representa la ruta de síntesis de tensoactivos bicéfalos una reacción de adición de Michael 1,4, en donde R corresponde a la cadena hidrocarbonada del ácido graso.

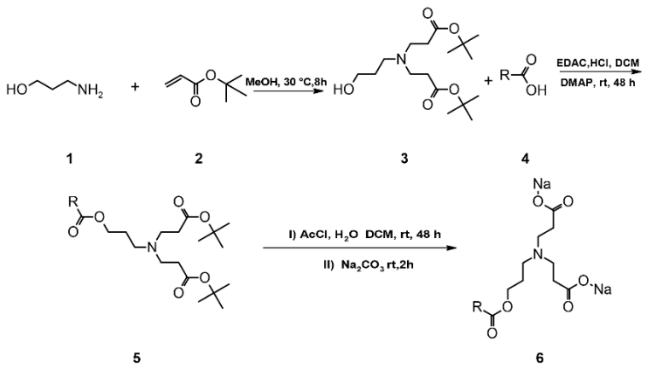


Fig. 1. Ruta de síntesis de los tensoativos dianiónicos bicéfalos

Para la síntesis del producto **3** se preparó una solución con 0.5 mol de 3-amino-1-propanol (99.0 %, Sigma Aldrich®) en 100 mL de metanol (99.9 %, J.T.Baker®) y una solución con 1.5 mol de acrilato de terbutilo (98.0 %, Sigma Aldrich®)en 200 mL de metanol. A esta última solución se le añade poco a poco la solución de 3-amino-1-propanol y se deja en agitación (240 rpm) durante 8 h a 30° C. Transcurrido el tiempo, se elimina el disolvente mediante rotavaporación para obtener el éster deseado.
Para la obtención del producto **5** se prepara una solución con 0.3 mol del producto 3, 0.19 mol de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (99.0 %, Sigma Aldrich®) en 8.3 mL de diclorometano (DCM) (99.9 %, Sigma Aldrich®)y se coloca en agitación (240 rpm) durante 10 min. Entonces, se añaden 0.374 mol de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDAC) (98.0 %, Sigma Aldrich®) y se continúa agitando (240 rpm) por 10 min . Por otro lado, se prepara una solución que contiene 0.25 mol del ácido graso deseado linoleico (99.0 %, Sigma Aldrich®), oleico (99.0 %, Sigma Aldrich®) y/o mirístico (98.5 %, Sigma Aldrich®) en 8.3 mL de DCM y se añade gota a gota a la primera solución. La solución resultante se agita (240 rpm) durante 48 h y entonces el disolvente es eliminado mediante rotavaporación. El producto obtenido se purifica mediante la técnica de cromatografía en columna con 30 g de silica gel malla 60, empleando como fase continua los eluyentes hexano- acetato de etilo (9:1).
Finalmente, el tensoactivo dianiónico bicéfalo (producto **6**) se obtiene a través de una hidrolisis ácida con el fin de eliminar los grupos terbutilos con 0.1 mmol del producto 4 y 0.4 mmol de cloruro de acilo se disuelven en 10 mL de diclorometano y 0.72 mL de agua. La solución se agita (240 rpm) a temperatura ambiente por un lapso de 48 h, seguido de una hidrolisis básica la cuál consistió en añadir una solución con carbonato de sodio ($NaCO_3$ Anhidro, Merck®) (2.43 mmol) disueltos en 1.5 mL de agua en agitación por 2 h a 800 rpm a 25 °C al producto 5 (1.08 mmol) . Terminado el tiempo de reacción se lava el producto con agua y se elimina el disolvente.
Finalmente se realizó la caracterización estructural de los tensoactivos a partir del ácido oleico (P6AO), linoleico (P6AL) y mirístico (P6AM) en cada paso de la síntesis y se determinó mediante

FTIR (Espectrofotómetro infrarrojo Nicolet Is50, Thermo Scientific en modo ATR, 25 scans y resolución de 4 cm $^{-1}$ en la región de 4000–500 cm^{-1}), RMN ^{1}H y RMN ^{13}C (RMN Bruker HD 400N de 400 MHz Brunker utilizando una sonda multinuclear de 5 mm con Z-grad) y espectroscopia de masas (Auto flex speed Bruker Maldi-TOF y Bruker).

Obtención de la concentración micelar crítica (CMC) de los tensoactivos dianiónicos bicéfalos

Se determinó la CMC de los tres tensoactivos dianiónicos bicéfalos mediante las técnicas de pH (potenciómetro marca Hanna Instruments H12213 pH/ORP Meter), conductividad eléctrica (Hanna Instruments H199300 EC/TDS Meter) y tensión superficial (Tensiómetro automático de burbuja PCL 500 SensaDyne). Se prepararon soluciones del tensoactivo en agua a 25 °C en un intervalo de 9.37 x10 $^{-5}$ mmol/mL hasta 0.008 mmol/mL y las determinaciones fueron realizadas por triplicado.

Ensayos de citotoxicidad de los tensoactivos bicéfalos dianiónicos bicéfalos

Inicialmente se realizó el cultivo de las líneas celulares de cáncer de mama (MDA-MB-231) (ATCC®) y pulmón (A549) (ATCC®). Se cultivaron en el medio DMEM-F12 (Corning®) suplementado con suero bovino fetal (FBS) al 10 % y antibióticos (penicilina, estreptomicina y anfotericina) (Sigma Aldrich®) en atmosfera controlada con el 5 % de CO_2 y 95 % de aire a 37 °C. Posteriormente, las células fueron sembradas en placas de 24 pocillos (40, 000 células por pozo) 24 horas antes del tratamiento. Transcurrido este tiempo, se lavaron los cultivos dos veces con una solución amortiguadora de fosfatos (PBS) (Sigma Aldrich®) y posteriormente se trataron con los tensoactivos C1EG, T2EG, P6AO, P6AL y P6AM a concentraciones de 50, 250, 450, 650 y 850 µg/mL. Se incubaron durante 24 h a 37 °C y posteriormente, se aspiró el medio y nuevamente se lavó con solución de PBS para proceder a fijar las células con una solución de paraformaldehído (Sigma Aldrich®) al 4 %. Las células fijadas se tiñeron con una solución de cristal violeta (Sigma Aldrich®) al 0.25 % durante 30 minutos a temperatura ambiente. Enseguida, se lavaron con agua para eliminar el colorante y se secaron a temperatura ambiente. Las muestras se fotografiaron y se decoloraron las células con una solución de dodecilsulfato de sodio (SDS) (Sigma Aldrich®) al 0.1 % para finalmente determinar las absorbancias a 570 nm (espectrofotómetro UV-VIS Thermo Scientifics®, Multiskan FC).

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Sintesis de tensoactivos dianiónicos bicéfalos saturados e insaturados

3-N,N´-di-(terc-butiloxicarboniletil)aminopropanol (3)

FT-IR v: 3450 cm^{-1} (OH), 1728 cm^{-1} (C=O), 1250 cm^{-1} (terbutoxi) y 1153 cm^{-1} (C-N).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) (400 MHz) δ: 1.43 (s, 18 H), 1.67 (q, 2H), 2.38 (t, 4H), 2.59 (t, 2H), 2.73 (t, 4H) y 3.71 ppm (t, 2H).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) (400 MHz) δ: 28.0, 30.8, 33.2, 49.3, 52.7, 62.9, 80.5 y 171.7 ppm. Líquido incoloro 99,0 %

Caracterización de producto (5) de los ácidos oleico (P5AO), linoleico (P5AL) y mirístico (P5AM)

Tabla 1. Caracterización de los productos 5 de los tres ácidos grasos.

	Producto 5		
Compuesto	**P5AO**	**P5AL**	**P5AM**
FT-IR	2930 cm^{-1} (CH_2), 2856 cm^{-1} (CH_3), 1734 cm^{-1} (C=O), 1455 cm^{-1} (C=C), 1253 cm^{-1} (Terbutoxi) y 1158 cm^{-1} (NH_3)	2926 cm^{-1} (CH_2), 2854 cm^{-1} (CH_3), 1730 cm^{-1} (C=O), 1457 cm^{-1} (C=C), 1248 cm^{-1} (Terbutoxi) y 1153 cm^{-1} (NH_3).	2923 cm^{-1} (CH_2), 2853 cm^{-1} (CH_3), 1729 cm^{-1} (C=O), 1253 cm^{-1} (terbutoxi) y 1158 cm^{-1} (NH_3)
RMN ^1H ($CDCl_3$) (400 MHz): δ	0.90 (t, 3 H), 1.30 (m, 20 H), 1.46 (m, 18 H), 1.62 (q, 2 H), 1.75 (m, 2 H), 2.02 (m , 4 H), 2.33 (m, 6 H), 2.49 (t, 2 H), 2.73 (m, 4 H), 4.10 (t, 2 H) y 5.36 ppm (m, 4 H).	0.90 (t, 3 H), 1.33 (m, 14 H), 1.46 (m, 18 H), 1.63 (q, 2 H), 1.75 (m, 2 H), 2.06 (m, 4 H), 2.30 (m, 2 H), 2.32 (m, 4 H), 2.49 (t, 2 H), 2.75 (t, 4 H), 3.68 (t, 2 H), 4.10 (t, 2 H) y 5.36 ppm (m, 4 H).	0.89 (t, 3 H), 1.28 (m, 20 H), 1.42 (m, 18 H), 1.61 (q, 2 H), 1.76 (m, 2 H), 2.32 (m , 6 H), 2.48 (m, 2 H), 2.72 (t, 4 H) y 4.09 ppm (t, 2 H).
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) (400 MHz): δ	14.06, 22.62, 24.95, 26.66, 27.16, 28.10, 29.16, 29.31, 29.52, 29.73, 29.76, 33.82, 34.31, 50.11, 62.40, 80.25, 129.66, 129.94 y 171.97 ppm.	14.05, 1.33, 24.96, 25.62, 27.19, 28.09, 29.08, 29.13, 29.16, 29.58, 29.59, 31.52, 33.82, 34.09, 34.33, 49.42, 50.15, 51.41, 62.44, 80.28,127.91,128.03,130.03, 130.20 y 171.95 ppm.	14.03, 22.62, 24.92, 26.67, 28.07, 29.38, 31.85, 33.74, 34.34, 49.37, 50.08, 62.35, 80.19, 171.93 y 173.80 ppm.
Descripción y rendimiento	Aceite ligeramente amarillo, 89.6 %.	Aceite amarillo, 91,2 %.	Aceite incoloro, 82,7 %.

En este paso de síntesis se puede observar que la banda del grupo alcohol del producto (3) desaparece debido a la unión del 3-N,N´-di-(terc-butiloxicarboniletil)aminopropano (cabezas) con el ácido graso (cola) y se intensifica la banda del grupo carbonilo perteneciente al grupo éster formado (1750-1725 cm^{-1}), señales adicionales de los grupos metileno (2935-2915 cm^{-1}) y/o metilo se pudo observar un estiramiento (2880-2850 cm^{-1}) de la cadena de ácidos grasos.

Caracterización de los productos (6) (tensoactivos dianiónicos bicéfalos)

Tabla 2. Caracterización de los tensoactivos dianiónicos bicéfalos.

	Tensoactivos dianiónicos bicéfalos		
Compuesto	**P6AO**	**P6AL**	**P6AM**
FT-IR	2923 cm^{-1} (CH_2), 2853 cm^{-1} (CH_3), 1731 cm^{-1} (C=O), 1562 cm^{-1} (COONa), 1437 cm^{-1} (C=C), y 1155 cm^{-1} (NH_3)	2926 cm^{-1} (CH_2), 2854 cm^{-1} (CH_3), 1729 cm^{-1} (C=O), 1559 cm^{-1} (COONa), 1455 cm^{-1} (C=C), and 1153 cm^{-1} (NH_3).	2923 cm^{-1} (CH_2), 2853 cm^{-1} (CH_3), 1729 cm^{-1} (C=O), 1558 cm^{-1} (COONa), 1455 cm^{-1} (C=C), and 1153 cm^{-1} (NH_3).
RMN ^1H (D_2O) (400 MHz): δ	0.83 (t, 3 H), 1.24 (m, 20 H), 1.34 (m, 6 H), 1.54 (s, 2 H), 1.88 (m, 4 H), 2.21 (t , 2 H), 2.46 (m, 4 H), 2.74 (t, 2 H), 4.00 (t, 2 H) y 5.26 ppm (m, 4 H).	0.82 (t, 3 H), 1.31 (m, 16 H), 1.53 (m, 2 H), 1.88 (m, 6 H), 1.98 (m, 2 H), 2.28 (m, 4 H), 2.74 (m, 6 H), 3.70 (m, 2 H), and 5.26 ppm (m, 4 H).	0.83 (t, 3 H), 1.23 (m, 20 H), 1.35 (m, 4 H), 1.89 (m, 2 H), 1.89 (m, 2 H), 2.35 (t, 6 H), 2.75 (t, 4 H), and 4.20 ppm (t, 2 H).
RMN ^{13}C (D_2O) (400 MHz): δ	13.79, 22.59, 24.67, 27.00, 27.70, 29.16, 29.35, 29.61, 29.72, 29.78, 31.87, 32.28, 33.87, 48.90, 49.78, 62.55, 129.40, 129.60 y 166.60 ppm	13.96, 22.51, 23.37, 24.79, 25.56, 27.06, 27.23, 27.37, 27.75, 29.31, 29.61, 29.78, 31.45, 32.35, 49.51, 49.71, 127.60, 129.93, 164.61 ppm	13.85, 22.63, 24.90, 27.75, 29.73, 31.97, 34.56, 48.51, 49.43, 63.18, 165.22, and 180.69 ppm.
m/z	528.72 [M+]	526.29 [M+]	474.03 [M+]
Descripción y rendimiento	Sólido ligeramente amarillo, 97.0 %	Sólido amarillo, 96.7 %	Sólido blanco, 95.4 %

Obtención de la concentración micelar crítica (CMC) de los tensoactivos dianiónicos bicéfalos

La CMC de los tres tensoactivos dianiónicos bicéfalos fueron consistentes por las tres técnicas utilizadas, pH, conductividad y tensión superficial, siendo de 1.9 mM/L para el P6AO, 1.6 mM/L para el P6AL y 1.5 mM/L para el P6AM. Los gráficos se presentan a continuación en la Fig. 2.

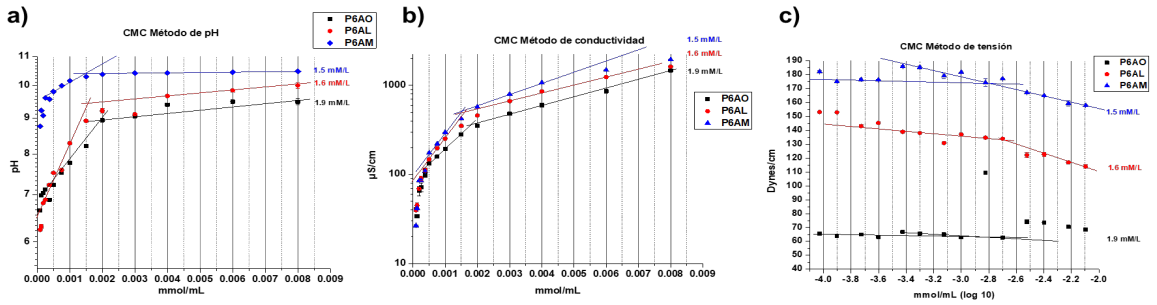


Fig. 2. CMC de los tensoactivos dianiónicos bicéfalos **(a)** pH, **(b)** conductividad y **(c)** tensión superficial.

Ensayos de citotoxicidad de los tensoactivos bicéfalos dianiónicos bicéfalos

El tensoactivo bicéfalo P6AO demostró tener una viabilidad en la línea celular A549 de 98.81 ± 2.0 % a 50 µg/mL consistente con lo reportado por Kalhapure y col. en cáncer cervicouterino (Kalhapure, 2015). La viabilidad celular se mantuvo constante a 87.30 ± 3.5 %, entre 50-250 µg/mL mientras que en MDA-MB-231 la mayor viabilidad celular fue 86.49 ± 2.2 % a una concentración de 50 µg/mL, siendo citotóxico por arriba de esta. Para el tensoactivo P6AL, en la línea MDA-MB-231 la viabilidad celular fue de 92.60 ± 0.2 % a 50 µg/mL mientras que en la línea A549 la mayor viabilidad celular se obtuvo entre 97.92 ± 1.1 y 83.56 ± 3.2 % dentro del intervalo de 50-250 µg/mL. Finalmente, el tensoactivo P6AM este mostró viabilidades en un rango de 99.81 ± 3.4 y 75.03 ± 1.6 % en la línea celular A549 mientras que MDA-MB-231 la viabilidad obtenida se mantuvo en el intervalo de 98.56 ± 2.7 a 78.39 ± 2.2 % en un rango de concentración de 50-450 µg/mL.

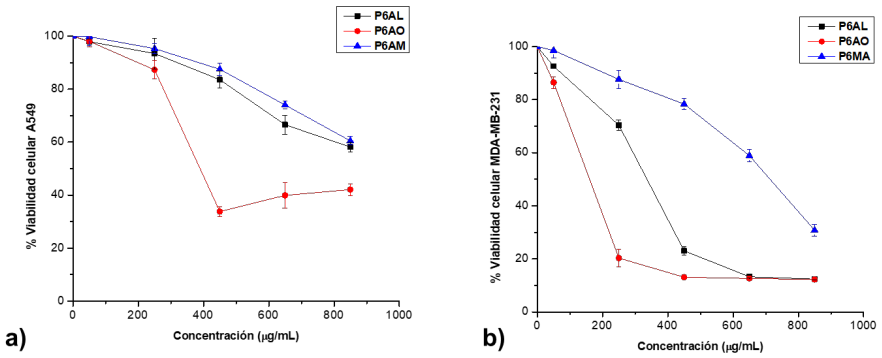


Fig. 3. CMC de los tensoactivos dianiónicos bicéfalos **(a)** cáncer de pulmón (A549) y **(b)** cáncer de mama (MDA-MB-231)

CONCLUSIONES

Se sintetizaron exitosamente tres tensoactivos dianiónicos bicéfalos P6AO, P6AL y P6AM, siendo los dos últimos novedosos, proponiendo una ruta de síntesis en la que se logró la eliminación del uso de disolventes adicionales y la reducción de un paso de la síntesis, obteniendo una ruta de síntesis más amigable con el medio ambiente. Los tensoactivos bicéfalos fueron caracterizados químicamente por FTIR, RMN ^{1}H, RMN ^{13}C, masas y CMC para comprobar que eran los productos deseados, para posteriormente obtener las viabilidades celulares de estos tensoactivos en las líneas celulares A549 y MDA-MB-231, los resultados indicaron que los tensoactivos P6AM y P6AL son más biocompatibles en estas líneas celulares estudiadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kalhapure, R. S. & Akamanchi, K. G. A novel biocompatible bicephalous dianionic surfactant from oleic acid for solid lipid nanoparticles. *Colloids Surf B Biointerfaces* 105, 215–222 (2013).
2. Kalhapure RS, Akamanchi KG. Synthesis, characterization and cytotoxicity evaluation of an oleic acid derived novel bicephalous dianionic surfactant. *J Surfactants Deterg*. 2015;18(3):537-545. doi:10.1007/s11743-015-1678-6
3. Ojewole, E., Kalhapure, R., Akamanchi, K. & Govender, T. Novel oleic acid derivatives enhance buccal permeation of didanosine. *Drug Dev Ind Pharm* 40, 657–668 (2014).
4. Makhathini, S.S, Omolo, C. A, Gannimani R., Mocktar, C. and Govender, T. pH-Responsive Micelles from an Oleic Acid Tail and Propionic Acid Heads Dendritic Amphiphile for the Delivery of Antibiotics; *J Pharm Sci*, vol. 109, no. 8, 2594–2606, (2020), doi: 10.1016/j.xphs.2020.05.011.

CISQM-QORG-CP05

Adiciones conjugadas tipo Michael 1,6 y 1,8 de acetales de *bis*-trimetilcetena a *para*-quinona metidos, activadas por anhidrido triflico

Luis J. Benitez-Puebla[1], Ricardo Ballinas-Indili[1], Saulo C. Rosales-Amezcua[1], José M. Guevara-Vela[1], Marcos Flores-Álamo[2], Rubén Alfredo-Toscano[1], Tomas Rocha-Rinza[1], Cecilio Álvarez-Toledano[1]*

[1]Instituto de Química-UNAM, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán, C.P. 04510 Ciudad de México, México.

[2]Unidad de Servicios de Apoyo a la Investigación, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, CDMX, México, C.P. 04510.

luis.benitez@iquimica.unam.mx; cecilio@unam.mx

RESUMEN

Los *para*-quinona metidos (*p*-QMs) han sido objeto de un gran interés en la química orgánica debido a su reactividad versátil, especialmente en las reacciones de adición de Michael. En este estudio, se investigó el uso del anhídrido trifluorometanosulfónico (Tf_2O) como agente activador de *p*-QMs, con el objetivo de obtener productos de adición de Michael 1,6. Se observó que la introducción de piridina llevo a la formación de aductos de adición de 1,8, lo que resalta la influencia de la piridina en la regioselectividad y el potencial para obtener nuevos productos de reacción. Además, se llevó a cabo la síntesis de una variedad de *p*-QMs con diferentes grupos funcionales y se evaluó su reactividad. En particular, se observó que la presencia de ciertos grupos, como el metoxi y el ferrocenilo, afectó los rendimientos debido a descomposición. Asimismo, la adición Michael 1,6 en presencia de un grupo nitro no se lleva a cabo, lo que sugiere efectos electrónicos que obstaculizan la reacción.

REFERENCIAS

1. Wang, J.-Y.; Hao, W.-J.; Tu, S.-J.; Jiang, B. Recent Developments in 1,6-Addition Reactions of *Para* -Quinone Methides (*p* -QMs). *Org. Chem. Front.* **2020**, *7* (13), 1743–1778. https://doi.org/10.1039/D0QO00387E.
2. Lima, C. G. S.; Pauli, F. P.; Costa, D. C. S.; de Souza, A. S.; Forezi, L. S. M.; Ferreira, V. F.; de Carvalho da Silva, F. *Para* -Quinone Methides as Acceptors in 1,6-Nucleophilic Conjugate Addition Reactions for the Synthesis of Structurally Diverse Molecules. *European J. Org. Chem.* **2020**, *2020* (18), 2650–2692. https://doi.org/10.1002/ejoc.201901796.
3. Li, W.; Xu, X.; Zhang, P.; Li, P. Recent Advances in the Catalytic Enantioselective Reactions of Para-Quinone Methides. *Chem. Asian. J.* **2018**, *13* (17), 2350–2359. https://doi.org/10.1002/ASIA.201800415.
4. Shirsath, S. R.; Chandgude, S. M.; Muthukrishnan, M. Iron Catalyzed Tandem Ring Opening/1,6-Conjugate Addition of Cyclopropanols with *p* -Quinone Methides: New Access to γ,γ-Diaryl Ketones. *Chem. Comm.* **2021**, *57* (99), 13582–13585. https://doi.org/10.1039/D1CC05997A.
5. Song, Z.; Wang, W.; Liu, Z.; Lu, Y.; Wang, D. Phosphine-Catalyzed Intermolecular Dienylation of Alkynoate with *Para* -Quinone Methides. *J. Org. Chem.* **2021**, *86* (13), 8590–8599. https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c00226.
6. Sharma, A.; Dixit, V.; Kumar, S.; Jain, N. Visible Light-Mediated *In Situ* Generation of δ,δ-Disubstituted *p* -Quinone Methides: Construction of a Sterically Congested Quaternary Stereocenter. *Org. Lett.* **2021**, *23* (9), 3409–3414. https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c00862.
7. Rudler, H., Parlier, A., Sandoval-Chavez, C., Herson, P. and Daran, J.-C. (2008), Overall "Pseudocationic" Trifluoromethylation of Dihydropyridines with Triflic Anhydride. *Angew. Chem. Int. Ed*., **2007,** 47, 6843-6846. https://doi-org.10.1002/anie.200801879.
8. A. Rivera-Hernández, G. M. Chans, H. Rudler, J. G. López Cortés, R. A. Toscano, C. Álvarez-Toledano, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 1861–1871. https://doi.org/10.1016/j.tet.2014.01.044.

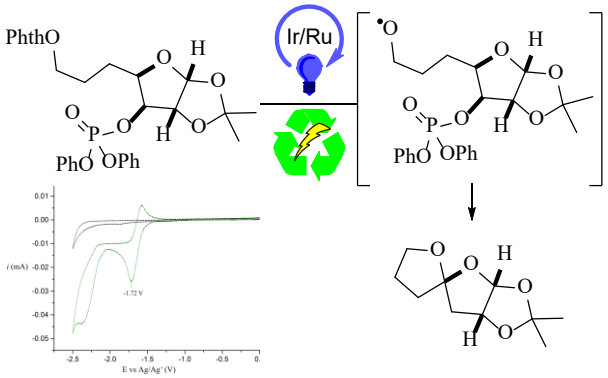
CISQM-QORG-CP08

Reducción electroquímica y fotocatalítica de *N*-alcoxiftalimidas en la construcción de espirociclos

Julio Romero Ibañez[1,2], Diego F. Chicas Baños[1,2], Edgar A. Colindres Díaz[2], Fernando Sartillo Piscil[3], Bernardo A. Frontana Uribe[1,2*]
[1]Instituto de Química-Universidad Nacional Autónoma de México.
[2]Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEMex-UNAM.
[3]Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
julio.romero@iquimica.unam.mx; fernando.sartillo@correo.buap.mx; bafrontu@unam.mx

RESUMEN

Se describen los estudios realizados para la generación de radicales alcoxilo a partir de *N*-alcoxiftalimidas en condiciones fotocatalíticas y electroquímicas. El estudio voltamperométrico de un derivado *N*-alcoxiftalimídico mostró un pico de reducción a -1.72 V (vs Ag^+/Ag), potencial similar a los encontrados en la literatura. La reacción de este derivado en condiciones fotocatalíticas ($[Ir(dtbbpy)(bpy)_2]PF_6$ y luz visible azul) y electroquímicas (Ew: C.V.; Ec: Pt; $^nBu_4PF_6$; celda dividida) permitieron la generación de su correspondiente radical centrado en oxigeno el cual condujo a una extracción de hidrógeno 1,5 y final espirociclación.



BIBLIOGRAFÍA

1. Budnikov, A. S., Krylov, I. B., Lastovko, A. V., Yu, B., & Terent'ev, A. O. (2022). N-Alkoxyphtalimides as Versatile Alkoxy Radical Precursors in Modern Organic Synthesis. Asian Journal of Organic Chemistry, 11, e202200262. https://doi.org/10.1002/ajoc.202200262.
2. Chang, L., An, Q., Duan, L. F., & Zuo, Z. (2022). Alkoxy Radicals See the Light: New Paradigms of Photochemical Synthesis. Chemical Reviews, 122, 2429-2486. https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00256.
3. El Gehani, A. A., Maashi, H. A., Harnedy, J., & Morril, L. C. (2023). Electrochemical generation and utilization of alkoxy radicals. Chemical Communications, 59, 3655-3664. https://doi.org/10.1039/d3cc00302g.
4. Pavlishchuk, V. V., & Addison, A. W. (2000). Conversion constants for redox potentials measured versus different reference electrodes in acetonitrile solutions at 25°C. Inorganica Chimica Acta, 298, 97-102. https://doi.org/10.1016/S0020-1693(99)00407-7.
5. Sartillo-Piscil, F., Vargas, M., Anaya de Parrodi, C., & Quintero, L. (2003). Diastereoselective synthesis of 1,2-O-isopropylidene-1,6-dioxaspiro[4,4]nonane applying the methodology of

generation of radical cations under non-oxidizing conditions. Tetrahedron Letters, 44, 3919-3921. https://doi.org/10.1016/S0040-4039(03)00817-7.

6. Syroeshkin, M. A., Krylov, I. B., Hughes, A. M., Alabugin, I. V., Nasybullina, D. V., Sharipov, M. Y., . . . Terent'ev, A. O. (2017). Electrochemical behavior of N-oxyphthalimides: Cascades initiating self-sustaining catalytic reductive N—O bond cleavage. Journal of Physical Organic Chemistry, 30, e3744. https://doi.org/10.1002/poc.3744.
7. Teegardin, K., Day, J. I., Chan, J., & Weaver, J. (2016). Advances in Photocatalysis: A Microreview of Visible Light Mediated Ruthenium and Iridium Catalyzed Organic Transformations. Organic Process Research & Development, 20, 1156-1163. https://doi.org/10.1021/acs.oprd.6b00101.
8. Wu, X., & Zhu, C. (2019). Recent advances in alkoxy radical-promoted C–C and C–H bond functionalization starting from free alcohols. Chemical communications, 55, 9747-9756. https://doi.org/10.1039/C9CC04785A.
9. Zhang, J., Li, Y., Zhang, F., Hu, C., & Chen, Y. (2016). Generation of Alkoxyl Radicals by Photoredox Catalysis Enables. Angewandte Chemie International Edition, 55, 1872-1875. https://doi.org/10.1002/anie.201510014.

CISQM-QORG-CP09

Propiedades ópticas y ácido-base de las pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas poliheterocíclicas: un enfoque teórico-experimental

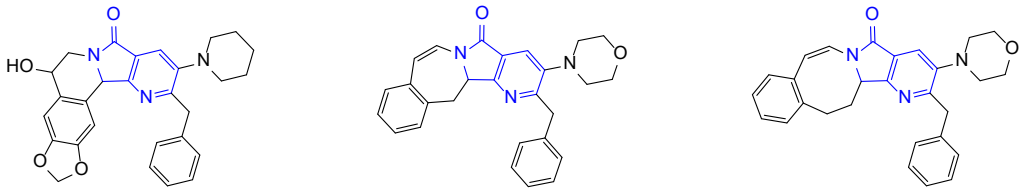
Ivette Morales-Salazar, Paulina Montes-Enríquez, Carlos E. Garduño Albino, Annia Galano, Alberto Rojas Hernandez, Eduardo González-Zamora, Alejandro Islas-Jácome
Departamento de Química, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Av. Ferrocarril San Rafael Atlixco 186, Col. Leyes de Reforma 1A Sección, Iztapalapa, C.P. 09310, Ciudad de México.
ivette649.tatu@gmail.com; agal@xanum.uam.mx; egz@xanum.uam.mx; aij@xanum.uam.mx

RESUMEN

Se calcularon los valores de pK_a para todos los grupos próticos de una serie de 9 pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas utilizando el funcional de densidad híbrido B3LYP, el conjunto de base 6-31+G(d), y el modelo de solvatación implícito basado en la densidad (SMD) que permiten realizar cálculos de pK_a rápidos y confiables utilizando únicamente la diferencia de energía de Gibbs entre un ácido y su base conjugada en solución acuosa. Adicionalmente, se obtuvo la eficiencia cuántica de los compuestos **1a-f**, **2a-c** utilizando el método de esfera integrada.

INTRODUCCIÓN

El núcleo de pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona es un aza-análogo del producto natural isoindolin-1-ona. Este heterociclo ha sido estudiado debido a su potencial aplicación como agente anticancerígeno[1], antiviral[2] y antidiabético[3], entre otras propiedades biológicas. Las reacciones multicomponente, por sus siglas en ingles MCRs, se han posicionado como estrategia sintética de elección para lograr los núcleos mencionados y una variedad de poliheterociclos como los aza-análogos de (±)-nuevamina, (±)-lenoxamina y magallanesina[4].



Aza analogo de Nuevamina | Aza analogo de Lennoxamina | Aza analogo de Magallanesina

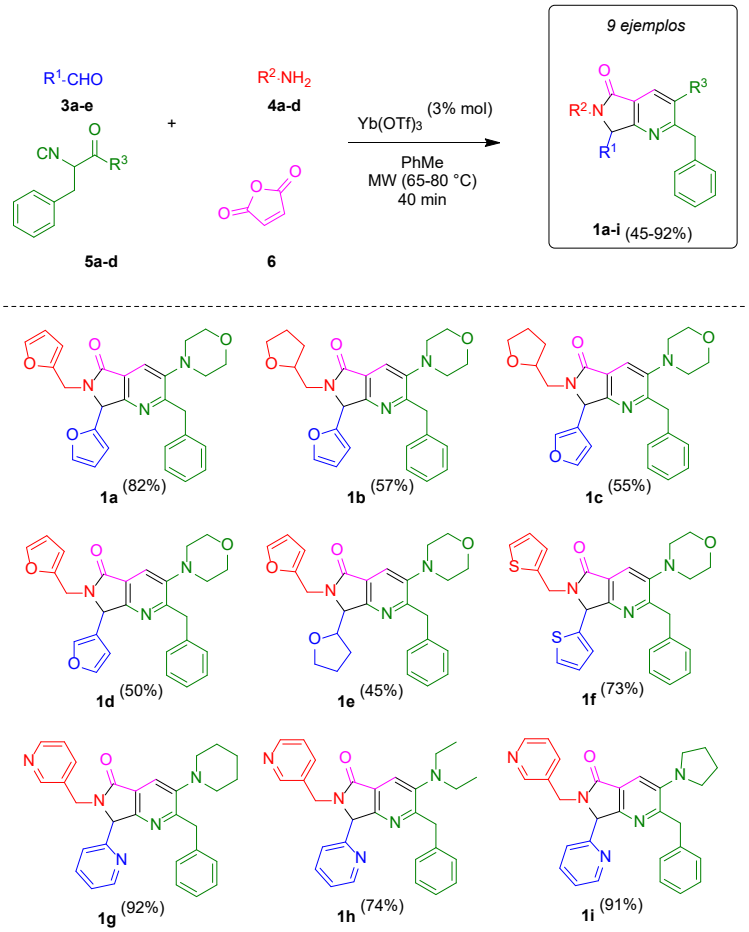
Fig. 1. Heterociclos sintetizados vía MCRs.

En este contexto, las propiedades ácido-base son necesarias para la caracterización completa de compuestos con interés biológico[5]. Para este propósito, la constante de disociación ácida (K_a), normalmente expresada como su logaritmo negativo base diez (pK_a), ayuda a examinar las rutas de desprotonación-protonación de especies químicas en un intervalo de pH. La estructura de la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona tiene la peculiaridad de poseer varios donantes de protones, como el heteroátomo de nitrógeno, hasta donde se tiene conocimiento no hay rutas de desprotonación reportadas para las pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En nuestros trabajos anteriores, se informó de la optimización de las condiciones de reacción para obtener los productos **1a-f**.[2,6] Para sintetizar los compuestos **1a-i** fue necesario preparar el precursor a-isocianoacetamida (**5a-d**) en tres pasos de reacción bajo las condiciones reportadas por Zhu y Bienaymé[7]. Una vez obtenido el precursor, la reacción multicomponente (**Esquema 1**) procede mediante la combinación secuencial de aldehídos **3a-e**, aminas **4a-d** e isocianuros **5a-d** formando al oxazol en presencia de cantidades catalíticas de triflato de iterbio, tolueno como disolvente y microondas como fuente de calentamiento. La post transformación multicomponente ocurre al

añadirse anhídrido maleico (**6**) en las mismas condiciones de reacción para ensamblar las pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas en rendimientos de moderados a buenos (45-92 %).



Esquema 1. Síntesis de pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas.

Se muestran los resultados iniciales del estudio de propiedades ácido-base del compuesto **1c**, los espectros de absorción mostrados en la Fig. 1 indican que están presentes en el sistema 3 o 4 especies que tiene un coeficiente de absortividad diferente. Adicionalmente, se realizaron estudios de fluorescencia molecular a diversas concentraciones con la finalidad de verificar la relación lineal entre el factor de respuesta (intensidad de fluorescencia) y la concentración, es decir el intervalo dinámico lineal (Fig. 2).

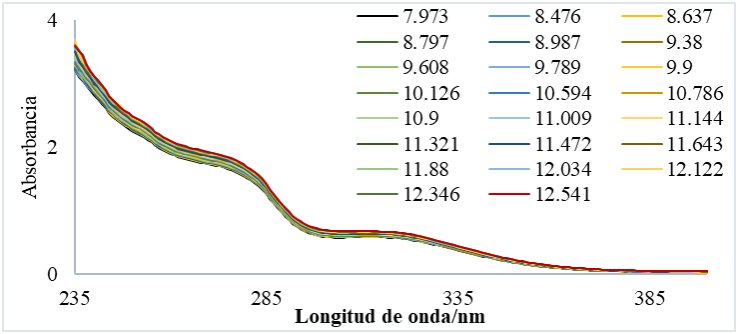


Fig. 1. Espectros de absorción de la valoración de una solución $3.58x10^{-4}$ M de compuesto **1c** en metanol con adición continua de NaOH 1M.

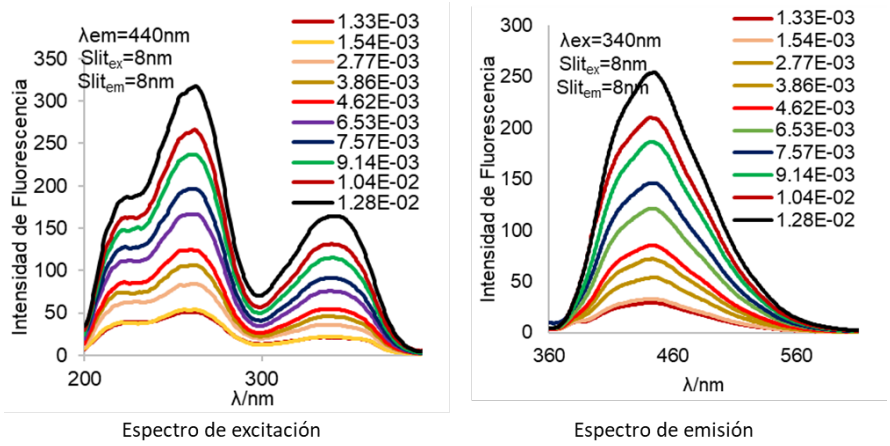


Fig. 2. Espectros de fluorescencia del compuesto **1c**.

El método de parámetros ajustados se ha posicionado como una estrategia con buena precisión para los cálculos de pK_a[8]. Consiste en una regresión lineal de dos parámetros empíricos (m y C_0.) de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$pK_a^{exp} = m\Delta G_{s(BA)} + C_0 \quad (1)$$

$\Delta G_{s(BA)}$ significa la diferencia la energía libre de Gibbs del ácido (A) y su base conjugada (B), en solución acuosa, se puede representar como:

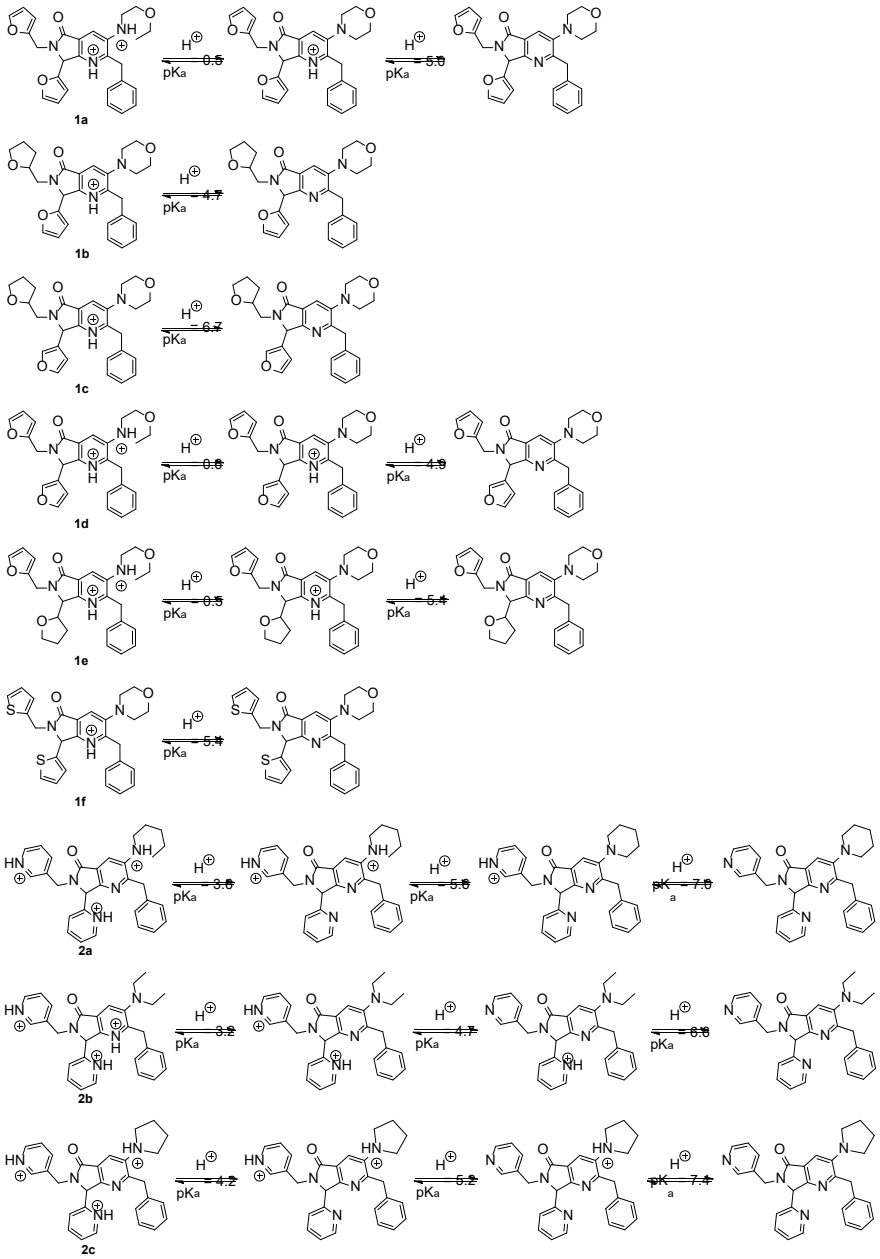
$$\Delta G_{s(BA)} = G_{s(B)} - G_{s(A)} \quad (2)$$

La energía libre de Gibbs se calculó en 298.15 K y se expresó en kcal/mol.

Como primer paso del cálculo teórico, las estructuras protonadas se optimizaron en fase condensada empleando la constante dieléctrica del agua con el objetivo de obtener la energía más baja y asegurar los mejores valores de pK_a. Para el caso de la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona, se utilizaron los parámetros m y C_0 previamente reportados[7a] para aminas en el nivel teórico correspondiente (B3LYP), conjunto de bases 6-31+G(d) y el modelo de solvatación implícito basado en la densidad (SMD), debido a la concordancia de su estructura que contiene varios aceptores de protones (heteroátomo de nitrógeno) y presentaban más de un sitio ácido. Por lo tanto, la ecuación de los cálculos de pK_a de acuerdo con los parámetros ajustados es:

$$pK_a^{exp} = (0.497)\Delta G_{s(BA)} + (-130.452) \quad (3)$$

En el Esquema 2 se representan todas las rutas de desprotonación de los productos **1a-f**, **2a-c**. El cálculo se centró en el núcleo de pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona para los productos **1a-f**. En el caso de los productos **2a-c**, los cálculos fueron para toda la estructura debido al número de nitrógenos presentes. La ruta de desprotonación se encontró en el fragmento de piridina del núcleo de la pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona en los productos **1a-f**, excepto en los productos **1a**, **1d**, **1e** que también se posicionó en el fragmento de morfolina probablemente debido a diferentes propiedades estereoelectrónicas de la decoración del núcleo, es decir, la presencia del heterociclo de furano. Las rutas de los productos **2a** y **2c** fueron similares debido solo al cambio de heterociclos de piperidina y, pirrolidina, en el caso del producto **2b** cambió de sitio de protonación probablemente debido al impedimento estérico del fragmento de dietil amina.



Esquema 2. Rutas teóricas de desprotonación de pirrolo[3,4-*b*]piridina-5-onas.

Dado el interés por sintetizar compuestos con propiedades luminiscentes para preparar materiales ópticos, la eficiencia cuántica se determinó utilizando un instrumento de Edimburgo equipado con una esfera integrada.

En la Fig. 3 se muestra un espectro típico de absorción y emisión de fotoluminiscencia para una de estas sustancias, en el rango UV.

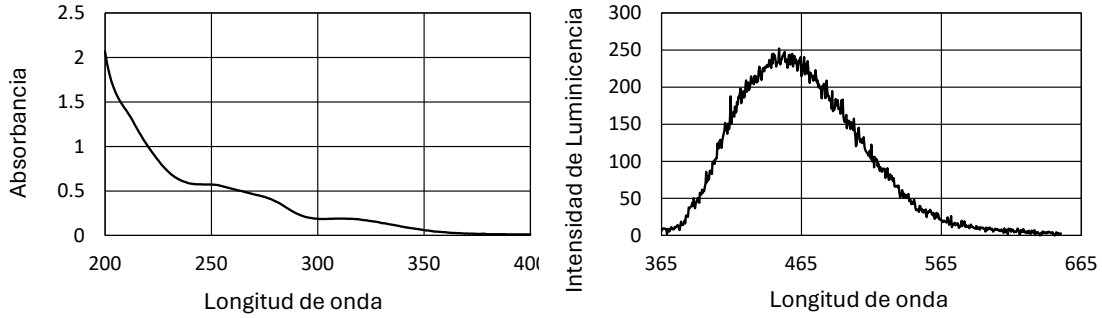


Fig. 3. (a) Espectro de absorción para una solución acuosa 7 x 10^{-4} M de compuesto **1c** a pH = 7,0. **(b)** Espectro de emisión de fotoluminiscencia para la misma solución acuosa y una longitud de onda de excitación de 340 nm.

Se determinó la eficiencia cuántica de fotoluminiscencia de todas las sustancias disueltas en metanol, para mejorar la intensidad de luminiscencia de los experimentos (Fig. 4). Una vez obtenidos los espectros, se procedió a determinar la eficiencia cuántica (Tabla 1).

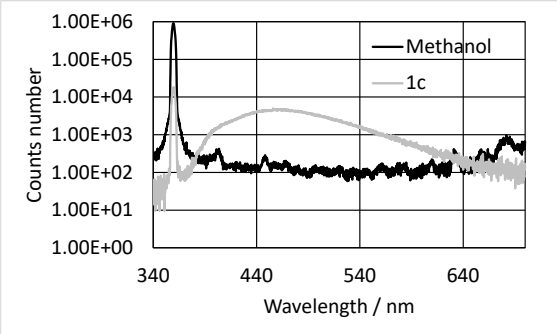


Fig. 4. Espectros de fotoluminiscencia obtenidos para una solución 7 x 10^{-3} M de metanol del compuesto **1c**, para determinar su eficiencia cuántica.

Tabla 1. Eficiencias cuánticas de los compuestos sintetizados.

Compuesto	Eficiencia Cuántica obtenida en metanol
1a	11.49 %
1b	no determinado
1c	17.89 %
1d	15.88 %
1e	16.92 %
1f	9.99 %
1g	13.53 %
1h	12.78 %
1i	6.23 %

CONCLUSIONES

El cálculo computacional utilizando DFT y el nivel de teoría B3LYP/631+G(d,p)/SMD permitió analizar el comportamiento de las pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas con un moderado costo computacional. El método de parámetros ajustados fue aplicado a moléculas complejas, hasta donde se tiene conocimiento este método no había sido utilizado en pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas. Es importante destacar que dicho núcleo es una molécula poliprótica, cuyos valores experimentales de pK_a son aún desconocidos. Este estudio evaluó un parámetro clave, el pK_a, necesario para comprender la estructura y reactividad de las pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas en disolución.

REFERENCIAS

1. Segura-Olvera, D., García-González, A. N., Morales-Salazar, I., Islas-Jácome, A., Rojas-Aguirre, Y., Ibarra, I. A., Díaz-Cervantes, E., Alcaraz-Estrada S. L. y González-Zamora, E. (2019). Synthesis of pyrrolo [3, 4-*b*] pyridin-5-ones via multicomponent reactions and in vitro–in silico studies against SiHa, HeLa, and CaSki Human cervical carcinoma cell lines. *Molecules*, *24*(14), 2648 DOI:10.3390/molecules24142648.
2. Morales-Salazar, I., Montes-Enríquez, F. P., Garduño-Albino, C. E., García-Sánchez, M. A., Ibarra, I. A., Rojas-Aguirre, Y., García-Hernández, M. E., Sarmiento-Silva, R. E., Alcaraz-Estrada, S. L., Díaz-Cervantes, E. González-Zamora, E. y Islas-Jácome, A. (2023). Synthesis of bis-furyl-pyrrolo [3, 4-*b*] pyridin-5-ones via Ugi–Zhu reaction and in vitro activity assays against human SARS-CoV-2 and in silico studies on its main proteins. *RSC Medicinal Chemistry*, *14*(1), 154-165 DOI: 10.1039/d2md00350c.
3. Devasthale, P., Wang, Y., Wang, W., Fevig, J., Feng, J., Wang, A., Harrity, T., Egan, D., Morgan, N., Cap, M., Fura, A., Klei, H. E., Kish, K., Weigelt, C., Sun, L., Levesque, P., Moulin, F., Li, Y.-X., Zahler, R., Kirby, M. S. y Hamann, L. G. (2013). Optimization of activity, selectivity, and liability profiles in 5-oxopyrrolopyridine DPP4 inhibitors leading to clinical candidate (Sa)-2-(3-(aminomethyl)-4-(2, 4-dichlorophenyl)-2-methyl-5-oxo-5 H-pyrrolo [3, 4-b] pyridin-6 (7 H)-yl)-N, N-dimethylacetamide (BMS-767778). *Journal of Medicinal Chemistry*, *56*(18), 7343-7357.
4. Vázquez-Vera, Ó., Sánchez-Badillo, J. S., Islas-Jácome, A., Rentería-Gómez, M. A., Pharande, S. G., Cortes-García, C. J., Rincón-Guevara, M. A., Ibarra, I. A., Gámez-Montaño, R. y González-Zamora, E. (2017). An efficient Ugi-3CR/aza Diels–Alder/Pomeranz–Fritsch protocol towards novel aza-analogues of (±)-nuevamine,(±)-lennoxamine and magallanesine: a diversity oriented synthesis approach. *Organic & Biomolecular Chemistry*, *15*(11), 2363-2369.
5. Ibarra-Escutia, A., Rojas-Hernández, A., Galano, A., Ángeles, E., Martínez-Mendoza, D., & Moya-Hernández, R. (2016). Determination of Acidity Constants, Partition Coefficients between Water and 1-Octanol, and Deprotonation Route of 4-tert-buthyl-bis-(2, 6-thiomorpholin-4-ylmethyl)-1-phenol and 4-hydroxy-3, 5-bis (morpholin-1-ylmethyl) benzonitrile; Compounds with Antihypertensive Properties. Journal of the Mexican Chemical Society, 60(3), 152-162.
6. Morales-Salazar, I., Rincón-Guevara, M. A., González-Zamora, E. y Islas-Jácome, A. (2022). 2-Benzyl-3-morpholino-7-(thiophen-2-yl)-6-(thiophen-2-ylmethyl)-6, 7-dihydro-5 H-pyrrolo [3, 4-*b*] pyridin-5-one. *Molbank*, *2022*(4), M1503 https://doi.org/10.3390/M1503.
7. Fayol, A., Housseman, C., Sun, X., Janvier, P., Bienaymé, H. y Zhu, J. (2005). Synthesis of α-Isocyano-α-alkyl (aryl) acetamides and their use in the multicomponent synthesis of 5-aminooxazole, pyrrolo [3, 4-*b*] pyridin-5-one and 4, 5, 6, 7-tetrahydrofuro [2, 3-*c*] pyridine. *Synthesis*, *2005*(01), 161-165 DOI: 10.1055/s-2004-831225.
8. a) Galano, A., Pérez-González, A., Castañeda-Arriaga, R., Muñoz-Rugeles, L., Mendoza-Sarmiento, G., Romero-Silva, A., Ibarra-Escutia, A., Rebollar-Zepeda, A. M., León-Carmona, J. R., Hernández-Olivares, M. A. y Alvarez-Idaboy, J. R. (2016). Empirically fitted parameters for calculating p K a values with small deviations from experiments using a simple computational strategy. *Journal of Chemical Information and Modeling*, *56*(9), 1714-1724. b) Rodriguez, S. A., & Baumgartner, M. T. (2020). Betanidin pK_a Prediction Using DFT Methods. *ACS omega*, *5*(23), 13751-13759. C) Pérez-González, A., Castañeda-Arriaga, R., Verastegui, B., Carreón-González, M., Alvarez-Idaboy, J. R., & Galano, A. (2018). Estimation of empirically fitted parameters for calculating p K a values of thiols in a fast and reliable way. *Theoretical Chemistry Accounts*, *137*, 1-10. d) Pérez-González, A., Castañeda-Arriaga, R., Guzmán-López, E. G., Hernández-Ayala, L. F., & Galano, A. (2022). Chalcone Derivatives with a High Potential as Multifunctional Antioxidant Neuroprotectors. *ACS omega*, *7*(43), 38254-38268.

CISQM-QORG-CP10

Síntesis estereoespecífica de 22*S*-23-acetilsapogenina a partir de esmilagenina

Claudia M. Ramírez-Lozano,[1]Juan-Pablo García-Merinos,[2] Rebeca Yépez,[1] Susana Rincón,[3] Ma. Eugenia Ochoa,[1] Yliana López,[2] Norberto Farfán,[4] Rosa Santillan[1]
[1]Departamento de Química, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN.
[2]Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.
[3]Tecnológico Nacional de México /I.T. Mérida.
[4]Facultad de Química, Departamento de Química Orgánica, Universidad Nacional Autónoma de México.
claudiam.ramirez@cinvestav.mx; rsantill@cinvestav.mx

RESUMEN

La acetólisis de esmilagenina (**4**) (25*R*) empleando $BF_3.OEt_2$ en anhídrido acético conduce a la formación de productos los epiméricos (20*S*, 25*R*)- (**6**) y 20*R*, 25*R*-23-acetil-3β,16β-diacetoxi-22,26-epoxicolesteno (**9**). La hidrolisis básica de las epoxicolestenos epiméricos **6** y **9** generó dos nuevos productos 23-acetil-espirostanoles diastereoméricos **14** y **15**. Las estructuras de todos los compuestos se establecieron mediante estudios de RMN de 1D y 2D y la estereoquímica para **15** como (20*R*, 22*S*, 25*R*) se estableció por difracción de rayos X de monocristal.

INTRODUCCIÓN

Las saponinas esteroidales son glicósidos con una amplia gama de actividades biológicas y se encuentran ampliamente distribuidas en las plantas.[1] Su hidrólisis proporciona agliconas esteroidales conocidas como sapogeninas que pueden ser del tipo furostano, colestano o espirostano, este último se caracteriza por la presencia de un fragmento espiro que conecta a los anillos E y F. En la naturaleza las sapogeninas esteroidales presentan la configuración R en el carbono espiro (C-22) y una configuración S en C-20 (Fig.1), no obstante, es común encontrar variaciones estructurales, por ejemplo, la presencia de un enlace doble en C-5 y C-6 (Fig. 1**(a)**), la unión en los anillos A/ B que puede ser *cis* (Fig. 1**(b)** y **(d)**) o *trans* (Fig. 1**(c)** y **(e)**) o incluso la existencia de otros sustituyentes y diferir en la estereoquímica en C-25.

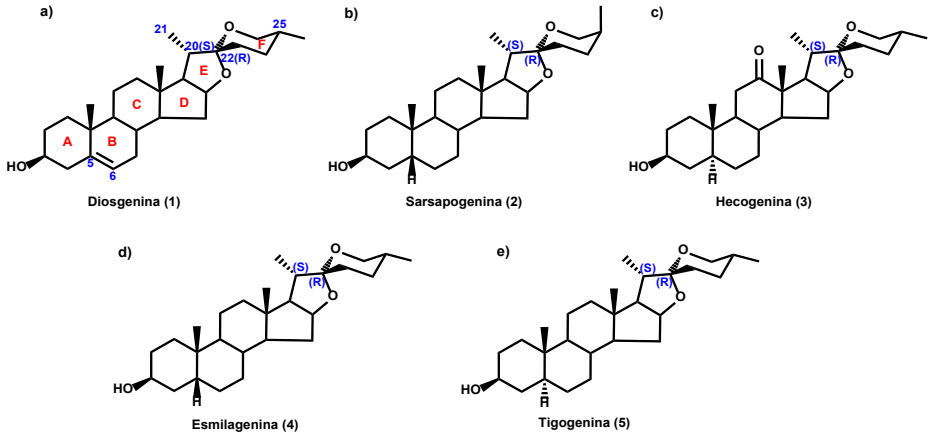


Fig. 1. Sapogeninas esteroidales aisladas de fuentes naturales.

La presencia del carbono estereogénico en el carbono espiro de las sapogeninas esteroidales da lugar a estructuras tipo normal e iso. Es así que se ha descrito que la isomerización de la sapogeninas de tipo normal a la iso, procede a través de intermediarios tipo pseudo, tales como los formados durante hidrólisis ácida (Figura 2). Es bien sabido que las sapogeninas de tipo iso o que

contienen una configuración de 20*R* son raras por lo que han atraído mucha atención en los últimos años.[2]

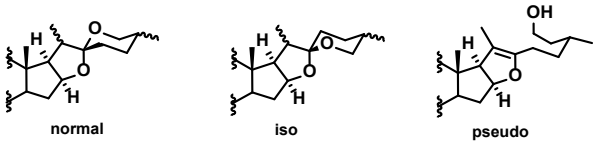
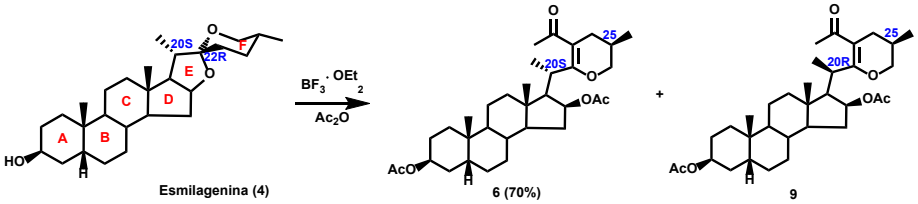


Fig. 2. Distinción con respecto a los anillos E/F en sapogeninas esteroidales.

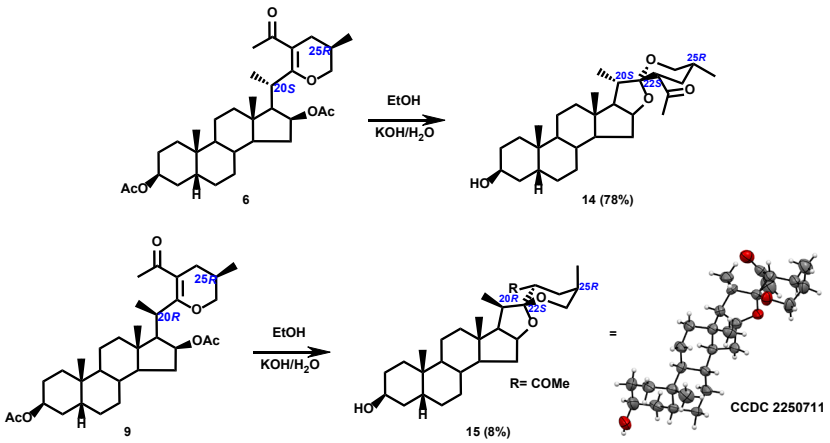
MATERIALES Y MÉTODOS

Primero se llevó a cabo la acetólisis de esmilagenina, para esto se empleó un catalizador de ácido de Lewis. Esta reacción se llevó a cabo a partir de 1 equivalente de esmilagenina y 10 equivalentes de $BF_3 \cdot OEt_2$ en anhidrido acético, bajo estas condiciones se obtuvieron los productos (20*S*, 25*R*)-23-acetil-3β,16β-diacetoxi-22,26-epoxicolesteno (**6**, 70 %, Rf=0.061) y (20*R*, 25*R*)-23-acetil-3β,16β-diacetoxi-22,26-epoxicolesteno (**9**, Rf= 0.061), este último fue aislado por HPLC, además de otros dos derivados de tipo furosteno.



Esquema 1. Productos de la acetólis de esmilagenina (**4**) con ácido de Lewis/anhídrido acético.

Posteriormente, se llevó a cabo la síntesis de derivados 23-acetilespiroestanoles a partir de una hidrolisis básica de cada uno de los epoxicolestenos epiméricos **6** y **9** en las condiciones descritas previamente por Sandoval[3,4] empleando un tratamiento con KOH/EtOH a temperatura ambiente proporcionando 23-acetil-espirostanoles diastereómeros **14** (78 %) y **15** (8%) (Esquema 2). La estructura de estos compuestos se estableció por RMN, y para el compuesto **15** fue posible obtener cristales empleando la técnica de evaporación lenta de disolvente a partir de una mezcla metanol:agua en una proporción de 85:15 respectivamente, esto permitió establecer inequívocamente la configuración en C20, C22 y C25 por difracción de rayos X de monocristal.

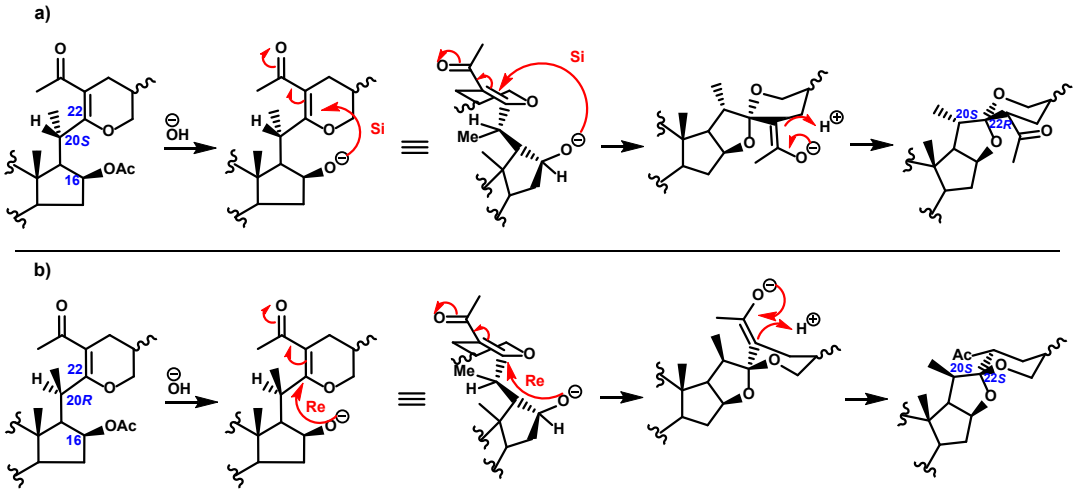


Esquema 2. Síntesis de los derivados 23-acetil-espiroestanol **14, 15** y estructura de rayos X del compuesto **15** con elipsoides térmicos dibujados con una probabilidad del 50 %.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La reacción de acetólisis de sapogeninas esteroidales bajo las condiciones empleadas, ha sido reportada anteriormente por nuestro grupo.[5] Por lo que en este trabajo se buscó determinar la configuración de los productos obtenidos de la hidrólisis básica.

Una propuesta de mecanismo para la síntesis estereoselectiva de 22*R*- y 22*S*-23-acetilsapogeninas empleando condiciones de hidrólisis básica, ha sido propuesta por Huang[6] (Esquema 3). En donde como primer paso la hidrolisis del grupo acetilo de la posición C-16 derivada del tratamiento con una base, genera un alcóxido el cual realiza un ataque nucleofílico al carbono sp^2 de la posición C-22, este es el paso determinante para la estereoselectividad y el cómo ocurra está definido por la orientación del metilo en C-20 de tal forma que, para los compuestos con una configuración inicial 20*S*, este grupo metilo en α genera un impedimento estérico por la cara Re por lo que el ataque nucleofílico debe ocurrir por la cara Si (Esquema 3**(a)**) generando compuestos 22*R*. Mientras que, en los compuestos 20*R* el metilo β bloquea la cara Si por impedimento estérico (Esquema 3**(b)**), por lo que el ataque nucleofílico ocurre por la cara Re generando compuestos 22*S*.



Esquema 3. Mecanismo para la síntesis estereoselectiva de 22*R*- y 22*S*-23-acetilsapogeninas. Reproducido y modificado de ref. 6.

Mediante el análisis por difracción de Rayos X de monocristal del compuesto **15** se pudo confirmar la configuración de los centros estereogénicos como (20*R*,22*S*,25*R*). Este nuevo compuesto en estudio contiene el esqueleto central fusionado del esteroide formado por los anillos ABCD, presentando uniones anulares *cis* A/B con los sustituyentes de las posiciones 5 y 10 en *β* con respecto al plano anular, y *cis* D/E entre los anillos ciclopentano y tetrahidrofurano con los hidrógenos de las posiciones 16 y 17 en *α* con respecto al plano anular, en cambio presentan uniones *trans* B/C y *trans* C/D con los hidrógenos de las posiciones 8 y 13 en *β* con respecto al plano anular y a los hidrógenos de las posiciones 9 y 14 en *α* con respecto al plano anular.

Todos los anillos de seis miembros (A/B/C/F) presentan conformaciones de silla sin perturbaciones significativas. Al igual que otros compuestos similares reportados,[7] se puede corroborar que en lo que corresponde al hidroxilo de C-3, el átomo de oxígeno se dispone en una forma casi eclipsada al átomo de hidrógeno que se encuentra axial, esta disposición favorece que no se presenten perturbaciones conformacionales en el anillo A. El anillo D de cinco miembros adopta una conformación retorcida por lo que su fusión *cis* con el anillo E hace que este se disponga en una conformación envolvente.

Las moléculas en la celda unitaria del compuesto **15** presentan una estructura trimérica (Fig. 3), éstas interaccionan a través de enlaces de hidrógeno no clásicos en C(29)-H(29B)···O(8) (3.470 Å, 163.0°) y también muestra interacción a través de enlaces de hidrógeno clásicos en O(1)-H(1)···O(4) (2.904 Å, 129.8°). Adicionalmente presenta un enlace de hidrógeno no clásico intramolecular en

C(20)-H(20) del anillo tetrahidrofurano y O(4) que es el oxígeno del acetilo (3.289 Å, 154.0°). En la tabla 1 se muestran algunas interacciones por enlace de hidrógeno adicionales.

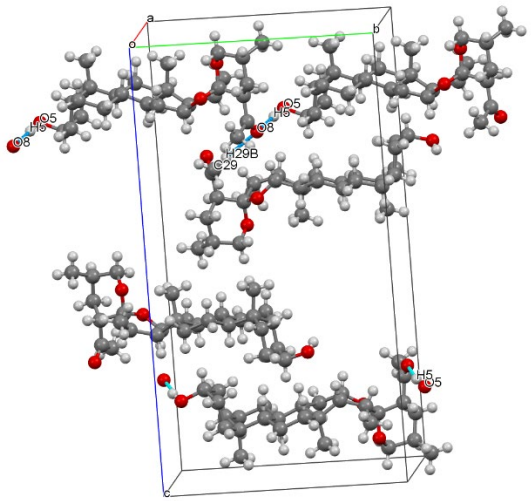


Fig. 3. Celda unitaria e interacciones cortas del compuesto **15**.

Tabla 1. Parámetros de enlaces de hidrógeno (Å, °) para el compuesto **15**.

	D-H···A	D-H	H···A	D···A	D-H···A
1b	C29-H29B···O8	0.96	2.54	3.470(11)	163.0
	O5-H5···O8	0.082	2.14	2.893(10)	153.6
	O1-H1O···O4	0.82	2.31	2.904(10)	129.8
	C(49)-H(49) ···O8	0.98	2.49	3.288(10)	138.3
	C20-H20 ···O4	0.94(8)	2.41(9)	3.289(11)	154.0(6)

CONCLUSIONES

- Se sintetizaron dos nuevos productos (20*S*, 25*R*)-23-acetil-3β,16β-diacetoxi-22,26-epoxicolesteno (**6**) como producto principal y el epoxicolesteno 20*R*-β-metilo **9**, mediante la acetólisis de smilagenina (**4**) (25*R*) empleando eterato de trifluoruro de boro en anhídrido acético.
- La hidrólisis básica de cada epoxicolesteína epimérica **6** y **9** generó dos nuevos diastereómeros 23-acetil-espirostanoles **14** y **15**, este último, representa una estructura tipo ISO y su estereoquímica (20*R*,22*S*,25*R*) fue confirmada mediante difracción de rayos X de monocristal.
- La síntesis estereoespecífica de **14** y **15** está determinada por la configuración de C-20 de los precursores **6** y **9**.
- Todos los compuestos obtenidos fueron caracterizados por RMN empleando experimentos de 1D y 2D.

REFERENCIAS

1. a) Hostettmann, K.A y Marston. A. *Saponins*. Cambridge University Press: Cambridge, UK, 1995. b) Sautour, M., Mitaine-Offer, A.-C., Lacaille-Dubois, M.-A. (2007) The Dioscorea genus: a review of bioactive steroid saponins. *J. Nat. Med.*, *61*, 91-101. https://doi.org/10.1007/s11418-006-0126-3. c) Jastrzebska I. (2012) Chemistry of Steroidal Sapogenins – New Advances in a Classical Field. *Curr. Org. Chem.* 2012, *16*(3), 353-372. https://doi.org/10.2174/138527212799499895.
2. Zhang, J., Zhao , R., Hou, G., Wang, Q., Zhao, F., Liu, Z., Meng. Q. (2023) Stereoscopic Differences in the Identification, Bioactivity, and Metabolism of C-20 and C-24 Epimeric

Ginseng Saponins. *Mini Rev. Med. Chem*. 23(7), 804-820. https://doi.org/10.2174/1389557522666221012095258.

3. Meza-Reyes, S., Sandoval-Ramírez, J., Montiel-Smith, S., Hernández-Linares, G., Viñas-Bravo, O., Martínez-Pascual, R., Fernández-Herrera, Ma. A., Vega-Báez, J. L., Merino-Montiel, P., Santillan, R. L., Farfán, N., Rincón, S., del Río, R. E. (2005) β-Alkoxy-α,β-unsaturated ketone systems in steroidal frameworks and their conversion to 23,24-bisnorcholane lactones. *Arkivoc*. (vi), 307-320. https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0006.626.
4. Viñas-Bravo, O., Hernández-Linares, G., Mata-Esma, M. Y., Martínez-Pascual, R., Montiel-Smith, S., Meza-Reyes, S., Bernès, S., Sandoval-Ramírez, J., Iglesias-Arteaga, M. A. (2003) ^{1}H and ^{13}C NMR of synthetic steroid sapogenins. Part II. C-23 Substituted derivatives of (25*S*)-spirostanes. *Arkivoc*. (xi), 163-171. https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0004.b17.
5. a) Sandoval-Ramírez, J., Castro-Méndez, A., Meza-Reyes, S., Reyes-Vázquez, F., Santillán, R., Farfán, N. (1999) Preparation of 22,26-epoxycholest-22-ene steroids. Novel transformation of the side chain in sapogenins. *Tetrahedron Lett. 40*(28), 5143-5146. https://doi.org/10.1016/S0040-4039(99)00884-9 b) Sandoval-Ramírez, J, Meza-Reyes, S., del Río, R. E., Hernández-Linares, G., Suárez-Rojas, A., Rincón, S., Farfán, N., Santillan, R.L. (2003) Regioselective cleavage of rings E and F in sarsasapogenin. *Steroids*. *68*(2), 199-204. https://doi.org/10.1016/S0039-128X(02)00170-8.
6. Lu, Y.-h., Xie, Y., Hu, P., Sun, Z.-l., Li, Z.-x., Huang, C.-gang. (2020) Stereospecific synthesis and rearrangement of 22S-23-acetylsapogenins. *Steroids. 160*, 108655. https://doi.org/10.1016/j.steroids.2020.108655.
7. a) A. Rosado-Abon, N. Esturau-Escofet, M. Flores-Álamo, R. Moreno-Esparza, M.A. Iglesias-Arteaga. The Crystal Structure of Diosgenin Acetate and Its 23-Oxygenated Derivatives. J Chem Crystallogr 43 (2013) 187–196. doi: 10.1007/s10870-013-0404-3 b) M. Macías-Alonso, N. Esturau-Escofet, M. Flores-Álamo, M.A. Iglesias-Arteaga, R. Moreno-Esparza. The Crystal Structure of 3-Epismilagenin Acetate and 23-Oxo-3-epismilagenin Acetate. J Chem Crystallogr 41 (2011) 1476–1482.

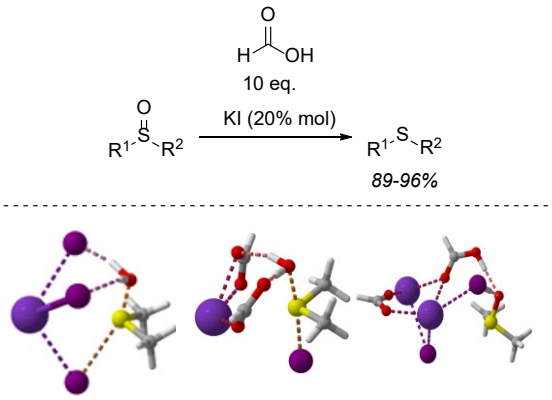
CISQM-QORG-CP11

Efecto de cooperatividad de Brønsted en redes de ácido fórmico en la reducción sostenible del grupo sulfinilo por el reactivo I^-/HCO_2H

Alicia Elvira Cruz-Jiménez, J. Armando Luján-Montelongo*
Departamento de Química, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados (Cinvestav). Av. Instituto Politécnico Nacional 2508, Ciudad de México, 07360 (México).
alicia.cruz@cinvestav.mx; jalujanm@cinvestav.mx

RESUMEN

Como parte de nuestros esfuerzos para desarrollar metodologías sostenibles, se implementó al ácido fórmico como agente reductor estequiométrico de sulfoxidos. Aunque previamente se han presentado factores termodinámicos y estereoelectrónicos especulativos para explicar la reducción de sulfoxidos en presencia de yoduro en medio ácido de Brønsted, no se había modelado *in sílico* una ruta mecanística en la que participe de manera crucial el ácido fórmico en la reducción de este tipo de sustratos. En el presente trabajo se describe, a través de su estudio por DFT, la ruta mecanística de reducción del dimetilsulfóxido (DMSO) con ácido fórmico en presencia de una fuente catalítica de yoduro mediante tres posibles canales de reacción que involucran efectos cooperativos facilitados por el ácido fórmico. Nuestros hallazgos revelaron una interacción sinérgica entre varias unidades de ácido fórmico mediante puentes de hidrógeno, lo que sugiere escenarios moleculares plausibles donde este proceso catalítico es mejorado por la cooperación del ácido fórmico en la desoxigenación de sulfóxidos.



INTRODUCCIÓN

La desoxigenación selectiva de sulfóxidos es una de las transformaciones de gran importancia en química orgánica (Sharma, 2018), ya que tiene relevancia en la industria química, así como en la bioquímica (Weissbach, 2008). Los sulfóxidos se utilizan ampliamente en transformaciones asimétricas en las que los grupos sulfóxido, después de la inducción estereoselectiva, se eliminan por desoxigenación a sus respectivos sulfuros (Salom-Roig, Bauder, 2020).

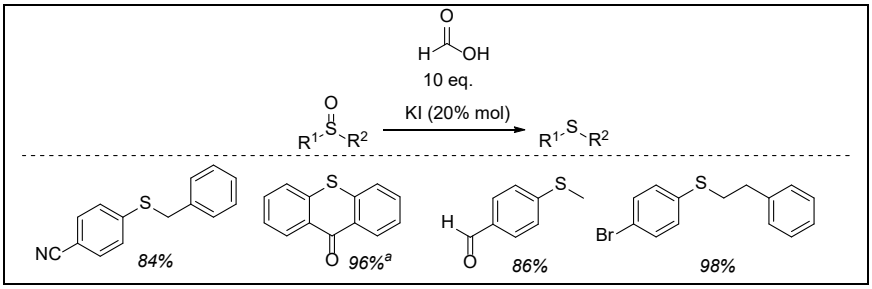
Diversas metodologías para la desoxigenación de sulfóxidos involucran el uso de hidruros metálicos (Drabowicz, 1976) o metales de transición como molibdeno (Krackl, 2011), manganeso (Sousa, 2019), etc. Otras metodologías incluyen el uso de silanos (Sousa, 2014) y alcoholes (Takahashi, 2014) como fuentes reductoras. Sin embargo, la mayoría de las metodologías requieren reactivos costosos o bien, no son amigables con el medio ambiente.

El ácido fórmico es un líquido incoloro perteneciente a la familia de los ácidos carboxílicos, el cual posee diversas aplicaciones en diferentes industrias como textiles, automotriz, etc. (Ress & Compton, 2011). Además, participa en diferentes reacciones dentro de la síntesis orgánica, siendo una de ellas su uso como agente reductor debido a sus propiedades únicas en procesos de transferencia de hidrógeno (HAT, Wang & Astruc, 2015). Algunos sustratos en los que el ácido fórmico participa como agente reductor incluyen alquenos (Gong, 2014), grupos nitro (Gowda, 2000), grupos carbonilo (Zhang, 2008), etc.; sin embargo, hasta nuestro conocimiento, no se ha demostrado su capacidad como agente reductor en sustratos organosulfurados como los sulfóxidos.

METODOLOGÍA

Dentro de nuestro grupo de investigación, una de las investigaciones iniciales con el uso de ácido fórmico como agente reductor se centra en la reducción de sulfóxidos y sulfinatos. Al utilizar diversas fuentes de halogenuro (por ejemplo, TBAI, ZnI_2, NaI, KI, I_2, HI, etc.), encontramos que al emplear NaI y KI se logra una mejor conversión de sulfóxidos a su respectivo tioeter, con porcentajes de conversión del 88 % y 95 %, respectivamente. Se observó que las condiciones óptimas para la carga de yoduro fueron con un 20 %, obteniendo rendimientos desde buenos hasta excelentes (Tabla 1).

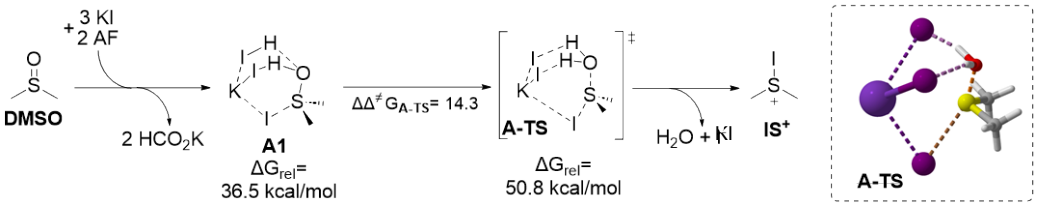
Tabla 1. Rendimientos obtenidos en la reducción de sulfóxidos con ácido fórmico.



Debido a la tolerancia observada en la metodología hacia otros grupos funcionales diferentes a los sulfóxidos (e. g., CN), llevamos a cabo el estudio del mecanismo que involucra la desoxigenación reductiva de sulfóxidos, tomando como modelo el dimetilsulfóxido (DMSO). Todas las simulaciones se realizaron utilizando Gaussian 09 y CYLview como visualizador. Las optimizaciones de energía se llevaron a cabo utilizando un nivel de teoría ωB97xd/def2tzvp, empleando el modelo SMD y ácido fórmico como medio de reacción. Para las simulaciones de optimización, se utilizó la opción "opt=gdiis,verytight", y para los estados de transición (TS) se empleó la línea de optimización "opt=(ts,calcfc,noeigen,gdiis,verytight)". Se aplicó una corrección de temperatura de TEMP=363.15 K para los cálculos de frecuencia. Se prefirió el método GDIIS para mejorar la convergencia de las estructuras optimizadas. Las frecuencias imaginarias fueron inspeccionadas para determinar los puntos estacionarios (sin frecuencias imaginarias) o los estados de transición (solo una frecuencia imaginaria). Todos los estados de transición fueron confirmados mediante cálculos IRC utilizando el mismo nivel de teoría con optimización de geometría

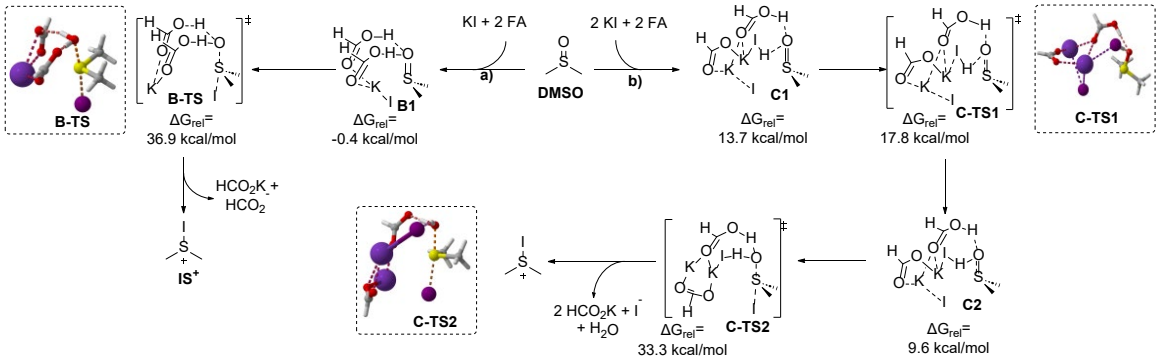
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para el estudio del mecanismo, se evaluaron tres escenarios para la activación del DMSO seguido de la deiodinación reductiva. Los escenarios consistieron en: a) la formación *in situ* de HI a partir de ácido fórmico (AF), b) la participación de varias moléculas de ácido fórmico dentro de un complejo de ácido fórmico/KI, y c) la formación *in situ* de HI y la formación de un arreglo complejo compuesto de HI y AF. El primer escenario, que involucra la formación *in situ* de HI (Esquema 1), incluye una activación doble con dos unidades de HI que, junto con KI en el complejo A1, permiten la activación de S=O y la donación de yoduro de manera concertada A-TS. Sin embargo, este escenario se consideró poco probable debido a las energías relativas obtenidas tanto para el estado de transición como de su estado estacionario precursor, que fueron de 50.8 y 36.5 kcal/mol respectivamente. Lo anterior demuestra configuración desfavorable para el primer escenario, muy probablemente debido al equilibrio termodinámicamente desfavorable entre AF e yoduro (*cf.* pKa HI= -9.5 vs pKa AF=3.77)



Esquema 1. Camino mecanístico inicial que involucra la presencia de 2 HI en la desoxigenación de sulfóxidos.

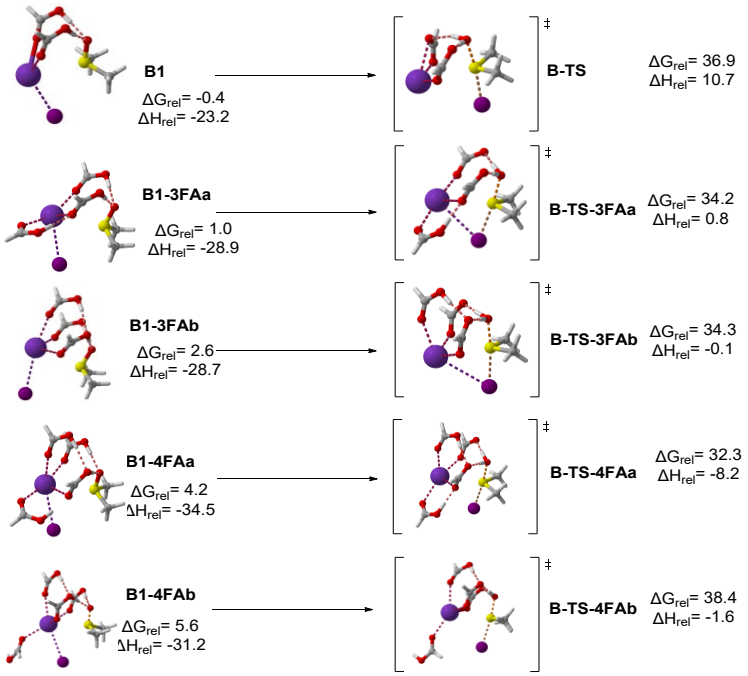
El segundo escenario involucró la participación de dos unidades de AF y una de KI (Esquema 2**(a)**). También en este caso, se observó solamente un estado de transición que involucraba la activación/yodación concertada, apoyada por dos unidades de ácido fórmico ancladas por un ion potasio. La disposición inicial del anclaje del sulfóxido con dos moléculas de ácido fórmico posiciona al yoduro de forma prácticamente apical con relación al oxígeno sulfinílico, con la doble protonación del mismo ocurriendo de manera asincrónica. Desafortunadamente la barrera energética obtenida para el estado de transición **(B-TS)** fue considerablemente alta (36.9 kcal/mol), lo que también resulta en su clasificación como canal de reacción no favorecido. En el tercer escenario, que involucra además la incorporación de una unidad de HI, mostró un perfil energético más favorecido (Esquema 2**(b)**). En este canal de reacción, el paso inicial de protonación es efectuado por la unidad de HI, seguido de una segunda protonación efectuada por FA, y posteriormente un mecanismo concertado que involucra la escisión del enlace S-O y la yodacióndel azufre de manera simultánea. La primera barrera de protonación mostró una energía de $\Delta\Delta^{\neq}_{GC\text{-}TS1}$= 4.1 kcal/mol, seguida por una segunda barrera que involucra la protonación por AF seguido de la deoxigenación/yodación con una energía de activación de $\Delta\Delta^{\neq}_{G\text{-}TS2}$=23.7 kcal/mol. Las energías libres relativas de los estados de transición asociados para **C-TS1** y **C-TS2** son 17.8 y 33.3 kcal/mol respectivamente. Según los datos obtenidos, el tercer escenario parece ser el más factible y es consistente con el medio de ácido fórmico, sin pasar por alto la posibilidad de la formación de manera discreta de HI derivado de los equilibrios de KI/FA. Vale la pena mencionar que los tres escenarios convergen en la formación de un intermediario de yodosulfonio cuasi-estable (IS^+), como se sugiere en trabajos anteriores que involucran la deoxigenación de sulfinilos.



Esquema 2. Caminos mecanísticos alternos que involucran a) dos unidades de AF y b) una unidad de HI y AF cada una.

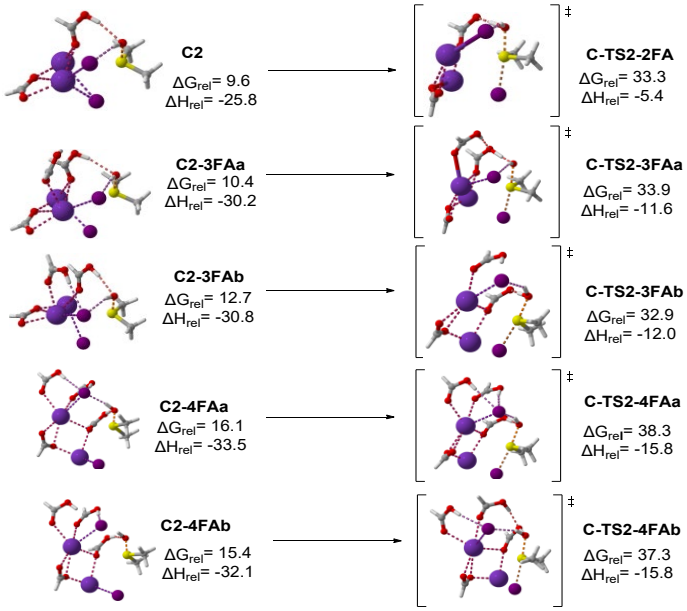
Investigaciones sobre la formación de una red más compleja de ácido fórmico y un posible efecto sinérgico sobre los mismos fueron llevadas a cabo. Para ello, el estado de transición con dos unidades de ácido fórmico **(B-TS, Esquema 3)**, fue gradualmente modificado con la adición de nuevas unidades de ácido fórmico conectadas mediante puentes de hidrógeno, abarcando hasta cuatro unidades **(B-TS-3FAa, B-TS-3FAb, B-TS-4FAa)**. Pudimos apreciar una energía de estabilización del estado de transición en incremento conforme se aumentaban las unidades de ácido

fórmico, en el proceso de activación/deoxigenación/yodación del sulfinilo; la energía libre relativa del estado de transición disminuyó de ΔGrel-TS-2FA=36.9 kcal/mol hasta ΔGrel-TS-4FA=32.3 kcal/mol. Para validar que la energía de estabilización proporcionada por el puente de hidrógeno es independiente de la asociación ácido-base de Lewis de las unidades de ácido fórmico en el catión de potasio, **B-TS-4FAa** fue modificado mediante una rotación diédrica y una posterior optimización para obtener un nuevo estado de transición sin el enlace de hidrógeno adicional **(B-TS-4FAb)**. Se observó que la energía libre relativa del estado de transición aumenta aproximadamente en 6.1 kcal/mol y un aumento entálpico de 6.6 kcal/mol, lo cual evidentemente resulta de la pérdida del factor entálpico estabilizante relacionado con el enlace de hidrógeno dentro de la red de ácido fórmico.



Esquema 3. Estructuras y barreras de energía para la activación concertada por unidades de ácido fórmico, seguida de la desoxiyodación del DMSO (Energías en kcal/mol).

Por último, Se llevó a cabo una investigación similar para explorar el escenario preferencial que involucra tanto la participación del HI como el AF en la activación de los grupos sulfinilo (Esquema 4). Los resultados mostraron una estabilización relativamente modesta ejercida por una unidad adicional de AF, mostrando su asociación preferencial con el yoduro **(C2-TS2-3FA-1 y C2-TS2-3FA-2)**. Sin embargo, al introducir una segunda unidad de AF **(C2-TS2-4FA-2, C2-TS2-4FA-3)**, se observó un efecto desestabilizador en comparación a la ruta anterior, aparentemente de naturaleza estérica. Por lo tanto, basándonos en estos hallazgos, establecemos que el tercer escenario, ya sea con 2 **(C2)** o 3 unidades de ácido fórmico **(C2-3FA)**, sigue siendo el más plausible entre todos los casos considerados. Sin embargo, no podemos descartar el papel de otras redes de enlace de hidrógeno más complejas, como lo demuestran las mejoras en la energética cuando solo las unidades de ácido fórmico participaban en la activación de Brønsted del grupo sulfinilo (Esquema 3).



Esquema 4. Estructuras y barreras energéticas de la activación de HI y AF, seguida de la desoxigenación e iodación de DMSO, mostrando la influencia de unidades adicionales de FA (Energías en kcal/mol).

CONCLUSIONES

A través de exploraciones *in silico*, descubrimos un escenario molecular donde tanto el ácido fórmico como una unidad de HI (formada a través de un equilibrio de Brønsted entre KI y FA) participan de manera sinérgica (Luján-Montelongo, 2023). Además, se encontró que modelos que incorporan una red de ácido fórmico formada a través de puentes de hidrógeno estabilizaban estados de transición cruciales, donde el sulfinilo es activado por ácido de Brønsted y experimentando la desoxigenación mediante el desplazamiento del yoduro. Estos hallazgos respaldan la noción de mejora de la actividad catalítica de Brønsted mediante el desarrollo de redes de puentes de hidrógeno.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue respaldado por el Fondo SEP-Cinvestav 2018-069 y Ciencia de Frontera 2019-51493. Los autores agradecen el tiempo de cómputo otorgado por LANCAD y CONAHCYT en el Clúster Híbrido de Supercomputadoras "Xiuhcoatl" en la Coordinación General de Tecnologías de la Información y Comunicación (CGSTIC) del CINVESTAV. URL: https://clusterhibrido.cinvestav.mx/. ACJ desea agradecer a Conahcyt (708711) y al CINVESTAV por el patrocinio para asistir a este congreso.

REFERENCIAS

1. Drabowicz, J., & Mikołajczyk, M. (1976). ChemInform Abstract: Organosulfur compounds. Xi. A mild and efficient reduction of sulfoxides by means of lithium alanate and titanium(iv) chloride. *Chemischer Informationsdienst*, *7*(45), 527-528. https://doi.org/10.1002/chin.197645176.
2. Gong, L., Cai, Y., Li, X., Zhang, Y., Su, J., & Chen, J. (2014). Room-temperature transfer hydrogenation and fast separation of unsaturated compounds over heterogeneous catalysts in an aqueous solution of formic acid. *Green Chemistry*, *16*(8), 3746-3751. https://doi.org/10.1039/c4gc00981a.

3. Gowda, D. C., Gowda, A. S. P., Baba, A. R., & Gowda, S. (2000). Nickel-Catalyzed formic acid reductions. a selective method for the reduction of nitro compounds. Synthetic Communications, 30(16), 2889-2895. https://doi.org/10.1080/00397910008087439.
4. Krackl, S., Company, A., Enthaler, S., & Driess, M. (2011). Low-Valent Molybdenum-Based Dual Pre-Catalysts for Highly Efficient Catalytic Epoxidation of Alkenes and Deoxygenation of Sulfoxides. *ChemCatChem*, *3*(7), 1186-1192. https://doi.org/10.1002/cctc.201100007.
5. Luján-Montelongo, J. A., García de la Cuesta, L. J., Cruz-Jiménez, A. E., Hernández, P., Vela, A. Introducing I^-/Formic Acid as a Green Reagent for the Reduction of Sulfinates and Sulfoxides. *Enviado.*
6. Rees, N. V., & Compton, R. G. (2011). Sustainable Energy: A review of Formic Acid Electrochemical fuel cells. *Journal of Solid State Electrochemistry*, *15*(10), 2095-2100. https://doi.org/10.1007/s10008-011-1398-4.
7. Salom-Roig, X. J., & Bauder, C. (2020). Recent applications in the use of sulfoxides as chiral auxiliaries for the asymmetric synthesis of natural and biologically active products. *Synthesis*. *52*(7), 964-978. https://doi.org/10.1055/s-0039-1690803.
8. Sharma, S., Bhattacherjee, D., & Das, P. (2018). Supported rhodium nanoparticles catalyzed reduction of nitroarenes, arylcarbonyls and Aryl/Benzyl sulfoxides using Ethanol/Methanol as in situ hydrogen source. *Advanced Synthesis & Catalysis*, *360*(11), 2131-2137. https://doi.org/10.1002/adsc.201701609.
9. Sousa, S. C. A., Bernardo, J. R., Wolff, M., Machura, B., & Fernandes, A. C. (2014). Oxo-Rhenium(V) complexes containing heterocyclic ligands as catalysts for the reduction of sulfoxides. *European Journal of Organic Chemistry*, *2014*(9), 1855-1859. https://doi.org/10.1002/ejoc.201301057.
10. Sousa, S. C. A., Carrasco, C. J., Pinto, M. F., & Royo, B. (2019). A manganese N-Heterocyclic carbene catalyst for reduction of sulfoxides with silanes. *Chemcatchem*, *11*(16), 3839-3843. https://doi.org/10.1002/cctc.201900662.
11. Takahashi, Y., Mitsudome, T., Mizugaki, T., Jitsukawa, K., & Kaneda, K. (2014). Highly efficient deoxygenation of sulfoxides using hydroxyapatite-supported ruthenium nanoparticles. *Chemistry Letters*, *43*(4), 420-422. https://doi.org/10.1246/cl.131077.
12. Wang, D., & Astruc, D. (2015). The golden age of transfer hydrogenation. *Chemical Reviews*, *115*(13), 6621-6686. https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00203.
13. Weissbach, H., Etienne, F., Hoshi, T., Heinemann, S. H., Lowther, W. T., Matthews, B., ... & Brot, N. (2002). Peptide methionine sulfoxide reductase: structure, mechanism of action, and biological function. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, *397*(2), 172-178. https://doi.org/10.1006/abbi.2001.2664.
14. Zhang, J., Blazecka, P. G., Bruendl, M. M., & Huang, Y. (2008). RU-TSDPEN with Formic Acid/Hünig's base for asymmetric transfer hydrogenation, a practical synthesis of optically enriched *N*-Propyl pantolactam. *Journal of Organic Chemistry*, *74*(3), 1411-1414. https://doi.org/10.1021/jo802380j.

CISQM-QORG-CP12

Aproximación sintética para obtener un derivado bromado del CBD

Martha Menes Arzate*[1], Omar F. Carrasco Ortega[1], Fernando León Cedeño.[2]
[1]Facultad de Medicina. Departamento de Farmacología.
Universidad Nacional Autónoma de México.
[2]Facultad de Química. Departamento de Química Orgánica. División de Estudios de Posgrado.
Universidad Nacional Autónoma de México. Circuito Interior, Ciudad Universitaria
Delegación Coyoacán. 04510, Ciudad de México.
mmenesar@gmail.com

RESUMEN

El cannabidiol (CBD) es un producto natural que se obtiene de la planta *Cannabis sativa*, y es el más abundante ya que representa hasta el 40% del extracto de la planta, se ha usado como anticonvulsivo en el tratamiento de epilepsia, enfermedad de Parkinson, para la espasticidad, las náuseas y el dolor, y tiene un gran potencial para el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos. El estudio de la actividad biológica usando análogos de CBD ha conducido al descubrimiento de otros derivados. Todos estos aspectos han generado una demanda urgente de análogos y metabolitos para poder llevar a cabo estudios adicionales.
Por lo anteriormente expuesto, hemos planteado una metodología para obtener el derivado bromado del CBD, con los grupos hidroxilo protegidos para evitar reacciones colaterales, lo que, permitirá realizar reacciones posteriores con la posibilidad de adicionar diversos sustituyentes para transformar la estructura del CBD y de esa forma modificar, o bien, aumentar sus propiedades farmacológicas.
Con la metodología planteada se logró optimizar la obtención del derivado bromado y protegido del CBD, bromando el benceno y posteriormente metilando los grupos hidroxilos.

INTRODUCCIÓN

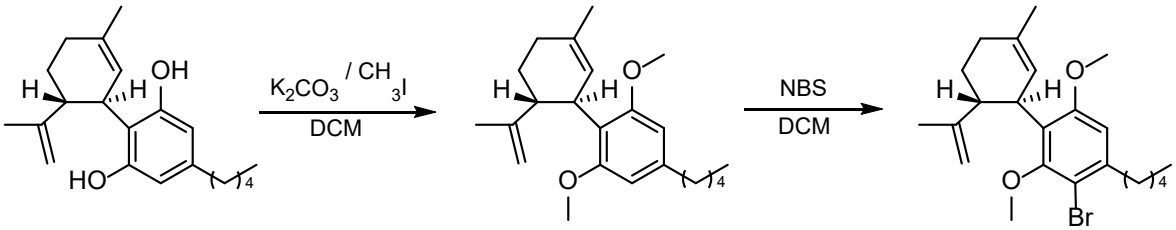
La planta *Cannabis sativa*, es la fuente de varios compuestos conocidos colectivamente como cannabinoides, de los cuales el CBD se encuentra presente hasta en un 40% en el extracto de la planta, siendo el compuesto más abundante. El CBD se comporta como un potente antagonista de los receptores CB1/CB2,[1] además de ser un compuesto no psicoactivo. Estas características permitieron la introducción de este compuesto para su uso clínico alrededor de los años 80s, ya que, mostró ser un anticonvulsivo con nuevos mecanismos de acción además de poseer un perfil favorable en relación con sus efectos secundarios. Desde la antigüedad se ha usado para el tratamiento de la epilepsia, además de presentar un gran potencial para el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos.[2,3] También se ha usado para la espasticidad, las náuseas y el dolor. Estudios recientes han revelado otras propiedades farmacológicas tales como efectos antiinflamatorios.[5] Asimismo, el estudio de la actividad biológica usando análogos de CBD ha conducido al descubrimiento de otros derivados del CBD.[4]
Los aspectos mencionados anteriormente han derivado en una demanda urgente de análogos y metabolitos para estudios adicionales y en respuesta a tal urgencia, hemos planteado una metodología para obtener el derivado bromado del CDB, con los grupos hidroxilo protegidos para evitar reacciones colaterales. El objetivo de esta propuesta es que, a partir del derivado bromado, sea posible adicionar diversos sustituyentes que permitan modificar estructuralmente al CDB para transformar o aumentar sus propiedades farmacológicas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Todos los reactivos empleados para la síntesis fueron adquiridos en Sigma-Aldrich. Los productos sintetizados fueron purificados por cromatografía en columna, empleando sílica gel con tamaño de partícula de 60 Å, y como eluyente hexano o gradientes de elución de mezclas de hexano y diclorometano. Los productos puros se caracterizaron por espectroscopia de infrarrojo (IR), por sus siglas en inglés, en un equipo FTR/FIR Spectrum 400 Perkin-Elmer y Resonancia Magnética Nuclear de hidrógeno y carbono (RMN ^{1}H y ^{13}C) en un espectrómetro Varian VNMRS de 400 MHz, en disolución de $CDCl_3$, los desplazamientos químicos están expresados en partes por millón (ppm) y se empleó como referencia interna el disolvente utilizado. Todas las reacciones y etapas de purificación fueron monitoreadas por cromatografía en capa fina (CCF), empleando cromatoplacas de sílica gel Sigma-Aldrich 60 Å, con indicador fluorescente a 250 nm.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En la secuencia sintética que se planeó inicialmente se utiliza como materia prima el CBD **1**, en principio se propone proteger a los grupos hidroxilos del anillo aromático, mediante una reacción de Sustitución Nucleofílica Bimolecular (SN_2), para lo cual se utilizará yoduro de metilo (CH_3I) que actúa como agente metilante, y carbonato de potasio como base, para formar el (1*R*,2*R*)-2´,6´-dimetoxi-5-metil-4´-pentil-2-(prop-1-en-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,1´-bifenil **2**; posteriormente se funcionalizará el anillo de benceno con bromo, a través de una reacción de Sustitución Electrofílica Aromática (SEAr), para lo cual se propone utilizar la *N*-bromosuccinimida (NBS) como fuente del electrófilo bromo, en presencia de diclorometano,[6,7] para obtener el compuesto (1*R*,2*R*)-3´-bromo-2´,6´-dimetoxi-5-metil-4´-pentil-2-(prop-1-en-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,1´-bifenil **3**. Esquema 1.



1 **2** **3**

Esquema 1. Secuencia sintética propuesta.

De acuerdo con la secuencia sintética propuesta, se llevó a cabo la reacción de metilación de los grupos hidroxilo del anillo aromático del CBD, utilizando como base carbonato de potasio (K_2CO_3), yodo metano como agente metilante y diclorometano como disolvente. La reacción se llevó a cabo bajo calentamiento a reflujo y se modificaron los tiempos de reacción. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Resultados de la reacción de dimetilación del CBD.

Corrida	CBD/K_2CO_3/CH_3I (mmol)	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	1/4/8	29	37.7
2	1/4/16	21	67.0
3	1/4/16	24	70.3
4	2/8/32	24	76.6

En la primera reacción de metilación, se utilizó 1 mmol CBD, con respecto a 4 mmol de K_2CO_3, y 8 mmol con respecto a CH_3I. Después de 29 h de reacción el rendimiento fue relativamente bajo (37.7 %), por lo que se incrementó al doble la cantidad del CH_3I. Con este cambio se observa que el

rendimiento se incrementa, tal como sucede cuando se aumenta el tiempo de reacción. El mejor rendimiento 76.6 % se obtuvo cuando la reacción se escaló al doble, manteniendo la reacción con calentamiento a reflujo durante 24 h.

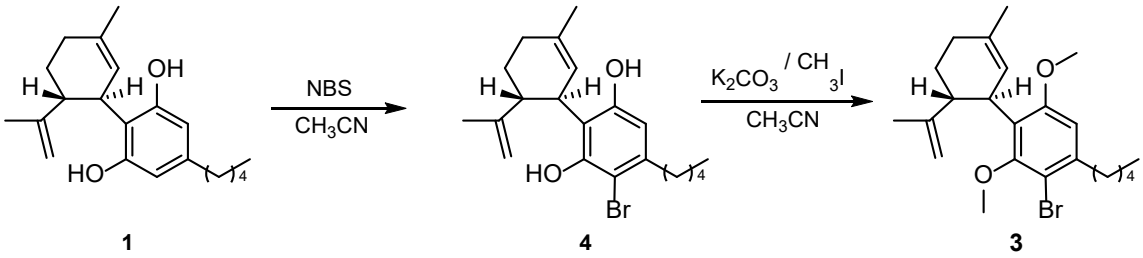
Espectro de RMN ^{1}H del (1*R*,2*R*)-2',6'-dimetoxi-5-metil-4'-pentil-2-(prop-1-en-2-il)-1,2,3,4-terahidro-1,-1'-bifenil **2.** ($CDCl_3$), 400 MHz, d (ppm): 6.34 (s, 2H), 5.20 (ba, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.93 (ba, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.04-2.45 (m, 3H), 2.02 (ba, 2H), 1.84-1.46 (m, 10H), 1.38-1.23 (m, 4H) 0.90 (t, 3H).

Una vez obtenido el CBD dimetilado, se procedió a realizar la reacción de bromación. Para ello, se utilizó como agente bromante la *N*-bromosuccinimida (NBS), en presencia de diclorometano como disolvente. La reacción se llevó a cabo bajo dos temperaturas diferentes: calentamiento a reflujo y temperatura ambiente, también se variaron los tiempos de reacción. En los resultados que se resumen en la Tabla 2 se puede observar que el rendimiento en las reacciones con calentamiento a reflujo aumenta, conforme se incrementa el tiempo de reacción. No obstante, pese a que el tiempo de reacción llego a ser de 48 h, el rendimiento sigue siendo bajo (21%.). Sin embargo, en la reacción llevada a cabo a temperatura ambiente, el rendimiento incrementó ligeramente (31.1 %).

Tabla 2. Resultados de la reacción de bromación del CBD dimetilado.

Corrida	CBD-diOMe/NBS (mmol)	Tiempo (h)	Temperatura (ºC)	Rendimiento (%)
1	0.38/0.38	36	reflujo	13.2
2	0.61/0.67	40	reflujo	15.6
3	0.77/0.84	48	reflujo	21.0
4	0.67/0.74	3	t. a.	31.1

Debido a que no se logró optimizar la reacción de SEAr, de acuerdo con la secuencia sintética inicialmente propuesta, se decidió realizar primero la reacción de bromación de la CBD y posteriormente la dimetilación.[8]



Esquema 2. Ruta sintética modificada.

La reacción de bromación del CBD se llevó a cabo utilizando como agente bromante NBS, como disolvente diclorometano (DCM) o acetonitrilo (CH_3CN). Para optimizar la reacción, se variaron tanto el tiempo de reacción como la temperatura. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 3. En la corrida 1 se observa que después de 48 h de calentamiento a reflujo con DCM, hay descomposición. Sin embargo, al reducir el tiempo de reacción a 24 h se obtiene el producto con un rendimiento bajo (20.6 %), que se incrementa parcialmente cuando la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente y tiempo de reacción de 3.5 h (corrida 3). No obstante, cuando se utiliza acetonitrilo como disolvente, los rendimientos se incrementan, inclusive cuando la reacción se realiza a temperatura ambiente. Además, se incrementa el rendimiento cuando se disminuye el tiempo de reacción, (corridas 4 a 7). Por lo anterior, podemos concluir que las condiciones óptimas de reacción se obtienen cuando esta se lleva a cabo utilizando acetonitrilo como disolvente y con un tiempo de reacción de 3.5 h a temperatura ambiente, obteniéndose un rendimiento del 93.1 %.

Espectro de RMN ^{1}H del (1*R*,2*R*)-3'-bromo-5-metil-4'-pentil-2-(prop-1-en-2-il)-1,2,3,4-terahidro-[1,-1'-bifenil]-2,6-diol **4.** ($CDCl_3$), 400 MHz, □ (ppm): 6.34 (s, 1H), 6.01 (ba, 1H), 5.70 (ba.1H), 5.55 (s,

1H), 4.48 (d, 2H), 3.99 (d, 1H), 2.68-2.32 (m, 3H), 2.12 (ba, 2H), 1.89-1.59 (m, 10H), 1.39-1.32 (m, 4H) 0.90 (t, 3H).

Tabla 3. Resultados de la reacción de bromación del CBD.

Corrida	Disolvente	CBD/NBS (mmol)	Tiempo (h)	Temperatura (ºC)	Rendimiento (%)
1	DCM	0.64/0.70	48	reflujo	descomposición
2	DCM	0.64/0.70	24	reflujo	20.6
3	DCM	1/1.05	3.5	t. a.	44.4
4	CH_3CN	1/1.05	8	t. a.	60.6
5	CH_3CN	1/1.15	8	t. a.	73.2
6	CH_3CN	1/1.05	4.5	t. a.	74.4
7	CH_3CN	3/3.15	3.5	t. a.	93.1

La reacción de metilación del compuesto CBD bromado **4**, se realizó utilizando K_2CO_3 como base, CH_3I como agente metilante, y como disolvente dimetilsulfóxido (DMSO) o acetonitrilo (CH_3CN), La reacción se llevó a cabo con agitación durante 48 h a temperatura ambiente. Los resultados se resumen en la Tabla 4. Se puede observar que se obtiene un mejor rendimiento (76.8 %), cuando se utilizó CH_3CN como disolvente, que con DMSO (42.5 %), (corridas 3 y 1), resultando que el CH_3CN es un mejor disolvente. No se observa gran diferencia en el rendimiento cuando se utilizan 4 y 6 equivalentes de CH_3I, corridas 2 y 3. Finalmente se realizó una reacción, en la que se incrementó la cantidad molar de los reactivos en una relación aproximada de 4.5 a 1, se puede observar que la reacción es reproducible, (corrida 4).

Tabla 4. Resultados de la reacción de dimetilación del CBD bromado.

Corrida	Disolvente	CDB/K_2CO_3/CH_3I (mmol)	CDB/K_2CO_3/CH_3I (equivalentes)	Rendimiento (%)
1	DMSO	0.73/1.61/4.39	1/2.2/6	42.5
2	CH_3CN	0.612/1.34/2.45	1/2.2/4	73.0
3	CH_3CN	0.606/1.33/3.64	1/2.2/6	76.8
4	CH_3CN	2.80/6.15/16.79	1/2.2/6	73.3

Espectro de RMN ^{1}H del (1*R*,2*R*)-3'-bromo-2',6'-dimetoxi-5-metil-4'-pentil-2-(prop-1-en-2-il)-1,2,3,4-terahidro-1,-1'-bifenil **3.** ($CDCl_3$), 400 MHz, δ (ppm): 6.49 (s, 1H), 5.21 (ba, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.86 (ba, 1H), 3.73 (s, 6H), 3.02-2.58 (m, 3H), 2.05 (ba, 2H), 1.84-1.51 (m, 10H), 1.41-1.33 (m, 4H) 0.91 (t, 3H).

Con respecto a las 2 secuencias sintéticas llevadas a cabo para obtener el (1*R*,2*R*)-3´-bromo-2´,6´-dimetoxi-5-metil-4´-pentil-2-(prop-1-en-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,1´-bifenil **3**, la segunda resultó más eficiente, esto se explica en relación con la SEAr, para lograr la bromación que se lleva a cabo en cada caso.

En la primera reacción de SEAr que se realizó, el anillo de benceno del CBD tiene dos grupos metoxilo, los cuales presentan un efecto estérico considerable impidiendo la sustitución del bromo, que es voluminoso; además los grupos metoxilo son activantes moderados esto hace que la reacción de SEAr requiera de condiciones de reacción moderadas. Esto se observa en la Tabla 2 (corrida 4), en donde la reacción se dejó 3 h a temperatura ambiente y el producto se obtuvo con un rendimiento del 31.1 %. Para la segunda secuencia sintética la reacción de SEAr se llevó a cabo en un benceno que tiene dos grupos hidroxilo, los cuales no presentan efecto estérico, permitiendo que el bromo se sustituya con facilidad, además los hidroxilos son grupos activantes, esto permite llevar a cabo la reacción bajo condiciones suaves, como se observa en la Tabla 3 (corrida 7), en la cual, la reacción ocurrió en un tiempo de 3.5 h, a temperatura ambiente. El producto se obtuvo con un rendimiento del 93.1%.

Se encontró que las condiciones de reacción de la bromación y metilación, requieren condiciones suaves de reacción, ya que, en ambos casos, los mejores rendimientos se obtienen cuando las reacciones se llevan a cabo a temperatura ambiente.
Todos y cada uno de los productos obtenidos se caracterizaron por Resonancia Magnética Nuclear de hidrógeno (RMN ^{1}H) y carbono 13 (RMN ^{13}C).

CONCLUSIONES

De acuerdo con la secuencia de reacciones propuesta para la síntesis del (1*R*,2*R*)-3´-bromo-2´,6´-dimetoxi-5-metil-4´-pentil-2-(prop-1-en-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-1,1´-bifenil **3**, como se planteó originalmente, no fue posible optimizarla, debido a que la segunda reacción (SEA) se obtuvo el producto, pero con rendimientos bajos del (31.1 %). Sin embargo, cuando se invirtió el orden de la secuencia de reacciones, realizando primero la bromación del CBD (SEA) y posteriormente la dimetilación del derivado bromado (SN_2), se lograron obtener muy buenos resultados, ya que el producto de la bromación se obtuvo con un rendimiento del 91.3%, esto debido a la influencia de los grupos sustituyentes en el anillo aromático.

REFERENCIAS

1. Pertwee, R. G. (2008). The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: D9 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and D9 -tetrahydrocannabivarin. *British Journal of Pharmacology*, 153, 199-215. doi:10.1038/sj.bjp.0707442.
2. Devinsky, O., Cilio, M. R., Cross, H., Fernandez-Ruiz, J., French, J., Hill, C., Katz, R., Consultant, I., Di Marzo, V., Jutras-Aswad, D., Notcutt, W. G., Martinez-Orgado, J., Robson, P. J., Rohrback, B. G., Thiele, E., Whalley, B., Friedman, D. (2014). Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*, 55(6), 791-802. doi: 10.1111/epi.12631
3. Devinsky, O., Marsh, E., Friedman, D., Thiele, E., Laux, L., Sullivan, J., Miller, I., Flamini, R., Wilfong, A., Filloux, F., Wong, M., Tilton, N., Bruno, P., Bluvstein, J., Hedlund, j., Kamens, R., Maclean, J., Nangia, S., Singhal, N. S., Wilson, C. A., Patel, A., Cilio, M. C. (2016). Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Neurology*, 15, 270-278. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00379-8
4. Munro, S.; Thomas, K. L.; Abu-Shaar, M. (1993). Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. *Nature*, 365(6441), 61-65. doi: 10.1038/365061a0.
5. Sumariwalla, P. F.; Gallily, R.; Tchilibon, S.; Fride, E.; Mechoulam, R.; Feldmann, M. A. (2004). Novel synthetic, nonpsychoactive cannabinoid acid (HU-320) with antiinflammatory properties in murine collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum*, 50(3), 985-998. doi: 10.1002/art.20050.
6. Mori, K., Ichikawa, Y., Kobayashi, M., Shibata, Y., Yamanakab M., Akiyama, T. (2013). Prediction of suitable catalyst by 1H NMR: asymmetric synthesis of multisubstituted biaryls by chiral phosphoric acid catalyzed asymmetric bromination. *Chem. Sci*., 4, 4235-4239. doi: 10.1039/c3sc52142g
7. Singh, S., Samineni, R., Pabbaraja, S., Mehta, G. (2019). Benzannulation of arynes with dimethylacetonedicarboxylates via an insertion-fragmentation-Dieckman-aromatization cascade: Expeditious entry to naphthoresorcinols and binaphthoresorcinols. *Tetrahedron*, 75, 2923-2932. https://doi.org/10.1016/j.tet.2019.04.020
8. Min, C., Lin, Y., Seidel, D. (2017). Catalytic Enantioselective Synthesis of Mariline A and Related Isoindolinones through a Biomimetic Approach. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 56, 15353-15357. doi: 10.1002/anie.201709182; doi: 10.1002/ange.201709182.

CISQM-QORG-CP13

Síntesis y evaluación del efecto antitumoral de los compuestos derivatizados de fluoroquinolonas en un modelo de carcinoma pulmonar de Lewis *in vitro*

Alondra Bocanegra Zapata[1], Hiram Hernández López[1], Alberto Rafael Cervantes Villagrana[1], Rodolfo Daniel Cervantes Villagrana[2]
[1]Maestría en Ciencia y Tecnología Química, Unidad Académica de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Zacatecas, Ejido La Escondida, km 6, CP. 98160, Zacatecas, Zac.
[2]Department of Pharmacology, UCSD Moores Cancer Center, University of California, San Diego, La Jolla, CA. USA.
abocanegrazapata@gmail.com; dr.albertocervantes@uaz.edu.mx

RESUMEN

Según la OMS, el cáncer es una de las principales patologías que afectan a la población mundial, siendo el más común el cáncer de pulmón bronquial primario. A pesar de los tratamientos farmacológicos y biológicos utilizados, no se ha logrado la efectividad esperada. Es por ello importante sintetizar y evaluar nuevos compuestos con potencial terapéutico antitumoral como los derivados de fluoroquinolonas que poseen un amplio espectro citotóxico comparable a los fármacos anticancerígenos. La evaluación *in vitro* de derivados de las fluoroquinolonas (**FQH-1**, **2**, **3** y **4**) demostraron no poseen efecto antiproliferativo. Sin embargo, **FQH-1**, **3** y **4** indujeron efecto citotóxico significativo en células LLC, pero no en MCF-7 ni en COS-1. Potenciando los efectos citotóxicos al combinarlos con etopósido selectivamente por LLC que por MCF-7, sin mostrar citotoxicidad sobre COS-1, por lo que se tiene expectativas positivas respecto a su posible uso como una alternativa terapéutica clínica.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es la principal patología que atañe en la población, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) el tipo de cáncer más común que afecta tanto a hombres como a mujeres es el cáncer de pulmón, siendo éste el principal responsable de muertes a nivel mundial y nacional (1-4). Esto debido principalmente a la exposición de carcinógenos derivados de la combustión del tabaco, así como a contaminantes ambientales que se desprenden de la quema de madera o biomasa, o bien la exposición al asbesto y el radón procedente de los suelos en los hogares o en el ambiente externo, alteraciones genéticas, infecciones bacterianas, infecciones virales, exposición a plaguicidas, entre otros (5). Mayormente los casos de cáncer de pulmón se diagnostican en una fase avanzada de la enfermedad y a pesar de las diversas alternativas de tratamientos como la cirugía, radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia, incluso tratamientos personalizado (6), no se ha otorgado la efectividad esperada. Por lo anterior, es de suma importancia enfocar la investigación en cáncer de pulmón sintetizando y evaluando nuevos compuestos que poseen potencial terapéutico antitumoral. Los Fluoroquinolonas (FQ) se optimizaron y desarrollaron como agentes antimicrobianos, pero la evidencia científica ha demostrado que sus potenciales podrían ser más que acciones antimicrobianas ya que ofrecen muchas características deseables en el tratamiento del cáncer, como la reducción de la toxicidad, la menor incidencia de desarrollar resistencia, disminución de la tendencia al desarrollo del fármaco inducida tumores secundarios, una mayor potencia en comparación con otros inhibidores de la topoisomerasa II, entre otras; algunas FQ's clínicamente relevantes han demostrado ser potentes agentes anticancerígenos tal como el moxifloxacino utilizada para el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide (8).

MATERIALES Y MÉTODOS

Para la síntesis de los compuestos se utilizó el método reportado por Miranda-Sánchez, et al. (9) (Fig. 1), en el cual se parte de la condensación entre la 3,4-difluoroanilina **1** y el etoximetilenmalonato de dietilo (EMME) a 110-120 °C durante 1.5-2 horas de reacción, para obtener el 2-[(3,4-difluorofenilamino)metilen] malonato de dietilo **2** con un rendimiento del 83 %, seguido de la termociclación intramolecular en DFE (difenil éter) entre 250-260 °C durante 6 horas, generando la 6,7-difluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo **3** con un rendimiento de reacción del 85 %. Para la N-alquilación, el compuesto **3** se reaccionó con iodoetano y carbonato de potasio (K_2CO_3) en *N*,*N*-dimetilformamida (DMF) entre 80-90 °C durante 8 horas, para generar el 1-etil-6,7-difluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo **4** con un rendimiento del 85 %. Para favorecer la introducción regioselectiva de los nucleófilos al C-7 de la quinolona, primero se debe de formar el complejo quinolona-boro, para el cual se introduce el compuesto **4** en DFE a 200 °C y dietil eterato de trifluoroborilo ($BF_3{\cdot}OEt_2$) por 35 minutos para generar el 1-etil-6,7-difluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de difluoroborilo **5** con un rendimiento del 93 %. El éster de borilo **5** incrementa el carácter electrofílico en C-7, permitiendo la adición de nucleófilos débiles en DMSO a 80 ºC para la generación del compuesto **6**. La eliminación del boro para la generación del ácido carboxílico en C-3 de la quinolona se llevó a cabo con NaOH (2 N) a 110 °C por 30 minutos para generar los compuestos finales **FQH 1-4**.

Para la evaluación anticancerígena se realizó el cultivo de la línea celular LLC, MCF-7 y COS-1 en medio de cultivo celular DMEM suplementado con New Born Serum al 15 % y con penicilina/estreptomicina al 1%. Se realizó el mismo procedimiento para las tres líneas celulares. Para establecer el efecto citotóxico de los compuestos se determinó el porcentaje de mortalidad celular al contabilizar las células vivas y muertas (teñidas con azul de tripan). Se obtuvieron los porcentajes de células muertas ante el estímulo de etopósido como control positivo (inductor de apoptosis con afinidad a topoisomerasas eucariotas), y ante el estímulo de los compuestos **FQH-1**, **FQH-2**, **FQH-3** y **FQH-4** todos a 5 µg/ml durante 24 horas en la línea celular de cáncer pulmonar de Lewis LLC. La selectividad se evaluó al analizar la citotoxicidad de los **FQH 1-4** en la línea celular cáncer de mama humano MCF-7 a 5 µg/ml, así como la seguridad en células inmortalizadas no cancerosas de riñón de mono COS-1. Por otro lado, en la evaluación del efecto sinérgico, se obtuvieron los porcentajes de mortalidad mediante la combinación del compuesto **FQH-1** 0.5 µg/ml más etopósido 13 µg/ml, **FQH-1** 5µg/ml más etopósido 13 µg/ml y **FQH-1** 50 µg más etopósido 13 µg/ml. Para establecer el efecto antiproliferativo de los compuestos se determinó la absorbancia a 600 nm del colorante cristal violeta en un lector de ELISA después de haber teñido las células tras la exposición con etopósido como control positivo y ante los compuestos **FQH-1**, **FQH-2**, **FQH-3** y **FQH-4**, todos a 5 µg/ml para obtener los porcentajes de proliferación celular en relación a la absorbancia obtenida.

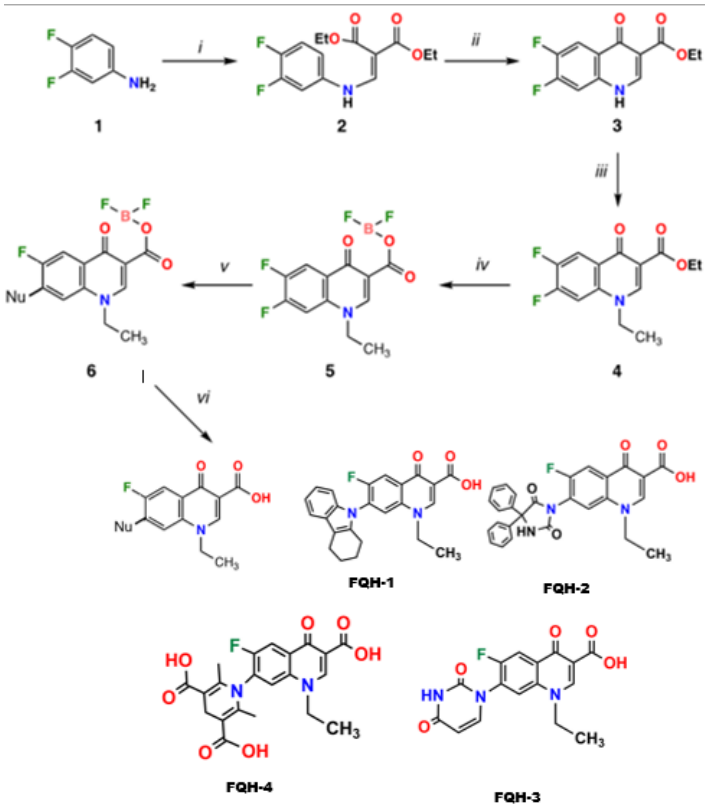


Fig. 1. Ruta de síntesis del compuesto FQH-1. i) EMME, 110-120 ºC, 1.5-2 h; ii) DFE, 250-260 ºC, 6 h; iii) ICH_2CH_3, DMF, 80-90 ºC, 6 h; iv) $BF_3{\cdot}OEt_2$, DFE, 200 ºC, 35 min; v) DMSO, 100 ºC, 72 h; vi) NaOH (2N), 110-120 (9).

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

El cáncer es una enfermedad compleja y difícil de tratar, y sigue representando un importante problema sanitario a nivel mundial, con una elevada tasa de morbilidad y mortalidad. A su vez, encontrar un tratamiento eficaz parecía una necesidad urgente y un gran objetivo para los investigadores de diferentes campos de la ciencia. Los compuestos evaluados inducen efecto citotóxico significativo en células LLC, resaltando el compuesto **FQH-1** con el mayor efecto citotóxico con el 33 % de citotoxicidad, donde la concentración de 0.5 μg/ml induce efecto citotóxico relevante, pero la concentración de 5μg/ml fue la que presentó mayor efecto antitumoral, esta concentración es inferior a la reportada, donde se obtienen resultados de citotoxicidad significativos a concentraciones superiores, tales como las reportadas por Idowu & Schweizer (10) en 2017, de 10 μg/ml a > 50 μg/mL, así como lo reportado por Nishikawa y colaboradores en 2009 (11), quienes obtuvieron efectos antitumorales de fleroxina a concentraciones de 200 a 800 μg/ml; o bien lo reportado por Abdel-Aal y colaboradores en 2019 (12), en donde se indujo apoptosis en la línea cancerígena T-24 a concentración de 80 μg/mL. Lo que indica que el compuesto **FQH-1** aquí evaluado, es más eficiente ante estos reportes ya que requiere de una concentración menor para obtener resultados citotóxicos significativos. Después al evaluarlo en conjunto con etopósido, la terapia combinada presentó potencial sinérgico al alcanzar 95 % de citotoxicidad estos hallazgos son similares a lo obtenido por Nishikawa y colaboradores en 2009 (11), quienes evaluaron el efecto de sinergia antitumoral entre la quinolona fleroxacina y el 5-fluorouracilo (5-FU) en líneas celulares de carcinoma urotelial MBT-2 y T-24, obteniendo resultados favorables potenciándose los efectos antitumorales de los compuestos al actuar en conjunto, que al utilizarlas por separado. Además de

mostrar mayor selectividad por el carcinoma pulmonar de Lewis sobre el cáncer de mama humano ya que la línea celular MCF-7 no fue sensible al tratamiento de los compuestos, probablemente se deba a que la distribución de las fluoroquinolonas en el cuerpo humano ya que estas se centran en las vías respiratorias superiores en comparación con los diferentes órganos. Finalmente, los compuestos no indujeron efecto citotóxico relevante en células no cancerosas de riñón de mono COS-1 demostrando así la seguridad de los mismos, por lo que se tienen expectativas positivas respecto a su posible utilización futura para conformar una alternativa terapéutica clínica.

CONCLUSIONES

Los compuestos **FQH-1**, **FQH-3** y **FQH-4** son fluoroquinolonas con un potente efecto antitumoral. Entre ellos el compuesto **FQH-1** tiene la capacidad de actuar en sinergia con etopósido sobre células de carcinoma pulmonar de Lewis. Los compuestos fluoroquinolónicos presentan mayor selectividad por células de carcinoma pulmonar de lewis sobre células de cáncer de mama humano MCF-7, además de portar seguridad en células no cancerosas de riñón de mono COS-1.

AGRADECIMIENTOS

Al CONAHCYT por el otorgamiento de la beca de maestría No. 834416.

REFERENCIAS

1. Population fact sheets [Internet]. Lyon, Francia: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer Global Cancer Observatory, Cancer Today; 2018. Disponible en: http://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations.
2. Arrieta, O. and E. Lazcano (2019). Cáncer de pulmón. El peso de la enfermedad y avances en el diagnóstico y tratamiento. J Salud Pública de México. 61: 217-218. https://doi.org/10.21149/10660.
3. Arrieta, O., Zatarain-Barrón, Z.L., Aldaco, F., Barrón, F., Báez-Saldaña, R., Campos-Gómez, S., Trejo, R. and De la Garza, J. (2019). Lung Cancer in Mexico. J Thorac Oncol, 14(10):1695-1700. https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.05.018.
4. Brau-Figueroa, H., Palafox-Parrilla, E.A. and Mohar-Betancourt, A. (2020). El Registro Nacional de Cáncer en México, una realidad. Gaceta mexicana de oncología, 19(3), 107-111. https://doi.org/10.24875/j.gamo.20000030.
5. Corrales, L., Rosell, R., Cardona, A.F., Martín, C., Zatarain-Barrón, Z.L. and Arrieta, O. (2020). Lung cancer in never smokers: The role of different risk factors other than tobacco smoking. Crit Rev Oncol Hematol, 148:102895. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.102895.
6. Herrera Alemán F. (2011). Actualidades en el diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón. Rev Med Hondur. 79(1):25-30.
7. Azéma, J., Guidetti, B., Korolyov, A., Kiss, R., Roques, C., Constant, P., Daffé, M. and Malet-Martino, M. (2011). Synthesis of lipophilic dimeric C-7/C-7-linked ciprofloxacin and C-6/C-6-linked levofloxacin derivatives. Versatile in vitro biological evaluations of monomeric and dimeric fluoroquinolone derivatives as potential antitumor, antibacterial or antimycobacterial agents. Eur J Med Chem, 46(12): 6025-6038. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.10.014.
8. Cáncer de pulmón. (2022, julio 26). Cancer Research Institute. https://www.cancerresearch.org/es/cancer-types/lung-cancer.
9. Hernández-López, H., Sánchez-Miranda, G., Araujo-Huitrado, J.G., Granados-López, A.J., López, J.A., Leyva-Ramos, S. and Chacón-García, L. (2019). Synthesis of Hybrid Fluoroquinolone-Boron Complexes and Their Evaluation in Cervical Cancer Cell Lines. Journal of Chemistry 2019: 5608652. https://doi.org/10.1155/2019/5608652.

10. Idowu, T. and Schweizer, F. (2017). Ubiquitous Nature of Fluoroquinolones: The Oscillation between Antibacterial and Anticancer Activities. Antibiotics (Basel) 6(4). https://doi.org/10.3390/antibiotics6040026.
11. Nishikawa, T., Kohjimoto, Y., Nishihata, M., Ebisuno, S. and Hara, I. (2009). Synergistic antitumor effects of fleroxacin with 5-fluorouracil *in vitro* and *in vivo* for bladder cancer cell lines. Urology 74(6): 1370-1376. https://doi.org/10.1016/j.urology.2009.03.006.
12. Abdel-Aal, M. A. A., Abdel-Aziz, S.A., Shaykoon, M.S.A. and Abuo-Rahma, G.E.-D.A. (2019). Towards anticancer fluoroquinolones: A review article. Arch Pharm (Weinheim) 352(7): e1800376. https://doi.org/10.1002/ardp.201800376.

CISQM-QORG-CP14

Estudios orientados al desarrollo de una enzima sintética para promover cicloadiciones [5+2]

Karla Ramirez Gualito[1,*], Ramiro Quijano[2], Gabriel Cuevas.[3]
[1]Centro de Nanociencias y Micro y Nanotecnologías. Instituto Politécnico Nacional. Facultad de Ingeniería, Universidad Anáhuac México. Avenida Universidad Anáhuac 46, Col. Lomas Anáhuac.
[2]Facultad de Química. Universidad Autónoma de Yucatán.
[3]Instituto de Química. Universidad Nacional Autónoma de México.
probeta02gmail.com

RESUMEN

Se presentan los estudios preliminares conducentes al desarrollo de un catalizador que permita la reacción de cicloadición entre etilenos sustituidos y quinonas.

INTRODUCCIÓN

Desde el punto de vista estructural, toda enzima natural requiere de una región en donde se ubican los grupos funcionales de forma adecuada para generar un conjunto de enlaces e interacciones que permiten disminuir la energía del estado de transición de la reacción fundamental que sucede en su seno. Si bien, en las enzimas naturales esta región puede estar sujeta a fenómenos conformacionales, al menos en esta etapa de nuestros desarrollos, requerimos de establecer una cavidad molecular sobre la cual trabajar.
Como reacción objetivo se ha elegido la reacción de cicloadición que experimenta la perezona para producir pipitzoles. En condiciones térmicas la reacción produce una cantidad equimolecular de α y β-pipitzoles, pero se ha descrito que el uso de ciertos ácidos de Lewis permite favorecer la formación de uno de los isómeros.
Desde luego que existen una gran cantidad de moléculas comercialmente disponibles que ofrecen cavidades de diferentes tamaños como calixarenos y crucubiturilos.
Dada la habilidad demostrada de este último grupo de compuestos para catalizar la reacción de Diels-Alder para otros sustratos, se ha iniciado a trabajar con estos.

JUSTIFICACIÓN

Con el interés de desarrollar enzimas sintéticas que efectúen reacciones de cicloadición [5+2] en donde se pueda controlar la selectividad, se ha determinado el tamaño de la cavidad mínima necesaria para albergar la molécula de perezona.

PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

Cálculos Teóricos

A nivel M06-2X/6-311++G(2d,2p) se optimizaron curcubiturilos de diferente tamaño Se optimizaron varios Curcubiturilos, entre ellos el curcubit[6]urilo y el curcubit[7]urilo, (a partir de ahora CB[6] y CB[7]) y los derivados en los que se ha incluido la perezona.
Para determinar teóricamente el complejo más estable formado con la perezona se eligió una aproximación basada en los métodos de cálculo del acoplamiento molecular (docking), usando el código Autodock V 4.2 [2]. Para esta etapa se usaron las geometrías optimizadas de la etapa anterior. Para la búsqueda conformacional se usó el algoritmo genético Lamarckiano y se eligió un tamaño de caja que cubriera el complejo en su totalidad con un espaciad de 0.175 Å. Los Cucurbituriles fueron considerados rígidos mientras que el ligando fue considerado flexible. Se realizaron 100 cálculos para cada complejo con un máximo número de 5000000 evaluaciones energéticas por

cálculo. De los complejos así obtenidos se eligió la conformación de mínima energía para realizar su optimización geométrica sin restricción al nivel 6-31(d)/B3LYP-D3 usando el Gaussian 16 [3]. B3LYP con la inclusión de la corrección de dispersión empírica de Grimme D3 [4], ha demostrado un adecuado compromiso entre tiempo de cálculo y exactitud para sistemas grandes en donde las interacciones no covalentes sean importantes. Los mínimos fueron caracterizados con un cálculo de los modos normales de vibración.

Para estudiar las interacciones no covalentes en los complejos se escogió usar el análisis basado en el modelo del gradiente independiente (IGM) de la densidad electrónica el cual permite aislar las interacciones no covalentes existentes en los complejos o moléculas. En esta aproximación se define el descriptor δg como:

$$\delta g = |\nabla \rho^{IGM}| - |\nabla \rho|$$

Donde $|\nabla \rho|$ es el modulo de la densidad electrónica del sistema bajo estudio y $|\nabla \rho^{IGM}|$ representa la misma cantidad en un sistema equivalente no-interactuante. De esta forma los enlaces e interacciones son revelados al graficar isosuperficies convenientes de δg.

Determinaciones de Resonancia magnética nuclear

En un equipo de resonancia magnética nuclear de 750 MHz se estudió el proceso de inclusión de la perezona en las cavidades formadas por CB[6] y CB[7] empleando pulsos de uso común.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Se efectuaron cálculos preliminares introduciendo la perezona en CB[6] y CB[7], empleando protocolos basados en las técnicas de acoplamiento molecular descritas en la sección de metodología. En el caso de los complejos formados con CB[7], se obtuvieron 7 conformaciones. Cada una de las 7 conformaciones fue sometida a una optimización geométrica sin restricciones usando el modelo B3LYP-D3/6-31g(d). Las energías relativas correspondientes se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Energías relativas de los complejos de la perezona en CB[7].

Conformación	Δ (E+ZPE) (Kcal/mol)
C1	3.42
C2	5.22
C3	0.47
C4	1.80
C5	0.00
C6	5.11
C7	5.22

En la Fig. 1 se muestran la geometría de los complejos de inclusión de mayor y menor energía, en donde puede observarse que la perezona se ajusta al espacio de la cavidad del CB[7] y adquiere la conformación plegada en su interior. La quinona se orienta de forma tal que tanto la cadena lateral como el metilo que se ubica en la posición 4 relativa a esta cadena se ubican por arriba y abajo del anillo del CB[7]. En la conformación de mínima energía (C_5) puede observarse la formación de un puente de hidrógeno entre la el H del hidróxilo de la perezona y uno de los O del cucurbituril CB[7]. En la Fig. 2, mostramos los resultados del cálculo de las isosuperficies de δg asociadas a las interacciones no covalentes (INC) usando modelo del Gradiente Independiente (IGM) para el complejo de mínima energía C5. Se pueden observar 3 tipos de interacciones atractivas: el puente de Hidrógeno Formado por el H del hidroxilo de la perezona y dos interacciones más formadas entre

los anillos constituyentes de la cucurbituril CB[7] y los O restantes en la perezona. Estás tres interacciones mantienen fija a la molécula en el interior del CB[7].

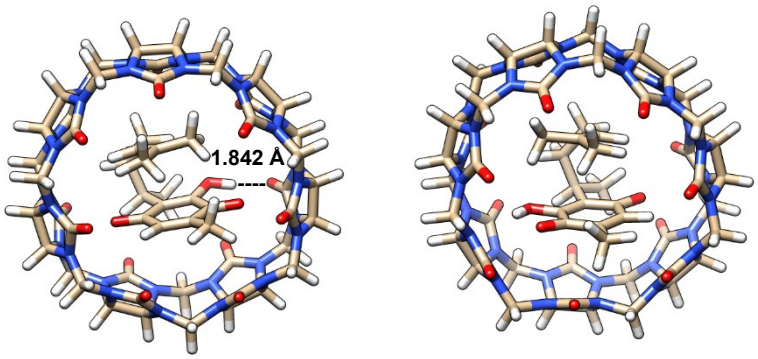


Fig. 1. La inclusión de perezona en CB[7] en dos conformaciones seleccionadas.

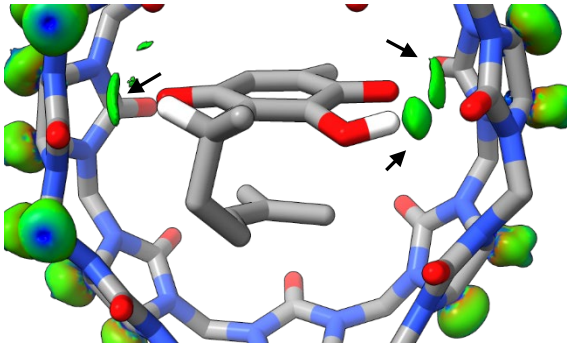


Fig. 2. Isosuperficies asociada a las INC en el complejo de la inclusión de perezona en CB[7] en la conformación de mínima energía C5. El valor de la isosuperficie usado fue de 0.02.

En el caso de los complejos formados con CB[6] las conformaciones encontradas de la perezona muestran que esta es incapaz de plegarse dentro de la estructura. La conformación que adoptó en todos los resultados de las simulaciones docking fue una conformación extendida (Fig. 2). Esto se debe presumiblemente a la falta de espacio necesario para el plegamiento de la perezona en la molécula CB[6].
Con este resultado se estudió la formación de los complejos de inclusión por RMN en mezclas de D_2O-metanol-d_4. Los resultados obtenidos permitieron caracterizar los intermediarios esperados.

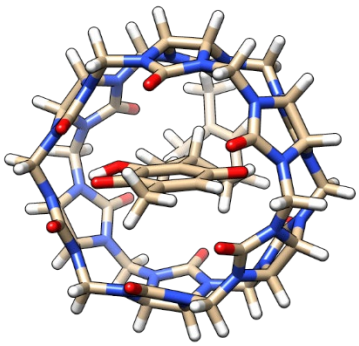


Fig. 3. Resultados de la inclusión de perezona en CB[6].

CONCLUSIONES

Los resultados muestran que La perezona se incluye en el curbutirturilo CB[7] en una conformación plegada en su interior, mientras que en el curbutirturilo C[6] la conformación adoptada fue extendida. Se observan diferentes confórmeros que pueden llevar a los dos pipitzoles isoméricos.

REFERENCIAS

1. Palma, A.; Artelsmair, M.; Wu, G.; Lu, X.; Barrow, S.J.; Uddin,N.; Rosta, E.; Masson, E.; Scherman, O.A: Curcubit[7]uril as a Supramolecular Artificial Enzyme for Diels-Alder Reactions. Angew. Chem Int. Ed. 2017, 56, 15688-15692. 10.1002/anie.201706487.
2. Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S. and Olson, A. J. (2009) Autodock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexiblity. J. Computational Chemistry 2009, 16: 2785-91. 10.1002/jcc.21256.
3. Gaussian 16, Revision C.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
4. Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H. A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu J. Chem. Phys. 2010, 132, 154104 DOI: 10.1063/1.3382344

CISQM-QORG-PO01

Síntesis y Estudio de Reactividad de Heterochalconas por Diversas Metodologías Verdes

Edgar Eduardo Aguilar Campos, Fabiola N. de la Cruz Durán*, Catalina M. Pérez Berumen
Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Coahuila. Ing. J. Cárdenas Valdez S/N Colonia República, Saltillo, Coahuila, México.
aguilare@uadec.edu.mx; fcruz@uadec.edu.mx

RESUMEN

Catorce nuevas heterochalconas (3a-n) fueron sintetizadas de forma sistemática utilizando métodos alternativos de síntesis tales como mecanosíntesis, ultrasonido y microondas, esto con el fin de incorporar metodologías más limpias e integrar algunos principios de la química verde en la síntesis de compuestos orgánicos. El objetivo se basa en sintetizar heterochalconas que contengan el núcleo imidazo[1,2-a]piridina fusionado con acetofenonas metoxiladas para lograr estudiar el efecto de los sustituyentes en ambos sistemas aromáticos. Los principales resultados se sustentan a través de la información obtenida en los diversos métodos de síntesis donde se comparan tiempos de reacción y porcentajes de rendimiento, así como también de la caracterización espectral-estructural de los derivados por diferentes espectroscopías como UV-Vis, FT-IR y RMN.

INTRODUCCIÓN

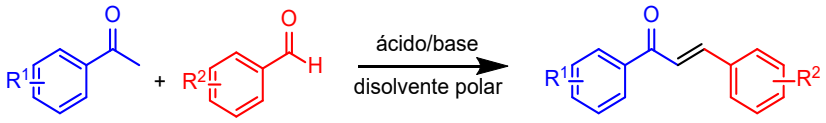
En los últimos años la reactividad del sistema α,β-insaturado ha tomado auge entre los químicos sintéticos ya que permite el acceso a nuevos compuestos heterocíclicos, entre los que destacan las estructuras de las heterochalconas y sus productos de ciclación que poseen diversas propiedades antifúngicas, antitumorales, antibacteriana (Okolo, 2021), anticancerígena (Ouyang, 2021), antidepresiva y antiinflamatoria (Ibrahim, 2021).
En la actualidad, la química de las chalconas con actividad biológica es un gran tema de interés ya que se busca la mejora continua del método de obtención, una de las soluciones que se ofrecen para cumplir tal objetivo es llevar a cabo la síntesis utilizando métodos que demuestren mayor eficiencia y rapidez empleando la química verde. El objetivo de la química verde se basa en el desarrollo de metodologías químicas modificando las condiciones de reacción que potencialmente puedan proporcionar beneficios para la síntesis química en términos de eficacia de los recursos, eficiencia de energía, productos selectivos, simplicidad operacional, seguridad sanitaria y medioambiental (Anastas, 1998).

ANTECEDENTES

Métodos de síntesis de chalconas

La condensación de Claisen-Schmidt es el método utilizado para la síntesis de chalconas a partir de la reacción entre aldehídos y cetonas aromáticos. Se ha encontrado en la literatura estudios que tratan de hacer más eficiente el método y buscan mejoras tanto en el incremento del porcentaje de rendimiento, así como tiempos de reacción más cortos, incorporando metodologías más limpias y mayor diversidad estructural.
Leonte y col. en 2021 tomaron en cuenta que ensamblar dos unidades de farmacóforo en un núcleo molecular es un enfoque bien establecido para la síntesis de fármacos más efectivos, y su grupo de investigación ha sintetizado chalconas que contienen fracciones de tiazol, indol o piridina a partir de aldehídos heterocíclicos y metilcetonas, aplicando una reacción versátil vía la condensación de Claisen-Schmidt (Leonte D, 2021)

Generalmente, este tipo de condensaciones se lleva a cabo en presencia de catalizadores ácidos (CH_3COOH) o alcalinos (NaOH, KOH e NaH), en disolventes polares como MeOH y EtOH en un intervalo de temperatura de 50 °C-100 °C durante varias horas (Esquema 1).



Esquema 1. Esquema general de reacción de la condensación de Claisen-Schmidt.

Entre las metodologías verdes que se utilizan para la síntesis orgánica, se encuentra:

Mecanosíntesis

este método, es ambientalmente seguro, libre de disolventes y con tiempos cortos de reacción comparado con los métodos tradicionales.
El uso de energía mecánica mediante la agitación, fricción, maceración, corte o compresión para llevar a cabo transformaciones químicas (Stapert D, 1999) actualmente indica ser un método prometedor debido a que se ha convertido en uno de los procesos sintéticos que se encuentran en tendencia para llevar a cabo la síntesis de compuestos en un menor tiempo, libre de disolventes y más amigable con el ambiente (Eguaogie, 2018).
Antony y col., en el año de 2021 sintetizaron chalconas empleando nitronas, ya que las nitronas son consideradas como sustitutos de aldehídos en la preparación de chalconas mediante activación mecanoquímica en donde no se emplean disolventes obteniendo rendimientos de entre el 20% hasta el 84 % (Antony J, 2021).

Microondas

este método de síntesis orgánica presenta ciertas ventajas sobre otros métodos convencionales ya que reduce el tiempo de reacción significativamente, pero también reduce la formación de subproductos y brinda mejores resultados con porcentajes de rendimiento altos (Gupta P, 2019).
En 2021, Nguyen y col., sintetizaron derivados de chalconas empleando irradiación de microondas, estos se dedicaron a buscar las mejores condiciones de reacción y como resultado encontraron que utilizar ácido acético como catalizador y acetonitrilo como disolvente les brindaba resultados de hasta el 83 % de rendimiento en 60 minutos (Nguyen H-T, 2021).

Ultrasonido

Resulta ser otra técnica beneficiosa, el principio involucrado en esta técnica se basa en la activación de sitios catalíticos por ondas ultrasónicas que se podrían relacionar con un aumento en el estado vibratorio de la red en la que se llevan a cabo las reacciones químicas (Tran N, 2015).
Homerin y col., en 2020 sintetizaron chalconas como posibles inhibidores de la farnesiltransferasa empleando hidróxido de litio como base y catalizador en una mezcla de H2O/EtOH, obteniendo resultados desde el 22 al 99 % de rendimiento (Homerin G, 2020).

Núcleo imidazo[1,2-a]piridina

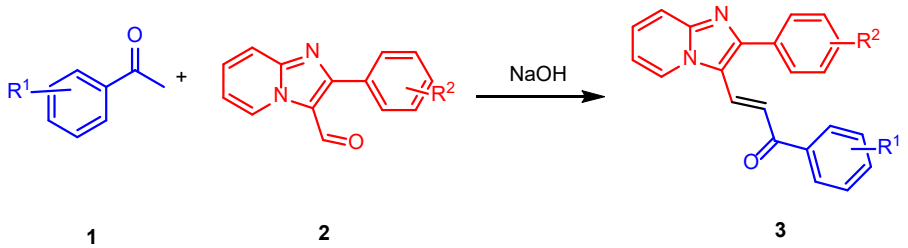
La química de las imidazopiridinas ha sido objeto de estudio desde ya hace algunas décadas, la imidazopiridina es un compuesto que contiene nitrógeno y es biológicamente activo, este heteroátomo se incluye en un heterociclo. Entre las diversas estructuras del núcleo imidazopiridina, el núcleo imidazo[1,2-a]piridina es significativo en algunos productos farmacéuticos debido a que poseen una amplia gama de propiedades biológicas que incluyen actividades desde antiinflamatorias, antifúngicas, antivirales, analgésicas, hipnoselectivas, antipiréticas, antiapoptóticas y ansioselectivas (Tahsrifi Z, 2020).

Heterochalconas

El reemplazo de uno o ambos anillos de benceno por varios sistemas heteroaromáticos y el estudio de su influencia recíproca para el efecto farmacológico es una preocupación actual para el diseño de nuevas heterochalconas biológicamente activas (Djemoui A, 2020). La importancia de los compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno para aplicaciones ópticas, biomédicas (Paul A, 2021) y ciencia de los materiales (Sharma N, 2021) ha llevado a un aumento en el número de métodos sintéticos disponibles para la preparación de este tipo de compuestos heterocíclicos (Kabir E, 2022).

MATERIALES Y MÉTODOS

Para la síntesis de heterochalconas se probaron cuatro metodologías diferentes (agitación magnética (AM), mecanosíntesis (MS), microondas (MW) y ultrasonido (US)): en todos los casos se utilizó el mismo procedimiento solo se varió la fuente energética empleada.
Se añadió la respectiva acetofenona, IMDPF (imidazo[1,2-a]piridina formilada), el NaOH en EtOH como disolvente. Se monitoreó la reacción por CCF empleando un sistema Hex:AcOEt. Una vez finalizada la reacción el sólido obtenido se recristalizó en MeOH:H_2O y la suspensión resultante se filtró, la solución alcalina resultante se neutralizó con unas gotas de AcOH.



1 2 3

Esquema 2. Reacción general para la síntesis de heterochalconas por diversas metodologías.

RESULTADOS Y DISCUSIONES

En la Tabla 1 se muestran los resultados del tiempo de reacción y los porcentajes de rendimiento de forma comparativa entre los métodos probados. Se puede apreciar que la entrada 2 es la que brinda menor tiempo de reacción, pero la entrada 3 posee el mayor porcentaje de rendimiento y el menor tiempo de reacción, sin embargo, la entrada 4 fue buen candidato ya que fue el método alternativo que presentó buenos resultados en ambos parámetros evaluados.

Tabla 1. Estudio de optimización para la síntesis de heterochalconas.

Entrada	Fuente energética	Base	Disolvente	Temperatura (°C)	T (min)	%R*
1	AM	NaOH	EtOH	t.a.	480	64
2	MW	NaOH	EtOH	70	20	81
3	MS	NaOH	S/D	t.a.	30	94
4	US	NaOH	EtOH	t.a.	45	83
5	MS	KOH	S/D	t.a.	30	45

*Rendimiento base pura, AM = Agitación Magnética, MW = Microondas, MS = Mecanosíntesis, US = Ultrasonido.

Una vez obtenidas las condiciones óptimas para la producción de heterochalconas, se eligió el método de US como el mejor método alternativo y fue comparado con el método de agitación magnética, ya que en los reportado por diversos autores se usa esta metodología para lograr la condensación, luego se procedió a estudiar el efecto de los sustituyentes en diferentes posiciones

de ambos anillos aromáticos, los tiempos y rendimientos de reacción de ambos métodos probados se enlistan en la siguiente Tabla 2. Los sustituyentes metoxilos son grupos donantes lo que trajo consigo el descenso del rendimiento de reacción y esto se puede explicar por dos motivos, al tener un grupo fuertemente donador que deslocaliza a posiciones *orto* y *para*, baja la reactividad de la acetofenona y por otro lado en las acetofenonas disustituidas o trisustituidas esto provoca que la acetofenona sea menos reactiva además de que podría existir un efecto que conduzca al impedimento estereoelectrónico (Witte J M, 2022).

Existen casos muy representativos en esta comparativa como lo son las entradas 3 y 4, en donde en el método de AM el rendimiento se encuentra muy por debajo si es comparado con el obtenido cuando la reacción se lleva a cabo en US, algo similar sucede en las entradas 9 y 10. Por otra parte las entradas 5, 6, 8, 11 y 13 se mantienen con porcentajes de rendimiento muy parecidos en ambos métodos, pero si describimos reacciones en donde el porcentaje de rendimiento (sin contar el tiempo) es mayor en el método de AM frente al de US encontramos la entrada 2, 7, 12 y 14, siendo está ultima entrada la más representativa, ya que se mejoró a casi el doble el rendimiento del que se obtuvo en US.

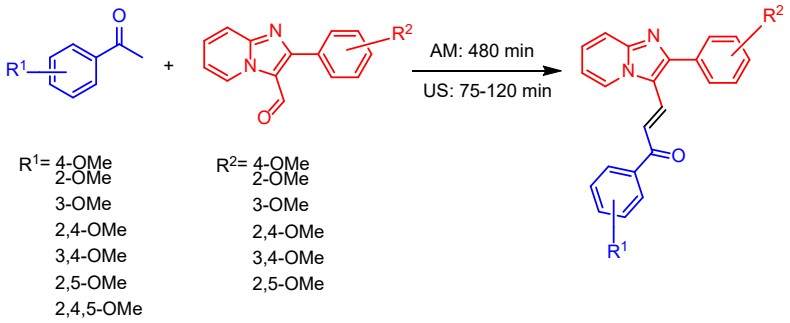


Tabla 2. Tabla comparativa de tiempo y %R entre el método de US vs el método de AM.

Entrada	Producto 3	R^1	R^2	T (min) US	%R US	T (min) AM	%R AM
1	a	H	H	45	83	480	64
2	b	4-OMe	H	120	52	480	64
3	c	2-OMe	H	75	52	480	35
4	d	3-OMe	H	120	74	480	21
5	e	2,4-OMe	H	120	57	480	56
6	f	3,4-OMe	H	100	62	480	53
7	g	2,5-OMe	H	90	41	480	67
8	h	2,4,5-OMe	H	180	45	480	55
9	i	H	4-OMe	135	67	480	46
10	j	H	2-OMe	130	46	480	12
11	k	H	3-OMe	170	14	480	10
12	l	H	2,4-OMe	200	4	480	23
13	m	H	3,4-OMe	200	46	480	56
14	n	H	2,5-OMe	190	34	480	67

US = Ultrasonido, AM = Agitación Magnética

CONCLUSIONES

- Se realizó un estudio donde se probaron diversas metodologías verdes para la obtención de heterochalconas, en este se buscaron las mejores condiciones de reacción para la posterior síntesis de derivados, se demostró que la mecanosíntesis es el método que mostró mayor

efectividad. Sin embargo, la serie de derivados fue sintetizada por el método de ultrasonido para acortar tiempos de reacción debido a la sustitución en los ambos anillos aromáticos.

- Se obtuvo una nueva serie de derivados de heterochalcona (**3a-n**) que contienen el núcleo imidazo[1,2-*a*]piridina y fueron caracterizados por diversas técnicas espectroscópicas (UV-Vis, RMN e IR).

REFERENCIAS

1. Anastas, P. T. (1998). Green Chemistry Theory and Practice. Oxford: Oxford University Press.
2. Antony J, R. J. (2021). Aldonitrones as aldehyde surrogates in solvent free synthesis of chalcones under mechanochemical activation. Results in Chemistry, 100224.
3. Djemoui A, N. A. (2020). A step-by-step synthesis of triazole-benzimidazole-chalcone hybrids: Anticancer activity in human cells. J. Mol. Struct., 1-5.
4. Eguaogie. (2018). Mechanochemistry of nucleosides, nucleotides and related materials. Beilstein journal of organic chemistry, 955-970.
5. Gupta P, M. A. (2019). Sustainable approaches for steroid synthesis. Environmental Chemistry Letters, 879-895.
6. Homerin G, N. A. (2020). Ultrasounds-mediated 10-seconds synthesis of chalcones as potential farnesyltransferase inhibitors. Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, 127149.
7. Ibrahim, T. S. (2021). Novel chalcone/aryl carboximidamide hybrids as potent anti-inflammatory via inhibition of prostaglandin E2 and inducible NO synthase activities: design, synthesis, molecular docking studies and ADMET prediction. Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry, 1067-1078.
8. Kabir E, U. M. (2022). A review on Biological and medicinal impact of heterocyclic compounds. Results in Chemistry, 100606.
9. Leonte D, C. F.-M. (2021). Synthesis, chemical behaviour and biological propierties of heterocyclic chalcones. Review from our research. Farmcia.
10. Nguyen H-T, D. T.-N.-T. (2021). A new approach for the synthesis of novel napththoquinone Chalcone hybrid compounds. Tetrahedron Letters, 153337.
11. Okolo, E. N. (2021). New chalcone derivatives as potential antimicrobial and antioxidant agent. Scientific Reports, 21871.
12. Ouyang, Y. L. (2021). Chalcone derivatives: role in anticancer therapy. Biomolecules, 894.
13. Paul A, K. M. (2021). Facile synthesis of nitrogen doped carbon dots from waste biomass: Potential optical and biomedical applications. Cleaner Engineering and Technology, 100103.
14. Samarov A A, R. A. (2022). Interactions between substituents in the benzene ring. Experimental and theoretical study of methoxy substituted acetophenones. The Journal of Chemical Thermodynamics, 106847.
15. Sharma N, S. S. (2021). Graphene oxide and functionalized graphene oxide: Robus, 2D material as heterogeneous green catalyst for heterocyclic synthesis. Materials Today: Proceedings, 3309-3317.
16. Stapert D, J. L. (1999). Flint and pyrite: making fire in the Stone Age. Antiquity.
17. Tahsrifi Z, M.-K. M. (2020). C3-Functionalization of imidazo[1,2-a]pyridines. Eur. J. Org. Chem., 269-284.
18. Tran N, D. P. (2015). Sonochemical techniques to degrade pharmaceutical organic pollutants. Environmental Chemistry Letters, 251-268.
19. Witte J M, S. J. (2022). Diasteroselective and enantioselective synthesis of methoxyphenoxy lactones: Dependence on the stereoelectronic properties of the hidroxymethoxyphenoxycarboxylic acid precursos. The Journal of Organic Chemistry, 9619-9634.

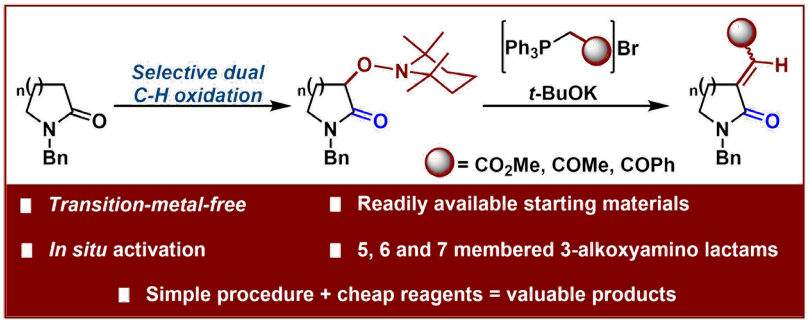
CISQM-QORG-PO02

Transition-Metal-Free-β-Alkenylation of Saturated *N*- Heterocycles Through a C(sp^3)−O Bond Wittig-Like Olefination

Ángel Alejandro Nolasco-Hernández, Leticia Quintero Cortés, Silvano Cruz Gregorio, Fernando Sartillo-Piscil*
Centro de Investigación de la Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP), 14 Sur Esq. San Claudio, Col. San Manuel, 72570, Puebla, México.
angel.nolasco@alumno.buap.mx; fernando.sartillo@correo.buap.mx

ABSTRACT

The *C–C* double bond occupies a prominent position in organic synthesis area. The most powerful *C-C* double bond forming strategies include well-known reactions such as the Wittig, Peterson, Julia and Tebbe olefinations. Moreover, all these reactions are limited to carbonyls of ketone or aldehyde. Here we present an alternative based on a *C(sp^3)-O* olefination of 5, 6 and 7 membered 3-alkoxyamino lactams. This olefination reaction is mediated by *tert*-butoxide, which performs the conversion of *C-O-N* bond into *C=O* bond and also the formation of the P-ylide. Accordingly, the chemical process permits Wittig reaction of 3-alkoxyamino lactams to α,β-unsaturated ketones and esters. Additionally, this transition-metal-free reaction provides a novel way to functionalize saturated *N*-heterocycles.



REFERENCES

1. Abrams, D. J.; Provencher, P. A.; Sorensen, E. J. (2018). Recent applications of C-H functionalization in complex natural product synthesis. *Chemical Society Reviews*, *47* (23), 8925-8967. https://doi.org/10.1039/C8CS00716K.
2. Topczewski, J. J.; Cabrera, P. J.; Saper, N. I.; Sanford, M. S. (2016). Palladium-catalysed transannular C-H functionalization of alicyclic amines. *Nature*, *531*, 220-224. https://doi.org/10.1038/nature16957.
3. Chamorro, D.; Nolasco, A. A.; Fuentes, L.; Quintero, L.; Sartillo, F. (2020). Transition Metal Free Multiple Functionalization of Piperidines to 4-Substituted and 3,4-Disubstituted 2-Piperidinones. *Chemistry-A European Journal.* *26* (21), 4671-4676. https://doi.org/10.1002/chem.201905262.
4. Romero, J.; Sandoval, J.; Cruz, S.; Hernández, J.; Quintero, L.; Sartillo, F. (2023). On the Reaction Mechanism of the Selective C(sp^3)-H Functionalization of *N*-Benzylpiperidines Mediated by TEMPO Oxoammonium Cation. *Synthesis. 55*, A-H. https://doi.org/10.1055/a-2053-9558.
5. Osorio, U.; Chamorro, D.; Quintero, L.; Höpfl, H.; Sartillo, F. (2016). Transition Metal Free Selective Double sp^3 C-H oxidation of Cyclic Amines to 3-Alkoxyamine Lactams. *Journal of Organic Chemistry*. *81* (18), 8625-8632. https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b01566.
6. Romero, J.; Fuentes, L.; Sartillo, F. Transition Metal FreeFuncyionalization of Saturated and Unsaturated Amines to Bioactive Alkaloids Mediated by Sodium Chlorite. *Synlett. 32* (14), 1385-1396. DOI: 10.1055/a-1308-0247.

CISQM-QORG-PO03

Análisis de las Diferentes Rutas de Síntesis para la Obtención de aza-BODIPYs Asimétricos

Mónica Farfán-Paredes, Rosa Santillan*
Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional. Av. Instituto Politécnico Nacional 2508, Col. San Pedro Zacatenco, C.P. 07360, Alcaldía Gustavo A. Madero, Ciudad de México.
monica.farfan@cinvestav.mx; rsantill@cinvestav.mx

RESUMEN

Los aza-BODIPYs asimétricos son moléculas con un gran interés en el área de biomateriales debido a su intensa absorción en la zona del infrarrojo cercano y su buena fotoestabilidad. En este trabajo se presenta la síntesis del aza-BODIPY **1** con una unidad de tiofeno y se discuten las ventajas y desventajas de las rutas de síntesis comúnmente empleadas para la obtención de estos derivados. El objetivo principal fue la obtención del aza-dipirrometeno precursor a través de tres rutas de síntesis diferentes: la primera ruta a partir de las 1,3-diaril-4-nitrobutan-1-onas diferentes, la segunda a partir de una nitrobutanona y un pirrol 2,4-diarilsustituido, que fue planteada por O'Shea en 2012 pero que no había sido probada, y la tercera ruta parte de los 2,4-diarilpirroles, teniendo en cuenta que en esta última puede llevarse a cabo la reacción de formación del nitrosil-pirrol *in situ*, o bien aislar este compuesto para después llevar a cabo la reacción con el segundo pirrol y formar el aza-dipirrometeno asimétrico. Se probaron diferentes condiciones de reacción para cada ruta de síntesis para así lograr la obtención del aza-dipirrometeno en mejores rendimientos. El análisis de las diferencias entre estas tres rutas sintéticas resulta de utilidad para seleccionar la metodología más adecuada según el aza-dipirrometeno que se desee sintetizar.

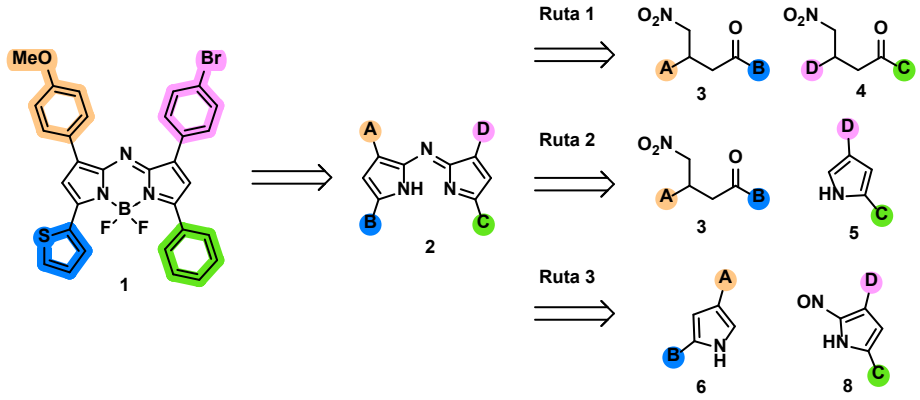
INTRODUCCIÓN

Los derivados de aza-borodipirrometenos conocidos como aza-BODIPYs, son moléculas de gran interés debido a sus interesantes propiedades fotofísicas como absorción y emisión en la zona del infrarrojo cercano, altos coeficientes de extinción molar y buena fotoestabilidad, por lo que han sido estudiados en aplicaciones biológicas como bio-imagen y terapia fotodinámica o fototérmica (Shi *et al.*, 2020).

Los aza-BODIPYs se obtienen de la coordinación de la unidad de BF_2 con el aza-dipirrometeno precursor, el cual es sintetizado a partir de derivados de 1,3-diaril-4-nitrobutan-1-ona en presencia de acetato de amonio obteniendo el producto simétrico (Killoran *et al.*, 2002). Otra de las rutas de síntesis consiste en preparar el 2,4-diarilpirrol y hacerlo reaccionar con otro 2,4-diarilpirrol diferente para formar el aza-dipirrometeno asimétrico (Zhao & Carreira, 2006). También existe una metodología reportada utilizando ftalonitrilo y bromuro de magnesio, con lo que se obtiene el producto simétrico (Donyagina *et al.*, 2008), pero esta síntesis es la que resulta en menores rendimientos que las anteriores, además de la baja disponibilidad de derivados de ftalonitrilo. En 2012 O'Shea y colaboradores estudiaron el mecanismo de formación del aza-dipirrometeno marcando isotópicamente el átomo de ^{15}N (Grossi *et al.*, 2012). Derivado de este trabajo, se planteó que sería posible la síntesis del aza-dipirrometeno a partir de un 2,4-diarilpirrol junto con la 1,3-diaril-4-nitrobutan-1-ona en presencia de acetato de amonio. En nuestro interés por mejorar los rendimientos de la obtención de derivados de aza-BODIPY asimétricos, decidimos probar esta y otras dos rutas de síntesis y comparar las ventajas y desventajas de cada ruta sintética. Esta información resultó ser de gran ayuda para seleccionar la metodología más adecuada según el aza-dipirrometeno a sintetizar.

METODOLOGÍA

Para la síntesis del aza-BODIPY **1** se planteó como objetivo principal sintetizar el aza-dipirrometeno asimétrico **2** utilizando las tres rutas de síntesis mostradas en el esquema 1.

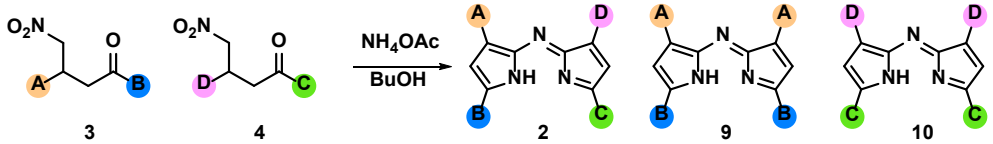


Esquema 1. Análisis retrosintético para la obtención del aza-BODIPY **1**.

La primera ruta involucra a las nitrobutanonas **3** y **4**, las cuales se sintetizaron a partir de los aldehídos y cetonas aromáticas correspondientes (Tang *et al.*, 2019). Para la segunda ruta de síntesis se preparó el pirrol **5** de acuerdo con una metodología previamente reportada (Hall *et al.*, 2005). La última ruta de síntesis parte de los pirroles **6** y **8**, en este caso ninguno había sido previamente reportado así que también se optimizaron las condiciones de reacción para su síntesis. El pirrol **6** con un fragmento de tiofeno se sintetizó de dos formas diferentes, en la primera se desprotonó la nitrobutanona **3** con KOH en una mezcla metanol/tetrahidrofurano para posteriormente adicionar ácido sulfúrico gota a gota, se neutralizó la reacción y posteriormente se disolvió en ácido acético y se trató con NH_4OAc para obtener el pirrol **6** en un 12 % de rendimiento. La segunda metodología reportada en 2016 para sintetizar 2,4-difenilpirroles (Adib *et al.*, 2016) se probó para el pirrol con tiofeno. En esta metodología se trata la nitrobutanona **3** con azufre y acetato de amonio en presencia de morfolina, encontrando que con la unidad de tiofeno la reacción no necesita ser calentada a 80 °C si no a 70 °C y de esta forma se obtuvo el pirrol **6** en un 44 % de rendimiento. Para la obtención del nitroso pirrol **8**, se trató el pirrol **5** con $NaNO_2$ en presencia de HCl obteniendo el producto en un 60 % de rendimiento. Ambos pirroles **6** y **8**, se caracterizaron mediante resonancia magnética nuclear (RMN), infrarrojo (IR), espectrometría de masas de alta resolución (EMAR) y se logró la obtención de un cristal adecuado para su difracción de rayos X (DRX).

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Se llevó a cabo la síntesis del aza-dipirrometeno **2** a partir de las nitrobutanonas **3** y **4** en butanol y acetato de amonio a reflujo (Esquema 2), las diferentes condiciones de reacción se muestran en la tabla 1. Esta primera ruta de síntesis es la metodología general para la síntesis de los aza-dipirrometenos simétricos, como en este caso partimos de dos nitrobutanonas diferentes, era de esperarse que se obtuviera un porcentaje del producto simétrico de cada una, y sólo en condiciones más diluidas se obtuvo el compuesto asimétrico como producto mayoritario.

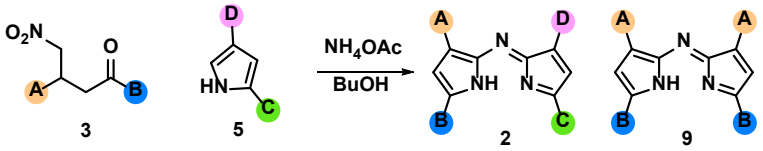


Esquema 2. Ruta de síntesis 1 partiendo de las nitrobutanonas.

Tabla 1. Condiciones de reacción para los ensayos de la ruta 1.

Ensayo	Nitrobutanona 3 (mmol)	Nitrobutanona 4 (mmol)	Butanol (mL)	R (%) 2	R (%) 9	R (%) 10
1	1	1	30	7	10	12
2	1	1	40	9	8	10
3	1	1	50	18	5	7

El rendimiento total de la reacción está entre 27–29 % que es muy similar a los rendimientos reportados para esta reacción en la síntesis de aza-dipirrometenos simétricos. La desventaja principal de la reacción es la separación de los productos, pero desde otro punto de vista se pueden obtener tres productos precursores de aza-BODIPY para su estudio.
En la segunda ruta de síntesis propuesta se hizo reaccionar la nitrobutanona **3** con el pirrol **5** en presencia de acetato de amonio y butanol a reflujo (Esquema 3). En este caso sólo se llevaron a cabo 2 ensayos (Tabla 2) debido a que se obtenían subproductos que no se lograron identificar y que además complicaban mucho la separación de los productos pues también se recuperaba materia prima.



Esquema 3. Ruta de síntesis 2 partiendo de la nitrobutanona **3** y el pirrol **5**.

Tabla 2. Condiciones de reacción para los ensayos de la ruta 2.

Ensayo	Nitrobutanona/Pirrol (mmol)	Butanol (mL)	Tiempo de reacción a 120°C (h)	R (%) 2	R (%) 9
1	1 : 1	10	48	2	5
2	1 : 1	15	96	4	6

En esta segunda ruta de síntesis se observó que el producto mayoritario fue el simétrico, además de que la reacción no se completaba a pesar de dejarla más tiempo, se recuperó materia prima en ambos casos y la separación de los productos requirió de varias columnas cromatográficas ya que también se obtuvieron subproductos que no se lograron identificar. Esto constituye la mayor desventaja de esta ruta puesto que el producto objetivo no se obtiene en buenos rendimientos y la recuperación de las materias primas que no reaccionan se vuelve complejo.
La tercera ruta de síntesis parte de los pirroles 2,4-di sustituidos. El pirrol **6** cristalizó en un sistema monoclínico con un grupo espacial $P2_1/c$ con un Z = 4, el ángulo diedro entre el plano del pirrol y el plano del anillo de tiofeno es de 1.30° (N1-C1-C12-C13), y entre el pirrol y el anillo aromático es de 6.69° (C4-C3-C5-C10), por lo que la molécula es casi coplanar (Fig. 1**(a)**). El pirrol **8** cristalizó en un sistema triclínico con un grupo espacial P-1 con un Z = 6, el ángulo diedro entre el pirrol y el fenilo de la posición 2 es de 11.45° (N1-C1-C11-C16), y entre el pirrol y el 4-bromofenilo es de 35.61° (C2-C3-C5-C6), por lo que este muestra una torsión más grande (Fig. 1**(b)**).

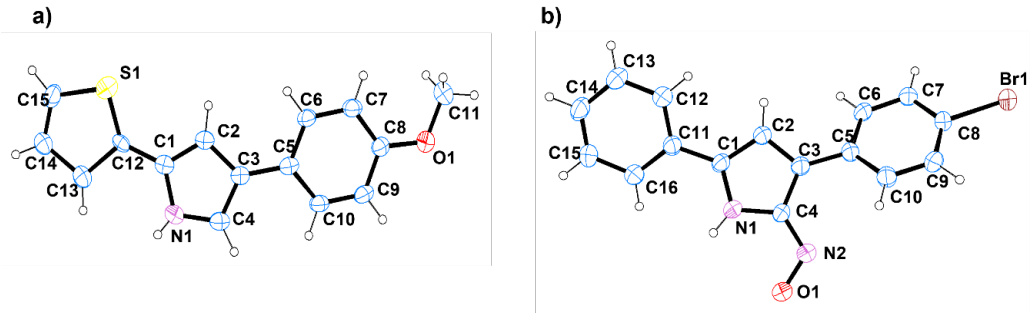
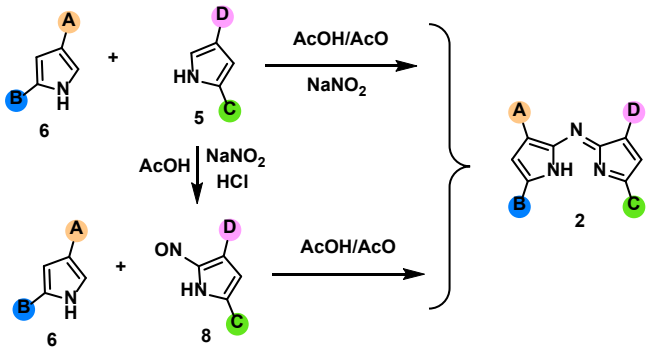


Fig. 1. Diagramas ORTEP con elipsoides al 30% de **(a)** pirrol **6** y **(b)** pirrol **8**.

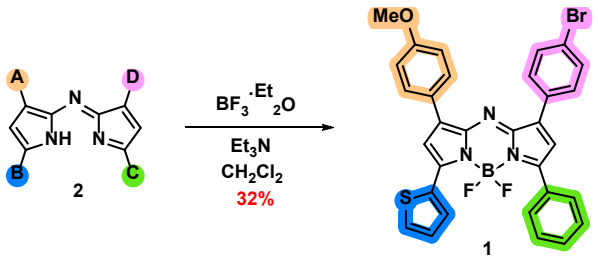
Esta tercera ruta de síntesis se llevó a cabo de dos formas, la primera fue utilizando ambos pirroles con la posición 2 libre y generando el nitrosilo *in situ* en la reacción para después adicionar el segundo pirrol, luego se llevó la mezcla a 80 °C durante 30 min y al neutralizar con una disolución saturada de bicarbonato de sodio se observó la formación del precipitado azul, se filtró el sólido y se

obtuvo el compuesto **2** en un 35 % de rendimiento. La otra propuesta fue sintetizar primero el 2-nitrosilpirrol **8** y aislarlo para la siguiente reacción con el pirrol **6** en una mezcla de ácido acético con anhídrido acético (1:1), la mezcla también se llevó a 80 °C durante 30 min y al neutralizar también se observó la formación del precipitado azul pero esta vez se obtuvo el aza-dipirrometeno en un 90 % de rendimiento (Esquema 4). La mayor ventaja de esta reacción es que se obtiene el aza-dipirrometeno **2** en buenos rendimientos y no es necesario purificarlo para el siguiente paso de reacción.



Esquema 4. Ruta de síntesis 3 para la obtención del aza-dipirrometeno **2**.

El tratamiento del aza-dipirrometeno **2** con $BF_3{\cdot}Et_2O$ en presencia de Et_3N y en atmósfera de N_2 da lugar a la obtención del aza-BODIPY **1** en un 32% de rendimiento (Esquema 5). El nuevo aza-BODIPY fue caracterizado mediante RMN de ^{1}H, ^{13}C, ^{11}B y ^{19}F. La espectrometría de masas de alta resolución confirmó la presencia del compuesto cuya masa calculada para la fórmula $C_{31}H_{22}N_3OSBrBF_2$ $[M+H]^+$ fue de 612.0723 y la obtenida de 612.0704. La misma reacción se llevó a cabo con los aza-dipirrometenos simétricos obtenidos y los aza-BODIPYs correspondientes se obtuvieron en rendimientos similares y las señales de RMN coinciden con las reportadas en la literatura.



Esquema 5. Síntesis del aza-BODIPY asimétrico **1**.

CONCLUSIONES

La síntesis del aza-dipirrometeno asimétrico partiendo de las 1,3-diaril-4-nitrobutan-1-onas resultó en la formación del producto esperado más los productos simétricos, se observó que la dilución de la mezcla de reacción favorece el producto asimétrico. Esta ruta de síntesis puede ser adecuada para la obtención de tres productos diferentes, aunque con rendimientos moderados. La segunda ruta fue la que presentó más desventajas, ya que se obtienen subproductos difíciles de separar, la reacción no se completa y además los rendimientos son considerablemente más bajos. En la tercera ruta de síntesis se obtiene el aza-dipirrometeno **2** en mejor rendimiento que las anteriores, pero hay que considerar que involucra más pasos de reacción por la obtención de los pirroles, aunque a diferencia de la primera ruta, no es necesario purificar el aza-dipirrometeno para utilizarlo en el siguiente paso de reacción. Este análisis de las tres rutas de síntesis probadas nos mostró las principales ventajas y desventajas de cada metodología, lo que servirá para el diseño de futuras rutas de síntesis para la obtención de aza-BODIPYs asimétricos.

REFERENCIAS

1. Shi, Z., Han, X., Hu, W., Bai, H., Peng, B., Ji, L., Fan, Q., Li, L., & Huang, W. (2020). Bioapplications of small molecule Aza-BODIPY: From rational structural design to: From vivo investigations. Chemical Society Reviews, 49(21), 7533–7567. https://doi.org/10.1039/d0cs00234h.
2. Killoran, J., Allen, L., Gallagher, J. F., Gallagher, W. M., & O'Shea, D. F. (2002). Synthesis of BF2 chelates of tetraarylazadipyrromethenes and evidence for their photodynamic therapeutic behaviour. *Chemical Communications*, *17*, 1862–1863. https://doi.org/10.1039/b204317c.
3. Zhao, W., & Carreira, E. M. (2006). Conformationally restricted aza-BODIPY: Highly fluorescent, stable near-infrared absorbing dyes. *Chemistry - A European Journal*, *12*(27), 7254–7263. https://doi.org/10.1002/chem.200600527.
4. Donyagina, V. F., Shimizu, S., Kobayashi, N., & Lukyanets, E. A. (2008). Synthesis of N,N-difluoroboryl complexes of 3,3′-diarylazadiisoindolylmethenes. *Tetrahedron Letters*, *49*(42), 6152–6154. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.08.026.
5. Grossi, M., Palma, A., Mcdonnell, S. O., Hall, M. J., Rai, D. K., Muldoon, J., & O'Shea, D. F. (2012). Mechanistic Insight into the Formation of Tetraarylazadipyrromethenes. *The Journal of Organic Chemistry*, *77*(20), 9304–9312. https://doi.org/10.1021/jo301972w.
6. Tang, Q., Cheng, Z., Yang, N., Li, Q., Wang, P., Chen, D., Wang, W., Song, X., & Dong, X. (2019). Hydrangea-structured tumor microenvironment responsive degradable nanoplatform for hypoxic tumor multimodal imaging and therapy. *Biomaterials*, *205*, 1–10. https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.03.005.
7. Hall, M. J., McDonnell, S. O., Killoran, J., & O'Shea, D. F. (2005). A modular synthesis of unsymmetrical tetraarylazadipyrromethenes. *Journal of Organic Chemistry*, *70*(14), 5571–5578. https://doi.org/10.1021/jo050696k.
8. Adib, M., Ayashi, N., Heidari, F., & Mirzaei, P. (2016). Reaction between 4-Nitro-1,3-diarylbutan-1-ones and Ammonium Acetate in the Presence of Morpholine and Sulfur: An Efficient Synthesis of 2,4-Diarylpyrroles. *Synlett*, *27*(11), 1738–1742. https://doi.org/10.1055/s-0035-1561852.

CISQM-QORG-PO04

Síntesis y Evaluación de la Actividad Antibacteriana y Antiproliferativa de Compuestos Conjugados Derivados de Aminopiridina y Ácidos Carboxílicos y su Relación Estructura-Actividad

Ana Laura Villa-Reyna[1], Milagros del Rosario Aguilar-Martínez[1*], Martín Pérez-Velázquez[1], Mayra Lizett González-Félix[1], Juan Carlos Gálvez-Ruíz[1], Mario Alberto Leyva-Peralta[1], Dora Edith Valencia-Rivera[1], Edwin Barrios-Villa[1], Dulce María González-Mosquera[2].
[1]Universidad de Sonora.
[2]Universidad Central "Marta Abreu" de las Villas.
ana.villa@unison.mx; milagros.aguilar@unison.mx

RESUMEN

Actualmente existe una gran variedad de fármacos obtenidos a partir de compuestos químicos con propiedades farmacológicas, sin embargo, una problemática que va en aumento en torno a ellos es la resistencia bacteriana, la baja efectividad y una variedad de efectos secundarios nocivos en quien los consume. Los compuestos conjugados derivados de aminopiridinas y ácidos carboxílicos han demostrado ser una alternativa con potencial antibacteriano y antiproliferativo; siendo el grupo amida, la región aminoaromática y la lipofilicidad de los compuestos conjugados los responsables de la relación estructura-actividad. Por esto, se propone evaluar la relación estructura-actividad cuantitativa de compuestos conjugados derivados de la *orto*, *meta* y *para*-aminopiridina y los ácidos geránico, sórbico, benzoico y nicotínico con herramientas computacionales como son Spartan18, DRAGON Professionals y MobyDigs. Posteriormente se realizará la síntesis y caracterización de los compuestos conjugados que hayan presentado la mejor relación estructura-actividad y por último, se evaluará su actividad antibacteriana y antiproliferativa *in vitro*.

BIBLIOGRAFÍA

1. Finch R. A., Liu M., Grill S. P., Rose W. C., Loomis R., Vasquez K. M., Chen Y. Sartorelli *A. C*. (2000). Triapine (3-Aminopyridine-2-carboxaldehydethiosemicarbazone): A Potent Inhibitor of Ribonucleotide Reductase Activity with Broad, Spectrum Antitumor Activity Biochemical Pharmacology, 59, 983–991. DOI: 10.1016/s0006-2952(99)00419-0.
2. Davidson M., Zemishlany Z., Mohs R. C., Horvath T. B., Powchik P., Blass J. P., Davis K. L. (2002). 4-Aminopyridine in the Treatment of Alzheimer's Disease, BIOL PSYCHIATRY, **1988**, 23, 485-490.
3. Miller W. H., Seefeld M. A., Newlander K. A., Uzinskas I. N., Burgess W. J., Heerding D. A., Yuan C. C. A., et al, Discovery of Aminopyridine-Based Inhibitors of Bacterial Enoyl-ACP Reductase (FabI), J. Med. Chem., 45, 3246-3256. DOI: 10.1021/jm020050+.
4. Szczepankiewicz B. G., Kosogof C., Nelson L. T. J., Liu G., Liu B, Zhao H., Serby M.D., Xin Z., Liu M., Gum R. J., Haasch D. L., Wang S., Clampit J. E, Johnson E. F., Lubben T. H., et al, (2006). Aminopyridine-Based c-Jun N-Terminal Kinase Inhibitors with Cellular Activity and Minimal Cross-Kinase Activity, J. Med. Chem., 49, 3563-3580. https://doi.org/10.1021/jm060199b.
5. Asath M., Premkumar R., Mathavan T., Milton Franklin Benial (2017). A Spectroscopic and molecular docking studies on N,N-Di-tert-butoxycarbonyl(Boc)-2-amino pyridine: A potential bioactive agent for lung cancer treatment, Journal of Molecular Structure, 5, 415-423. DOI:10.1016/j.molstruc.2017.04.117.
6. Kunos C. A., Radivoyevitch T., Waggoner S., Debernardo R., Zanotti K., Resnick K., Fusco N., Adams R., Redline R., Faulhaber P., Dowlati A (2013). Radiochemotherapy plus 3-aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone (3-AP, NSC #663249) in advanced-stage cervical and vaginal cancers, Gynecologic Oncology, 130, 75–80. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.04.019.

7. Kusakab K., Ide N., Daigo Y., Itoh T., Yamamoto T., Kojima E., Mitsuoka Y., Tadano G., Tagashira S., Higashino K. (2015). A unique hinge binder of extremely selective aminopyridine-based Mps1 (TTK) kinase inhibitors with cellular activity, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 23, 2247–2260. DOI: 10.1016/J.BMC.2015.02.042.
8. Son N., Kam P., 4-Aminopyridine - A Review, Anaesth Intens Care, 1982, 10, 120.
9. Lundh H.,Nilsson O.,Rosen I. (1977). 4-Aminopyridine-a new drug tested in the treatment of Eaton-Lambert syndrome, Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 40, 1109-1112. DOI: 10.1136/jnnp.40.11.1109.
10. Dunetz J. R., Magano J., Weisenburger G. A. (2016). Large-Scale Applications of Amide Coupling Reagents for the Synthesis of Pharmaceuticals, *Org. Process Res. Dev*., 20, 140−177. https://pubs.acs.org/doi/10.1021/op500305s.
11. Guema M., Golebiewski W. M., Michalczyyk A. K. (2015). Enantioselective Synthesis of Isoxazolecarboxamides and their Fungicidal Activity, *J. Mex. Chem. Soc, 59(2)*, 161-172. https://doi.org/10.29356/jmcs.v59i2.30.
12. Liu Y., Sun H., Huang Z., Ma C., Lin A., Yao H., Xu J., Xu S. (2018). Metal-Free Synthesis of N-(Pyridine-2-yl)amides from Ketones via Selective Oxidative Cleavage of C(O)−C(Alkyl) Bond in Water, *J. Org. Chem*., 83, 14307−14313. https://doi.org/10.29356/jmcs.v59i2.30.
13. Pirttimaa M., Nasereddin A, Kopelyanskiy D., Kaiser M., Yli-Kauhaluoma J., Oksman-Caldentey K., Brun R., Jaffe C. L., Moreira V. M., Alakurtti S. (2016). Abietane-Type Diterpenoid Amides with Highly Potent and Selective Activity against Leishmania donovani and Trypanosoma cruzi, *J. Nat. Prod*., 79, 362−368. https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5b00990.
14. Carrara V. S., Cunha-Júnior E. F., Torres-Santos E. C., Gonçalves Corrêa A. Monteiro J. L., Demarchi I. G., Valdrinez M., Lonardoni C., Garcia Cortez D. A. (2013). Antileishmanial activity of amides from *Piper amalago* and synthetic analogs, *Rev. Bras. Farmacogn. Braz. J. Pharmacogn*., 23(3), 447-454. https://doi.org/10.1590/S0102-695X2013005000022.
15. Cardullo N., Catinella G., Floresta G., Muccilli V., Rosselli S., Rescifina A., Bruno M., Tringali C. (2019). Synthesis of Rosmarinic Acid Amides as Antioxidative and Hypoglycemic Agents, *J. Nat. Prod*., 82, 573−582. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.8b01002.
16. Kyselka J., Bleha R., Dragoun M., Bialasová K., Horáčkova S., Schätz M., Sluková M., Filip V., Synytsya A. (2018). Antifungal Polyamides of Hydroxycinnamic Acids from Sunflower Bee Pollen, *J. Agric. Food Chem*., 66, 11018−11026. DOI: 10.1021/acs.jafc.8b03976.
17. Leyva-Peralta M. A., Robles-Zepeda R. E., Razo-Hernández R. S., Berber L. P. A., O. Lara K., Ruiz-Bustos E., Gálvez-Ruíz J.C. (2019). Berberine as Source of Antiproliferative Hybrid Compounds: In Vitro Antiproliferative Activity and Quantitative Structure-activity Relationship, Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry, 19, 1820-1834. DOI **:** 10.2174/1871520619666190503121820.
18. Granados-Tavera, K., Tilvez, E.A. y M. Ahumedo-Monterrosa. 2019. Modelado de las relaciones cuantitativas estructura-actividad (QSART) de análogos del Tipifarnib con actividad antichagácica. Información Tecnológica 30(1): 3-14. http://dx.doi.org/10.4067/S0718-07642019000100003.
19. Ramírez-Barrón, S.N., Sáenz-Galindo, A., López-López, L. y L. Cantú-Sifuentes. 2013. Amidas, aplicación y síntesis, Revista Científica de la Universidad Autónoma de Coahuila 5(9): 39-46.
20. Navarro M. CIAD, AC, Tesis de Maestría en Ciencias, 2007, Pág. 1-59.
21. Mosmann, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival - application to proliferation and cyto-toxicity assays. *J. Immunol Methods*. **1983**, 65: 55-63.
22. Hernández JF, Goycoolea M, Quintero J, Acosta A, Castañeda M, Domínguez Z, Robles R, Vázquez-Moreno L, Velázquez EF, Astiazaran H, Lugo E y Velázquez C. (2007). Sonoran propolis: Chemical composition and antiproliferative activity on cancer cell lines. *Planta Med*., 73: 1469- 1474.

CISQM-QORG-PO05

Estudio del proceso de *orto*-diarilación C(sp^2)-H y doble arilación C(sp^2/sp^3)-H en aductos de Ugi 4-CR usando el grupo director picolinamida y catálisis por Pd(II)

Luis Angel Polindara García[*], Sebastian Martínez Flores
Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, Ciudad de México, 04510, México.
lpolindara@iquimica.unam.mx

RESUMEN

En los últimos años se ha consolidado el desarrollo de nuevos protocolos sintéticos que permitan la funcionalización selectiva de posiciones claves en sistemas aromáticos usando el concepto de "*grupo director*" y catálisis por paladio. De manera interesante, el uso de estrategias que combinen reacciones multicomponentes y activación C-H es un área que puede ser de interés sintético, debido a que se podría acceder a diversidad estructural con una alta economía atómica en pocos pasos de reacción. En el presente trabajo se reporta la síntesis de novedosas *α*-(aminoacil)amidas empleando la reacción de Ugi-amoniaco 4-CR y su posterior *orto*-arilación C(sp^2)-H, además de la doble funcionalización C(sp^2/sp^3)-H catalizada por Pd(II) empleando picolinamida como grupo director.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sambiagio, C., Schönbauer, D., Blieck, R., Dao-Huy, T., Pototschnig, G., Schaaf, P., Wiesinger, T., Zia, M. F., Wencel-Delord, J., Besset, T., Maes, B. U. W. & Schnürch, M. A. (2018). A comprehensive overview of directing groups in metal-catalysed C-H functionalization chemistry. *Chem. Soc. Rev*. *47*, 6603-6743. DOI https://doi.org/10.1039/C8CS00201K.
2. Dömling, A. (2006). Recent Developments in Isocyanide Based Multicomponent Reactions in Applied Chemistry. *Chem. Rev*. *106*, 17-89. https://doi.org/10.1021/cr0505728.
3. Ruitjer, E., Scheffelaar, R., & Orru, R. V. A. (2011). Multicomponent Reactions Design in the Quest for Molecular Complexity and Diversity. *Angew. Chem. Int. Ed*. *50*, 6234-6246. https://doi.org/10.1002/anie.201006515.
4. Alemán-Ponce de León, D., Sánchez-Chávez, A. C., & Polindara-García, L. A. (2019). Pd-Mediated γ-C(sp^3)-H Bond Activation in Ammonia-Ugi 4-CR Adducts by Using Picolinamide as Directing Group. *J. Org. Chem*. *84*, 12809-12834. https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b01436.
5. Gulati, U., Gandhi, R., & Laha, J. K. (2020). Benzylic Methylene Functionalization of Diarylmethanes *Chem. Asian J*. *15*, 3135-3161. https://doi.org/10.1002/asia.202000730.
6. Martinez-Flores, S., Mujica-Martinez, C., Polindara-García, L. (2022). Palladium-Catalyzed C(sp^2/sp^3)-H Arylation of Aryl Glycinamide Derivatives Using Picolinamide as Directing Group. *Eur. J. Org. Chem. 33*, e202101517. https://doi.org/10.1002/ejoc.202101517.

CISQM-QORG-PO06

Reacciones de activación C-H para preparar furanos 2,5-diaril sustituidos con posible actividad optoelectrónica

Diana Castro Castro, Alejandro Álvarez Hernández*
Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Área Académica de Química.
ca278752@uaeh.edu.mx; alvarez@uaeh.edu.mx

RESUMEN

En este estudio se ha llevado a cabo la síntesis de furanos 2,5-diaril sustituidos como parte de nuestra búsqueda de moléculas fluorescentes de bajo peso molecular con posible aplicación optoelectrónica. La síntesis de estos compuestos se llevó a cabo mediante la doble activación C-H de furano con acetato de paladio, empleando halogenuros de (hetero)arilo, obteniendo rendimientos aceptables.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de la electrónica orgánica ha traído consigo la generación de numerosos adelantos tecnológicos durante los últimos años. Este campo de investigación destaca por su naturaleza multidisciplinaria, implicando la combinación de conocimientos referentes al diseño y la síntesis orgánica, el tratamiento y procesado de los materiales que presentan una amplia variedad de diseños y funcionalidades para ser adaptados a dispositivos como OLEDs, OFETs y células fotovoltáicas (Domínguez, 2016).

Entre la variedad de aril heterociclos, los derivados de furanos (Zhao *et al.*,2017), indoles (Domínguez, 2016) y tiofenos (Parga, 2018) atraen gran interés por su aplicación en semiconductores orgánicos. El enorme potencial de aplicaciones de estas moléculas exige el desarrollo de metodologías eficientes y versátiles para acceder a estos sistemas conjugados entre los cuales sobresalen las reacciones de acoplamientos cruzados catalizadas por metales de transición. Posteriormente la arilación directa mediante las reacciones de activación C-H en derivados de benceno y heterociclos aromáticos se convirtió en una emocionante área en la química orgánica (Kumar *et al.*, 2020). El desarrollo continuo de métodos eficientes de activación del enlace C−H en heterociclos para efectuar reacciones de arilación y la formación de enlaces C-C gana terreno a los acoplamientos cruzados tradicionales ya que no requiere la preparación previa de reactivos organometálicos. En este trabajo se describe la síntesis de furanos 2,5-diaril sustituidos por reacciones de activación C-H del furano.

MATERIALES Y MÉTODOS

La preparación de 2,5-diarilfuranos se llevó a cabo en un solo paso mediante la doble activación C-H en las posiciones 2 y 5 en el furano con acetato de paladio (Chen, Lu, et al.,2011). Así, la reacción de furano con dos equivalentes de 4-bromoarilos o 3-iodoindoles, con acetato de paladio como catalizador, acetato de potasio como base y dimetilacetamida (DMA) como disolvente dio lugar a la formación los 2,5 diarilfuranos **3** y 2,5 bis(3-indolil)furanos **5** (Fig. 1).

En el caso de los derivados de indol estos fueron preparados en varias etapas. El 3-iodo N-tosilindol fue preparado mediante la iodación del indol en C-3 empleando I_2 y KOH en dimetilformamida (DMF) seguida por la N-tosilación empleando cloruro de tosilo y KOH (Häfner *et al.*,2019). Por su parte, la preparación del 5-fenil, 3-iodo N-tosilindol se efectuó por la reacción de acoplamiento de Suzuki del 5-bromoindol con ácido fenilboroníco con $Pd_2(dba)_3$, seguido de la iodación en la posición C-3 y la N-tosilación. (Häfner et al.,2019). Posteriormente estos 3-iodoindoles se hicieron reaccionar con furano y acetato de paladio en dimetilacetamida para efectuar la doble arilación del furano por activación CH (Chen, Lu, *et al.*,2011).

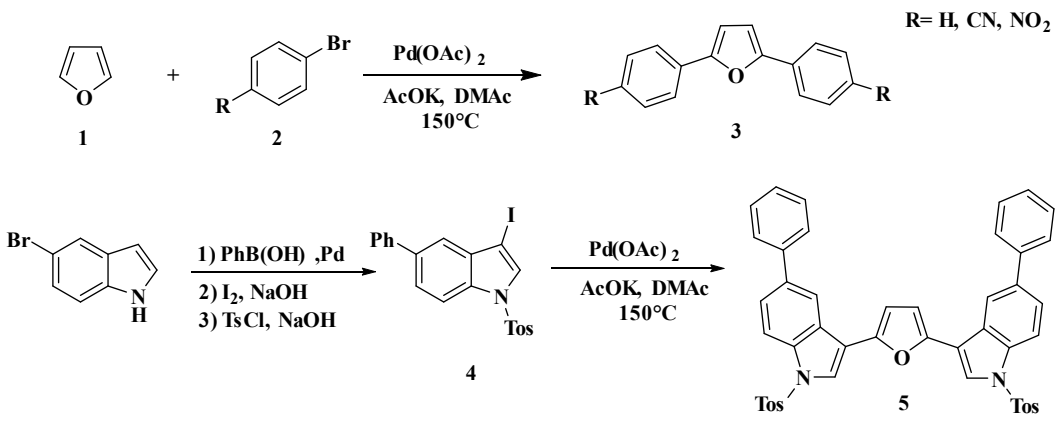
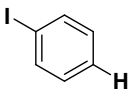
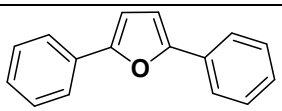
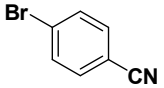
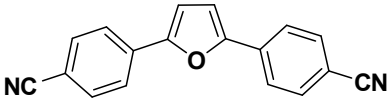
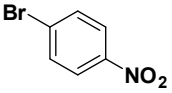
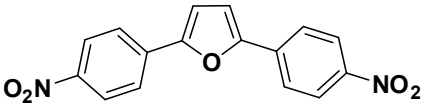
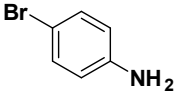
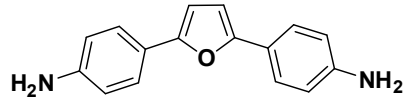
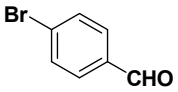
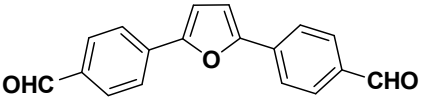


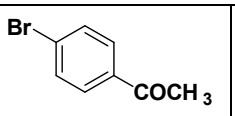
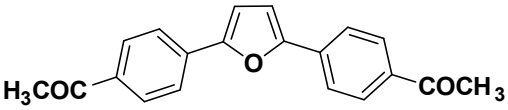
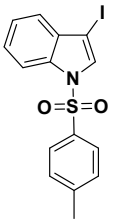
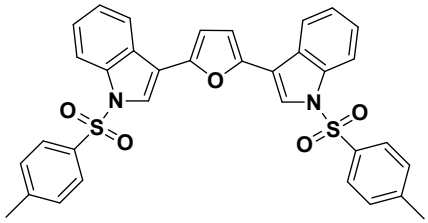
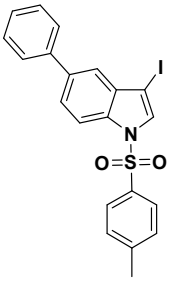
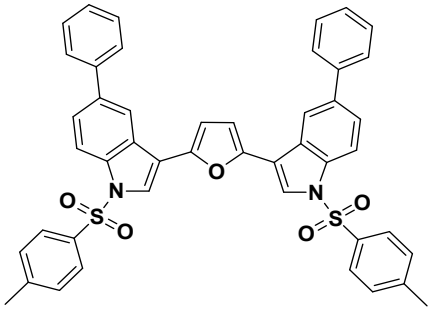
Fig. 1. Reacciones de 2,5 diarilación del furano mediante doble activación C-H.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Se han realizado varios experimentos afines de (hereo)arilación del furano por activación CH usando varios bromuros de arilo o 3-iodoindoles para preparar 2,5-di(hetero)arilfuranos. Los resultados de estos experimentos se muestran en la siguiente tabla. La doble activación C-H del furano con 4-iodobenceno (entrada 1) 4-bromo benzonitrilo (entrada 2) y 4-bromo nitrobenceno (entrada 3) dio lugar a la formación del correspondiente 2,5 diarilfurano en rendimientos modestos (48-50 %) sin que se observara ningún efecto significativo por el halógeno presente en el arilo. La reacción con 4-bromo anilina (entrada 4) no procedió, probablemente debido al efecto donador del grupo amino sobre el enlace C-Br que erosiona la reactividad en la etapa de adición oxidativa. En las reacciones con los bromuros de arilo sustituidos con grupos aldehído y cetona (entradas 5 y 6) se observa extensa descomposición debida a las reacciones laterales del grupo carbonilo bajo las condiciones de la reacción. La reacción con 3-iodoindoles procede para formar los respectivos 2,5 bis(3-indolil)furanos en rendimientos ligeramente menores a la reacción con bromoarilos.

Tabla 1. 2,5 diarilación del furano con halogenuros de arilo por doble activación C-H.

Entrada	Halogenuro de (hetero)arilo	Producto	Rendimiento (%)
1			50
2			50
3			48
4			NR
5			Descomposición

6			Descomposición
7			45
8			40

Todos los compuestos presentados en la tabla 1 fueron caracterizados por Resonancia Magnética Nuclear de ^{1}H (400 MHz) y ^{13}C (100MHz) y por espectroscopia de infrarrojo. La medición de absorción, emisión de fluorescencia, desplazamientos de Stokes y rendimiento cuántico está en progreso.

CONCLUSIONES

Se llevaron a cabo reacciones de doble activación C-H en el furano con halogenuros de arilo y 3-iodoindoles utilizando acetato de paladio y AcOK para obtener los respectivos productos 2,5-diarilfuranos y 2,5 bis(3-indolil) furanos con rendimientos de 40-50 %. Sin embargo, los bromuros de arilo sustituidos con grupos carbonilo (aldehído y cetona), y la 4-bromoanilina no llevan a cabo las reacciones deseadas.

REFERENCIAS

1. Domínguez, C. A. R. (2016). *New Organic Semiconductors based on triindole and other cyclid oligomers of indole* (Doctoral dissertation, Universidad Autónoma de Madrid). https://dialnet.unirioja.es/servlet/dctes?codigo=58354.
2. Häfner, M., Sokolenko, Y. M., Gamerdinger, P., Stempel, E., & Gaich, T. (2019). Enantioselective Synthesis of Cyclohepta [b] indoles via Pd-Catalyzed Cyclopropane C (sp3)–H Activation as a Key Step. *Organic letters*, *21*(18), 7370-7374.https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b02687.
3. Kumar, A., Kumar, M., & Verma, A. K. (2020). Well-Defined Palladium N-Heterocyclic Carbene Complexes: Direct C–H Bond Arylation of Heteroarenes. *The Journal of Organic Chemistry*, *85*(21), 13983-13996.https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c02024.
4. Parga Álvarez, B. J. (2018). *Síntesis de polímeros semiconductores derivados de heterociclos y evaluación de sus propiedades optoelectrónicas (Doctoral dissertation, Universidad Autónoma de Nuevo León).* http://eprints.uanl.mx/id/eprint/193655.
5. Zhao, Z., Nie, H., Ge, C., Cai, Y., Xiong, Y., Qi, J., ... & Tang, B. Z. (2017). Furan is superior to thiophene: a furan-cored AIEgen with remarkable chromism and OLED performance. *Advanced Science*, *4*(8), 1700005. https://doi.org/10.1002/advs.201700005.

CISQM-QORG-PO07

Degradación fotoquímica y fotocatalítica de Ketoprofeno

Francisca Johana Aguilar Costilla*, Elisa Leyva, Edgar Moctezuma, Silvia Elena Loredo Carrillo
Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Dr. Manuel Nava S/N, 78290, San Luis Potosí, San Luis Potosí.
johana.aguilar@uaslp.mx; elisa@uaslp.mx

RESUMEN

Dentro de los contaminantes emergentes se encuentran los fármacos y productos de cuidado personal. En varias partes del mundo ya se ha detectado la presencia de fármacos tanto en aguas superficiales como subterráneas, lo que indica que las plantas de tratamiento convencionales no son capaces de eliminarlos o degradarlos. Esto es un problema preocupante, debido al impacto negativo que pueden tener estos contaminantes en la salud humana y en el medio ambiente. La fotocatálisis heterogénea es una técnica que emplea luz UV y un material semiconductor, resulta una alternativa prometedora para la degradación de fármacos hasta dióxido de carbono y agua. Sin embargo, es importante conocer cuáles son los compuestos orgánicos intermediarios generados durante la degradación, así como el grado de mineralización. En el presente trabajo se llevó a cabo el estudio de la degradación fotoquímica y fotocatalítica (Catalizador: TiO_2) de Ketoprofeno, el cual es un medicamento Antiinflamatorio No Esteroideo. La reacción se llevó a cabo durante 6 horas y se tomaron muestras a diferentes tiempos de reacción para su posterior análisis por espectroscopia de UV-Vis, determinación de carbono orgánico total (COT) y monitoreo de pH. Por otro lado, se realizaron estudios por espectroscopía de IR y Resonancia Magnética Nuclear de protón (RMN-^{1}H). Los resultados indicaron la formación de compuestos hidroxilados. De acuerdo con los resultados obtenidos, se realizó la propuesta de varias rutas de degradación. Así mismo se obtuvieron los porcentajes de mineralización para la reacción fotoquímica (12 %) y fotocatalítica (70 %).

BIBLIOGRAFÍA

1. Farré, M., Pérez, S., Kantiani, L., Barceló, D., (2008). Fate and toxicity of emerging pollutants, their metabolites and transformation products in the aquatic environment. *Trends in Analytical Chemistry*. 27(11), 991–1007. https://doi.org/10.1016/j.trac.2008.09.010.
2. Pereira, V.J., Weinberg, H.S., Linden, K.G., Singer, P.C. (2007). UV Degradation Kinetics and Modeling of Pharmaceutical Compounds in Laboratory Grade and Surface Water via Direct and Indirect Photolysis at 254 nm. *Environmental Science and Technology*. *41*(5), 1682–1688. doi:10.1021/es061491b.
3. Kosjek, T., Heath, E., Kompare, B. Removal of pharmaceutical residues in a pilot wastewater treatment plant. (2007). *Anal. Bioanal. Chem.* 387, 1379–1387.
4. Glassmeyer, S.T., Furlong, E.T., Kolpin, D.W., Cahill, J.D., Zaugg, S.D., Werner, S.L., Meyer, M.T., Kryak, D.D. (2005). Transport of chemical andmicrobial contaminants from known wastewater discharges: potential for use as indicators of human fecal contamination, *Environ. Sci. Technol*. 39, 5157–5169.
5. Paxeus, N. Removal of selected non-steroidal anti-inflamatory drugs (NSAIDs), gemfibrozil, carbamazepine, b-blockers, trimethoprim and triclosan in conventional wastewater treatment plants in five EU countries and their discharge to the aquatic environment. (2004). *Water Sci. Technol.* 2004, 50, 253–260
6. Jankunaite, D., Tichonovas, M., Buivydiene, D., Radziuniene, I., Racys, V., Krugly, E. (2017). Removal of Diclofenac, Ketoprofen, and Carbamazepine from Simulated Drinking Water by Advanced Oxidation in a Model Reactor. *Water, Air, & Soil Pollution*. *228*(9), 353. https://doi.org/10.1007/s11270-017-3517-z.

7. Fatta-Kassinos, D., Meric, S., & Nikolaou, A. (2011). Pharmaceutical residues in environmental waters and wastewater: current state of knowledge and future research. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 399(1), 251–275. https://doi.org/10.1007/s00216-010-4300-9.
8. Illés, E., Szabó, E., Takács, E., Wojnárovits, L., Dombi, A., & Gajda-Schrantz, K. (2014). Ketoprofen removal by O3 and O3/UV processes: kinetics, transformation products and ecotoxicity. *Science of the Total Environment*. 472, 178– 184. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.10.119.
9. Leyva, E., Moctezuma, E., Baines, K.M., Noriega, S., Zarazua, E. A. (2018). Review on Chemical Advanced Oxidation Processes for Pharmaceuticals with Paracetamol as a Model Compound. Reaction Conditions, Intermediates and Total Mechanism. *Curr. Org. Chem*. 22, 2–17. https://doi.org/10.2174/1385272821666171019145520.

CISQM-QORG-PO08

Evaluación de la interacción de derivados de Naftoquinona con Albumina de suero bovino por medio de espectrofluorimetría y acoplamiento molecular

Iván Gallegos Díaz*, Gabriela Navarro Tovar, Denisse Atenea de Loera Carrera
Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Álvaro Obregón 64, Centro. CP 78000, San Luis Potosí, SLP.
a210834@alumnos.uaslp.mx

RESUMEN

Las naftoquinonas son un grupo de compuestos químicos presentes en diferentes especies de plantas, estos compuestos y sus derivados sintéticos han demostrado tener una amplia actividad biológica contra diversos patógenos lo cual les ha conferido especial interés dentro de la comunidad científica. A pesar de lo anterior existen pocos estudios en los cuales se describa su posible forma de trasportarse dentro del sistema circulatorio, siendo esto un paso preliminar para esclarecer su biodistribución y disponibilidad en fluidos biológicos. Por lo anterior se realizó un estudios de interacción entre 3 derivados de naftoquinona la 2-(fenilamino)naftalen-1,4-diona, 2-((2-fluorofenil)amino)naftalen-1,4-diona y 2-((4-fluorofenil)amino)naftalen-1,4-diona con la Albúmina de Suero Bovino (BSA). Las albúminas son las principales proteínas dentro del sistema circulatorio responsables del transporte de sustancias exógenas por lo cual tienen un importante rol en la distribución de moléculas con potencial uso farmacológico.

INTRODUCCIÓN

Las naftoquinonas (NQs) pueden ser encontradas en la naturaleza como metabolitos secundarios de diversas especies de plantas en las cuales fungen como agentes de protección. Estos compuestos con estructura semejantes al naftaleno están conformados por dos anillos aromáticos fusionados en los cuales están presentes dos grupos carbonilos en las posiciones 1,4 o 1,2. El interés por estos compuestos y sus derivados sintéticos es debido a que se ha demostrado su amplia actividad biológica de las cuales destaca su actividad antimicrobiana, antifúngica, antiviral y antitumoral (Cui & Jia, 2021; López *et al.*, 2011).

A pesar de existir una amplia cantidad de estudios evaluando la actividad biológica *in vivo* e *in vitro* de estos compuestos solo hay pocos estudios cuyo objetivo sea esclarecer su biodistribución y disponibilidad en fluidos biológicos (Jali *et al.*, 2014; Navarro-Tovar *et al.*, 2023). Una de las interacciones proteína-fármaco que comúnmente se evalúa, con la finalidad de otorgar un entendimiento preliminar de la biodistribución de moléculas orgánicas pequeñas dentro del cuerpo, es la interacción entre la Albúmina y las moléculas con potencial uso farmacológico. Las albúminas son las principales proteínas solubles dentro del sistema circulatorio y son responsables de diversas funciones fisiológicas dentro de las cuales se encuentra: mantenimiento de la presión osmótica, mantenimiento de un adecuado pH en sangre y transporte de sustancias exógenas y endógenas como ácidos carboxílicos, vitaminas, metabolitos, hormonas, aminoácidos y drogas. Considerando lo anterior es sabido que la fuerza del efecto de un determinado fármaco y distribución depende en buena medida de su habilidad para unirse con la Albúmina (Ploch-Jankowska & Pentak, 2020).

La albúmina que suele ser sujeta a este tipo de estudios es la albúmina de suero humano (HSA). Sin embargo, HSA puede ser sustituida por BSA la cual puede servir como un sistema modelo para deducir las interacciones albúmina-fármaco al tener una homología de secuencia del 76 % con HSA. BSA tiene 583 aminoácidos, presenta los mismos dominios (I-III) y subdominios (A y B) que HSA pero presenta las ventajas de ser más fácil de conseguir y tener un menor costo (Lazniewska et al., 2021).

En el presente estudio se busca sintetizar y estudiar la interacción de 3 derivados de naftoquinona (Fig. 1) 2-(fenilamino)naftalen-1,4-diona (FAN), 2-((2-fluorofenil)amino)naftalen-1,4-diona (2F-FAN) y

2-((4-fluorofenil)amino)naftalen-1,4-diona (4F-FAN) con BSA por medio de espectroscopia de fluorescencia. Además, se evaluó *in silico* las posibles posiciones de unión y afinidad de los derivados de naftoquinona con BSA por medio de acoplamiento molecular usando AutoDock Vina.

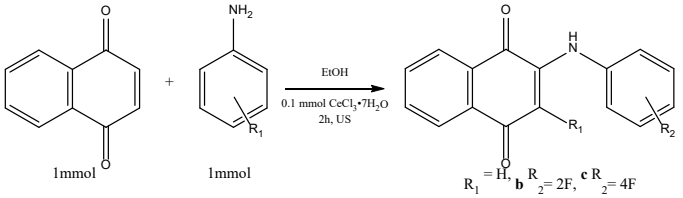


Fig. 1. Derivados de naftoquinona estudiados en este estudio.

MATERIALES Y MÉTODOS

Todos los reactivos y disolventes se adquirieron de Merck sin purificación adicional. Los espectros de RMN se registraron a 400 MHz para ^{1}H con un espectrómetro Varian Mercury 400, usando Cloroformo-D1 como solvente y TMS como estándar interno. Los espectros de infrarrojo fueron obtenidos con el espectrofotómetro Nicolet Nexus 470 FTIR. El baño de ultrasonido usado fue Fevas Autoscience AS2060B a una frecuencia de 40 KHz. Para la recolección de los espectros de emisión de fluorescencia se usó un espectrómetro de fluorescencia Cary Eclipse usando una cubeta de cuarzo de 1x1 cm, la temperatura de la cubeta fue controlada con el agitador MultiTherm Benchmark Scientific H5000-H.

Síntesis de derivados de Naftoquinona

Los compuestos fueron sintetizados según lo reportado en previos estudios (Leyva *et al.*, 2018) con algunas modificaciones, la metodología fue la siguiente, en 20 mL de etanol se coloca 1 mmol de 1,4-naftoquinona y 0.1 mmol de catalizador $CeCl_3•7H_2O$, se homogeniza la mezcla por sonicación durante 15 min. Posteriormente se agregan 1 mmol de la anilina correspondiente y se irradia la mezcla de reacción con ultrasonido por 2h monitorizando la reacción por medio de cromatografía de capa fina (fase móvil Hex:AcOEt 9:1). El producto deseado precipita conforme la reacción avanza, lo cual permite su recuperación por medio de filtración al vacío al terminar la reacción. Los productos obtenidos fueron caracterizados por medio de espectroscopia de infrarrojo y RMN-^{1}H.

Estudios de acoplamiento molecular

La estructura cristalográfica de BSA fue obtenida de la base de datos Protein Data Bank código PDB 4JK4. La estructura de la proteína fue aislada haciendo uso del programa UCSF Chimera, se adicionaron los hidrógenos polares y las cargas de Gasteiger mediante la interfaz gráfica del software AutoDockTools. Las estructuras 2D de los derivados de naftoquinona fueron generadas con el software ChemBio Draw Ultra 12, su estructura 3D fue generada y optimizada haciendo uso del software Avogadro aplicando el campo de fuerza MMFF94. Se llevo a cabo un acoplamiento molecular ciego de receptor de forma rígida usando AutDock Vina, el espacio de exploración fue de 120x120x120 puntos con coordenadas X = 94.0, Y = 25.694, Z = 22.0 con un valor de exhaustividad de 50. El análisis y visualización de las interacciones entre los ligandos y la proteína se llevaron a cabo utilizando el software Discovery Studio Visualizer.

Estudios de interacción BSA-derivados NQ por medio de fluorescencia en estado estacionario

Los espectros de emisión de la Albumina de Suero bovino fueron obtenidos a una λ_{ex} = 280 nm en un rango de 300 a 450 nm a 298.15 K. En la celda de cuarzo se agregan 3 mL de disolución stock de BSA ($1.0x10^{\wedge-5}$ mol*L^{-1} PBS pH=7.4) posteriormente se agregan alícuotas consecutivas de una disolución stock del derivado de NQ (6 mM acetonitrilo) para obtener la respectiva concentración 1.8,

3.6, 6.9, 10.3, 13.7 y 17.1 μM del derivado de NQ dentro de la cubeta. El máximo de emisión λ_{em} se registró a 350 nm. Los espectros de emisión y absorción de los derivados de NQ en la concentración máxima de interacción no mostraron emisión a 350 nm ni absorción significativa en la longitud de excitación por lo cual no fue necesario hacer ninguna corrección a los espectros obtenidos(Chaves et al., 2018).

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Síntesis de derivados de naftoquinona

En la tabla 1 se muestran los resultados obtenidos para la síntesis de los derivados de naftoquinona.

Tabla 1. Resultados de la síntesis de los derivados de naftoquinona

Compuesto	Rendimiento (%)	FTIR	RMN-^{1}H
FAN a	18.2	3315 (N-H), 1667.7, 1638.6 (C=O), 1607 (C=C vinilo), 1570, 1595 (C=C aromático), 1525 (N-H flexión), 1352 (C-N), 723, 708(C-H Ar monosustituido)	δ(ppm): 8.11 (dd, 1H, H_8), 8.10 (dd, 1H, H_5), 7.76 (td, 1H, H_7), 7.66 (td, 1H, H_6), 7.58 (s, 1H, NH), 7.42 (m, 2H, $H_{3'}$, $H_{5'}$),7.28 (d, 2H, $H_{2'}$, $H_{6'}$), 7.21 (t, 1H, $H_{4'}$), 6.42 (s, 1H, H3)
2F-FAN b	73.1	3310.9 (N-H), 1665.5, 1640.74 (C=O), 1605.3 (C=C vinilo), 1589.2, 1574, (C=C aromático), 1523 (N-H flexión), 1350.5 (C-N), 720.1 (C-H o-sustituido)	δ(ppm): 8.12 (ddd, 2H, H_8, H_5), 7.76 (td, 1H, H_7), 7.68 (td, 1H, H_6), 7.55 (s, 1H, NH), 7.44 (m, 1H, $H_{6'}$), 7.20 (m, 3H, $H_{3'}$, $H_{4'}$, $H_{5'}$,), 6.31 (s, 1H, H3)
4F-FAN c	61.5	3309.9 (N-H), 1679, 1635.1 (C=O), 1609 (C=C vinilo), 1595, 1571.3, (C=C aromático), 1506 (N-H flexión), 1356.0 (C-N), 823.6 (C-H p-sustituido)	δ(ppm): 8.12 (t, 2H, H_8, H_5), 7.77 (td, 1H, H_7), 7.68 (td, 1H, H_6), 7.46 (s, 1H, NH), 7.20 (m, 4H, $H_{2'}$, $H_{3'}$, $H_{5'}$, $H_{6'}$), 6.25 (s, 1H, H3)

Como se puede observar se obtuvieron mejores resultados en la obtención de los compuestos b y c este resultado puede estar relacionado con el efecto electro donador que pueden presentar los halógenos lo cual puede mejorar el carácter nucleofílico de las anilinas a pesar de ser elementos electronegativos.

Estudios de acoplamiento molecular

Las conformaciones predichas en el acoplamiento ciego del ligando co-cristalizado coincidieron con los sitios de unión reportados lo cual ayuda a comprobar la capacidad de predecir correctamente las posiciones de unión. Cabe mencionar que, para los tres compuestos su sitio de unión fue predicho en el mismo sitio que el ligando co-cristalizado ubicado en el subdominio IIA de BSA, este comportamiento se esperaba debido a la similitud estructural de los derivados con el ligando co-cirtalizado.

En la tabla 2 se pueden observar los valores de la energía libre (ΔG), constantes de afinidad (Ki) y las interacciones más relevantes pronosticadas para los derivados de NQ y el ligando co-cristalizado en la proteina 4JK4. Como se puede observar el valor predicho de ΔG para los compuestos es mejor que el del ligando co-cristalizado, esto puede ser atribuido a la presencia de un mayor número de interacciones hidrofóbicas con los derivados de NQ los cuales tienen más anillos aromáticos en su estructura. Considerando estos resultados se puede predecir una interacción favorable entre BSA y los derivados de NQ.

Tabla 2. Resultados de acoplamiento molecular entre los derivados de NQ y BSA.

Compuesto		ΔG (kcal/mol)	Ki (μM)	Residuo de interacción (tipo de interacción)
FAN	a	-8.7	0.41	Arg256 (Puente de hidrogeno), Tyr149 (Puente de hidrogeno), Arg198 (π-catión), Leu237 (π-sigma), Leu259 (π-sigma)
2F-FAN	b	-8.9	0.29	Arg256 (Puente de hidrogeno), Arg217 (Puente de hidrogeno), Ala290 (π-sigma), Arg198 (π-catión)
4F-FAN	c	-9.0	0.24	Arg256 (Puente de hidrogeno), Tyr149 (Puente de hidrogeno), Leu237 (π-sigma), Leu259 (π-sigma), Ile289 (π-sigma), Arg198 (π-catión)
ligando		-6.6	14	Arg217 (Puente de hidrogeno), Tyr149 (Puente de hidrogeno), His241 (Puente de hidrogeno), Leu237 (π-sigma)

Estudios de interacción BSA-derivados NQ por medio de fluorescencia en estado estacionario

Tras colectar los espectros de emisión de BSA en presencia de diferentes concentraciones de los derivados de NQ se realizaron las gráficas de F_0/F vs [NQ] donde F_0 y F son las intensidades de fluorescencia en ausencia y presencia del derivado de NQ respectivamente a la longitud de máxima emisión λ_{em} y [NQ] es la concentración del derivado de NQ. Al analizar las gráficas se pudo observar que los datos se ajustaban a un comportamiento línea por lo cual su comportamiento podía ser descrito por la ecuación línea de Stern-Volmer. Lo anterior permitió obtener los valores de la constante de Stern-Vomer K_{sv} y la constante bimolecular de quenching K_q para los compuestos obtenidos (Tabla 3). Considerando que el valor máximo de K_q para un proceso de quenching controlado por difusión con un biopolímero es de $2.0x10^{10}$ M^{-1} (Tian et al., 2015) se puede concluir con base a los valores obtenidos de K_q que el mecanismo de quenching es estático al tener valores de magnitud de 10^{12}.

Tabla 3. Parámetros de interacción de los derivados de NQ y BSA.

Compuesto	T (K)	K_{sv}(10^4 L/mol)	K_q (10^{12} L/mol)	r^2	n	K_b (M^{-1})
FAN	298.15	2.254 ± 0.158	3.795± 0.265	0.9849	0.99 ±0.10	$2.73*10^4$ ± 1.18
2F-FAN	298.15	4.520 ± 0.242	7.608 ± 0.407	0.9950	1.13 ± 0.11	$3.41*10^4$ ± 0.75
4F-FAN	298.15	1.629 ± 0.089	2.742 ± 0.151	0.9812	0.89 ± 0.15	$2.69*10^4$ ± 1.05

Considerando lo anterior es posible usar la ecuación modificada de Stern-Volmer $\log(F_0\text{-}F/F) = \log(K_b)+n\log([Q])$ para deducir el número de sitios de unión "n" y la constante de asociación "K_b" usando la ecuación $F_0/(F_0\text{-}F) = 1/(f*K_b*[Q])+1/f$, los valores obtenidos se pueden ver en al tabla 3. Cabe destacar que en todos los casos el valor de n es aproximadamente 1 por lo cual se espera que solo exista un sitio de unión entre BSA y los derivados de NQ. Por otra parte, se puede observar que los valores de Ka están en magnitudes de 10^4, lo cual es considerado una interacción moderada e ideal para la interacción con BSA (Lazniewska *et al.*, 2021).

CONCLUSIONES

A partir de los resultados experimentales obtenidos se pudo confirmar que los derivados de naftoquinona FAN, 2F-FAN y 4F-FAN son capaces de unirse efectivamente a BSA, presentando en todos los casos magnitudes moderadas en sus constantes de asociación (K_b~10^4). Además de lo anterior se pudo demostrar que en todos los casos existe un solo sitio de unión con BSA. El sitio de unión puede estar localizado en el subdominio IIA de BSA según los resultados obtenidos por el acoplamiento molecular. Para comprobar la formación del complejo es necesario realizar estudios por espectroscopia UV y Espectroscopía de Fluorescencia de Tiempos de Vida Media, para el caso de la comprobación experimental del sitio de unión es necesario hacer ensayos competitivos con

compuestos que se unan en el subdominio IIA como lo puede ser la warfarina o el ácido 3,5-diiodosalicílico.

REFERENCIAS

1. Chaves, O. A., Mathew, B., Joy, M., Lohidakshan, K. K., Marathakam, A., & Netto-Ferreira, J. C. (2018). Introduction of fluorinated environment on metformin. Evaluation of its serum-albumin interaction with molecular modeling studies. Journal of Molecular Liquids, 260, 186–194. https://doi.org/10.1016/j.molliq.2018.03.083.
2. Cui, J., & Jia, J. (2021). Discovery of juglone and its derivatives as potent SARS-CoV-2 main proteinase inhibitors. European Journal of Medicinal Chemistry, 225. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.113789.
3. Jali, B. R., Kuang, Y., Neamati, N., & Baruah, J. B. (2014). Selective binding of naphthoquinone derivatives to serum albumin proteins and their effects on cytotoxicity. Chemico-Biological Interactions, 214(1), 10–17. https://doi.org/10.1016/j.cbi.2014.01.014.
4. Lazniewska, J., Agostino, M., Hickey, S. M., Parkinson-Lawrence, E., Stagni, S., Massi, M., Brooks, D. A., & Plush, S. E. (2021). Spectroscopic and Molecular Docking Study of the Interaction between Neutral Re(I) Tetrazolate Complexes and Bovine Serum Albumin. Chemistry - A European Journal, 27(44), 11406–11417. https://doi.org/10.1002/chem.202101307.
5. Leyva, E., Cárdenas-Chaparro, A., Loredo-Carrillo, S. E., López, L. I., Méndez-Sánchez, F., & Martínez-Richa, A. (2018). Ultrasound-assisted reaction of 1,4-naphthoquinone with anilines through an EDA complex. Molecular Diversity, 22(2), 281–290. https://doi.org/10.1007/s11030-018-9820-9.
6. López, L. I., Leyva, E., & Fernando García de la Cruz, R. (2011). Las naftoquinonas: más que pigmentos naturales. Recista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, 42(1).
7. Navarro-Tovar, G., Vega-Rodríguez, S., Leyva, E., Loredo-Carrillo, S., de Loera, D., & López-López, L. I. (2023). The Relevance and Insights on 1,4-Naphthoquinones as Antimicrobial and Antitumoral Molecules: A Systematic Review. In Pharmaceuticals 16(4). MDPI. https://doi.org/10.3390/ph16040496.
8. Ploch-Jankowska, A., & Pentak, D. (2020). A comprehensive spectroscopic analysis of the ibuprofen binding with human serum albumin, part i. Pharmaceuticals, 13(9). https://doi.org/10.3390/PH13090205.
9. Tian, Z. Y., Song, L. N., Zhao, Y., Zang, F. L., Zhao, Z. H., Chen, N. H., Xu, X. J., & Wang, C. J. (2015). Spectroscopic study on the interaction between naphthalimide-polyamine conjugates and bovine serum albumin (BSA). Molecules, 20(9), 16491–16523. https://doi.org/10.3390/molecules200916491.

CISQM-QORG-PO09

Síntesis de pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas *vía* reacciones de multicomponentes tipo Ugi-Zhu y ensayos *In vitro* e *In silico* sobre líneas celulares de cáncer de mama MDA-MB-231 y MCF-7

Ivette Morales-Salazar[1], Paulina Montes-Enríquez[1], Carlos E. Garduño Albino[1], Dania A. Nava-Tapia[2], Napoleón Navarro-Tito[2*], Leonardo David Herrera-Zúñiga[1*], Eduardo González-Zamora[1*], Alejandro Islas-Jácome[1*]

[1]Departamento de Química, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Av. Ferrocarril San Rafael Atlixco 186, Col. Leyes de Reforma 1A Sección, Iztapalapa, C.P. 09310, Ciudad de México.
[2]Laboratorio de Biología Celular del Cáncer, Facultad de Ciencias Químico-Biológicas, Universidad Autónoma de Guerrero, Av. Lázaro Cárdenas S/N, Chilpancingo, Gro. C.P. 39090, México.
ivette649.tatu@gmail.com; nnavarro@uagro.mx; ldherreraz@izt.uam.mx; egz@xanum.uam.mx; aij@xanum.uam.mx

RESUMEN

El proyecto se centró en sintetizar y evaluar 11 pirrolo[3,4-b]piridin-5-onas como agentes antitumorales para el cáncer de mama. Estas moléculas mostraron una citotoxicidad prometedora contra las líneas celulares MCF-7 y MDA-MB-231 en ensayos in vitro. Además, se identificó el Receptor de Orexina 2 (Ox2R) como un posible blanco terapéutico relevante mediante acoplamiento molecular in-silico. Estos resultados sugieren un potencial para el desarrollo de tratamientos más efectivos y selectivos contra el cáncer de mama, y la necesidad de investigar más en profundidad las interacciones con Ox2R para una mejor comprensión del mecanismo de acción

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel global. De acuerdo con el portal de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2020 alrededor de 10 millones de murieron a causa de este padecimiento.[1] Uno de los tipos de cáncer más común entre la población es el cáncer de mama, que afecta cerca de 2.2 millones de mujeres [2]. Además, es uno de los tipos de cáncer con mayor índice de mortalidad debido a la metástasis [3]. Este tipo de cáncer tiene diversas líneas celulares, entre las que se encuentran BT20, SkBr3, T47D, MCF-7, MDA-MB-231, siendo estas dos últimas de especial interés para este estudio [4].

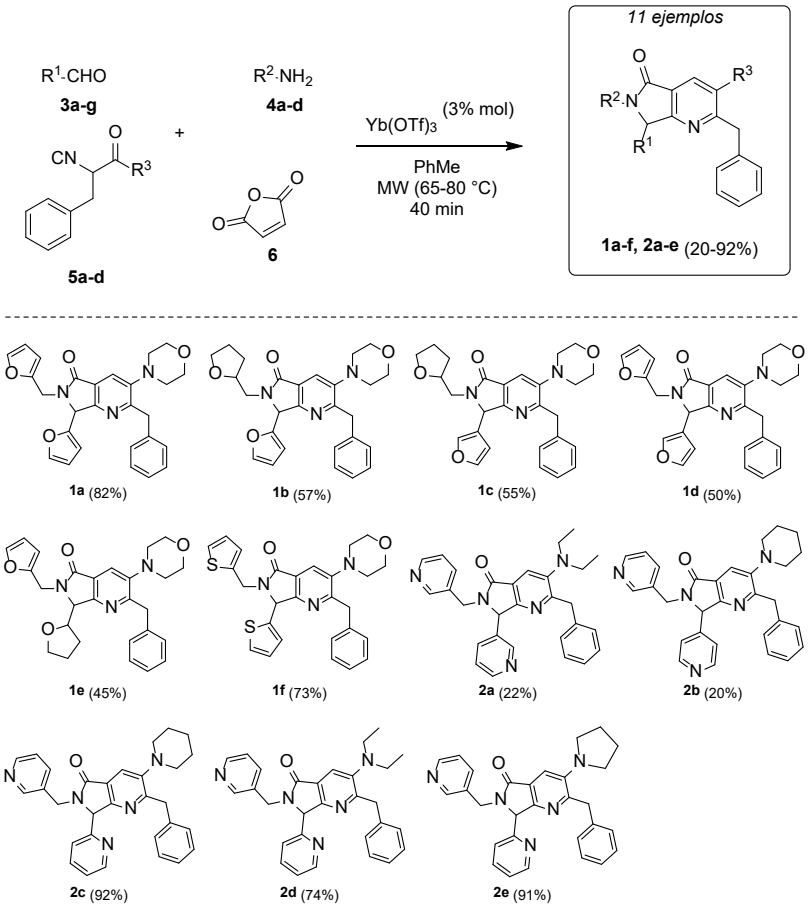
Respecto a la línea celular MCF-7, esta fue aislada de una paciente con metástasis en 1973 por Soule y colaboradores que pertenecen a la Fundación contra el Cáncer de Michigan de donde proviene el nombre de esta línea [5]. La MCF-7 ha sido de gran relevancia para la investigación debido a que se expresa en receptor de estrógeno emulando a gran parte de canceres de mama invasivos [6].

En cuanto a la línea celular MDA-MB-231, se conoce que es una de las líneas de este cáncer más invasivas, proliferativas y con mayor índice de metástasis. También, alberga la expresión del gen tumoral p53, así como el receptor de estrógenos negativo [7].

Por otro lado, las reacciones multicomponentes (MCRs) son una estrategia sintética privilegiada debido a la alta economía atómica de los núcleos poliheterocíclicos ensamblados en un proceso one-pot[8]. Dentro de las MCRs, una variante de la reacción de Ugi de tres componentes (U-3CR) llamada reacción Ugi-Zhu (UZ-3CR) [9] que es ampliamente estudiada por el grupo de investigación, es utilizada para obtener las pirrolo[3,4-*b*]piridina-5-onas ya que este núcleo se ha relacionado con una potencial actividad anticancerígena [10] y antiviral [11].

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para obtener las pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas 1a-f, 2a-e se llevó a cabo un proceso one-pot UZ-3CR que se acopló a un proceso en cascada aza-Diels-Alder/*N*-acilación/aromatización (descarboxilación/deshidratación). En reportes previos, se encontró que el tolueno y el triflato de iterbio eran solvente y catalizador óptimos para realizar dicho proceso [11,12]. Por ello, fue necesario sintetizar isocianoacetamidas a partir de fenilalanina racémica en tres pasos según lo reportado por Zhu y colaboradore s[13]. Una vez obtenido el isocianuro se procede de la siguiente forma: la condensación entre los aldehídos 3a-g y las aminas 4a-d para realizar las iminas. Estas iminas fueron activadas con el catalizador ácido de Lewis que promueve el ataque nucleofílico de la α-isocianoacetamida 5a-d. A través de la tautomerización cadena- anillo no prototrópica se formaron los 5-aminooxazoles. La adición de anhídrido maleico (6) llevó a cabo la reacción aza-Diels-Alder seguida del proceso en cascada *N*-acilación/descarboxilación/deshidratación para ensamblar los productos 1a-f, 2a-e en rendimientos moderados a buenos (20-92 %). Es de destacar que la secuencia actual ha perdido pequeñas moléculas (agua y CO_2) lo que hace que el proceso tenga una gran economía atómica.



Esquema 1. Síntesis de pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-onas.

Una vez obtenidos los productos 1a-f y 2a-e, se determinó su efecto citotóxico contra las líneas celulares de cáncer de mama MCF-7 y MDA-MB-231 mediante un ensayo MTT. Ambas líneas celulares fueron expuestas a concentraciones de 0, 6.25, 12.5, 25, 50, 100 y 200 μM durante 48 h. Las gráficas (Figuras 1 y 2) son representativas del porcentaje de viabilidad celular respecto al control (DMSO) y de tres experimentos independientes.

La Fig. 1 muestra que todas las líneas celulares se vieron afectadas de forma similar al aumentarse la concentración, siendo el efecto antiproliferativo mucho más evidente por encima de la concentración de 100 mM. En cambio, en la Fig. 2 dicho efecto se observa en las concentraciones superiores a 25 mM.

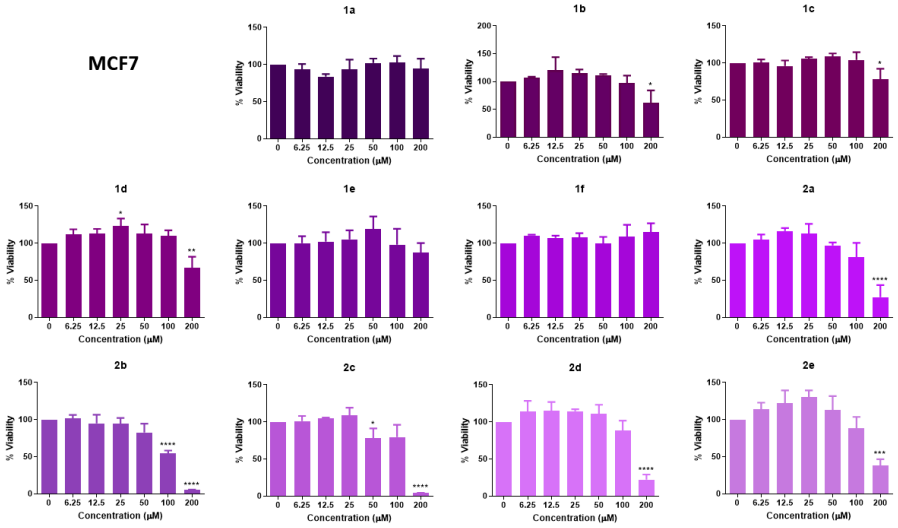


Fig. 1. Efecto de las pirrolo[3,4-b]piridin-5-onas en la viabilidad celular de células MCF-7.

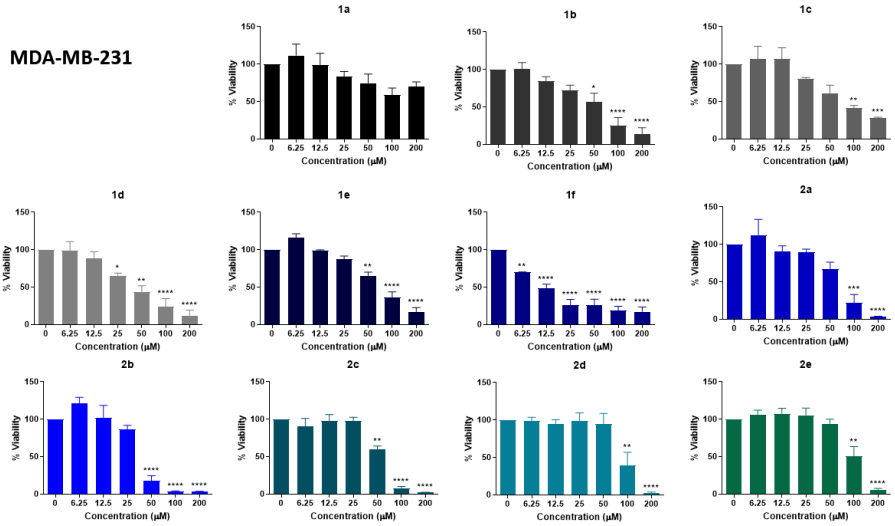


Fig. 2. Efecto de las pirrolo[3,4-b]piridin-5-onas en la viabilidad celular de células MDA-MB-231.

El grado de citotoxicidad de la serie de compuestos en ambas líneas celulares es variado y es de destacar el efecto más potente en MDA-MB-231.

Una vez realizados los estudios de citotoxicidad en las líneas celulares de cáncer de mama MCF-7 y MDA-MB-231 para las 11 pirrolo[3,4-b]piridin-5-onas sintetizadas, se llevó a cabo un estudio in-silico de acoplamiento molecular para explorar posibles blancos terapéuticos. Inicialmente, se utilizó el servidor SwissTarget Prediction [14] y PASS Targets [15] para identificar 22 proteínas que juegan un papel relevante en la aparición del cáncer de mama. El receptor de Orexina 2 (Ox2R) se destacó como uno de los blancos terapéuticos más prometedores debido a su función en la inducción de apoptosis, lo cual sugiere un posible efecto antitumoral. Además, estudios previos han demostrado

la expresión de Ox2R en varios tipos de cáncer [17]. El cristal de Ox2R con PDB-ID: 6TPN se utilizó para realizar el acoplamiento molecular.

Se realizaron 660 acoplamientos independientes de las 11 pirrolo[3,4-b]piridin-5-onas con Ox2R utilizando el software AutoDock Vina [16]. A partir de estos acoplamientos, se obtuvieron las siguientes energías de afinidad (kcal/mol) para cada pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona; **1a**: -8.13, **1b**: -8.26, **1c**: -8.81, **1d**: -8.56, **1e**: -8.43, **1f**: -8.29, **2a**: -7.43, **2b**: -7.65, **2c**: -9.17, **2d**: -8.76 y **2e**: -9.04. De acuerdo con estos resultados, las pirrolo[3,4-b]piridin-5-onas **2c** y **2e** mostraron las mejores energías de acoplamiento con el receptor Ox2R. En la **Fig. 3** se muestran las interacciones de mayor relevancia observadas en estos acoplamientos. Las interacciones clave en los acoplamientos de **2c** y **2e** con Ox2R involucran apilamientos Pi-Pi entre la PHE271 e interacciones Pi-cation con la LYS252 con el amino de ambas pirrolo[3,4-b]piridin-5-onas. Así mismo, la LYS252 forma un puente de hidrógeno con el oxígeno del grupo cíclico pirrol de igual manera con ambas pirrolo[3,4-b]piridin-5-onas. En el caso de la pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona **2e**, se observa un enlace Pi-Pi tipo T con TYR268 y otro de tipo Pi-Pi con el amino de **2c**. Por otro lado, se observan de igual manera interacciones tipo Pi-anion entre el ASP79 y el ASP167 del Ox2R con la pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona **2e** y **2 c** respectivamente.

Estos resultados sugieren que el grupo amino en las pirrolo[3,4-b]piridin-5-onas es el que presenta la mayor interacción con los aminoácidos en la cavidad del receptor Ox2R, lo que es coherente con los ligandos endógenos que se unen a este tipo de proteínas receptoras de membrana.

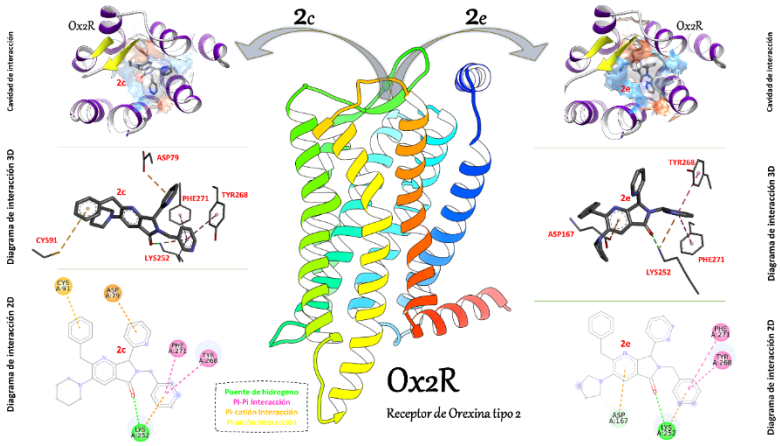


Fig. 3. Esquema de las interacciones observadas en el acoplamiento de las pirrolo[3,4-b]piridin-5-onas con el Receptor de Orexina 2 (Ox2R). Las principales interacciones para las pirrolo[3,4-b]piridin-5-onas **2c** (izquierda) y **2e** (derecha) se muestran en la figura. Estas interacciones podrían ser relevantes para el efecto antitumoral y se basan en las energías de afinidad obtenidas a partir de los acoplamientos moleculares *in-silico.*

CONCLUSIONES

En conclusión, en este estudio se sintetizó y evaluó in vitro una serie de 11 pirrolo[3,4-b]piridin-5-onas, obteniendo resultados prometedores en términos de citotoxicidad contra las líneas celulares de cáncer de mama MCF-7 y MDA-MB-231. Los compuestos demostraron una notable actividad antiproliferativa, mostrando valores de viabilidad celular que oscilaron entre moderados y buenos.

Además, mediante el empleo de acoplamiento molecular *in-silico*, se identificó el Receptor de Orexina 2 (Ox2R) como un posible blanco terapéutico de alto interés para estas pirrolo[3,4-b]piridin-5-onas. Las interacciones observadas en el acoplamiento molecular sugieren que el grupo amino en los compuestos es crucial para la afinidad con el receptor Ox2R.

Estos hallazgos brindan nuevas perspectivas para el diseño de agentes antitumorales basados en la estructura de las pirrolo[3,4-b]piridin-5-onas. La serie de compuestos evaluados muestra un

potencial prometedor para futuros estudios in vivo y desarrollo de terapias más efectivas contra el cáncer de mama. La interacción con el receptor Ox2R podría ser un camino clave para su mecanismo de acción, y su exploración más detallada podría abrir oportunidades para el desarrollo de tratamientos más selectivos y menos tóxicos en la lucha contra esta enfermedad devastadora.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. (2023, Junio). Cáncer. https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer.
2. Organización Mundial de la Salud. (2023, Junio). Cáncer de mama. https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer.
3. Ruiz Esparza-Garrido, R., Torres-Márquez, M. E., Viedma-Rodríguez, R., Velázquez-Wong, A. C., Salamanca-Gómez, F., Rosas-Vargas, H., y Velázquez-Flores, M. Á. (2016). Breast cancer cell line MDA-MB-231 miRNA profile expression after BIK interference: BIK involvement in autophagy. *Tumor Biology*, *37*, 6749-6759 DOI: 10.1007/s13277-015-4494-8.
4. Burdall, S. E., Hanby, A. M., Lansdown, M. R., y Speirs, V. (2003). Breast cancer cell lines: friend or foe?. *Breast cancer research*, *5*(2), 1-7.
5. Comşa, Ş., Cimpean, A. M., y Raica, M. (2015). The story of MCF-7 breast cancer cell line: 40 years of experience in research. *Anticancer research*, *35*(6), 3147-3154.
6. Lee, A. V., Oesterreich, S., y Davidson, N. E. (2015). MCF-7 cells—changing the course of breast cancer research and care for 45 years. *Journal of the National Cancer Institute*, *107*(7), djv073.
7. Banerjee, M., Chattopadhyay, S., Choudhuri, T., Bera, R., Kumar, S., Chakraborty, B., y Mukherjee, S. K. (2016). Cytotoxicity and cell cycle arrest induced by andrographolide lead to programmed cell death of MDA-MB-231 breast cancer cell line. *Journal of biomedical science*, *23*(1), 1-17.
8. Ibarra, I. A., Islas-Jácome, A., y González-Zamora, E. (2018). Synthesis of polyheterocycles via multicomponent reactions. *Organic & Biomolecular Chemistry*, *16*(9), 1402-1418.
9. Flores-Reyes, J. C., Islas-Jácome, A., y González-Zamora, E. (2021). The Ugi three-component reaction and its variants. *Organic Chemistry Frontiers*, *8*(19), 5460-5515.
10. Segura-Olvera, D., García-González, A. N., Morales-Salazar, I., Islas-Jácome, A., Rojas-Aguirre, Y., Ibarra, I. A., Díaz-Cervantes, E., Alcaraz-Estrada S. L. y González-Zamora, E. (2019). Synthesis of pyrrolo [3, 4-*b*] pyridin-5-ones via multicomponent reactions and in vitro–in silico studies against SiHa, HeLa, and CaSki Human cervical carcinoma cell lines. *Molecules*, *24*(14), 2648 DOI:10.3390/molecules24142648
11. Morales-Salazar, I., Montes-Enríquez, F. P., Garduño-Albino, C. E., García-Sánchez, M. A., Ibarra, I. A., Rojas-Aguirre, Y., García-Hernández, M. E., Sarmiento-Silva, R. E., Alcaraz-Estrada, S. L., Díaz-Cervantes, E. González-Zamora, E., y Islas-Jácome, A. (2023). Synthesis of bis-furyl-pyrrolo [3, 4-*b*] pyridin-5-ones via Ugi–Zhu reaction and in vitro activity assays against human SARS-CoV-2 and in silico studies on its main proteins. *RSC Medicinal Chemistry*, *14*(1), 154-165 DOI: 10.1039/d2md00350c.
12. Morales-Salazar, I., Rincón-Guevara, M. A., González-Zamora, E., & Islas-Jácome, A. (2022). 2-Benzyl-3-morpholino-7-(thiophen-2-yl)-6-(thiophen-2-ylmethyl)-6, 7-dihydro-5 H-pyrrolo [3, 4-*b*] pyridin-5-one. *Molbank*, *2022*(4), M1503 https://doi.org/10.3390/M1503.
13. Fayol, A., Housseman, C., Sun, X., Janvier, P., Bienaymé, H., y Zhu, J. (2005). Synthesis of α-Isocyano-α-alkyl (aryl) acetamides and their use in the multicomponent synthesis of 5-aminooxazole, pyrrolo [3, 4-*b*] pyridin-5-one and 4, 5, 6, 7-tetrahydrofuro [2, 3-*c*] pyridine. *Synthesis*, *2005*(01), 161-165 DOI: 10.1055/s-2004-831225.
14. Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules. Nucleic Acids Res. 2019 Jul 2;47(W1):W357-W364. doi: 10.1093/nar/gkz382. PMID: 31106366; PMCID: PMC6602486.

15. Pogodin PV, Lagunin AA, Filimonov DA, Poroikov VV. PASS Targets: Ligand-based multi-target computational system based on a public data and naïve Bayes approach. SAR QSAR Environ Res. 2015;26(10):783-93. doi: 10.1080/1062936X.2015.1078407. Epub 2015 Aug 25. PMID: 26305108.
16. Eberhardt J, Santos-Martins D, Tillack AF, Forli S. AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings. J Chem Inf Model. 2021 Aug 23;61(8):3891-3898. doi: 10.1021/acs.jcim.1c00203. Epub 2021 Jul 19. PMID: 34278794.
17. Couvineau A, Nicole P, Gratio V, Voisin T. The Orexin receptors: Structural and anti-tumoral properties. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Jul 28;13:931970. doi: 10.3389/fendo.2022.931970. PMID: 35966051; PMCID: PMC9365956.

CISQM-QORG-PO10

Síntesis hidrotermal de 5-feniltetrazol catalizada por $Co(CH_3COO)_2x\ 4H_2O$ vía cicloadición [3+2] entre C_6H_5CN y NaN_3. Optimización de la eficiencia de reacción por MSR y estudio teórico-experimental del mecanismo de reacción

Joseph Anderson Alarcón Gonzales del valle*, Julio Cesar Santiago Contreras
Universidad Nacional Mayor de San Marcos.
12070002@unmsm.edu.pe

RESUMEN

El 5-feniltetrazol es un heterociclo altamente estudiado debido a que es una estructura base de los ariltetrazoles-5 sustituidos los cuales poseen propiedades en farmacología, corrosión y química de coordinación, por lo que constantemente se busca optimizar las condiciones de síntesis para obtener la mayor eficiencia de reacción empleado cada vez métodos mas amigables con la salud y el medio ambiente.

El presente trabajo estudió la reacción de cicloadición [3+2] entre el C_6H_5CN y NaN_3 utilizando el $Co(CH_3COO)_2x4H_2O$ como catalizador (ácido de Lewis) para la obtención del 5-feniltetrazol en condiciones hidrotermales, empleando H_2O como solvente de reacción y purificación como una alternativa ecológica y económica en comparación con solventes convencionales de reacción como el DMSO y DMF , los cuales requieren purificaciones con acetato de etilo y n-hexano. Para un completo estudio de los factores más importantes que actúan en esta síntesis, se utilizó la metodología de superficie de respuesta (MSR) encontrando que las condiciones óptimas de reacción en esta síntesis se obtuvieron cuando A=relación molar C_6H_5CN/ NaN_3, B= relación molar Co^{2+}/ NaN_3y C = tiempo de reacción fueron A=2.09, B=0.48 y C=6.29 obteniendo una eficiencia de reacción de 84 %.

El 5-feniltetrazol sintetizado fue caracterizado por las técnicas RMN-1H, FT-IR, XPS, análisis elemental, TGA y punto de fusión verificando el éxito de la síntesis.

Finalmente, con los resultados experimentales obtenidos, sumados a los cálculos de coordenada intrínseca de reacción (IRC) se pudo proponer un mecanismo de reacción en donde intervienen dos tipos de cobalto, uno unido inicialmente a la NaN_3, denominado $Co(N_3)_{2(ac)}$ y otro en solución llamado $Co^{2+}{}_{(ac)}$ el cual es el encargado de la cicloadición.

REFERENCIAS

1. Akhlaghinia, B., & Rezazadeh, S. (2012). A Novel Approach for the Synthesis of 5-Substituted-1H-tetrazoles. Journal of the Brazilian Chemical Society(23), 2197-2203. doi:10.1590/S0103-50532013005000005.
2. Al Kharafi, F. M., Ghayad, I. M., & Abdullah, R. M. (2012). Corrosion inhibition of copper in non-polluted and polluted sea water using 5-phenyl-1-H-tetrazol. Int. J. Electrochem Sci, 3289 - 3298.
3. Aromí, G., Barrios, L. A., Roubeau, O., & Gamez, P. (2011). Triazoles and tetrazoles: Prime ligands to generate remarkable coordination materials. Coordination Chemistry Reviews, 255(5-6), 485-546. doi:10.1016/j.ccr.2010.10.038.
4. Baskaya, G., Esirden, İ., Erken, E., Sen, F., & Kaya, M. (2017). Synthesis of 5-Substituted-1H-Tetrazole Derivatives Using Monodisperse Carbon Black Decorated Pt Nanoparticles as Heterogeneous Nanocatalysts (Vol. 17). Journal of Nanoscience and Nanotechnology. doi:10.1166/jnn.2017.12867.
5. Chen, G., Chen, J., Cheng, C., Cong, Y., Jian, P., & Zhao, H. (2017). Solubility modelling and dissolution properties of 5-phenyltetrazole in thirteen mono-solvents and liquid mixtures of (methanol + ethyl acetate) at elevated temperatures. The Journal of Chemical Thermodynamics, 112, 114-121. doi:10.1016/j.jct.2017.04.019.
6. Chen, Y., Ren, Z.-G., Li, H.-X., Tang, X.-Y., Zhang, W.-H., Zhang, Y., & Lang, J.-P. (2008). Solvothermal syntheses, crystal structures, and luminescent properties of two novel silver(I)

coordination polymers containing 5-aryl-substituted tetrazolate ligands. Journal of Molecular Structure, 875(1-3), 339–345. doi:10.1016/j.molstruc.2007.05.00.
7. Clarina, T., & Rama, V. (2017). [3 + 2] Cycloaddition promoted by zinc oxide nanoparticles anchored on reduced graphene oxide using green solvent. Synthetic Communications, 48(2), 175-187. doi:10.1080/00397911.2017.1393086.
8. Coca, A., & Turek, E. (2014). Synthesis of 5-substituted 1H-tetrazoles catalyzed by ytterbium triflate hydrate. Tetrahedron Letters, 55(16), 2718–2721. doi:10.1016/j.tetlet.2014.03.049
9. Demko, Z. P., & Sharpless, K. B. (2001). Preparation of 5-Substituted 1H-Tetrazoles from Nitriles in Water. The Journal of Organic Chemistry, 66(24), 7945–7950. doi:10.1021/jo010635w.
10. Du, Z., Si, C., Li, Y., Wang, Y., & Lu, J. (2012). Improved Synthesis of 5-Substituted 1H-Tetrazoles via the [3+2] Cycloaddition of Nitriles and Sodium Azide Catalyzed by Silica Sulfuric Acid. International Journal of Molecular Sciences, 13(4), 4696–4703. doi:10.3390/ijms13044696.
11. Esirden, I., Başar, E., & Kaya, M. (2015). Facile highly efficient and novel method for synthesis of 5-substituted 1H-tetrazoles catalysed by copper(I) chloride. Chemical Papers, 69(9). doi:10.1515/chempap-2015-0124.
12. Esirden, İ., Erken, E., Kaya, M., & Sen, F. (2015). Monodisperse Pt NPs@rGO as highly efficient and reusable heterogeneous catalysts for the synthesis of 5-substituted 1H-tetrazole derivatives. Catalysis Science & Technology, 5(9), 4452-4457. doi:0.1039/c5cy00864f.
13. Gaponik, P. N., Ivashkevich, O. A., Krasitskii, V. A., Tuzik, A. A., & Lesnikovich, A. I. (2002). Water-Soluble Polymeric Complexes of Cobalt (II) and Nickel(II) with Azolate Anions. Russian Journal of General Chemistry, 72(9), 1457–1462. doi:10.1023/a:1021646400922.
14. García-Cabeza, A. L., Ray, L. P., Marín-Barrios, R., Ortega, M. J., Moreno-Dorado, F. J., Guerra, F. M., & Massanet, G. M. (2014). Optimization by Response Surface Methodology (RSM) of the Kharasch–Sosnovsky Oxidation of Valencene. Organic Process Research & Development, 19(11), 1662–1666. doi:10.1021/op5002462.
15. Ghodsinia, S. S., & Akhlaghinia, B. (2015). A rapid metal free synthesis of 5-substituted-1H-tetrazoles using cuttlebone as a natural high effective and low cost heterogeneous catalyst. RSC Advances, 5(62), 49849–49860. doi:10.1039/c5ra08147e.
16. Govindaswamy, S., Tripathi, A., Suni, I. I., & Li, Y. (2008). 5-Phenyl-1-H-Tetrazole as a Low-pH Passivating Agent for Copper Chemical Mechanical Planarization. Journal of The Electrochemical Society, 155(7), H459. doi:10.1149/1.2907377.
17. Gutierrez, H., Vara, d. l., & Román. (2012). Análisis y diseño de experimentos (Tercera ed.). México: McGraw-Hill.
18. Kant, R., Singh, V., & Agarwal, A. (2016). An efficient and economical synthesis of 5-substituted 1H-tetrazoles via Pb(II) salt catalyzed [3+2] cycloaddition of nitriles and sodium azide. Comptes Rendus Chimie, 19(3), 306–313. doi:10.1016/j.crci.2015.11.01.
19. Khanmoradi, M., Nikoorazm, M., & Ghorbani-Choghamarani, A. (2017). Anchoring of Cu(II)-vanillin Schiff base complex on MCM-41: A highly efficient and recyclable catalyst for synthesis of sulfides and 5-substituted 1H -tetrazoles and oxidation of sulfides to sulfoxides. Applied Organometallic Chemistry, 31(9), e3693. doi:10.1002/aoc.3693.
20. Kumar, S., Kumar, A., Agarwal, A., & Awasthi, S. K. (2015). Synthetic application of gold nanoparticles and auric chloride for the synthesis of 5-substituted 1H-tetrazoles. RSC Advances, 5(28), 21651–21658. doi:10.1039/c4ra13461c.
21. Liu, C.-Y., Li, Y., Ding, J.-Y., Dong, D.-W., & Han, F.-S. (2014). The Development of Copper-Catalyzed Aerobic Oxidative Coupling of H-Tetrazoles with Boronic Acids and an Insight into the Reaction Mechanism. Chemistry - A European Journal, 20(8), 2373-2381. doi:10.1002/chem.201302857.
22. Mani, P., Sharma, C., Kumar, S., & Awasthi, S. K. (2014). Efficient heterogeneous silver nanoparticles catalyzed one-pot synthesis of 5-substituted 1H-tetrazoles. Journal of Molecular Catalysis A: Chemical, 392, 150–156. doi:10.1016/j.molcata.2014.05.008.
23. Movaheditabar, P., Javaherian, M., & Nobakht, V. (2017). CuO/aluminosilicate as an efficient heterogeneous nanocatalyst for the synthesis and sequential one-pot functionalization of 5-

substituted-1H-tetrazoles. Reaction Kinetics, Mechanisms and Catalysis, 122(1), 217–228. doi:10.1007/s11144-017-1211-1.
24. Muthukur Bhoje Gowd, M. R., & Afzal Pasha, M. (2011). A versatile and an efficient synthesis of 5-substituted-1H-tetrazoles. Journal of Chemical Sciences, 123(1), 75-79. doi:10.1007/s12039-011-0065-8.
25. Ostrovskii, V. A., Trifonov, R. E., & Popova, E. A. (2012). Medicinal chemistry of tetrazoles. Russian Chemical Bulletin, 61(4), 768–780. doi:10.1007/s11172-012-0108-4.
26. Parast, M. S., Morsali, A., & Ebrahimpour, P. (2012). Synthesis and characterization of four new thallium(i) tetrazole supramolecular compounds with various secondary interactions; new precursors for thallium(iii) oxide nano-particles. Dalton Transactions, 41(19), 5848. doi:10.1039/c2dt12259f.
27. Prasetyo, W. E., Kusumaningsih, T., & Firdaus, M. (2019). Highly efficient and green synthesis of diacylphloroglucinol over treated natural zeolite mordenite and the optimization using response surface method (RSM). Synthetic Communications, 1-21. doi:10.1080/00397911.2019.1666282.
28. QI, G., & Dai, Y. (2010). γ-Fe2O3: A magnetic separable catalyst for synthesis of 5-substituted 1H-tetrazoles from nitriles and sodium azide. Chinese Chemical Letters, 21(9), 1029–1032. doi:10.1016/j.cclet.2010.05.003.
29. Rama, V., Kanagaraj, K., & Pitchumani, K. (2011). Syntheses of 5-Substituted 1H-Tetrazoles Catalyzed by Reusable CoY Zeolite. The Journal of Organic Chemistry, 76(21), 9090–9095. doi:10.1021/jo201261w.
30. Rezaei, F., Ali Amrollahi, M., & Khalifeh, R. (s.f.). Design and synthesis of Fe3O4@SiO2/aza-crown ether-Cu(II) as a novel and highly efficient magnetic nanocomposite catalyst for the synthesis of 1,2,3-triazoles, 1-substituted 1H-tetrazoles and 5-substituted 1H-tetrazoles in green solvents. Inorganica Chimica Acta, 2019. doi:10.1016/j.ica.2019.01.039.
31. Sandhya Rani, G., Jyotsna, A., & Prabhavathi Devi, B. L. (2019). Benign synthesis of 5-substituted 1H-tetrazoles via [3+2] cycloaddition of nitriles and sodium azide employing SO3H-carbon as an efficient heterogeneous catalyst. Asian Journal of Green Chemistry, 3(2), 125-136. doi:10.22034/ajgc.2018.138421.1080.
32. Singh, A., Maji, A., Mohanty, A., & Ghosh, K. (2020). Copper-based catalysts derived from salen-type ligands: synthesis of 5-substituted-1H-tetrazoles via [3+2] cycloaddition and propargylamines via A3-coupling reactions. New Journal of Chemistry, 44(42), 18399–18418. doi:10.1039/d0nj03081c.
33. Tan, B., Zhang, S., Liu, H., Qiang, Y., Li, W., Guo, L., & Chen, S. (2019). Insights into the inhibition mechanism of three 5-phenyltetrazole derivatives for copper corrosion in sulfuric acid medium via experimental and DFT methods. Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers. doi:10.1016/j.jtice.2019.06.005.
34. Tao, C., Wang, B., Sun, L., Yi, J., Shi, D., Wang, J., & Liu, W. (2017). Cu(NO3)2-catalysed direct synthesis of 5-substituted 1H-tetrazoles from alcohols or aldehydes. Journal of Chemical Research, 41(1), 25-29. doi:10.3184/174751917x14815427219248.
35. Wang, X.-S. T.-Z., Huang, X.-F., Qu, Z.-R., Che, C.-M., Chan, P. W., & Xiong, R.-G. (2005). Syntheses, Crystal Structures, andLuminescent Properties of Three Novel Zinc Coordination Polymers with Tetrazolyl Ligands. Inorganic Chemistry, 44(15), 5278–5285. doi:10.1021/ic050354x.
36. Ye, Q., Li, Y.-H., Song, Y.-M., Huang, X.-F., Xiong, R.-G., & Xue, Z. (2005). A Second-Order Nonlinear Optical Material Prepared through In Situ Hydrothermal Ligand Synthesis. Inorganic Chemistry, 44(10), 3618–3625. doi:10.1021/ic0500098.
37. Zhang, X.-L., Qiu, Y., & Ng, S. W. (2006). catena-Poly[silver(I)-μ3-5-phenyl-1,2,3,4-tetrazolato-κ3N1:N2:N3]. Acta Crystallographica Section E Structure Reports Online, 62(12), m3539–m3540. doi:10.1107/s160053680605029x.
38. Zhang, X.-M., Li, P., Gao, W., Liu, J.-P., & Gao, E.-Q. (2015). A new cube-based dodecanuclear cobalt(ii) cluster with azide and tetrazolate ligands exhibiting ferromagnetic ordering. Dalton Transactions, 44(30), 13581–13585. doi:10.1039/c5dt02032h.

CISQM-QORG-PO11

Síntesis estereoselectiva de vinil nitrilos a través de la reacción de Ramberg-Bäcklund

Octavio Adrián Valle González, Jesús Armando Luján-Montelongo*
Departamento de Química, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados Cinvestav, Av. Instituto Politécnico Nacional 2508 San Pedro Zacatenco, 07360 Ciudad de México, México.
octavio.valle@cinvestav.mx; jalujanm@cinvestav.mx

RESUMEN

El grupo vinil nitrilo es ampliamente utilizado en productos farmacéuticos y aplicaciones sintéticas, como adhesivos y materiales de soporte en ciencia de materiales. Diferentes metodologías han sido propuestas para la síntesis de vinil nitrilos, pero muchas de ellas dependen de catalizadores basados en metales de transición y presentan limitaciones. En este contexto, se sugiere que la reacción de Ramberg-Bäcklund podría ser una plataforma sólida para la síntesis de vinil nitrilos con alta estereoselectividad. Aunque esta reacción se ha utilizado principalmente en la síntesis total de compuestos, también se ha empleado para obtener algunas olefinas funcionalizadas. El estudio se centró en desarrollar un método robusto para la síntesis de vinil nitrilos utilizando la reacción de Ramberg-Bäcklund. Mediante cálculos de DFT, se propuso un mecanismo de reacción que reveló que el paso lento es la desprotonación previo a la formación de la episulfona intermediaria, y que el camino de reacción conduce a la formación preferente del isómero *E*. Esta metodología ofrece una alternativa valiosa para acceder a vinil nitrilos con aplicaciones en química y materiales.

El grupo vinil nitrilo es una entidad privilegiada en muchos productos farmacéuticos y presenta diversas aplicaciones sintéticas (Fleming *et al.*, 2010). En ciencia de materiales, los polímeros basados en cianoacrilatos se utilizan ampliamente como adhesivos (Bot *et al.*, 2010) y materiales de soporte (Hambali *et al.*, 2018).

Con respecto a las metodologías existentes para la síntesis de vinil nitrilos, recientemente, se ha prestado una atención significativa a la amoxioxidación de alcoholes (Kamata *et al.*, 2022), la deshidratación de oximas (Gao et al., 2022) y amidas (Wood et al., 2022), y el acoplamiento tipo Heck entre acrilonitrilos y haluros de arilo (Moradi et al., 2019). Sin embargo, muchos de estos métodos, aunque catalíticos, dependen de catalizadores basados en metales de transición (TM). Aunque algunos de estos esfuerzos representan una mejora con respecto a enfoques más tradicionales, debido a su naturaleza catalítica y su evasión de especies altamente tóxicas (como el cianuro) o secuencias de múltiples pasos, existe una necesidad apremiante de métodos confiables para acceder a vinil nitrilos con alta estereoselectividad.

En este sentido creemos que la reacción de Ramberg-Bäcklund podría ser utilizada como una plataforma robusta para la síntesis de vinil nitrilos. Aunque algunas de sus principales aplicaciones se han presentado en la síntesis total de compuestos como la hirsutelona B (Nicolaou et al., 2009) o la aigialomicina D (Baird et al., 2009), la reacción de Ramberg-Bäcklund también se ha utilizado para preparar olefinas funcionalizadas. Las olefinas funcionalizadas se pueden definir como aquellas que presentan a su grupo vinilo directamente unido un grupo funcional (*e. g.,* acroleína, acrilonitrilo, metil vinil cetona). Aunque ejemplos de síntesis de olefinas funcionalizadas con la reacción Ramberg-Bäcklund son escasos, la reacción se ha utilizado para preparar alcoholes vinílicos ópticamente activos, ácidos carboxílicos poliénicos, olefinas sililadas, entre otros pocos ejemplos. Es posible que otros intentos por obtener otro tipo de olefinas funcionalizadas hayan sido frustrados debido a la sensibilidad de los grupos funcionales electroatractores conjugados (aceptores de Michael), dado que las condiciones fuertemente alcalinas en las que tradicionalmente se lleva a cabo la RRB podrían causar interferencia.

Aunque la reacción de Ramberg-Bäcklund se lleva a cabo típicamente bajo condiciones fuertemente alcalinas, impuestas en la mayoría de los casos por bases de tipo alcóxido, otras bases pueden ser

utilizadas para llevar a cabo la reacción. Recientemente Maekawa et al. (2020) consiguieron preparar difluroalquenos mediante la reacción de Ramberg-Bäcklund empleando como base bromuro de ciclohexilmagnesio. Por otro lado, Raj y colaboradores (Raj, 2000) prepararon dicloroalquenos empleando DBU (1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno) como base, la cual es más suave que las previamente utilizadas, con el agregado de que es una base poco nucleofílica.

Como parte de nuestro interés en enfoques sintéticos que emplean grupos funcionales de azufre para aplicaciones sintéticas avanzadas, nuestro objetivo fue desarrollar un método sólido y robusto para la síntesis de vinil nitrilos utilizando como plataforma la reacción de Ramberg-Bäcklund. Para investigar las olefinaciones basadas en reacción de Ramberg-Bäcklund, empleamos el 2-(bencilsulfonil)acetonitrilo **(1a)** como molécula modelo. En principio esta molécula posee las características estructurales y electrónicas idóneas para poder llevar a cabo la reacción de Ramberg-Bäcklund: un grupo sulfonilo y dos posiciones acídicas funcionalizables (α-arilo-α'-ciano) (Figura 1). Además, presenta el grupo activante ciano, constituyente de la molécula objetivo.

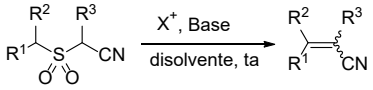
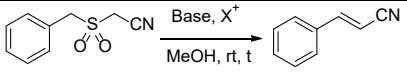


Fig. 1. Estructura de sulfonil nitrilos y condiciones generales propuestas para acceder a vinilnitrilos mediante la reacción de Ramberg-Bäcklund.

Procedimos a tratar el 2-(bencilsulfonil)acetonitrilo **(1a)** con tretrabromometano (CBr_4) empleando DBU como base en metanol como disolvente. Bajo estas condiciones conseguimos acceder a los productos olefínicos **2a-*E*** y **2a-*Z*** en una proporción 85:15 respectivamente (tabla 1, **entrada 1**). Condujimos entonces experimentos para cribar otras bases nitrogenadas. Sin embargo, de todas las bases probadas solo diisopropilamina (DIPA) y diisopropopiletilamina (DIPEA), consiguieron llevar a cabo la reacción **(entradas 3 y 4)** y solo cuando empleamos DBU en exceso conseguimos el mejor resultado **(entrada 2)**, en todos los casos no se presentó inversión o cambio considerable en cuanto a la estereoselectividad de la reacción. Este hecho destaca dado que se sabe que la estereoselectividad de la reacción de Ramberg-Bäcklund es dependiente de la fuerza de la base, bases fuertes conducen a la formación de productos olefínicos *E*, mientras que bases más débiles conducen a la formación de productos olefínicos *Z*.

Tabla 1. Cribado de bases nitrogenadas y fuentes de halógeno electrofílico para la síntesis de vinilnitrilos a través de la reacción de Ramberg-Bäcklund.



1a **2a**

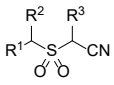
Entrada	Base	Equiv	X^+	Equiv	Rend %	*dr (E):(Z)*
1	DBU	2	CBr_4	1.1	69	85:15
2	DBU	3	CBr_4	1.1	85	86:14
3	DIPA	3	CBr_4	1.1	28	80:20
4	DIPEA	3	CBr_4	1.1	24	83:17
5	DABCO	3	CBr_4	1.1	-	-
6	TMP	3	CBr_4	1.1	-	-
7	Et_3N	3	CBr_4	1.1	-	-
8	Piperidina	3	CBr_4	1.1	-	-
9	DMAP	3	CBr_4	1.1	-	-
10	DBU	3	CCl_4	1.1	-	-
11	DBU	3	NBS	1.1	12	75:25
12	DBU	3	DBTCE	1.1	65	85:15
13	DBU	3	*p*-TsBr	1.1	41	83:17

Otros donadores de halógeno electrofílico también fueron probados, curiosamente cuando utilizamos tetraclorometano (CCl_4), un donador de cloro electrofílico clásico en esta reacción, esta no procedió **(entrada 10).** Cuando se emplearon *N*-bromosuccinimida (NBS) y bromuro de p-toluensulfonilo (*p*-TsBr) la reacción procedió con rendimientos inferiores **(entradas 11 y 13)**, en el caso de NBS además se presentó una pérdida en la estereoselectividad. Cuando se usó dibromotetracloroetano (DBTCE, un agente no perjudicial para la capa de ozono) se obtuvieron los productos olefínicos con un rendimiento superior a los dos anteriores, pero inferior a CBr_4 **(entrada 12)**.

Con las condiciones óptimas en manos procedimos a evaluar el alcance de la reacción, para ello preparamos 18 2-(sulfonil)acetonitrilos con diferentes grados de sustitución y una variedad de grupos funcionales (Fig. 2), que nos permitirían trazar el perfil de la reacción y evaluar los alcances de la metodología que estábamos proponiendo.

Para la mayoría de las sulfonas bencílicas **(1a-1h)** no se observó un cambio significativo con respecto a la estereoselectividad de los productos formados, en todos los casos se mantuvo la predominancia del isómeros E sobre el isómero Z en los productos de reacción. Para las sulfonas **1b**, **1c** y **1f**, el rendimiento fue similar al de la sulfona modelo **1a**. Por otro lado, cuando se introdujeron sustituyentes electrón-donadores (e.g., *p*-MeO, **1d**) o sustituyentes electrón-atractores (e.g., *p*-NO_2, **1e** y *p*-CO_2Me, **1g**), se observó una reducción en el rendimiento de la reacción. Finalmente encontramos que cuando se incorporaba un sustituyente en la posición 2 del anillo aromático (e.g. *o*-Me, **1h**), tanto la estereoselectividad como el rendimiento resultaban mermados.

Dentro de la batería de (sulfonil)acetonitrilos que preparamos, dos de ellos incorporaban el grupo cinamilo en su estructura, el 2-(cinamilsulfonil)acetonitrilo **(1i)** y el (*Z*)-2-((2-bromo-3-fenilil)sulfonil)acetonitrilo **(1j)**, esperábamos que estas sulfonas α,β-insaturadas nos permitieran acceder a vinilnitrilos diénicos. La reacción transcurrió sin problemas para **1i**, sin embargo, cuando **1j** se sometió a las mismas condiciones de reacción, encontramos que a la reacción de Ramberg-Bäcklund se había acoplado un proceso de dehidrobromación. Fe esta forma en lugar del producto diénico bromado, obtuvimos un derivado 2-en-4-inonitrilo. Este tipo de dehidrobromaciones ya habían sido observadas en otras α-haloalquilvinilsulfonas (Vasin et al., 2003) y también en 1,1-dibromoalquenos cuando estos se exponían a DBU (Thummala et al., 2018), bajo condiciones similares a las de nuestra metodología.



1a-1s

1a	1b	1c	1d	1e	1f	1g
R^1:C_6H_5', R^2:H, R^3:H	R^1:p-Cl-C_6H_5', R^2:H, R^3:H	R^1:p-*t*Bu-C_6H_5', R^2:H, R^3:H	R^1:p-MeO-C_6H_5', R^2:H, R^3:H	R^1:p-NO_2-C_6H_5', R^2:H, R^3:H	R^1:p-vinil-C_6H_5', R^2:H, R^3:H	R^1:p-MeO_2C-C_6H_5', R^2:H, R^3:H

1h	1i	1j	1k	1l	1m	1n
R^1:o-Me-C_6H_5', R^2:H, R^3:H	R^1:cinamilo, R^2:H, R^3:H	R^1:α-Br-cinamilo, R^2:H, R^3:H	R^1:Furfurilo, R^2:H, R^3:H	R^1:Tiofenilo, R^2:H, R^3:H	R^1:*N*-Ms-(3-indolilo), R^2:H, R^3:H	R^1:C_6H_5', R^2:H, R^3:Et

1o	1p	1q	1r	1s
R^1:C_6H_5', R^2:Et, R^3:H	R^1:C_6H_5', R^2:H, R^3:Bn	R^1:C_6H_5', R^2:Bn, R^3:H	R^1:n-Hep, R^2:H, R^3:H	R^1:ciclohexil, R^2:H, R^3:H

Fig. 2. Sulfonas precursoras diversas para evaluar los alcances del método de olefinación basado en la reacción de Ramberg-Bäcklund.

Con respecto a los derivados heterocíclicos tanto el derivado de furfurilo **(1k)** como el de tiofenilo **(1l)** mostraron un comportamiento similar entre ellos, tanto en rendimiento como en estereoselectividad, sin embargo, el derivado indólico **(1m)** presento dilución en cuanto a la estereoselectividad.

Preparamos también cuatro (sulfonil)acetronitrilos sustituidos en las posiciones bencílicas y en las posiciones α-ciano **(1n-q)**, para las sulfonas **1n**, **1o** y **1p** la reacción procedió sin contratiempos y se mantuvo la preferencia hacia el isómero *E*, aunque para la sulfona **1p**, la estereoselectividad se perdió por completo, aunque este sustrato mostró el mejor rendimiento, incluso sobre la sulfona **1a**.

Por último, sometimos a las mismas condiciones de reacción que al resto de los sustratos dos sulfonas alifáticas **(1r, 1s)**. Solo para el caso de **1r** observamos formación del producto de olefinación en cantidad de trazas. Creemos que el pKa mayor de la posición α-sulfonilo, y la falta de la estabilización por parte del anillo aromático, son los causantes de este resultado.
Con el objetivo de comprender las razones detrás de la estereoselectividad no dimos a la tarea de trazar el mecanismo de reacción mediante cálculos de DFT. Con ello conseguimos determinar que el paso lento en la reacción es la desprotonación en la posición bencílica. Además, encontramos que cuando el camino que sigue la reacción cuando se desprotona en la posición α-ciano, conduce hacia la formación del isómero *E*.

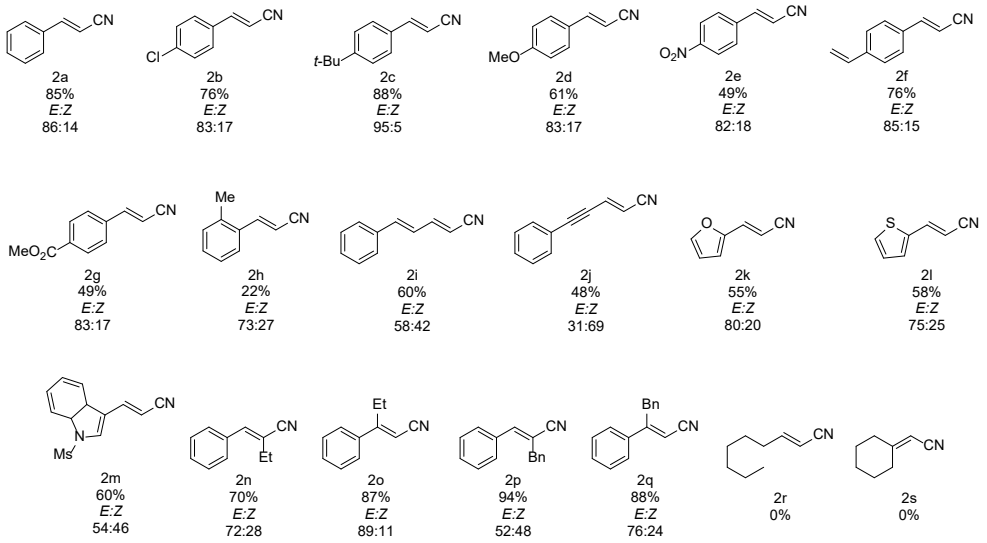


Fig. 3. Vinil nitrilos que se prepararon mediante la reacción de olefinación de Ramberg-Bäcklund a partir de sulfonil nitrilos.

En conclusión, logramos desarrollar una metodología que permite acceder a vinil nitrilos diversos mediante la reacción de Ramberg-Bäcklund bajo condiciones de reacción suaves y de forma estereoselectiva. Además, logramos establecer un mecanismo de reacción plausible y congruente con la evidencia experimental.

AGRADECIMIENTOS

OAVG agradece el apoyo económico otorgado por el Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnología (CONAHCYT, antes CONACYT) a través de la beca con número de registro 614059 y del proyecto de Ciencia Básica CB-14-241455.

REFERENCIAS

1. Baird, L. J., Timmer, M. S. M., Teesdale-Spittle, P. H., & Harvey, J. E. (2009). Total Synthesis of Aigialomycin D Using a Ramberg−Bäcklund/RCM Strategy. *The Journal of Organic Chemistry*, *74*(6), 2271–2277. https://doi.org/10.1021/jo802561s.
2. Bot, G. M., Bot, K. G., Ogunranti, J. O., Onah, J. O., Sule, A. Z., Hassan, I., & Dung, E. D. (2010). The use of cyanoacrylate in surgical anastomosis: An alternative to microsurgery. *Journal of Surgical Technique and Case Report*, *2*(1), 44-48. https://doi.org/10.4103/2006-8808.63727.
3. Fleming, F. F., Yao, L., Ravikumar, P. C., Funk, L., & Shook, B. C. (2010). Nitrile-Containing Pharmaceuticals: Efficacious roles of the nitrile pharmacophore. *Journal of Medicinal Chemistry*, *53*(22), 7902–7917. https://doi.org/10.1021/jm100762r.

4. Gao, H., Chen, J., Peng, Z., Feng, L., Tung, C., & Wang, W. (2022). Bioinspired Iron-Catalyzed Dehydration of Aldoximes to Nitriles: A General N–O Redox-Cleavage Method. *The Journal of Organic Chemistry*, *87*(16), 10848–10857. https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c01122.
5. Hambali, D., Zainol, N. H., Othman, L., Md Isa, K. B., & Osman, Z. (2019). Magnesium ion-conducting gel polymer electrolytes based on poly(vinylidene chloride-co-acrylonitrile) (PVdC-co-AN): a comparative study between magnesium trifluoromethanesulfonate (MgTf2) and magnesium bis(trifluoromethanesulfonimide) ($Mg(TFSI)_2$). Ionics, 25(3), 1187–1198. https://doi.org/10.1007/s11581-018-2666-4.
6. Kamata, K., Kinoshita, N., Koutani, M., Aono, R., Hayashi, E., & Hara, M. (2022). β-MnO_2 nanoparticles as heterogenous catalysts for aerobic oxidative transformation of alcohols to carbonyl compounds, nitriles, and amides. *Catalysis Science & Technology*, *12*(20), 6219–6230. https://doi.org/10.1039/d2cy01476a.
7. Maekawa, Y., Nambo, M., Yokogawa, D., & Crudden, C. M. (2020). Alkyltriflones in the Ramberg–Bäcklund Reaction: An Efficient and Modular Synthesis of *gem*-Difluoroalkenes. *Journal of the American Chemical Society*, *142*(37), 15667–15672. https://doi.org/10.1021/jacs.0c07924.
8. Meyers, C. Y., Malte, A. M., & Matthews, W. S. (1969). Ionic reactions of carbon tetrachloride. Survey of reactions with ketones, alcohols, and sulfones. *Journal of the American Chemical Society*, *91*(26), 7510–7512. https://doi.org/10.1021/ja01054a049.
9. Moradi, P., Hajjami, M., & Valizadeh-Kakhki, F. (2019). Biochar as heterogeneous support for immobilization of Pd as efficient and reusable biocatalyst in C–C coupling reactions. *Applied Organometallic Chemistry*, *33*(11). https://doi.org/10.1002/aoc.5205.
10. Nicolaou, K. C., Sarlah, D., Wu, T., & Zhan, W. (2009). Total synthesis of hirsutellone B. *Angewandte Chemie*, *121*(37), 7002–7006. https://doi.org/10.1002/ange.200903382.
11. Raj, C. P., Pichnit, T., & Braverman, S. (2000). Synthesis of exocyclic cisoid dienes by Ramberg–Bäcklund rearrangement. *Tetrahedron Letters*, *41*(10), 1501–1504. https://doi.org/10.1016/s0040-4039(99)02324-2.
12. Thummala, Y., Morri, A. K., Karunakar, G. V., & Doddi, V. R. (2018). DBU-Mediated Efficient Synthesis of Diaryl Ethynes and Enynes from 1,1-Dibromoalkenes at Room Temperature. *European Journal of Organic Chemistry*, (45), 6280–6285. https://doi.org/10.1002/ejoc.201801143.
13. Valle-González, O. A., Salazar-Bello, A. I. & Luján-Montelongo, J. A. (2023) Stereoselective Synthesis of vinyl nitriles through a Ramberg-Bäcklund approach. *Org. Biomol. Chem.* 21(14), 2894–2898. https://doi.org/10.1039/D3OB00214D.
14. Vasin, V. A., Bolusheva, I. Y., & Razin, V. V. (2003). Bromomethyl ß-styryl and ß-bromostyryl sulfones in the Michael-induced Ramberg-Bäcklund reaction. *Sulfur Letters*, *26*(3), 101–107. https://doi.org/10.1080/0278611031000107111.
15. Wood, A. B., Kincaid, J. R. A., & Lipshutz, B. H. (2022). Dehydration of primary amides to nitriles in water. Late-stage functionalization and 1-pot multistep chemoenzymatic processes under micellar catalysis conditions. *Green Chemistry*, *24*(7), 2853–2858. https://doi.org/10.1039/d1gc04671c.

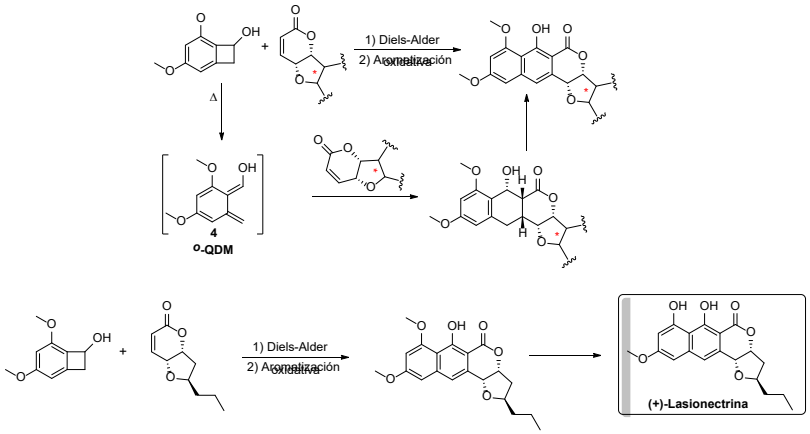
CISQM-QORG-PO12

Nueva Aproximación a Naftopiranonas Quirales Fusionadas a Tetrahidrofuranos: Síntesis de la (+)-Lasionectrina

Pedro López-Mendoza[1], Luis F. Porras-Santos[1], Alejandro Cordero-Vargas[2], Leticia Quintero-Cortés[1], Fernando Sartillo-Piscil[1]*
[1]Laboratorio de Investigación de Síntesis Orgánica, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, 72570, Puebla, México.
[2]Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior S. N., Ciudad Universitaria, Coyoacán, Ciudad de México, 04510, México.
qplm2009@gmail.com; fernando.sartillo@correo.buap.mx

RESUMEN

En este trabajo se reporta una nueva aproximación sintética para la obtención de naftopiranonas quirales fusionadas a tetrahidrofuranos. La presente aproximación se basa en el uso de una cicloadición de Diels-Alder entre un benzociclobutenol (*via* un *o*-quinodimetano) y una δ-lactona α,β-insaturada, seguida de una reacción de aromatización oxidativa (Esquema 1). Esta estrategia fue aplicada exitosamente en la síntesis de la (+)-lasionectrina, un producto natural que inhibe el crecimiento del parásito *Plasmodium falciparum* (antimalárico). Adicionalmente se resalta en esta síntesis: 1) el empleo de un carbohidrato como fuente natural de quiralidad para la síntesis de la δ-lactona α,β-insaturada, y 2) la aplicación de una reacción estereoselectiva de *C*-glicosilación de Kishi para incorporar el sustituyente en C-2 del anillo de tetrahidrofurano. Esta nueva aproximación a naftopiranonas quirales fusionadas a tetrahidrofuranos abre la puerta hacia la síntesis total de productos naturales de este tipo que presentan actividad biológica en contra bacterias resistentes a antibióticos.



Esquema 1. Nueva aproximación a naftopiranonas quirales fusionadas a tetrahidrofuranos.

REFERENCIAS

1. Donner, C. D. (2015). Naphthopyranones – isolation, bioactivity, biosynthesis and synthesis. *Natural Product Reports*, *32*(4), 578–604. doi:10.1039/c4np00127c.
2. El Aouad, N., Pérez-Moreno, G., Sánchez, P., Cantizani, J., Ortiz-López, F. J., Martín, J., González-Méndez, V., Ruiz-Pérez, L. M., González-Pacanowska, D., Vicente, F., Bills, G., Reyes, F. (2012). Lasionectrin, a Naphthopyrone from a *Lasionectria* sp. *J. Nat. Prod.*, 75(6), 1228-1230. https://doi.org/10.1021/np3002942.

3. Poral, V. L., Furkert, D. P., Brimble, M. A. (2015) Total Synthesis and Structural Confirmation of the Antimalarial Naphthopyrone Lasionectrin. *Org. Lett,* 17(24), 6214-6217. https://doi-org/10.1021/acs.orglett.5b03202.
4. Pérez Bautista, J. A. (2020). Aplicaciones sintéticas del "Chiron" 7,3-lactona-α-D-xilofuranosa (7,3-LXF) [Tesis doctoral, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla].
5. Larsen, C. H., Ridgway, B. H., Shaw, J. T., Woerpel, K. A. (1999) A Stereoelectronic Model To Explain the Highly Stereoselective Reactions of Nucleophiles with Five-Membered-Ring Oxocarbenium Ions. *J. Am. Chem. Soc.,* 121(51), 12208-12209. https://doi.org/10.1021/ja993349z.
6. Lewis, M. D., Cha, J. K., Kishi, Y. (1982) Highly stereoselective approaches to .alpha.- and .beta.-C-glycopyranosides. *J. Am. Chem. Soc.,* 104(18), 4976-4978. https://doi.org/10.1021/ja00382a053.
7. Ramirez, E., Sanchez, M., Meza-Leon, R. L., Quintero, L., Sartillo-Piscil, F. (2010). Selective Wittig olefination in aqueous media for the rapid preparation of unsaturated 7,3-lactone-α-d-xylofuranose derivatives. Tetrahedron Lett., 51(16), 2178-2180. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.02.094.

CISQM-QORG-PO13

Síntesis y Actividad Antifúngica Frente a *Mucor Lusitanicus* De Un Nuevo Sistema Heterocíclico Indol-Tetrazol 1,5-Disustituido Vía Una Reacción De Multicomponentes De Alto Orden

Carlos Jesús Cortés García[1*], Cesia Manuella Aguilar Morales[1], Viridiana Alejandre Castañeda[1], Jorge Barajas Villanueva[1], América Anahí Frías López[1], Hugo Cervantes Valencia[1], Alejandro Islas Jácome[2], Luis Chacón García[1], Victor Meza Carmen[1]
[1]Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Ciudad Universitaria, C.P. 58030 Morelia, Michoacán, México.
[2]Departamento de Química, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Avenida Ferrocarril San Rafael Atlixco, número 186, Colonia Leyes de Reforma 1A Sección, Alcaldía Iztapalapa, Ciudad de México C.P. 09310, México.
ccortes@umich.mx

RESUMEN

Se desarrolló una estrategia sintética novedosa para la obtención de un nuevo sistema híbrido del tipo indol-tetrazol 1,5-DS mediante una reacción de multicomponentes de alto orden de 5 componentes, en rendimientos de moderados a buenos bajo un protocolo operacionalmente simple y que involucra dos procesos. El primer proceso consistió en una reacción de multicomponentes de Ugi-azida utilizando como componente bifuncional la propargilamina. El segundo proceso, consistió en una reacción de heteroanulación de Larock utilizando 2-Iodo anilinas mesiladas. Las moléculas objetivo se les evaluó de manera preliminar su actividad antifúngica *in-vitro* hacia el hongo *Mucor lusitanicus*, encontrando que la molécula **14l** (a una concentración de 100 mg/mL) presenta un efecto negativo en la germinación, así como en la longitud de las hifas del hongo. Estos resultados sugieren que esta molécula puede ser usada en un futuro para controlar la infección en modelo animal. Lo cual es de relevancia ya que *M. lusitanicus* es un modelo biológico para entender la infección denominada mucormicosis, aunado al escaso repertorio de fármacos antifúngicos (posaconazol y anfotericinaB) para el control de dicha infección, la cual muestra una alta mortalidad (hasta del 80 %) en ciertos pacientes.

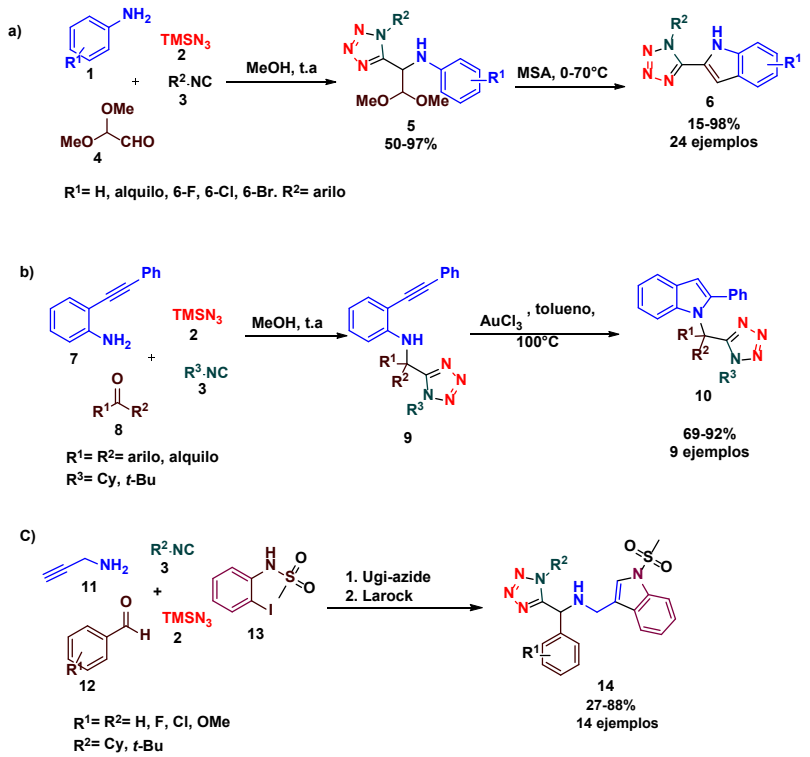
INTRODUCCIÓN

Un concepto relativamente novedoso desde el punto de vista sintético es la hibridación molecular que consiste en diseñar series de moléculas bioactivas a partir de dos o más fragmentos farmacofóricos unidos covalentemente de una manera eficiente, en un mínimo de etapas, con diversidad de grupos funcionales y que mediante efecto sinérgico se espera que sean más activos que el fármaco de comparación (Kumar et al., 2020; Ivasiv *et al.*, 2019). Una de las herramientas de síntesis que cumplen con estos criterios son las reacciones de multicomponentes (RMC) que permiten acceder de una manera eficiente a quimiotecas de compuestos de cierta complejidad estructural y/o alto grado de funcionalización, a las cuales es complicado acceder a través de una síntesis lineal multipasos (Dömling et al., 2012; Ruijter *et al.*, 2013). Un campo que se encuentra en consolidación dentro de las RMC, son las RMC de alto orden (RMC-AO) que mediante un proceso *one-pot* se hacen reaccionar cinco o más componentes y que tienen como ventaja mayor diversificación y complejidad estructural que las clásicas RMC de tres o cuatro componentes. Así, continuando con nuestros estudios sobre la síntesis de poliheterociclos nitrogenados vía RMC con isonitrilos, en este trabajo se describe la síntesis de un sistema híbrido del tipo indol-tetrazol 1,5-disustituido, utilizando como proceso clave la RMC de Ugi-azida (Neochoritis et al., 2019). A la fecha solo existen dos reportes en la literatura donde un tetrazol 1,5-disustituido (T-1,5-DS) está unido a un indol, pero en dos etapas de reacción utilizando la RMC de Ugi-azida como proceso clave, a la

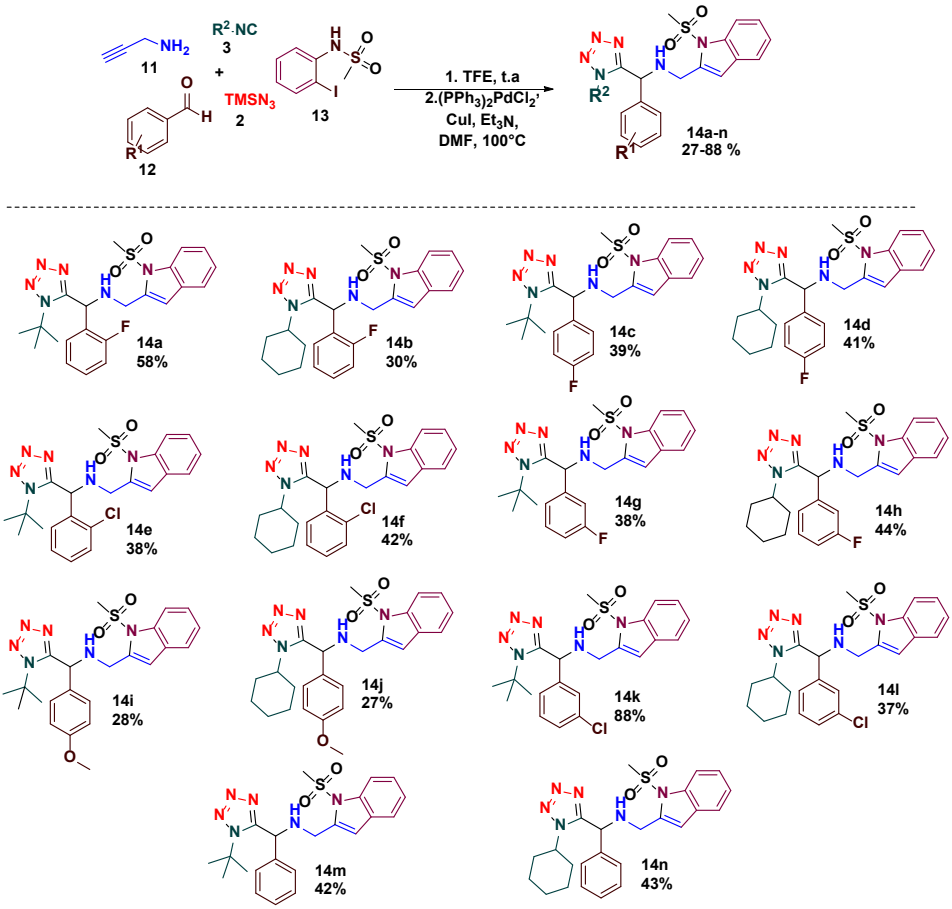
fecha no hay ningún reporte *vía* una RMC de alto orden y, además, es el primer estudio donde se hace uso de una reacción de heteroanulación de Larock como proceso de post-condensación en las RMC de Ugi-azida (Esquema 1) (Balalaie *et al.*, 2018; Lei *et al.*, 2021).

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La síntesis de las moléculas objetivo se llevó a cabo a partir de una reacción de multicomponentes de alto orden que involucró dos procesos, una RMC de Ugi-azida y reacción de Larock. Para comenzar a estudiar el sistema de reacción se utilizó como reacción modelo en la RMC de Ugi-azida el 2-fluorobenzaldehído que al tener el átomo de flúor en posición orto al aldehído favorece la reacción de condensación de Schiff; se utilizó como componente amino la propargilamina que actúa como agente bifuncional amina primaria y alquino terminal, la $TMSN_3$ como fuente de ácido hidrazoico y *tert*-butil y ciclohexil isonitrilos. En este punto, el primer proceso que se forma el intermedio tetrazol 1,5-disustituido ya es conocido por nuestro grupo de investigación y por lo tanto no fue necesario su aislamiento. Así, se continuó en explorar el segundo proceso que es la reacción de heteroanulación de Larock, donde se encuentra inicialmente reportada con derivados de 2-Iodo anilinas. Por lo que se realizaron experimentos variando catalizadores de paladio, bases como trietilamina, DIPEA y DIPA, así como diferentes disolventes como THF y DMF, pero solo se obtenía el producto de Sonogashira. Por lo que en una búsqueda en la literatura se encontró que en algunas ocasiones la 2-Iodoanilina no daba el producto de ciclación intramolecular para dar el núcleo del indol, solo se obtenía si se mesilaba o tosilaba la anilina. Por lo que se decidió probar la reacción de heteroanulación de Larock utilizando la 2-Iodoanilina mesilada y bajo una exploración de diferentes condiciones de reacción, el cual estos resultados están por publicarse, se llegó a las condiciones descritas en el esquema 2, obteniendo así una serie de 14 compuestos híbridos del tipo indol-tetrazol 1,5-DS en rendimientos bajos a buenos.



Esquema 1. Aproximaciones sintéticas para la síntesis del sistema indol-tetrazol 1,5-DS. **(a)** Síntesis de Dömling. **(b)** Síntesis de Balalalie **(c)** nuestra aproximación.



Esquema 2. Síntesis de moléculas híbridas indol-tetrazol **14a-n** vía RMC de alto orden.

De manera preliminar se evaluó la actividad antifúngica *in-vitro* contra el hongo *M. lusitanicus* de los compuestos **14l**, **14m** y **14n**, encontrando que el compuesto **14l** produjo una reducción significativa (cerca del 50 %) en los parámetros de velocidad de la germinación y de la longitud de las hifas, dichos parámetros son indispensables para una adecuada infección en el huésped.

CONCLUSIONES

Se desarrolló una estrategia de síntesis novedosa bajo un protocolo operacionalmente simple para la síntesis de compuestos híbridos indol-tetrazol 1,5-disustituidos en rendimientos bajos a moderados, a partir de materias primas simples y accesibles utilizando una reacción "one-pot" de cinco componentes. Este es el primer estudio donde se utiliza la reacción de Larock como proceso de poscondensación en una RMC de Ugi-azida. Asimismo, para evaluar el potencial biológico de las moléculas objetivo se llevó a cabo un estudio *in-vitro* antifúngico, observándose una disminución del crecimiento del hongo *M. lusitanicus*.

REFERENCIAS

1. Sampath Kumar, H. M., Herrmann, L., & Tsogoeva, S. B. (2020). Structural hybridization as a facile approach to new drug candidates. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, *30*(23), 127514. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2020.127514.

2. Ivasiv, V., Albertini, C., Gonçalves, A. E., Rossi, M., & Bolognesi, M. L. (2019). Molecular hybridization as a tool for designing multitarget drug candidates for complex diseases. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, *19*(19), 1694–1711. https://doi.org/10.2174/1568026619666190619115735.
3. Dömling, A., Wang, W., & Wang, K. (2012). Chemistry and biology of multicomponent reactions. *Chemical Reviews*, *112*(6), 3083–3135. https://doi.org/10.1021/cr100233r.
4. Ruijter, E., Orru, R., & van der Heijden, G. (2013). Efficiency, diversity, and complexity with multicomponent reactions. *Synlett: Accounts and Rapid Communications in Synthetic Organic Chemistry*, *24*(06), 666–685. https://doi.org/10.1055/s-0032-1318222.
5. Neochoritis, C. G., Zhao, T., & Dömling, A. (2019). Tetrazoles via multicomponent reactions. *Chemical Reviews*, *119*(3), 1970–2042. https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00564.
6. Balalaie, S., Nikbakht, A., Baghestani, F., & Rominger, F. (2018). Efficient synthesis of indole derivatives containing the tetrazole moeity utilizing an Ugi-azide post-transformation strategy. *Synlett: Accounts and Rapid Communications in Synthetic Organic Chemistry*, *29*(14), 1892–1896. https://doi.org/10.1055/s-0037-1610502.
7. Lei, X., Lampiri, P., Patil, P., Angeli, G., Neochoritis, C. G., & Dömling, A. (2021). A multicomponent tetrazolo indole synthesis. *Chemical Communications (Cambridge, England)*, *57*(54), 6652–6655. https://doi.org/10.1039/d1cc02384e.

CISQM-QORG-PO14

Semisíntesis De Derivados de 6*b*-Acetoxyvouacapane Vía Una Reacción De Multicomponentes De Groebke−Blackburn−Bienaymé

Carlos Jesús Cortés García[1*], Gabriela Servín García[1,2], Mitzi Nohemí Piña Gordillo, Ma. Guadalupe Villa Lopez[1], Luis Chacón García[1], Rosa E. del Río[2]
[1]Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Ciudad Universitaria, C.P. 58030 Morelia, Michoacán, México.
[2]Departamento de Química, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Avenida Ferrocarril San Rafael Atlixco, número 186, Colonia Leyes de Reforma 1A Sección, Alcaldía Iztapalapa, Ciudad de México C.P. 09310, México.
ccortes@umich.mx

RESUMEN

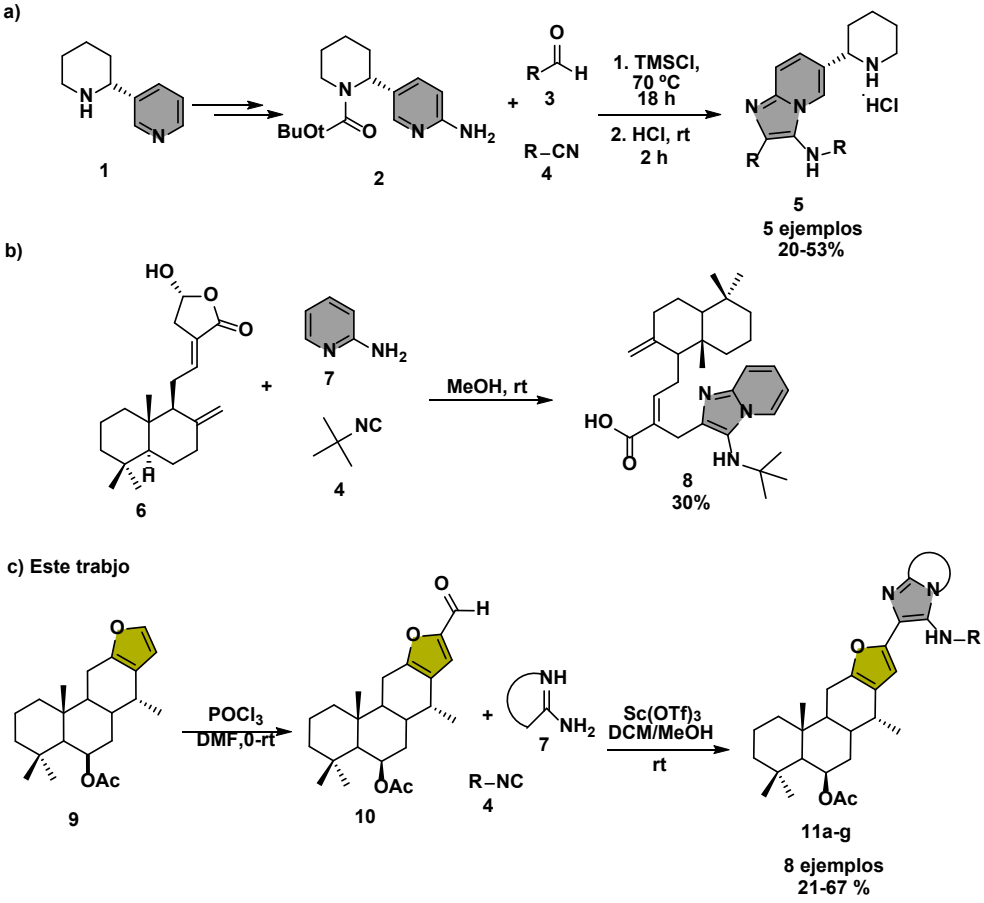
La síntesis de quimiotecas de pseudo-productos naturales a partir de reacciones de multicomponentes y utilizando como materias primas productos naturales o sus derivados, es un campo muy poco explorado dentro del área de productos naturales. Por lo que en este trabajo se presenta la síntesis de una serie de azoles-vouacapanos en dos etapas de reacción. La primera etapa consistió en la reacción de Vilsmeier-Haack del 6*β*-acetoxivouacapano que se obtiene de la planta *Caesalpinia platyloba*, el cual posee un anillo de furano en su estructura y que se obtuvo en un rendimiento del 90%. La segunda etapa consistió en una reacción de multicomponentes de Groebke−Blackburn−Bienaymé (GBB) para obtener las moléculas objetivo en rendimientos moderados. Estas moléculas al presentar dos fragmentos farmacofóricos como el furano y la imidazo[1,2-*a*]piridina son candidatos potenciales para llevar a cabo estudios biológicos *in-vitro*.

INTRODUCCIÓN

De los fármacos aprobados por la FDA mas de la mitad son productos naturales o derivados de productos naturales (Newman, 2020), por lo que estos metabolitos secundarios se han convertido en una parte esencial en el proceso de descubrimientos de fármacos permitiendo que los químicos sintéticos y medicinales presenten como primera opción dentro de sus programas de descubrimientos de moléculas de relevancia biológica, incorporar al menos un producto natural o un derivado de producto natural dentro del núcleo base de sus moléculas objetivo (Davison, 2019; de la Torre, 2020; Li, 2019). Así, un objeto de estudio de gran relevancia para los químicos sintéticos y medicinales es el utilizar herramientas de síntesis eficientes como las reacciones de multicomponentes que permita obtener quimiotecas de moléculas bioactivas de naturaleza compleja y diversa a partir de materias primas derivadas o inspiradas en productos naturales y en un mínimo de etapas.

El género *Caesalpinia* se caracteriza por la presencia de diterpenos con núcleo base de vouacapano, los cuales se identifican por contener un anillo de furano en su estructura base y constituye una fuente potencial de productos naturales bioactivos por sus más de 200 especies distribuidas en todo el mundo donde varias especies son endémicas de México y presentan diversidad de actividad biológica como citotóxicos, antioxidantes, antimaláricos, antiinflamatorios y antivirales (Maurya, 2012). De la especie *Caesalpinia platyloba* se aisla como componente mayoritario el 6*β*-acetoxivouacapano **7** a partir del cual se han sintetizado diversos derivados con la finalidad de potenciar su actividad biológica (Gómez-Hurtado, 2013; Talavera-Alemán, 2020).

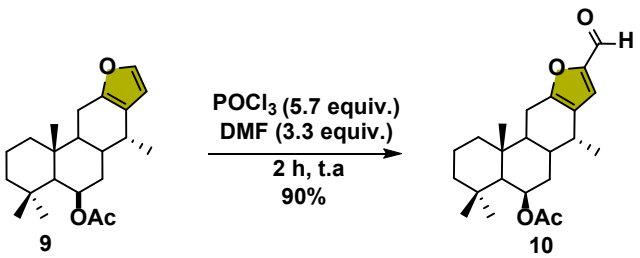
Por lo tanto, en este trabajo se presenta la semisíntesis de derivados del producto natural 6*β*-acetoxivouacapano **9** utilizando como herramienta de síntesis clave la reacción de multicomponentes de GBB, que a la fecha solo existen dos reportes en la literatura donde hacen uso de esta reacción en el campo de la semisíntesis y que se muestra en el esquema 1 (Sandulenko, 2012; Veena, 2022).



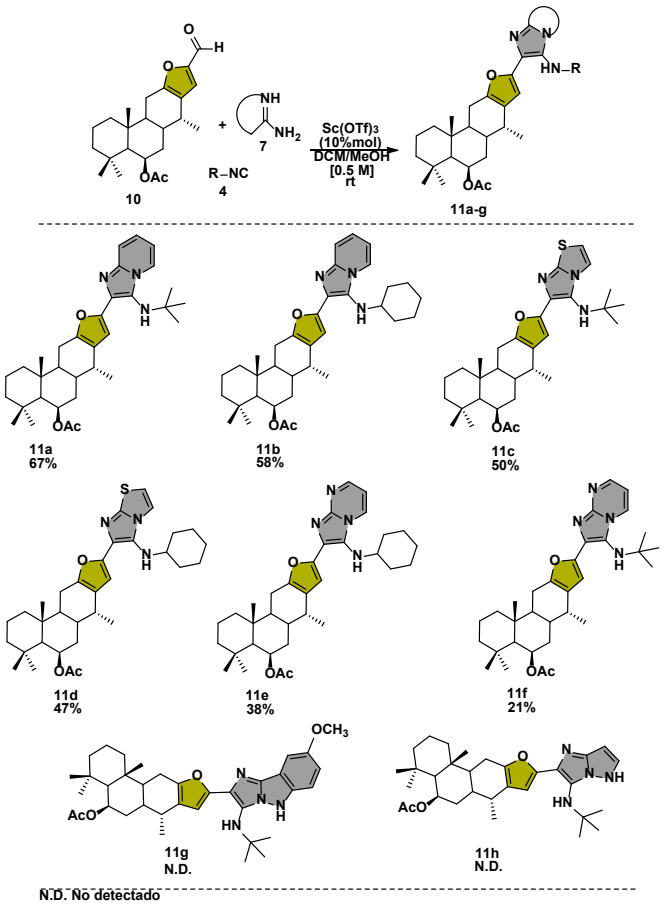
Esquema 1. Síntesis de derivados de producto natural vía RMC de GBB. **(A)** a partir de anabasina **1**. **(B)** a partir de coronarina D **6**. **(C)** Nuestro trabajo a partir del 6*β*-acetoxivouacapano (**9**).

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Primero se comenzó por la extracción y purificación del vouacapano **9**, el cual se aisló a partir de la especie vegetal *Caesalpinia platyloba* que se colectó en Los Charcos, municipio de Buenavista, Michoacán con base a lo reportado por lo descrito por el grupo de la Dra. Del Rio (Gómez-Hurtado, 2013). Así, una vez obtenido el vouacapano **9**, se llevó a cabo la primera etapa de reacción que consistió en insertar un grupo formilo en la posición dos del anillo de furano mediante una reacción de formilación de Vilsmeier-Haack, obteniéndolo en un rendimiento del 90 % (Esquema 1), este será el componente clave para llevar a cabo la segunda etapa de reacción.



Esquema 2. Síntesis del aldehído 6*β*-acetoxivouacapano **8** mediante la reacción de formilación de Vilsmeier-Haack.



Esquema 3. Síntesis de las moléculas imidazoles fusionados-vouacapano **11a-11f** vía reacción de multicomponentes GBB.

Una vez sintetizado el aldehído 6*β*-acetoxivouacapano **10** se procedió a utilizarlo como materia de partida en la reacción de multicomponentes de Groebke-Blackburn-Bienaymé bajo las condiciones descritas en el esquema 3. Los derivados imidazoles fusionados-vouacapano **11a-g** fueron sintetizados utilizando diferentes amidinas e isonitrilos de variada naturaleza estereoelectrónica; sin embargo, el uso de amidinas más complejas como el 3-aminopirazol y el 3-amino-4metoxi-1*H*-indazol, no permitió la síntesis de los productos esperados **11g-11h**.

CONCLUSIONES

Se llevó a cabo la reacción de Vilsmeier-Haack sobre el producto natural 6*β*-acetoxivouacapano **9**, lo que permitió la síntesis del nuevo derivado aldehído 6*β*-acetoxivouacapano **10** en rendimiento del 90% y fue utilizado como plataforma sintética para llevar a cabo la síntesis de los nuevos pseudo productos naturales **11a-f** en rendimientos moderados a través de la reacción de multicomponentes de Groebke-Blackburn-Bienaymé. Este trabajo aporta tanto al área de los productos naturales como en las reacciones de multicomponentes por ser de los pocos reportes que reporta un producto natural unido a núcleos imidazo fusionados.

REFERENCIAS

1. Newman, D. J., & Cragg, G. M. (2020). Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. *Journal of Natural Products*, *83*(3), 770–803. https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.9b01285.

2. Davison, E.K., Brimble M.A. (2019). Natural product derived privileged scaffolds in drug discovery. *Current Opinion in Chemical Biology*, *52,* 1-8. https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2018.12.007.
3. de la Torrre, B.G, Albericio F. (2020) The Pharmaceutical Industry in 2019. An Analysis of FDA Drug Approvals from the Perspective of Molecules. *Molecules*. *25*(3), 745-758. https://doi.org/10.3390/molecules25030745.
4. Li, F., Wang, Y., Chen, Y., & Dou, Q. P. (2019). Are we seeing a resurgence in the use of natural products for new drug discovery? *Expert Opinion on Drug Discovery*, *14*(5), 417-420. https://doi.org/10.1080/17460441.2019.1582639.
5. Maurya, R., Ravi, M., Singh, S., Yadav, P.P. (2012). A review on cassane and norcassane diterpenes and their pharmacological studies. *Fitoterapia*. *83*(2), 272-280. https://doi.org/10.1016/j.fitote.2011.12.007.
6. Gómez-Hurtado, M. A., Álvarez-Esquivel, F. E., Rodríguez-García, G., Martínez-Pacheco, M. M., Espinoza-Madrigal, R. M., Pamatz-Bolaños, T., Salvador-Hernández, J. L., García-Gutiérrez, H. A., Cerda-García-Rojas, C. M., Joseph-Nathan, P., & Del Río, R. E. (2013). Cassane diterpenes from Caesalpinia platyloba. *Phytochemistry*, *96*, 397–403. https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2013.09.028.
7. Talavera-Alemán, A., Gómez-Hurtado, M. A., Rodríguez-García, G., Ochoa-Zarzosa, A., Thomassigny, C., Cerda-García-Rojas, C. M., Joseph-Nathan, P., & Del Río, R. E. (2020). Preparation and cytotoxic evaluation of vouacapane oxidation products. *Heterocycles*, *100*(2), 207. https://doi.org/10.3987/com-19-14195.
8. Sandulenko, Y., Krasavin, M. (2012). Natural products as templates for bioactive compound libraries. 3*. novel heterocycles and peptidomimetics generated from anabasine by isocyanide-based multicomponent reactions. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, *48*(4), 606–612. https://doi.org/10.1007/s10593-012-1033-z.
9. Veena, K.S., Taniya, M.S., Ravindran, J., Thangarasu, A.K., Priya, S., Lankalapalli, R.S. (2022). Semi-synthetic diversification of coronarin D, a labdane diterpene, under Ugi reaction conditions. *Natural Product Research*, *36*(1), 334-340. https://doi.org/10.1080/14786419.2020.1782406.

SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO, A.C.
"La química nos une"

UASLP
Universidad Autónoma de San Luis Potosí

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

CONAHCYT
CONSEJO NACIONAL DE HUMANIDADES CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS

Congreso Internacional de la
Sociedad Química de México 2023
Del 2 al 6 de octubre del 2023
"La Química: de México para el Mundo"

QPNT Química de Productos Naturales

CENTENARIO DE LA AUTONOMÍA 2023

www.sqm.org.mx | congresos@sqm.org.mx

"La química nos une"

145 ANIVERSARIO FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

CISQM-QPNT-CE02

Síntesis y actividad antimicrobiana de análogos monobromados de la Amatamida G

Octavio Frias Aviña[1], Dra. Angélica Navarrete Gutiérrez[1], Dr. Julio Montes Ávila[2], Dr. Gerardo Aguirre Hernández[1]*
[1]Centro de Graduados e Investigación en Química, Tecnológico Nacional de México/IT de Tijuana, Alberto Limón Padilla S/N, Tijuana, B.C. C.P. 22444, México.
[2]Facultad de Ciencias Químico-Biológicas, Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán, Sin., México.
octavio.frias193@tectijuana.edu.mx; gaguirre777@gmail.com

RESUMEN

Los metabolitos secundarios de los organismos marinos ofrecen diversas posibilidades de nuevos compuestos bioactivos. En particular, se han identificado ciertos compuestos organohalogenados interesantes llamados amatamidas en algunos invertebrados conocidos como briozoos. Las amatamidas (A-G) son alcaloides bromados de tipo enamida aislados de las especies de briozoos *Amathia convoluta* y *Amathia wilsoni* que viven en las costas de Australia y el Golfo de México. La actividad biológica de estos alcaloides ha sido poco investigada y limitada por la escasa cantidad de productos aislados. En este trabajo, se presenta una nueva ruta de síntesis para la obtención de una serie de análogos monobromados de la amatamida tipo G para el estudio de su actividad antimicrobiana y la evaluación de la influencia de la posición del bromo en su bioactividad.

INTRODUCCIÓN

Los productos naturales ofrecen una amplia variedad de estructuras que han sido de gran importancia en el descubrimiento de nuevos fármacos (Atanasov, 2021). En este sentido, el océano es una de las fuentes más prometedoras de productos naturales con un extenso perfil de posible bioactividad (Jha, 2004). Por ejemplo, hasta el año 2016 se han identificado aproximadamente 28,000 moléculas de origen marino (Carroll, 2018). Uno de los organismos que han sido poco estudiados son los briozoos, que son pequeños animales invertebrados cuyos metabolitos secundarios presentan un área de oportunidad en la búsqueda de estructuras con bioactividad (Lefranc, 2020). Dos especies de briozoos son de particular interés, la *Amathia wilsoni,* originaria de las costas de Australia y Tasmania, así como, la *Amathia convoluta,* una especie que se encuentra en el Golfo de México. De estos invertebrados se han aislado una serie de compuestos que han recibido el nombre de amatamidas (Blackman, 1987). Las amatamidas son alcaloides que se caracterizan por un anillo de prolina, un grupo enamida, y un anillo aromático bromado en distintas posiciones. En la Fig. 1 se muestran las estructuras de las diferentes amatamidas que han sido identificadas (Khan, 2012).

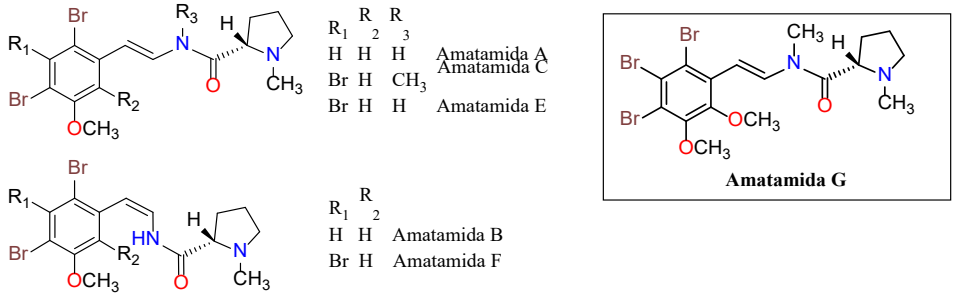


Fig. 1. Estructuras de las amatamidas A-G.

En 2002, Aguirre y col. llevaron a cabo la síntesis de las amatamidas naturales A y B (Aguirre, 2002) basados en estudios previos relacionados con la síntesis de N-formil enamidas (Somanathan, 1996). En 2005, sintetizaron análogos de la amatamida A y estudiaron su actividad antimicrobiana contra *S. aureus*, *B. subtuilis*, *E. coli*, *P. aeruginosa* y *C. albicans*, comparados con nistatina y estreptomicina; encontrándose que solo la amatamida bromada presenta actividad biológica. Por lo tanto, se concluyó que la actividad antimicrobiana se debe a la presencia del bromo en el anillo aromático (Aguirre, 2005). En 2011 sintetizaron una librería de análogos monobromados de enamidas con el fin de obtener precursores de la amatamida A en cantidades suficientes para el estudio su bioactividad (Aguirre, 2011). Sin embargo, hasta el presente trabajo ha sido posible la optimización de una ruta de síntesis conveniente para la obtención, caracterización y evaluación antibiótica de una serie de análogos monobromados de la amatamida natural tipo G.

METODOLOGÍA

La metodología para la obtención de los análogos de la amatamida G consistió en una ruta de síntesis de tres pasos partiendo de los respectivos nitroestirenos monobromados y adicionalmente un nitroestireno sin bromo en el anillo aromático (1a-d). En el primer paso se realizó la protección del doble enlace de los materiales (1a-d) con tiofenol, seguido de la purificación de los mismos obteniéndose los intermedios (2a-2d). Después, se llevó a cabo la reducción de grupo nitro con Zn/HCl y las aminas obtenidas se utilizaron sin purificar para el acoplamiento con L-N-metil prolina con EDC/DIPEA obteniéndose de los intermedios (3a-d) que fueron purificados por cromatografía flash. En el último paso se llevó a cabo la desprotección del doble enlace de los aductos anteriores por medio de una oxidación con $NaIO_4$/AcOH/H_2O que resulta en la formación de sulfóxidos. Posteriormente, se realiza una termólisis con xileno/K_2CO_3. Los productos finales (4a-d) se purificaron por cromatografía flash. En la Fig. 2 se presenta la ruta de síntesis para la obtención de los análogos monobromados de la amatamida G.

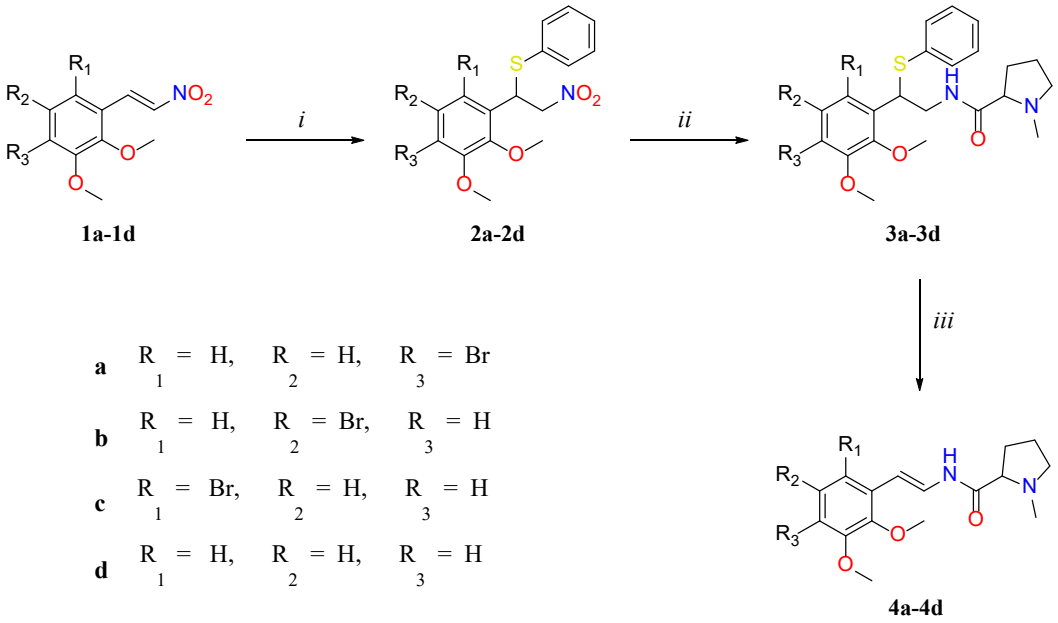


Fig. 2. Ruta de síntesis para la obtención de los análogos monobromados de la amatamida G: *i*) ArSH, 3h; *ii*) Zn/HCl, 1h, EDC/DIPEA, 18 h; *iii*) $NaIO_4$/AcOH/H_2O, 24 h, xileno/ K_2CO_3, 1h.

RESULTADOS

Los compuestos intermedios y productos finales se caracterizaron por ^{1}H RMN (400 MHz) y ^{13}C RMN (100 MHz). Los análogos monobromados de la amatamida G (4a-d) se obtuvieron como líquidos viscosos con rendimientos 40-50 %. Se obtuvieron cantidades suficientes para su evaluación en las pruebas antimicrobianas que se están realizando actualmente. Los resultados de la caracterización espectroscópica y de actividad antimicrobiana serán presentados durante el congreso. En la figura 3 se muestran los espectros de ^{1}H RMN y ^{13}C RMN correspondientes al análogo de amatamida G (4c) con Br en la posición 6.

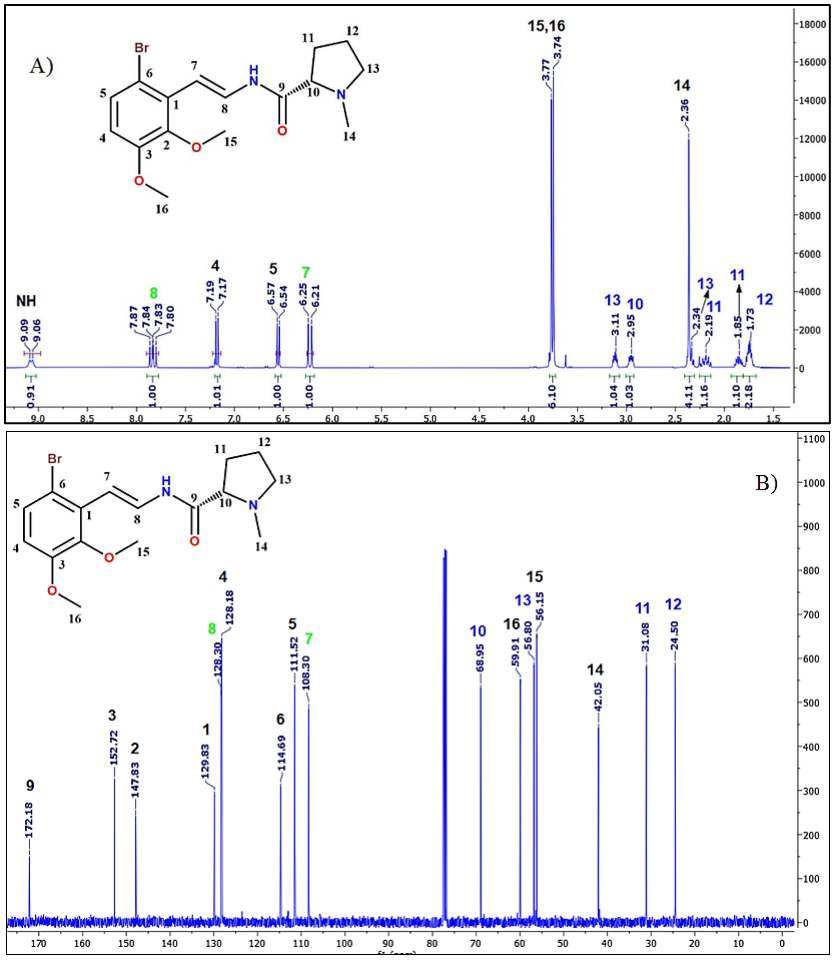


Fig. 3. Espectros del análogo 4c: **(A)** ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), **(B)** ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$).

CONCLUSIÓN

El desarrollo de una ruta de síntesis conveniente ha permitido la obtención y caracterización espectroscópica de cuatro análogos de la amatamida G en cantidades suficientes para el estudio de sus propiedades antimicrobianas y la comparación de la influencia de la posición del bromo en la bioactividad. Dicha metodología será utilizada en la preparación de otros análogos de amatamidas dibromadas y tribomadas en un trabajo a futuro que complementen la evaluación de la influencia que tiene la posición del bromo, el grado de bromación y la configuración *cis* y *trans* en la actividad biológica de estos compuestos.

REFERENCIAS

1. Atanasov, A. G., Zotchev, S. B., Dirsch, V. M., y Supuran, C. T. (2021). Natural products in drug discovery: advances and opportunities. *Nature Reviews Drug Discovery*, 20(3), 200–216. https://doi.org/10.1038/s41573-020-00114-z.
2. Jha, R., y Zi-rong, X. (2004). Biomedical Compounds from Marine organisms. *Marine Drugs*, 2(3), 123–146. https://doi.org/10.3390/md203123.
3. Blunt, J. W., Carroll, A. R., Copp, B. R., Davis, R. A., Keyzers, R. A., y Prinsep, M. R. (2018). Marine natural products. *Natural Product Reports*, 35(1), 8–53. https://doi.org/10.1039/c7np00052a.
4. Ciavatta, M. L., Lefranc, F., Vieira, L. M., Kiss, R., Carbone, M., van Otterlo, W. A. L., Lopanik, N. B., y Waeschenbach, A. (2020). The Phylum Bryozoa: From Biology to Biomedical Potential. *Marine Drugs*, 18(4), 200. https://doi.org/10.3390/md18040200.
5. Blackman, A. J., y Green, R. D. (1987). Further Amathamide Alkaloids From the Bryozoan Amathia wilsoni. *Australian Journal of Chemistry*, 40(10), 1655–1662. https://doi.org/10.1071/ch9871655.
6. Khan, F. A., y Ahmad, S. (2012). Synthesis of Reported and Revised Structures of Amathamide D and Synthesis of Convolutamine F, H and Lutamide A, C. *The Journal of Organic Chemistry*. 77(5), 2389–2397. https://doi.org/10.1021/jo3000173.
7. Moisés Ramírez Osuna, Aguirre, G., Ratnasamy Somanathan, y Elies Molins. (2002). Asymmetric synthesis of amathamides A and B: novel alkaloids isolated from Amathia wilsoni. *Tetrahedron: Asymmetry*. 13(20), 2261–2266. https://doi.org/10.1016/s0957-4166(02)00586-4.
8. Somanathan, R., Rivero, I. A., Aguirre, G., Ramirez, M., Hellberg, L. H., y Bakir, F. (1996). Synthesis of Tuberine. *Synthetic Communications*, 26(5), 1023–1030. https://doi.org/10.1080/00397919608003707.
9. Moisés Ramírez-Osuna, Chávez, D., Lourdes Medina Hernández, Elies Molins, Ratnasamy Somanathan, & Aguirre, G. (2005). Synthesis of Analogs of Amathamide A and Their Preliminary Antimicrobial Activity. *Molecules.* 10(1), 295–301. https://doi.org/10.3390/10010295.
10. Moisés Ramírez-Osuna, Narvaez-Garayzar, O. F., Ratnasamy Somanathan, & Aguirre, G. (2011). Syntheses of Three Mono-Brominated Enamide Analogs of Natural Alkaloids Isolated from the Tasmanian Marine Bryozoan Amathia Wilson. *Journal of the Mexican Chemical Society*. 55(1), 57–61. https://doi.org/10.29356/jmcs.v55i1.852.

CISQM-QPNT-CE03

Actividad antibacteriana del extracto acuoso de brácteas de *Bougainvillea Glabra*

Christian Miguel Sanabria Sánchez, Ana María Ramos de León[1*],
Norma Dolores Zamora Ortega[1*], Ma. del Carmen Orozco Mosqueda[2],
Alberto Pascual Vázquez Rentería[3], María Isabel Fuentes Parra[3]
[1]Universidad Tecnológica de Salamanca, Av. Universidad Tecnológica 200, Ciudad Bajío, 36766 Salamanca, Gto.
[2]Instituto Tecnológico de Celaya, Antonio García Cubas 600, Fovissste, 38010 Celaya, Gto.
christianomiguel743@gmail.com; normadzamora@gmail.com

RESUMEN

La Bugambilia es un arbusto muy común en México y Sudamérica, dentro de las principales propiedades que posee, se les atribuye actividad frente a diferentes microorganismos causantes de diversas enfermedades. En el presente trabajo, se busca determinar la actividad antibacteriana del extracto acuoso de brácteas de *Bougainvillea Glabra* y su relación respecto a la cantidad de betalaínas totales. Los extractos acuosos se realizaron a diferentes concentraciones y tiempos de almacenamiento (24 h, 46 h y 72 h). Evaluando mediante antibiogramas la actividad antibacteriana de microorganismos como *Escherichia coli*, obteniendo mayor halo de inhibición a una concentración de 2:5 g/mL comparándolo con el antibiótico amoxicilina con ácido clavulánico ya que genera mayor sensibilidad ante dicha bacteria, se observó que a 72h hay mayor sensibilidad coincidiendo con la cantidad de betalaínas totales debido a que existe un incremento gradual a este tiempo.

INTRODUCCIÓN

De acuerdo con un informe en el año 2021 de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la resistencia a los antibióticos es una amenaza para la salud y el desarrollo sostenible, esta situación lleva a la búsqueda continua de nuevas sustancias antimicrobianas para controlar estos microorganismos, su resistencia a provocado que las investigaciones se dirijan hacia la búsqueda de actividad antimicrobiana de las plantas medicinales.

Durante 5000 años, nuestros antepasados utilizaron los productos naturales como fuente primaria de medicina, en la actualidad las plantas siguen siendo fuente importante de prototipos antimicrobianos debido a la gran diversidad, flexibilidad, accesibilidad, disponibilidad y sobre todo a la variedad y complejidad de sus compuestos químicos (Saxena y Gomber, 2006). Se estima que alrededor del 80 % de la población en los países en desarrollo dependen casi completamente de la medicina casera para sus necesidades primarias de salud y con este objetivo emplean, fundamentalmente, plantas que crecen en nuestro entorno con una actividad biológica y un potencial antimicrobiano (Prieto et al., 2004) Se estima que hay más de 1300 plantas con compuesto antimicrobianos definidos y más de 30 000 compuestos que ya han sido aislados de aceites esenciales vegetales (Tajkarimi et al., 2010). Algunos de los grupos de compuestos más conocidos por su función antimicrobiana incluyen los fenoles, ácidos fenólicos, quinonas, saponinas, flavonoides, taninos, terpenoides y alcaloides (Kobayashi et al., 2007). Numerosas investigaciones fitoquímicas de plantas del género *Bougainvillea* confirman la presencia de hidrocarburos alifáticos, ácidos grasos, alcoholes grasos, compuestos volátiles, compuestos fenólicos, peltoginoides, flavonoides, fitoesteroles, terpenos, carbohidratos y betalaínas. Estas últimas son pigmentos vacuolares que contienen un anillo nitrogenado, que es característico del orden *Caryophyllales* (Abarca y Petricevich, 2018).

Dieciséis de estos compuestos fueron identificados en extractos de brácteas de *B. glabra.* Diversas investigaciones han demostrado que las betalaínas tiene propiedades antibacterianas, sin embargo, hay escasas investigaciones de la actividad antibacteriana en *B. glabra.* De acuerdo con investigaciones las betalaínas presentes en el orujo de remolacha inducian al menor crecimiento de *Salmonella typhymurium, S. aureus y B. cereus*, además de inhibir bacterias Gram negativas como *E. coli, P. aeruginosa* y *C. freundii.* De todas las probadas, *S. aureus y B. cereus* mostraron ser más susceptibles. En el resto de las bacterias Gram positivas no se mostró actividad antibacteriana

(Čanadanović-Brunet et al., 2011; Velićanski et al., 2011). Por lo que esta investigación se centra en el desarrollo de la actividad antibacteriana del extracto acuoso en brácteas de flor de Bougainvillea.

MATERIALES Y MÉTODOS

Material vegetal

Se recolectaron brácteas de la flor de *B. glabra* color rosa-fucsia en distintos puntos de la ciudad Salamanca (20.576003, -101.221486; 20.567528, -101.189444; 20.558659, -101.208866) se seleccionó la Bugambilia que tuviera flor cerrada ya que de acuerdo con la literatura esta cuenta con una mayor cantidad de propiedades al ser joven.

Limpieza y desinfección del material vegetal

Se lavo el material vegetal con agua potable tres veces, se dejó suspendido sobre láminas de papel filtro estéril para retirar el exceso de agua y posteriormente rociar con un desinfectante orgánico durante 15 minutos.

Preparación de las infusiones

Se pesaron brácteas las cuales se sometieron a un proceso de secado a 100 °C durante 53 min, posteriormente se sumergieron en un frasco ámbar para añadirle 100 mL de agua potable de acuerdo a las siguientes proporciones 1:3, 2:5, 2:8, se colocó en un termobaño durante 30 min a 45 °C y se sónico durante 30 min, pasado este tiempo se separa el extracto y el material vegetal mediante filtración con bomba de vacío y centrifugación para eliminar la carga bacteriana propia del extracto. Se almacenaron los extractos durante 24, 48 y 72 h a una temperatura de 4 °C.

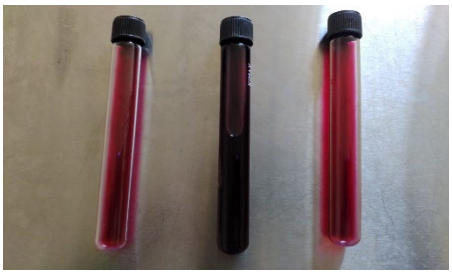


Fig. 1. Extracto acuoso de brácteas flor de *B. Glabra*.
Nota: Elaboración propia.

Cuantificación de betalaínas totales del extracto acuoso

El contenido de betacianinas y betaxantinas se cuantificó según lo descrito por Castellanos-Santiago y Yahia, mediante la absorbancia de los extractos a 538 (BC) y 483 nm (BX) en un espectrofotómetro UV-Vis a temperatura ambiente durante 24, 48 y 72 horas, realizando las mediciones por triplicado.

Selección de las cepas bacterianas

La cepa seleccionada para evaluar la actividad antibacteriana de estas son *Escherichia coli*, una bacteria que causa graves enfermedades a través de los alimentos contaminados. Esta cepa fue obtenida del Laboratorio de microbiología de la Universidad Tecnológica de Salamanca.

Actividad antimicrobiana

Se evaluó la actividad antibacteriana de los extractos a diferentes concentraciones a través de la prueba de difusión de disco descrita por Bauer, Kirby, Sherris y Turck publicada en el año de 1966 (Cavalieri et al, 2005), para determinar la susceptibilidad bacteriana a ciertos antimicrobianos. Ésta se realizó preparando un medio de cultivo de agar denominado Müller Hilton, el cual se depositó en cajas petri estériles donde se sembró una suspensión estandarizada de inóculo de la cepa seleccionada. Para estandarizar la densidad del inóculo se usó una suspensión de cloruro de bario

como estándar de turbidez que correspondió a un 0,5 del nefelómetro de Mc Farland. La densidad se corroboró con un espectrofotómetro.
Se preparó para la cepa un tubo de caldo nutritivo donde se tomó con un asa en argolla una pequeña parte de la bacteria activada anteriormente en un agar brain heart infusión (BHI) y se inoculó a este caldo, después se comparó visualmente con Wickerham Card como contraste del patrón de Mc Farland, es decir, que el caldo tiene en relación con el patrón 1.5 x 10^8 UFC/mL (Pasteran, 2008).
Con un hisopo estéril se sumergió en el tubo con el inóculo estandarizado, posteriormente se retiró y se sembró en la caja Petri con el agar Müller Hilton usando la técnica de siembra masiva. Con ayuda de pinzas previamente flameadas se tomó un disco de papel filtro estéril de un diámetro de 6 mm, se sumergió uno por uno en los diferentes extractos acuosos (con diferentes concentraciones), así como, se impregnaron de antibiótico de amoxicilina con ácido clavulánico como comparativo, se realizaron en concentraciones máximas y mínimas; se colocaron sobre la caja Petri ya inoculada. Para cada infusión y el antibiótico se realizaron dos cajas Petri. Estas pruebas se incubaron a 37 °C y se midió el diámetro de inhibición durante 24, 48 y 72 h.
Pasado el periodo de incubación se recolectaron los datos suministrados por las pruebas de susceptibilidad mediante el halo de inhibición.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En la siguiente gráfica se muestran los resultados de la cuantificación de betalaínas totales (BT) del extracto acuoso de *B. glabra* durante 24, 48 y 72 h, en la que se observa que la cantidad máxima de BT se tiene a las 72 h.

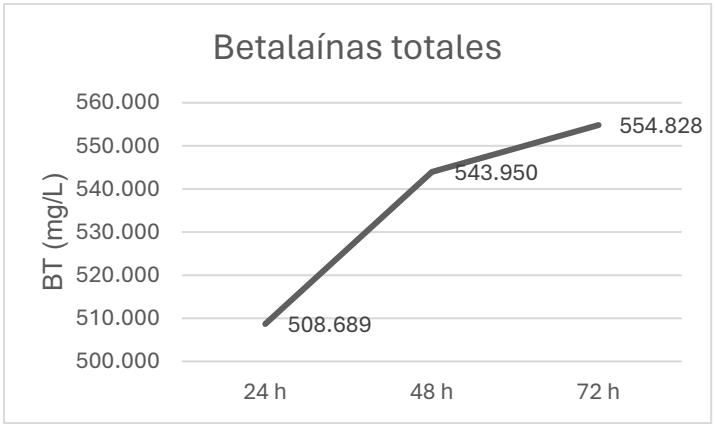


Fig.1. Cantidad de betalaínas totales en mg/L (BT) del extracto acuoso de *B. glabra*.

Se realizó y registró la medición de los halos en los discos impregnados con amoxicilina con ácido clavulánico (tabla 1) y extractos acuosos (tabla 2) a diferentes concentraciones para determinar si la cepa de *Escherichia coli* es resistente, intermedia o susceptible (R, I, S).

Tabla 1. Resultado del antibiograma de la amoxicilina con ácido clavulánico con la cepa *Escherichia coli*.

Agente antimicrobiano	Cantidad	Concentración	Diámetro de inhibición			Zona de inhibición		
			24 h	48 h	72 h	R	I	S
Amoxicilina con ácido clavulánico	2.2 mg	Mínima	3.1 cm	3.1 cm	3.4 cm			x
	10.8 mg	Máxima	3.3 cm	3.3 cm	3.9 cm			x

Tabla 2. Resultado del antibiograma del Extracto acuoso de brácteas con la cepa *Escherichia coli*.

Agente antimicrobiano	Proporción (g/mL)	Concentración	Diámetro de inhibición			Zona de inhibición		
			24 h	48 h	72 h	R	I	S
Extracto acuoso de brácteas	1:3	Mínima	1.6 cm	1.6 cm	1.6 cm		x	
		Máxima	1.6 cm	1.6 cm	1.9 cm		x	
Extracto acuoso de brácteas	2:8	Mínima	1.6 cm	1.6 cm	1.7 cm		x	
		Máxima	1.9 cm	1.9 cm	2.1 cm		x	
Extracto acuoso de brácteas	2:5	Mínima	1.9 cm	1.9 cm	2.3 cm		x	
		Máxima	3.2 cm	3.2 cm	3.6 cm			x

Nota. La concentración máxima y mínima fue la misma utilizada que con la amoxicilina con ácido clavulánico.

CONCLUSIONES

Con el presente trabajo podemos concluir que el extracto acuoso de brácteas de *B. glabra* tiene susceptibilidad para inhibir el crecimiento de *Escherichia coli* a una concentración de 2:5 g/mL en comparación con el diámetro de inhibición de la amoxicilina con ácido clavulánico que es similar, a las 72 horas se observa un mayor diámetro de inhibición , coincidiendo con la máxima cantidad de betalaínas totales, lo cual de acuerdo a lo descrito por Gengatharan, Dykes & Choo, 2015; las betalaínas han demostrado ser inhibidoras de un gran espectro de bacterias, por lo que es una alternativa como antibiótico de fuente natural permitiendo disminuir la resistencia antibacteriana. Este extracto acuoso puede tener aplicaciones como aditivo en la industria alimentaria, cosmética y agrícola para inhibir el crecimiento bacteriano. Este tipo de investigación es valiosa para identificar nuevos compuestos naturales con actividad antibacteriana, lo que podría tener implicaciones significativas en la lucha contra la resistencia a los antibióticos y en el desarrollo de nuevos tratamientos antibacterianos efectivos en el futuro.

REFERENCIAS

1. Saxena S. y Gomber C. (2006). Antimicrobial potential of Callistemon rigidus. *Journal Pharmaceutical Biology* 44(3): 194-201. https://doi.org/10.1080/13880200600685899.
2. Prieto S., Garrido G., González J. y Molina J. (2004). Actualidad de la Medicina Tradicional Herbolaria. *Revista CENIC. Ciencias Biológicas*, 35(1), 19-36.
3. Tajkarimi M., Ibrahim S. y Cliver, D., (2010). Antimicrobial herb and spice compounds in food. *Food Control.* https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2010.02.003.
4. Kobayashi D., McConnell J., y Griffis J. Bougainvillea. (2007). Ornamentals and Flowers. *Coperative Extension*

Service. https://scholarspace.manoa.hawaii.edu/server/api/core/bitstreams/e635abc6-adec-4157-977c-de03dcaac41b/content.

5. Abarca R. y Petricevich V. (2018). Bougainvillea Genus: A Review on Phytochemistry, Pharmacology, and Toxicology. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* 2018 (1), 1-17. doi: 10.1155/2018/9070927.
6. Čanadanović-Brunet, J.M., Savatović, S.S., Ćetković, G.S., Vulić, J.J., Djilas, S.M., Markov, S.L., & Cvetković, D.D. (2011). Antioxidant and antimicrobial activities of beet root pomace extracts. Czech Journal of Food Sciences, 29(6), 575-585. doi: 10.17221/210/2010-CJFS.
7. Velićanski, A. S., Cvetković, D. D., Markov, S. L., Vulić, J. J., & Djilas, S. M. (2011). Antibacterial activity of beta vulgaris L. pomace extract. Acta Periodica Technologica. https://doi.org/10.2298/APT1142263V.
8. Castellanos-Santiago E, Yahia E. (2008) J. Agric. Food Chem. Vol 56: 5758-5764
9. Stephen J., Cavalieri I., Coyle M., et al. (2005). *Manual de Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana.* American Society for Microbiology. ttps://www.paho.org/hq/dmdocuments/2005/susceptibilidad-antimicrobiana-manual-pruebas-2005.pdf
10. Lazovski J., Corso A., Pasteran F., Monsalvo M., Frenkel J., Cornistein W., et al. (2017). Estrategia de control de la resistencia bacteriana a los antimicrobianos en Argentina. *Rev Panam Salud Publica*. 41(88): 1-7. https://www.scielosp.org/pdf/rpsp/2017.v41/e88/es.
11. Gengatharan, A., Dykes, G. A., & Choo, W. S. (2015). Betalains: Natural plant pigments with potential application in functional foods. In LWT. https://doi.org/10.1016/j.lwt.2015.06.052.

CISQM-QPNT-CE05

Actividad citotóxica de extractos de bacterias aisladas del cenote Pol-Ac

Itzel Acosta Chávez[α], Daniela Hernández Uscanga[α], Fernanda Angélica Meneses Hernández[α], Wendy Escobedo-Hinojosa*
Universidad de Química en Sisal. Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Puerto de abrigo s/n, 97356 Sisal, Yucatán, México.
[α]Estos autores contribuyeron equitativamente en esta investigación
319001402@quimica.unam.mx; 318154464@quimica.unam.mx; 317342640@quimica.unam.mx; wendyitzeleh@gmail.com*

RESUMEN

Una de las enfermedades más actuales en la sociedad y que ha ido en aumento es el cáncer, es por ello que el desarrollo de nuevos fármacos para tratarlo se ha convertido en una de las principales líneas de investigación dentro de la industria farmacéutica. Los tratamientos anticancerígenos existentes son limitados y presentan un alto número de efectos secundarios al actuar de forma inespecífica en las células, es por eso que se busca el desarrollo de nuevos compuestos que puedan presentar actividad citotóxica y que provoquen el menor daño posible en el organismo.
Otro reto en el desarrollo de nuevos componentes citotóxicos es la fuente de la cual se puede obtener, en este caso se seleccionó como fuente de origen el cenote Pol-Ac, ubicado en la península de Yucatán. Se evaluó la actividad citotóxica de 61 extractos obtenidos de actinomicetos de sedimentos de cenotes, utilizando *Saccharomyces cerevisiae* como modelo para evaluar dicha actividad, obteniendo resultados en donde se indica que tanto el extracto 9 como 47 poseen una alta actividad citotóxica e incluso equiparable con la actividad del H_2O_2, lo que es un gran hallazgo y que abre una extensa línea de investigación respecto a su aplicación como tratamiento para el cáncer.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es considerado como una enfermedad que provoca un crecimiento anormal de células, lo que conduce a la formación de tumores. De igual forma, estas células pueden migrar e invadir tejidos lejanos, donde encuentran un lugar apropiado para continuar su crecimiento, originando una metástasis que en muchas ocasiones es la causa de muerte de los individuos afectados.
Es una enfermedad genética, ya que son los cambios en los genes encargados de controlar el funcionamiento de las células los que causan el desarrollo del cáncer. Dichos cambios en los genes pueden ser por varias razones: por herencia de padres a hijos, errores que ocurren cuando las células se multiplican o daños en el ADN por sustancias perjudiciales en el entorno.
Los cambios genéticos que contribuyen al cáncer suelen afectar a tres tipos principales de genes: protooncogenes, los cuales participan en la formación y multiplicación normal las células y que cuando se presentan cambios podrían convertirse en genes que causan cáncer, llamados oncogenes, provocando que las células se multipliquen y sobrevivan en casos en los que no deber, en el gen supresor tumoral, los cuales también controlan la formación y multiplicación de las células y podrían multiplicarse sin control y finalmente en el gen de reparación de ADN, aquí las células con mutaciones en estos genes tienden a presentar más mutaciones en otros genes y cambios en los cromosomas, cuando se juntan ambos tipos de mutaciones, es posible que las células se vuelvan cancerosas (Instituto Nacional de Cáncer, 2021).
El tratamiento para el cáncer puede ser de distintos tipos: quimioterapia convencional o citotóxica, terapia hormonal, terapia biológica e inmunoterapia.
La quimioterapia está conformada por fármacos con efecto citotóxico, lo que significa que son sustancias que dañan o matan las células o los tejidos, ya sean cancerígenas o no. Los agentes citotóxicos pueden matar las células de varias maneras; puede debilitar la membrana de una célula, lo que generalmente hace que la célula explote (lisis), y algunos otros agentes hacen que las células dejen de crecer y dividirse (Goodman, Brunton, & Chabner, 2011).

Para el estudio y desarrollo de posibles compuestos con efecto citotóxico se utilizan microorganismos como modelos para poder llevar a cabo las pruebas correspondientes, un ejemplo de esto es la levadura *Saccharomyces cerevisiae (S. cerevisiae).*

La levadura *S. cerevisiae* es un hongo utilizado comúnmente como modelo biológico de investigación debido a su similitud con células eucariotas y su sensibilidad a diversos compuestos tóxicos, su cultivo es sencillo y no necesita medidas especiales de seguridad para su manipulación (Herrero Romero, 2015), se produce por un tipo de división asimétrica denominada "gemación", además posee un ciclo sexual que permite la utilización de las herramientas de la genética clásica. La levadura contiene un genoma pequeño, lo cual permitió que fuera el primer organismo eucariota en haber sido secuenciado en su totalidad, actualmente cuenta con el genoma mejor caracterizado y con el mayor porcentaje de genes de función conocida. De los 5800 genes, al menos 1000 poseen una función similar en humanos. (Coronel & Valdez Taubas, 2019, 2-3).

Es un gran modelo, ya que comparte muchos procesos celulares fundamentales con las células humanas, sus vías metabólicas y mecanismos de muerte celular programada son similares a los de las células humanas, lo que permite obtener información valiosa sobre los efectos de sustancias citotóxicas; además, es un organismo unicelular y tiene un ciclo de vida corto, lo que facilita su cultivo y estudio en el laboratorio.

En la búsqueda de nuevos fármacos citotóxicos, se ha explorado una amplia gama de fuentes naturales para obtener compuestos con potencial terapéutico. Estas fuentes incluyen no solo plantas, sino también microorganismos marinos, hongos y hasta muestras extraídas de cenotes.

Desde el 2004, el Centro de Investigación Científica de Yucatán, detectó en cenotes del estado, hongos y bacterias con un alto potencial de desarrollo en la industria agrícola, farmacéutica y alimentaria. Así mismo, se ha catalogado y estudiado alrededor de 300 hongos y 250 bacterias que tienen la posibilidad de proporcionar sustancias para el tratamiento de enfermedades. (Moreno, Gamboa, Heredia, *et al.,* 2013).

De igual manera la Dra. Alejandra Prieto Davó, adscrita al Laboratorio de Ecología Microbiana y Productos Naturales Marinos de la Unidad de Química en Sisal comentó que los cenotes son excelentes lugares para la investigación microbiana, ya que son una mezcla de agua dulce del acuífero (meteórica) con salada del mar (marino). Además, en cierta temporada se genera una haloclina (capa de agua en la que la salinidad cambia bruscamente con la profundidad), a lo largo de la cual puede haber gran cantidad de materia orgánica. Las comunidades microbianas en los sedimentos marinos contienen la diversidad genética más importante del planeta, pues tienen alrededor de mil millones de bacterias por gramo, en el cual se encuentran de tres mil a 12 mil especies de bacterias; todos estos microorganismos interactúan y se comunican químicamente. (Gaceta UNAM, 2020).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizaron pruebas de citotoxicidad a 61 extractos obtenidos a partir de actinomicetos encontrados en muestras de sedimentos del cenote Pol-Ac, localizado en la Península de Yucatán.

Para el cultivo de *S. cerevisiae* se utilizó agar PEG (contenido: extracto de levadura al 10%, peptona al 20 %, dextrosa al 20 % y agar al 16 %), posteriormente se realizaron estriados para la obtención de colonias aisladas para lo que se establecieron medidas óptimas para un crecimiento adecuado, incubando a 27 °C por 24 horas.

Se resuspendieron colonias aisladas en medio PEG para la obtención de una densidad óptica (OD_{600}) de 0.3. La densidad óptica (OD) se determinó espectrofotometricamente (NanoDrop One^{C})

Preparación y lectura de placas multipozos para observar la actividad citotóxica: Se pesó 20 mg de cada extracto por separado y fueron disueltos en 100 µL de DMSO al 70 % se sonicaron durante un minuto en Branson Ultrasonic Bath. En las placas multipozo se realizaron diluciones a partir de la disolución de los extractos (10 µL) con la disolución de *S. cerevisiae* (90 µL), se realizaron 3 repeticiones de cada extracto. Para tener un control del crecimiento de *S. cerevisiae*. Blanco: medio PEG estéril, control negativo: cultivo de *S. cerevisiae* con OD de 0.3, control positivo: *S. cerevisiae* con adición de H_2O_2. La placa multipozo se incubó a temperatura ambiente con agitación constante (alrededor de 700 rpm) durante 24 horas, tras las cuales se realizaron lecturas de tiempo final. Para

lo cual se utilizó un espectrofotómetro de absorbancia de microplaca (Bio Rad) a 600 nm y agitación oscilatoria durante 60 segundos.
Observación macroscópica cualitativa de la actividad citotóxica de los extractos (Fig. 1): A partir de las placas multipozos incubadas se tomaron 10 µL (nos permitió observar el crecimiento de *Saccharomyces cerevisiae* en un pequeño punto) y se colocaron en placas con agar PEG y se incubaron durante 24 horas a 27 °C.

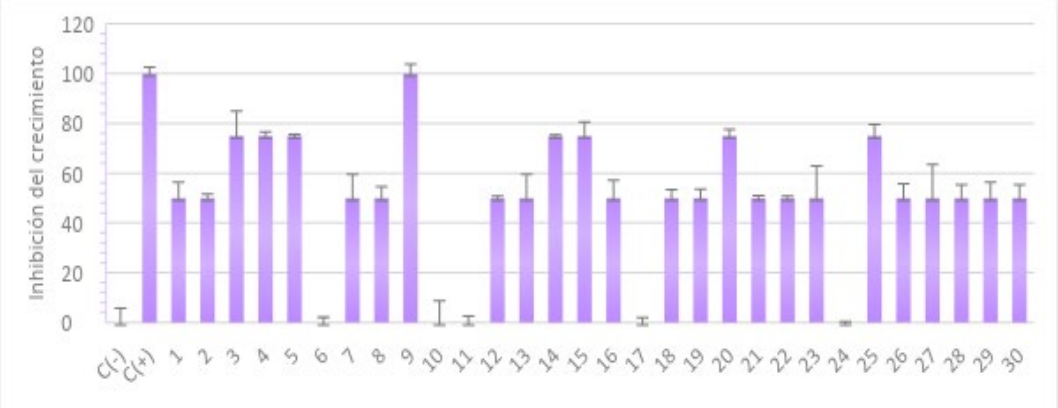
Fig. 1. Actividad citotóxica de los 61 extractos, la primera gota de cada placa (parte superior de izquierda a derecha) contiene *S cerevisiae* con un OD de 0.3 (control negativo), la segunda contiene una dilución de *S cerevisiae* y H_2O_2 (control positivo), a partir de la tercera gota se encuentran los extractos. De izquierda a derecha; la placa 1 contiene los extractos 1-14, la placa 2 contiene los extractos 15-28, la placa 3 contiene los extractos 29-42, la placa 4 contiene los extractos 43-56, la placa 5 contiene los extractos 57-61.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

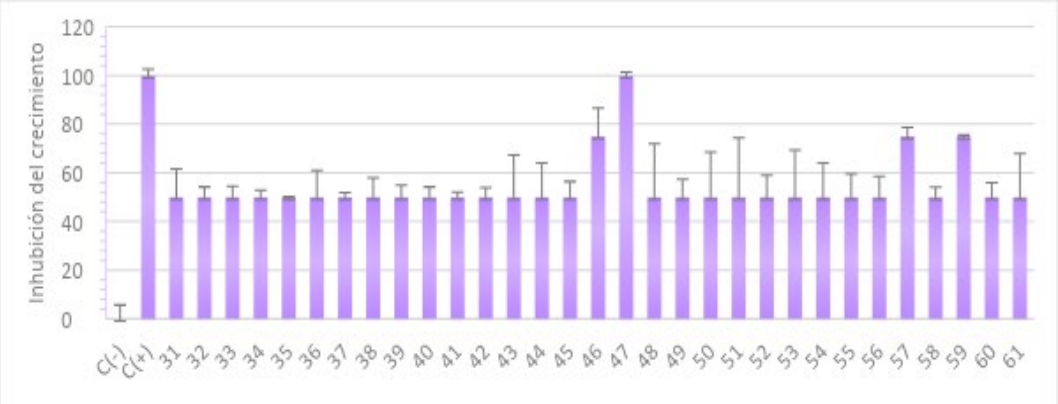
Para comprobar la citotoxicidad de los extractos se realizó la medición del OD antes y después de la incubación, de manera en que se pudiera observar la inhibición o proliferación del crecimiento de la levadura; una inhibición del crecimiento indicaría un efecto citotóxico del extracto analizado, mientras que una proliferación celular indicaría un efecto citobiótico. Luego de realizar el adecuado tratamiento de datos, que incluyó el ajuste de blancos, la diferencia entre la lectura final y la inicial (lectura final) y la determinación del porcentaje de actividad utilizando la fórmula:

$$100 - (lectura\ final) * (\frac{100}{C-})$$

Los resultados cualitativos se emplearon para conformar la Tabla 1, mientras que los cuantitativos se emplearon para analizar el efecto de los extractos bioactivos, Gráfica 1.

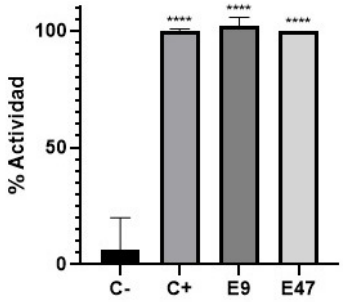


Gráfica 1. Actividad obtenida de los extractos (1-30) de bacterias aisladas de la península de Yucatán.



Gráfica 2. Actividad obtenida de los extractos (31-61) de bacterias aisladas de la península de Yucatán.

Los resultados muestran que sólo dos extractos, 9 y 47, poseen una alta actividad citotóxica ya que se observó un crecimiento nulo de *S. cerevisiae* debido al efecto de los mismos (Tabla 1), por lo que se seleccionaron para realizar una comparación de su porcentaje de actividad obtenida, con el control negativo y positivo (Gráfica 1, 2 y 3), y en donde se observa que tienen efecto citotóxico equiparable al H_2O_2.



Gráfica 3. Comparación de extractos con mayor efecto citotóxico contra control positivo y negativo. Los resultados son expresados como el promedio con su respectiva desviación estándar (ANOVA de una vía, post hoc Dunnett: ******** = $p<0.001$, $\alpha = 0.05$).

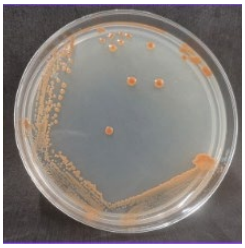


Fig. 1. Cultivo de actinomicetos utilizado para obtener el extracto 9.

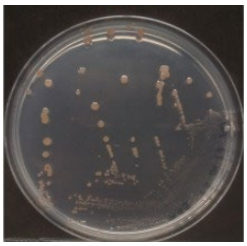


Fig. 2. Cultivo de actinomicetos utilizado para obtener el extracto 47.

Los extractos E9 y E47 mostraron un efecto citotóxico sustancial, equiparable al efecto de un agente oxidante como el peróxido de hidrógeno o de otros compuestos de referencia como la camptotecina que es un producto natural al igual que los que nosotros evaluamos en esta investigación. La camptotecina exhibe un amplio espectro de actividad citotóxica contra el organismo eucarionte modelo S. cerevisiae se ha aprovechado para examinar el mecanismo de acción de la camptotecina que es a través de la inhibición de la topoisomerasa I (Knab, *et. al.*, 1995). Incluso, se han identificado mutaciones específicas en los genes de la topoisomerasa I de S. cerevisiae que afecta la sensibilidad a la camptotecina (Knab, *et. al.*, 1995). En nuestro caso estamos muy distantes de elucidar el compuesto activo responsable de la actividad que se encuentra en el extracto y aún más de determinar el mecanismo de acción. Sin embargo, hemos identificado una serie de extractos provenientes de bacterias aisladas de sedimentos de un cenote costero, con actividad citotóxica contra S. cerevisiae. Es decir, se trata de extractos bioactivos de composición novedosa de origen único que no se han estudiado anteriormente y esa es la principal contribución de este trabajo.
La determinación de un alto efecto citotóxico de estos extractos (Gráfica 1) es prometedor y sugiere que estos podrían contener compuestos bioactivos de interés, lo que podría tener aplicaciones en diversas áreas, como la farmacología y la biotecnología y por consiguiente abren la puerta a futuras investigaciones y aplicaciones en el tratamiento de cáncer.

CONCLUSIONES

En este estudio se logró determinar que los extractos obtenidos de bacterias aisladas del cenote Pol-Ac, ubicado en la península de Yucatán tienen un alto efecto citotóxico. Los extractos 9 y 47 poseen un mayor efecto a diferencia de los demás, sin embargo, los extractos 6, 10, 11, 17 y 24 tienen un efecto contrario al buscado ya que favorecieron el crecimiento de *S. cerevisiae* y lo que sugiere que tal vez presenten un efecto citoprotector.

REFERENCIAS

1. Coronel, C., & Valdez Taubas, J. (2019, Mayo 6). La levadura Saccharomyces cerevisiae: De la Cerveza a la Biología de Sistemas. Bitácora digital, 1(9), 2-3. https://revistas.unc.edu.ar/index.php/Bitacora/article/view/24262.
2. Goodman, L. S., Brunton, L. L., & Chabner, B. A. (2011). Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica. *Fármacos citotóxicos.* México: McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V. https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1882&sectionid=138618420.
3. Herrero Romero, L. (2015) . La levadura saccharomyces cerevisiae como modelo celular para el estudio de las proteínas accesorias del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1. [Tesis doctoral, complutense de Madrid]. https://docta.ucm.es/entities/publication/7160d7ab-917a-427d-949e-e9e48bf90cca.
4. Instituto Nacional de Cáncer. (2021, mayo), *¿Qué es el cáncer?* https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es.
5. Gaceta UNAM. (2016, Agosto). *Potencial biotecnológico en cenotes de Chicxulub.* https://www.gaceta.unam.mx/potencial-biotecnologico-en-cenotes-de-chicxulub/.
6. Knab, A. M., Fertala, J., & Bjornsti, M. (1995). A camptothecin-resistant DNA topoisomerase I mutant exhibits altered sensitivities to other DNA topoisomerase poisons. *Journal of Biological Chemistry*, *270*(11), 6141-6148. https://doi.org/10.1074/jbc.270.11.6141.
7. Moreno-Pérez, Pablo, Gamboa-Angulo, Marcela, Heredia, Gabriela, Canto-Canché, Blondy, Rosado-Vallado, Miguel, Medina-Baizabat, Irma L., & Tapia-Tussell, Raúl. (2014). Propiedades antagonistas de micromicetos aislados de cenotes de la península de Yucatán contra hongos fitopatógenos. *Revista mexicana de micología*, 40, 27-36. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-31802014000200006&lng=es&tlng=e.

CISQM-QPNT-CE07

Actividad antibacteriana de bacterias aisladas de la península de Yucatán

Esmeralda Flores-Díaz, Karla Ortiz-Marcial, Alejandra Prieto-Davó, Julian L. Wissner, Wendy Escobedo-Hinojosa*
Laboratorio de Productos Naturales Marinos. 1 Unidad de Química en Sisal, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Puerto de abrigo s/n, 97356 Sisal, Yucatán, México.
smefd@comunidad.unam.mx; wendyitzeleh@quimica.unam.mx*

RESUMEN

Los antibiogramas son pruebas para evaluar la sensibilidad de un microorganismo frente a diferentes antibióticos o bien frente a compuestos de diversa naturaleza con el objetivo de determinar su potencial antimicrobiano. Se emplearon como modelos patógenos las cepas modelo ATCC *Staphylococcus aureus 6538* y *Pseudomonas aeruginosa 27852*. Se determinó un punto de crecimiento exponencial, para garantizar que las bacterias estuvieran en su estado más activo metabolicamente. Se incubaron los discos impregnados con las suspensiones de extractos obtenidos de las bacterias aisladas de la península de Yucatán y con los antibióticos de referencia, en la superficie del medio que previamente inoculada con $1X10^8$ unidades formadoras de colonias de las cepas modelo. El ensayo permite observar la zona de inhibición del control positivo y de dos extractos activos, posicionando al autobiograma como un método sencillo y práctico como tamizaje preliminar para la detección rápida de actividad antibiótica en extractos o compuestos bajo estudio. De esta manera se logra reducir el número de muestras que posteriormente se deberán evaluar bajo el método de microdilución en caldo conforme a las directrices marcadas por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio.

INTRODUCCIÓN

La resistencia bacteriana se ha convertido en una de las principales amenazas de salud que pone en peligro el desarrollo humano. En un estudio de 2019 se identificó que las principales bacterias del grupo ESKAPE son resistentes a múltiples antibióticos (Giono, 2020).
Staphylococcus aureus es uno de los patógenos más importantes a nivel mundial. Estos cocos Gram positivos son bacterias no móviles, no esporuladas, no poseen cápsula y son anaerobias facultativas. *Pseudomonas aeruginosa* es un bacilo Gram negativo aerobio, presenta diversos mecanismos de resistencia a antibióticos (Ceraventes, 2014; Ochoa 2013).

Los microorganismos como bacterias, hongos, levaduras y otros organismos unicelulares tienen la capacidad de reproducirse mediante división celular generando un aumento en su población y en su masa, lo que es conocido como crecimiento microbiano (Riveron 2012). El crecimiento microbiano sigue una curva característica en un ambiente favorable. Inicialmente, hay una fase de latencia en la que las células se adaptan al medio y no se

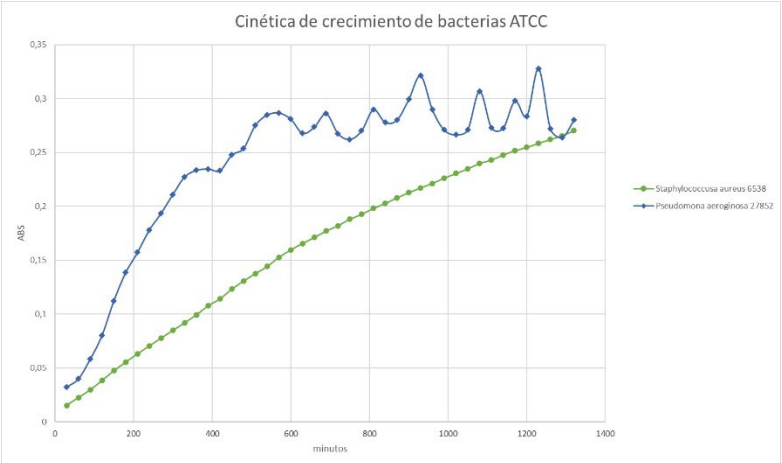


Gráfico 1. Cinética de crecimiento de las cepas modelo empleadas en el presente estudio. *S. aureus* ATCC 6538 y *P. aeruginosa* ATCC 27852.

produce un aumento significativo en el número de células. Luego, sigue una fase exponencial donde el crecimiento es rápido y las células se duplican en número en un corto período de tiempo. Después, llega una fase estacionaria donde el crecimiento se estabiliza debido a la falta de nutrientes y a la acumulación de productos de desecho. Finalmente, en algunos casos, puede haber una fase de muerte celular en la que el número de células disminuye debido a condiciones desfavorables (Grafica 1).

El estudio de la sensibilidad *in vitro* de las bacterias a los antimicrobianos se realiza mediante métodos fenotípicos (técnicas de dilución y de difusión), bioquímicos y genéticos. Los métodos fenotípicos (antibiograma) son los más utilizados. Un antibiograma evalúa la susceptibilidad de un patógeno a un fármaco (Hernandez, 2013).

Existen diferentes técnicas para la realización del antibiograma: técnicas de dilución, difusión, métodos bioquímicos y genéticos. Dentro de las técnicas de dilución se encuentra la dilución en caldo o en agar, ambas se fundamentan en colocar un cultivo de bacterias ya sea en placas o pozos con una concentración estándar de antibiótico que posteriormente por medio de la inspección visual se evalúa si hubo o no crecimiento. También está la técnica de difusión en disco o Kirby-Bauer, en donde el diámetro de halo formado está en relación con el grado de sensibilidad del microorganismo (Cercenadoa, 2009).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realiza una reactivación de dos cepas ATCC, *S. aureus* y *P. aeruginosa*, tomando un poco de muestra de la bacteria criopreservada y se deposita en una caja Petri con medio LB, seguido de la extensión de la alícuota por medio de siembra por extensión y se deja creciendo por un periodo de 24 h a 37 °C. A partir de una colonia aislada se prepara un precultivo el cual se utiliza para inocular el cultivo experimental que se incubará con agitación hasta aocanzar una densidad óptica a 600 nm de 0.35

En el estudio de tamizaje se estableció un método de antibiograma para evaluar la susceptibilidad de las bacterias *S. aureus* y *P. aeruginosa* frente a extractos obtenidos de un cenote ubicado en Sisal, Yucatán. Se usaron como controles positivos de referencia kanamicina y gentamicina, y se evaluó la posible interferencia de los vehículos en los ensayos.

Para realizar los antibiogramas se toman 10 µL del cultivo cuando alcanzó una densidad óptica de 0.35 y se realiza una siembra por extensión en toda la superficie de la placa. Los discos de papel filtro estériles se saturan con 4 µL de los compuestos a evaluar a las concentraciones deseadas y se dejan incubando en la placa junto con la bacteria, durante 24 h a 37° (Fig. 1).

De los extractos que presentan actividad antibiótica se realiza un perfil cromatográfico, utilizando placas de silica gel de 5x5 cm y una fase móvil de AceOEt/MeOH (70:30), con un método de aplicación en línea con micropipeta.

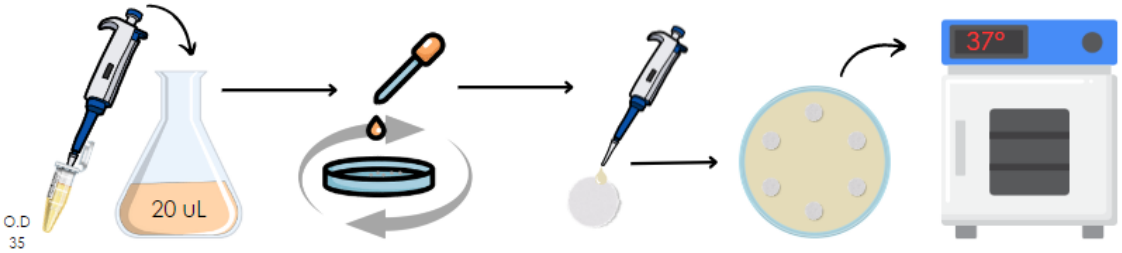


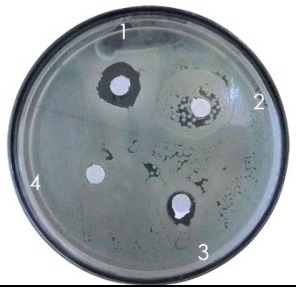
Fig 1. Metodología para autobiograma.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Los resultados del antibiograma establecido mostraron actividad antibiótica moderada de los extractos que fueron comparables con los resultados de los controles positivos (Tabla 1). Esto

sugiere que los extractos poseen propiedades antimicrobianas y tienen el potencial de inhibir el crecimiento de microorganismos patógenos.

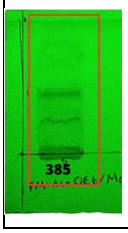
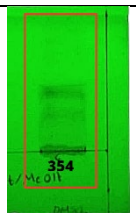
Tabla 1. Vista de autobiogramas de la actividad de los extractos sobre las bacterias patógenas modelo.

S. aureus	**Una sola concentración**
	1. Gentamicina 2. Extracto de la cepa 385 (0.2 mg/mL) 3. Kanamicina 4. Vehículo
P. aeruginosa	**Diferentes concentraciones**
	1. Extracto de la cepa 354 (0.8 mg/mL) 2. Extracto de la cepa 385 (0.4 mg/mL) 3. Extracto de la cepa 385 (0.2 mg/mL) 4. Vehículo 5. Gentamicina 6. Kanamicina

Los vehículos utilizados para los extractos no mostraron interferencia en el ensayo, a (Ver Fig. 2). Esto significa que los compuestos presentes en los vehículos no afectaron negativamente los resultados de las pruebas realizadas, lo que aumenta la confianza en la precisión y validez de los datos obtenidos.

La utilización de cromatografía en capa fina (TLC) permitió visualizar el perfil cromatográfico de los extractos que están compuestos mayoritariamente por compuestos de mediana y alta polaridad (Tabla 2). También se puede apreciar la complejidad de los extractos, lo que sugiere que los compuestos bioactivos se encuentran posiblemente en bajas proporciones y que una pufication y aislamiento posterior podría mejorar la actividad antibiótica.

Tabla 2. TLC de extractos con actividad antibiótica.

TLC del extracto empleado contra *S. aureus*		**TLC del extracto empleado contra *P. aeruginosa***	
	Cepa 385 Longitud de onda: 254 nm Disolvente: DMSO Fase móvil de AceOEt/MeOH (70:30)		Cepa 354 Longitud de onda: 254 nm Disolvente: DMSO fase móvil de AceOEt/MeOH (70:30)

CONCLUSIONES

El antibiograma como tamizaje preliminar es una prueba relativamente sencilla y fácil de realizar al no requerir de equipos sofisticados ni procedimientos complicados. Nos proporciona resultados en un periodo corto de tiempo, que nos permite realizar una evaluación rápida de la susceptibilidad de los microorganismos a los diferentes extractos o compuestos, ya que nos brinda una versatilidad para probar desde extractos, fracciones, compuestos puros de productos naturales hasta productos puros semisintéticos y sintéticos.

Sin embargo, es importante destacar que el antibiograma, como método de tamizaje preliminar, tiene sus limitaciones. La prueba de sensibilidad relativa no proporciona una evaluación cuantitativa precisa de la potencia antimicrobiana de los extractos o compuestos. Para obtener una mayor comprensión de la actividad antibiótica y una identificación más precisa de los compuestos, pueden ser necesarios enfoques más avanzados y específicos como la evaluación bajo el método de microdilución en caldo conforme a las directrices marcadas por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio.

REFERENCIAS

1. Cercenadoa, E., & Saavedra-Lozanob, J. (2009). *El antibiograma. Interpretación del antibiograma: conceptos generales (I).* Desde el laboratorio a la clínica. 7(4):214-7. antibiograma20190818-35009-1ogi46d-libre.pdf (d1wqtxts1xzle7.cloudfront.net)
2. Cervantes-García E, García-González R, Salazar-Schettino PM. *Características generales del Staphylococcus aureus*. Rev Mex Patol Clin Med Lab. 2014;61(1):28-40.
3. Giono-Cerezo, Silvia, Santos-Preciado, José I., Rayo Morfín-Otero, María del, Torres-López, Francisco J., & Alcántar-Curiel, María Dolores. (2020). *Resistencia antimicrobiana. Importancia y esfuerzos por contenerla*. Gaceta médica de México, 156(2), 172-180. Epub 26 de mayo de 2021. https://doi.org/10.24875/gmm.20005624.
4. Hernández, Rafael Nodarse. (2013). *Lectura interpretada del antibiograma*. Revista Cubana de Medicina Militar, 42(4), 502-506. Recuperado en 21 de julio de 2023, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572013000400012&lng=es&tlng=pt.
5. Ochoa, Sara A., López-Montiel, Fernanda, Escalona, Gerardo, Cruz-Córdova, Ariadnna, Dávila, Leticia B., López-Martínez, Briseida, Jiménez-Tapia, Yolanda, Giono, Silvia, Eslava, Carlos, Hernández-Castro, Rigoberto, & Xicohtencatl-Cortes, Juan. (2013). *Características patogénicas de cepas de Pseudomonas aeruginosa resistentes a carbapenémicos, asociadas con la formación de biopelículas.* Boletín médico del Hospital Infantil de México, 70(2), 136-150. Recuperado en 21 de julio de 2023, de http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462013000200010&lng=es&tlng=es.
6. Riverón-Rodríguez, E., Ramíez-Frómeta, N., Herrera-Alba, D., Barreras-García, G., Zayas-Tamayo, Á. M., & Regueiro-Gómez, Á. (2012). *Estación de trabajo para el estudio de la cinética de crecimiento de Escherichia coli mediante el método de turbidez*. Revista CENIC. Ciencias Biológicas, 43(2), 1-5.

CISQM-QPNT-CE08

Inhibitory Efficacy of Common Antibiotics Against *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm Formation: A Potential Strategy to Combat Antibiotic Resistance

Octavio Frias Aviña[1], Dra. Angélica Navarrete Gutiérrez[1], Dr. Julio Montes Ávila[2], Dr. Gerardo Aguirre Hernández[1]*
[1] Centro de Graduados e Investigación en Química, Tecnológico Nacional de México/IT de Tijuana, Alberto Limón Padilla S/N, Tijuana, B.C. C.P. 22444, México.
[2]Facultad de Ciencias Químico-Biológicas, Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán, Sin., México.
octavio.frias193@tectijuana.edu.mx; gaguirre777@gmail.com

ABSTRACT

Pseudomonas aeruginosa is a Gram-negative bacterium with the ability to thrive in diverse environments. It poses a major clinical threat as an opportunistic pathogen, causing nosocomial infections. The bacterium's virulence is amplified by its formation of biofilms. To combat antibiotic resistance, there were explored isolated marine ecosystems for antibiotic-producing microorganisms. In this study, the efficacy of three common antibiotics (kanamycin, gentamicin, and levofloxacin) in inhibiting *Pseudomonas aeruginosa* biofilms was evaluated. All three antibiotics demonstrated significant activity, inhibiting biofilm production, despite their different pharmacological mechanisms, implying that any of these antibiotics could be effective in countering biofilm development. Finding novel strategies to combat biofilm-associated infections is crucial. The discovery of antimicrobial agents capable of disrupting biofilm formation could lead to more effective treatment approaches.

INTRODUCTION

Pseudomonas aeruginosa is a Gram negative bacterium that is capable of living in various ecosystems. It is a microorganism of great importance in the clinic because it is considered an opportunist, although it is rare to cause an infection in previously healthy people, thanks to its ability to survive and proliferate in water with few nutrients it can lead to a large contamination of non-sterile liquids, such as humidifiers for hospital mechanical respirators. Therefore, it is the third causal agent of nosocomial infections, especially in hospitalized patients with serious underlying diseases such as leukemia, cystic fibrosis and extensive burns. 1, 3

Within its virulence factors, the formation of biofilms, provides the bacteria resistance to antibiotics. These structures are responsible for bacterial keratitis, external otitis, and cystic fibrosis, especially in the latter, once P. aeruginosa has established itself, it is practically impossible to eradicate it, thus becoming the main cause of morbidity and mortality in these patients. 2, 3

It has been shown that biofilm formation and maturation is regulated by a Quorum Sensing (QS) system. The QS response dependent on the RhlR activator and the autoinducer Nbutyryl-homoserine lactone regulates the rhlAB and rhlC genes, which are responsible for rhamnolipid synthesis. 7 These molecules are biosurfactants necessary for the maintenance of the internal channels of the biofilm that allow the passage of nutrients and oxygen, and the elimination of waste. 2, 4, 5

EXPERIMENTAL (MATERIAL AND METHODS)

For the establishment of the growth media for the formation of biofilms, the strain of *Pseudomonas aeruginosa* was reactivated in LB broth under favorable conditions until reaching an OD_{600}=0.35 measured with a spectrophotometer, later the growth in broth obtained in the selected media (LB). Trypticase soy TSB, Brucella, Mueller Hinton MH) was diluted in a 1:100 ratio and the transfer of each one of the samples was carried out in a multiwell plate (96 wells) in triplicate, accompanied by their respective blanks, after the time the supernatant was removed and rinsed with distilled water, the

biofilms obtained were fixed with 70 % ethanol and crystal violet (CV) of 0.1 % m/V concentration was added, later it was incubated in the shaker at low speed for 10 min at room temperature, once the above was done the excess CV was removed, ethanol was added to the 70 % and later were incubated in the orbital shaker at low speed for 30 min at room temperature to be able to measure the absorbance at 595 nm for each well.

The control for biofilm inhibition is established by a treatment in a multiwell plate (96 wells) in triplicate with OD_{600}=0.35, where previously reactivated bacterial cultures were used as reference and compared with the treatments (kanamycin, levofloxacin, gentamicin), then the plate was incubated at 37 °C for 24 hours under static conditions, at the end the supernatant was removed and rinsed, with distilled water. The biofilms were fixed with the help of 70 % ethanol and CV was added at 0.1 % m/V later it was incubated at low speed for 10 min at room temperature, once the above was done the excess CV was removed, 70 % ethanol was added and incubated at low speed for 30 min at room temperature to be able to measure the absorbance at a wavelength of 595 nm.

RESULTS AND DISCUSSION

The growth that was demonstrated in all the liquid media tested was favorable, achieving optimal growth and the formation of biofilms (Graph 1 of absorbance at 595 nm). These media are characterized by being non-selective, which indicates that in their composition you can find varieties of sources of carbon, nitrogen, amino acids and those necessary for proper bacterial development, in addition to others that function as complementary, including sodium chloride that maintains the osmotic balance of the medium.3

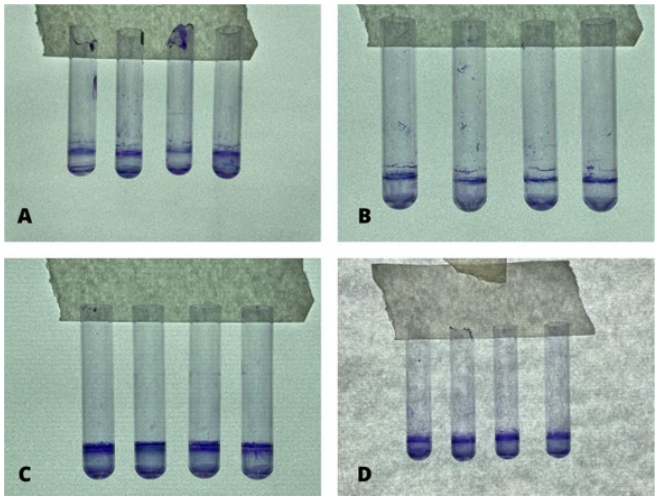
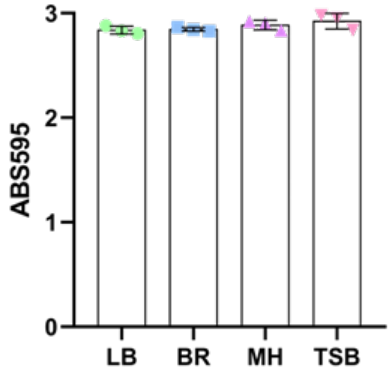


Fig. 1. *Pseudomonas aeruginosa* biofilms in various culture media. **(A)** Müller-Hinton (MH). **(B)** Tripticase Soy Broth (TSB). **(C)** Brucella (BR). **(D)** LB.

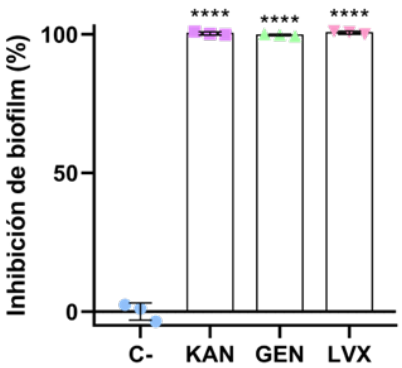
Therefore, the growth occurred as a consequence of the characteristics of the media and the versatility of the bacterium, since it has the ability to use simple molecules such as ammonia and carbon dioxide as sources of nitrogen and carbon, therefore it does not require enriched media for its development, survival and expansion, in addition to having a wide range of optimal temperature for growth from 20 to 42 °C and the possibility of proliferating in environments with high concentrations of sales. As a limitation for its optimal growth is the fact of producing an aerobic atmosphere. 1, 3



Graph 1. Effect of different culture media in *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation in a 96-well microtiter plate. Biofilms were grown in four different media: LB, Brucella (BR), Müller-Hinton (MH) and Tripticase Soy Broth (TSB). ANOVA (95 % confidence interval) *post hoc* Tukey was performed and no significant differences were found between the four groups. Each bar represents the mean absorbance ± SD (n = 3).

The tested antibiotics had significant activity causing inhibition of biofilm production in a range close to 100 %, all inhibiting the corresponding formation in the same way without distinction, making the result evident when compared with the positive control (distilled water) (Graph 2). Despite belonging to different pharmacological groups, the action carried out on the biofilm produced by Pseudomona aeruginosa was effective, demonstrating that there is no distinction in the preference for the use of any antibiotic to counteract the formation of this structure, since any of them can act as an inhibitory agent.

This is explained by the fact that the biofilm inhibition that occurs in the case of kanamycin and gentamicin is due to the fact that they cross the cell membrane, irreversibly binding to the ribosomal subunits, in turn preventing protein synthesis and favoring cell death. Levofloxacin, for its part, causes an inhibition of topoisomerase IV and DNA gyrase, preventing bacterial DNA replication and transcription.6



Graph 2. Biofilm inhibition by 3 antibiotics. ANOVA (95 % confidence interval) *post hoc* Dunnett was performed. Statistical differences were found between the groups treated with antibiotic against the negative control, which was distilled water. Abbreviations are as follows: KAN, kanamycin (0.1 mg/mL); GEN, gentamicin (0.1 mg/mL); LVX, levofloxacin (0.5 µg/mL). Each bar represents the mean ± SD (n = 3).

CONCLUSIONS

Biofilms formed by the bacterium *Pseudomonas aeruginosa* pose a significant challenge in the medical field due to their resistance to antibiotics, contributing to two-thirds of bacterial infections worldwide.

Finding new approaches to combat biofilm-associated infections, such as those caused by *Pseudomonas aeruginosa*, is of utmost importance in the face of increasing antibiotic resistance. The discovery of antimicrobial agents capable of disrupting biofilm formation and weakening the protective environment of the bacteria could lead to more effective treatment strategies and improved outcomes for patients affected by such infections. By exploring unique environments and identifying promising antimicrobial compounds, researchers may open new avenues for combating antibiotic-resistant bacteria and mitigating the impact of biofilm-related infections.

REFERENCES

1. Rashiya, N., Padmini, N., Ajilda, A. A. K., Prabakaran, P., Durgadevi, R., Ravi, A. V., Ghosh, S., Sivakumar, N., & Selvakumar, G. (2021). Inhibition of biofilm formation and quorum sensing mediated virulence in *Pseudomonas aeruginosa* by marine sponge symbiont Brevibacterium casei strain Alu 1. Microbial Pathogenesis, 150, 104693.
2. Alam, K., Farraj, D. A. A., Mah-E-Fatima, S., Yameen, M., Elshikh, M. S., Alkufeidy, R. M., Mustafa, A. E. M., Bhasme, P., Alshammari, M. K., Alkubaisi, N. A., Abbasi, A. M., & Naqvi, T. A. (2020). Anti-biofilm activity of plant derived extracts against infectious pathogen Pseudomonas aeruginosa PAO1. Journal of Infection and Public Health, 13(11), 1734-1741. https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.007.
3. Kenneth, J., Ray, G., Ahmad, N., Lawrence, W., Plorde, J. (2017). Sherris: Microbiología médica. McGraw-Hill.
4. De Kievit, T. R. (2009). Quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. Environmental Microbiology, 11(2), 279-288.
5. Yan, S., & Wu, G. (2019). Can Biofilm Be Reversed Through Quorum Sensing in *Pseudomonas aeruginosa*? Frontiers in Microbiology, 10.
6. Kanamicina: antimicrobianos. Rodríguez Carranza R(Ed.), (2015). Vademécum Académico de Medicamentos. McGraw Hill.

CISQM-QPNT-CP01

Aislamiento de dos nuevos glucósidos de diterpeno mayoritarios de *Salvia circinnata*

Xitlalick García Nava[1,2], César Iván Corpus-Mendoza[1], Denise de Loera[1], Omar Cortezano-Arellano[2], Lilian Yépez Mulia[3], Fernando Calzada[3], Brenda Y. Bedolla-García[4], Elihú Bautista[5,*]

[1]Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Av. Dr. Manuel Nava No. 6, Zona Universitaria, San Luis Potosí 78210, SLP, México.

[2]Instituto de Ciencias Básicas, Universidad Veracruzana, Xalapa 91190, Veracruz, México.

[3]Unidad de Investigación Médica en Farmacología, UMAE Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México 06720, México.

[4]Centro Regional Bajío, Instituto de Ecología A. C., Pátzcuaro, Michoacán, México.

[5]CONAHCYT-División de Biología Molecular, Instituto Potosino de Investigación Científica y Tecnológica A. C., San Luis Potosí 78216, SLP, México.

A260167@alumnos.uaslp.mx; francisco.bautista@ipicyt.edu.mx*

RESUMEN

El estudio químico del extracto de cloroformo-metanol de *Salvia circinnata* permitió el aislamiento de ocho metabolitos mayoritarios: una flavona (**1**) y siete glucósidos de diterpeno (**2**-**8**). De estos últimos, se conocen cinco (**2**-**6**) y el resto se identificaron como nuevos compuestos (**7**/**8**). La estructura molecular de todos los metabolitos aislados se determinó por medio de métodos espectroscópicos y espectrométricos. Posteriormente se evaluó la propiedad antiprotozoaria de los metabolitos aislados.

INTRODUCCIÓN

La familia Lamiaceae tiene una distribución cosmopolita, y cuenta con 7,173 especies, las cuales están agrupadas en 239 géneros. De estos, *Salvia* está conformado con aproximadamente 1,000 especies. México es uno de los centros de diversificación de dicho género y contiene 598 especies distribuidas a lo largo de su territorio (Harley *et al.*, 2004; Martínez-Gordillo *et al*., 2017). Estas especies tienen usos en las áreas cosmética, medicinal y ornamental (Martínez-Gordillo *et al*., 2013). *Salvia circinnata* Cav. (sinónimo *Salvia amarissima* Ortega) es una planta herbácea, perene, endémica de México y es usada en la medicina tradicional para el tratamiento del cáncer, diabetes, malestares gastrointestinales y reumatismo (Fragoso-Serrano *et al*., 2019; Moreno-Pérez *et al*., 2021; Solares-Pascasio *et al*., 2021). Esta especie cuenta con varios estudios que describen algunas de sus propiedades farmacológicas como antihiperglucémica, antinociceptiva, antiprotozoaria, citotóxica y moduladora de la resistencia múltiple a fármacos (Calzada *et al*., 2020; Flores-Bocanegra *et al*., 2017; Fragoso-Serrano *et al*., 2019; Moreno-Pérez *et al*., 2019; Moreno-Pérez *et al*., 2021; Salinas-Arellano *et al*., 2020; Solares-Pascasio *et al*., 2021). En el presente trabajo se describe el aislamiento y la elucidación estructural de dos nuevos glucósidos de diterpeno (**7**/**8**) y su evaluación biológica como agentes antiprotozoarios.

MATERIALES Y MÉTODOS

Las hojas de *Salvia circinnata* se colectaron en Pátzcuaro, Michoacán, en septiembre de 2020. Un ejemplar de la planta se identificó por la Dra. Bedolla-García y se depositó en el Herbario IEB del Instituto de Ecología A.C. (IEB-266237). El material vegetal se secó a la sombra para su posterior molienda y maceración con una mezcla de cloroformo-metanol (1:1, 4 L x 3) para obtener 75.8 g de extracto crudo. Los componentes del extracto se separaron por medio de varias cromatografías en columna (CC) consecutivas y se les dio seguimiento por cromatografía en capa fina (CCF).

Los productos aislados se identificaron mediante el análisis de sus datos de RMN de 1D y 2D. Además, los compuestos novedosos también se analizaron por RO, IR, UV, EM y teóricamente. Para este último se utilizó Open Babel chemical toolbox (O'Boyle *et al*., 2011), Orca software [B3LYP 6-31+G(d,p)] (Beck, 1993; Henre *et al*., 1972; Neese, 2012; 2018; Spitznagel *et al*., 1982) y Multiwfn

software (Lun & Chen, 2012) para implementar el modelo del conductor continuo polarizable con el fin de evaluar la diferencia energética de los epímeros aislados (CPCM, Barone & Cossi, 1998).
La evaluación antiprotozoaria de los compuestos aislados (**2**, **5**/**6**, **7**/**8**) se realizó con *Entamoeba histolytica* (HM1-IMSS: ATCC 30459TM) y *Giardia lamblia* (IMSS:9809:1) mediante el método de subcultivo con ligeras modificaciones reportado por Calzada *et al*. (1998).

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

A partir del extracto de $CHCl_3$-MeOH de las hojas de *S*. *circinnata* se obtuvieron los compuestos **1**-**8** (Fig. 1). El compuesto **1** se identificó como 5,6-dihidroxi-7,3',4'-trimetoxiflavona a través de la comparación de los datos de RMN de 1D con los descritos en la literatura (Calzada *et al*., 2020). El compuesto **2** se identificó como amarisólido A por medio de la comparación de este producto con una muestra auténtica mediante CCF y HPLC-PDA, así como por análisis de sus datos de RMN de ^{1}H y ^{13}C (Maldonado *et al*., 1996; Sepúlveda-Cuellar *et al*., 2021). Los compuestos **3**/**4** se obtuvieron como una mezcla irresoluble de epímeros en C-16 del esqueleto de *neo*-clerodano. Estos se identificaron como amarisólido D y 16-*epi*-amarisólido D por comparación de los espectros de RMN de 1D obtenidos con los reportados en la literatura (Flores-Bocanegra *et al*., 2017). Los compuestos **5**/**6** también se obtuvieron como una mezcla epimérica y se identificaron como amarisólido G/16-*epi*-amarisólido G conforme a la comparación de los datos de RMN de 1D resultantes con los reportados en la literatura (Salinas *et al*., 2020). Los compuestos **7**/**8** mostraron un ión molecular cationizado, con Na^+, en su espectro de masas de alta resolución en *m*/*z* 547.21273. Así indicando una fórmula molecular $C_{26}H_{36}O_{11}$. Si bien, los espectros de RMN de ^{1}H y ^{13}C de **7**/**8** (Figura 2) indicaron la presencia de una mezcla epimérica en una proporción 66:34 y mostraron señales estructuralmente relacionadas con las reportadas para el amarisólido A (Maldonado *et al*., 1996) como las pertenecientes a un residuo de 18,19-γ-lactona: δ_H 4.49 (d, *J* = 8.3 Hz, CH-19α) y 4.03 (d , *J* = 8.3 Hz, CH-19β); un residuo de D-glucosa: δ_H 4.45 (d, *J* = 8.0 Hz, H-1'), 3.22 (d, *J* = 8.0 Hz, H-2'), 3.87 (dd, *J* = 11.9, 2.0 Hz, H-6a')/3.58 (dd, *J* = 11.2, 4.9 Hz, H-6a') y 3.64 (dd, *J* = 10.3,5.3 Hz, H-6b')/3.51 (dd, *J* = 11.0, 6.2 Hz, H-6b'); y una 5-hidroxi-furan-2(*5H*)-ona: δ_H 7.00 (brs, H-14), 6.03 (brs, H-15)/5.92 (brs, H-15), δ_C 143.70/144.86[a] (C-14), 99.10/117.20 (C-15), 174.35/173.80 (C-16). Por lo que se llevó a cabo un análisis exhaustivo de sus datos de RMN de 2D y una comparación adicional de sus datos de RMN de 1D para el establecimiento de la estructura de **7**/**8** (Bautista *et al*., 2017; Toscano *et al*., 2020). Además, estos compuestos se nombraron como amarisólido H/15-*epi*-amarisólido H (Fig. 2).

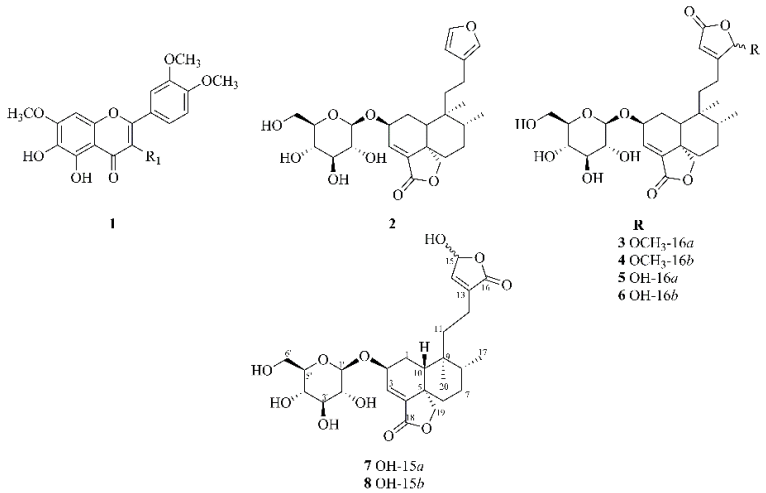


Fig. 1. Metabolitos aislados de *Salvia circinnata.*

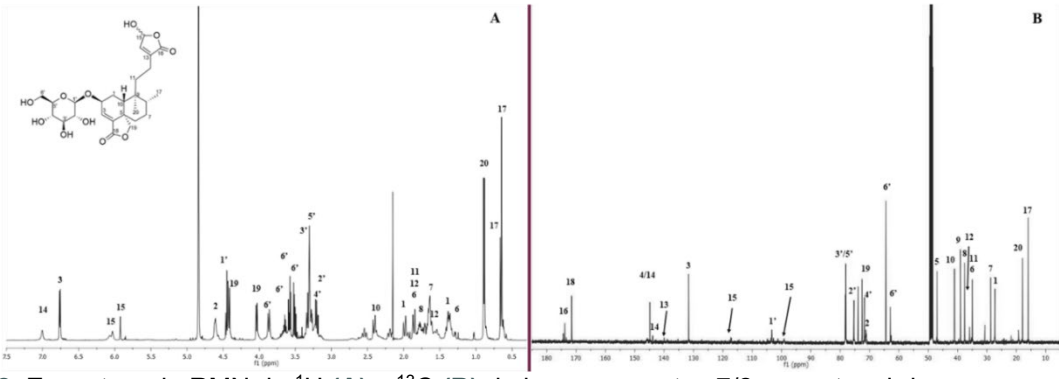


Fig. 2. Espectros de RMN de ^{1}H **(A)** y ^{13}C **(B)** de los compuestos **7**/**8** en metanol-d_4.

Con el fin de corroborar las asignaciones de las señales en los espectros de RMN de 1D e identificar los epímeros correspondientes (**7**/**8**), se hicieron cálculos teóricos de las energías de los puentes de hidrógeno de los epímeros en solvatación con metanol. El resultado de estos cálculos muestra una ligera diferencia energética (Tabla 1) debido a la conformación estructural. Por lo tanto, esto sugiere que el epímero β muestra mayor estabilidad que el epímero α. Así estos resultados proporcionan información de soporte a los espectros de RMN para establecer la relación proporcional de los epímeros α y β, mencionado previamente.

Tabla 1. Cálculos teóricos de la mezcla epimérica de los compuestos **7**/**8** en solvatación con metanol usando el Modelo del conductor continuo polarizable (CPCM).

Puente de H					α	β
Donador	Aceptor	BCP	L(Å)	*ρ(rBCP)*	BE (Kcal/mol)	BE (Kcal/mol)
O(OH6')	H(CH14)	95 (96)	2.48	0.009028241902	-1.27172020	-1.39350829
O(Glu)	H(CH1)	127	2.75	0.006865513919	-0.78925885	-0.81649619
O(OH2')	H(CH5')	141 (142)	2.61	0.009609782474	-1.40145027	-1.40031600
O(C1',C1)	H(OH3')	170	2.34	0.01203787641	-1.94310947	-1.96427219

Nota: BCP, punto más representativo a lo largo de la interacción entre dos átomos; L, longitud; ρ(rBCP), densidad electrónica; BE, energía de enlace.

La evaluación de la actividad antiprotozoaria de los compuestos **2**, **5**/**6**, **7**/**8** contra *E. histolytica* y *G. lamblia* mostraron mejor actividad (IC_{50} = 0.025/0.094, 0.027/0.137, 0.026/0.087 µg/mL, respectivamente) en comparación con el control positivo (metronidazol, IC_{50} = 0.23/1.22 µg/mL), como se muestra en la Fig. 3.

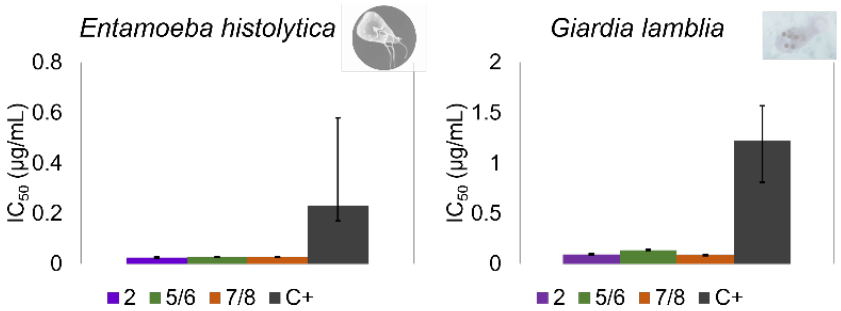


Fig. 3. Actividad antiprotozoaria de los compuestos **2**, **5**/**6** y **7**/**8** contra *Entamoeba histolytica* y *Giardia lamblia*.

CONCLUSIONES

El estudio fitoquímico de *S. circinnata* aportó evidencia que apoya la sub-clasificación de la planta en quimiotipos mencionados en un estudio previo (Sepúlveda-Cuellar *et al*., 2021). A fin de descubrir e identificar productos naturales bioactivos, este trabajo permitió el aislamiento de seis compuestos ya conocidos y dos nuevos amarisólidos, nombrados como amarisólido H y 15-*epi*-amariólido H (**7**/**8**). Además, la evaluación de la actividad antiprotozoaria de los diterpenos provenientes de *S. circinnata* contra *E. histolytica* y *G. lamblia*, reveló que los compuestos **2**, **5**/**6**, **7**/**8** tuvieron mejor actividad que el control positivo utilizado en la metodología *in vitro*.

REFERENCIAS

1. Barone, V. & Cossi, M. (1998). Quantum calculation of molecular energies and energy gradients in solution by a conductor solvent model. *Journal of Physical Chemistry A*, 102(11),1995–2001.
2. Bautista, E., Ortiz-Pastrana, N., Pastor-Palacios, G., Montoya-Contreras, A., Toscano, R. A., Morales-Jiménez, J., Salazar-Olivo, L. A., & Ortega, A. (2017). *neo*-clerodane diterpenoids from *Salvia polystachya* stimulate the expression of extracellular matrix components in Human dermal fibroblasts. *Journal of Natural Products*, 3003−3009. https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.7b00591.
3. Beck, A. D. (1993). Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *The Journal of Chemical Physics*, 98(7), 5648–5652.
4. Calzada, F., Bautista, E., Barbosa, E., Salazar-Olivo, L. A., Alvidrez-Armendáriz, E., Yepez-Mulia, L. (2020). Antiprotozoal activity of secondary metabolites from *Salvia circinata*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 30, 593–596. https://doi.org/10.1007/s43450-020-00077-7
5. Calzada, F., Meckes, M., Cedillo-Rivera, R., & Tapia-Contreras, A. (1998). Screening of Mexican medicinal plants for antiprotozoal activity. *Pharmaceutical Biology*, 35(5), 305–309. https://doi.org/10.1076/phbi.36.5.305.4653.
6. Flores-Bocanegra, L., González-Andrade, M., Bye, R., Linares, E., & Mata, R. (2017). *α*-Glucosidase inhibitors from *Salvia circinata*. *Journal of Natural Products*, 80, 1584–1593. https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.7b00155.
7. Fragoso-Serrano, M., Ortiz-Pastrana, N., Luna-Cruz, N., Toscano, R. A., Alpuche-Solís, A. G., Ortega, A., Bautista, E., (2019). Amarisolide F, an acylated diterpenoid glucoside and related terpenoids from *Salvia amarissima*. *Journal of Natural Products*, 82, 631–635. https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.8b00565
8. Harley, R. M., Atkins, S., Budantsev, A. L., Cantino, P. D., Conn, B. J., Grayer, R., Harley, M. M., de Kok, R., Krestovskaja, T., Morales, R., Paton, A. J., Ryding, O., Upson, T. (2005). Labiatae en Kubitzki, K. & Kadereit, J. W. (Eds.), *The families and genera of vascular plants* (167–275), Springer. https://doi.org/10.2307/25065407.
9. Henre, W. J., Ditchfield, K., & Pople, J. A. (1972). Self-consistent molecular orbital methods. XII. Further extensions of gaussian-type basis sets for use in molecular orbital studies of organic molecules. *The Journal of Chemical Physics*, 56(5), 2257–2261.
10. Lu, T. & Chen, F. (2012). Multiwfn: A multifunctional wavefunction analyzer. *Journal of Computational Chemistry*, 33(5), 580–592.
11. Martínez-Gordillo, M., Fragoso-Martínez, I., García-Peña, M. R., & Montiel, O. (2013). Géneros de Lamiaceae de México, diversidad y endemismo. *Revista Mexicana de Biodiversidad*, 84, 30–86. https://doi.org/10.7550/rmb.30158.
12. Martínez-Gordillo, M. J., Bedolla-García, B., Cornejo-Tenorio, G., Fragoso-Martínez, I., Fragoso-Martínez, I., García-Peña, M. R., González-Gallegos, J. G., Lara-Cabrera, S. I., & Zamudio, S. (2017). Lamiaceae de México. *Botanical Sciences*, 95, 780. https://doi.org/10.17129/botsci.1871.
13. Moreno-Pérez, G. F., González-Trujano, M. E., Martínez-Gordillo, M. J., Miguel-Chávez, R. S., Basurto-Peña, F. A., Dorazco-González, A., & Aguirre-Hernández, E., (2019). Amarisolide A and pedalitin as bioactive compounds in the antinociceptive effects of *Salvia circinata* (Lamiaceae). *Botanical Sciences*, 97, 355–365.

14. Moreno-Pérez, F., Hernandez-León, A., Valle-Dorado M. G., Cano-Martínez, A., Narváez-González, F., Aguirre-Hernández, E., Salgado-Ceballos, H., & González-Trujano, M. E. (2021). *neo*-Clerodane diterpenic influence in the antinociceptive and anti-inflammatory properties of *Salvia circinnata* Cav. *Journal of Ethnopharmacology*, 268, 113550. https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113550.
15. Neese, F. (2012). The ORCA program system. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, 2(1), 73–78.
16. Neese, F. (2018). Software update: the ORCA program system, version 4.0. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, 8(1).
17. O'Boyle, N. M., Banck, M., James, C. A., Morley, C., Vandermeersch, T., & Hutchison, G. R. (2011). Open Babel: An Open chemical toolbox. *Journal of Cheminformatics*, 3(33), 1–14.
18. Salinas-Arellano, E., Pérez-Vásquez, A., Rivero-Cruz, I., Torres-Colin, R., González-Andrade, M., Rangel-Grimaldo, M., & Mata, R. (2020). Flavonoids and terpenoids with PTP-1B inhibitory properties from the infusion of *Salvia amarissima* Ortega. *Molecules*, 25, 3530. https://doi.org/10.3390/molecules25153530.
19. Sepúlveda-Cuellar, L., Duque-Ortiz, A., Yáñez-Espinosa, L., Calzada, F., Bautista, E., Pastor-Palacios, G., Bedolla García, B. Y., Flores-Rivera, J., Badano, E. I., & Douterlungne, D. (2021). Phylogenetic and Chemical Analyses of the Medicinal Plant *Salvia circinnata*: an Approach to Understand Metabolomics Differences. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 31, 676-688. https://doi.org/10.1007/s43450-021-00168-z.
20. Solares-Pascasio, J. I., Ceballos, G., Calzada, F., Barbosa, E., & Velazquez, C. (2021). Antihyperglycemic and lipid profile effects of *Salvia amarissima* Ortega on streptozocin-induced type 2 diabetic mice. *Molecules*, 26, 947. https://doi.org/10.3390/molecules26040947.
21. Spitznagel, G. W., Clark, T., Chandrasekhar, J., & Schleyer, P. V. R. (1982). Stabilization of methyl anions by first-row substituents. The superiority of diffuse function-augmented basis sets for anion calculations. *Journal of Computational Chemistry*, 3(3), 363–371.
22. Toscano, R. A., Cárdenas, J., Ortiz-Pastrana, N., Fragoso-Serrano, M., Ortega, A., Pérez-Vázquez, F. J., García-Peña, M. d. R., & Bautista, E. (2020). NMR and SC-XRD analyses of a solid solution of diastereomers of microphyllane diterpenoids from *Salvia hirsuta*. *Journal of Molecular Structure*, 1203, 127409. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.127409.

CISQM-QPNT-CP02

Síntesis y actividad antimicrobiana de análogos monobromados de la Amatamida G

Diana Victoria Navarrete Carriola[1,2,] Caballero Chávez José Efraín[2], Gildardo Rivera[2]*, Michael Doyle[1]*
[1]Department of Chemistry, University of Texas at San Antonio, 78249 San Antonio, TX United States.
[2]Laboratorio de Biotecnología Farmacéutica, Centro de Biotecnología Genómica, Instituto Politécnico Nacional, 88710 Reynosa, México.
griveras@ipn.mx*; michael.doyle@utsa.edu

ABSTRACT

The design and development of new drugs is an important strategy to combat various protozoan diseases. Historically, natural products (NPs) have played a key role in drug discovery since they possess diverse biological activities, besides being a rich source of new molecules due to their wide structural variety, which can be modified by chemical synthesis to enhance their biological activity. In the present work, 1,2,3-triazine derivatives have been designed and synthesized from natural products with reaction yields of 50 to 80 %. These derivatives are proposed as potential antiprotozoal agents.

INTRODUCTION

The development of new drugs is one of the main strategies to combat diseases caused by protozoa. Despite the availability of treatments against these diseases, they are not enough as these treatments are reported to have side effects, low availability, and low affordability. Therefore, there is a need to discover more potent and effective antiprotozoal agents. Historically, natural products (NPs) have played a key role in drug discovery because they are the richest source of compounds with broad biological capabilities.

One of the strategies for obtaining new drugs is the design and synthesis of semi-synthetic derivatives from natural products by chemical synthesis, which takes advantage of the physicochemical properties of the secondary metabolite with the aim of obtaining compounds with fewer adverse effects and greater biological activity.

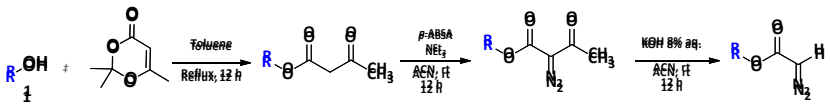
One of the scaffolds that has generated great interest is that of the 1,2,3-triazines, since they have remarkable reactivity and have gained prominence due to their medicinal value, since it has been reported that triazines fused with other substituents are stable and present a wide spectrum of pharmacological activity.

MATERIALS AND METHODS

The chemical design and synthesis of the targeted syntheses are based on the utilization of recently discovered 1,2,3-triazine 1-oxide 4-carboxylate esters (De Angelis *et al.*, 2021; Rivera *et al.*, 2022), and we have varied the ester substituent at position 4 as well as the substituent at position 5. At position 4 the ester substituent comes from natural products with alcohol functional groups and at position 5 the synthesis of triazine 1-oxide incorporated natural products containing a ketone functional group. These compounds were characterized by nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy.

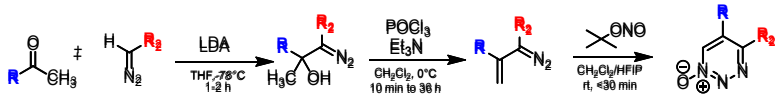
DISCUSSION

The synthesis of diazo derivatives from natural products has been performed (scheme 1). The yield of the products ranges from 60-80 %, which agrees with that reported by De Angelis et al. (2021).



Scheme 1. Synthesis of diazo compounds.

On the other hand, the synthesis of 1,2,3-triazine derivatives was performed using the previously synthesized α-diazo compounds and natural products containing a ketone group in their structure (scheme 2). The structure of the synthesized compounds was established by ^{1}H NMR and ^{13}C NMR spectroscopies. The reaction yields range from 50-80 %, although the yields of model compounds are reported in the range of 80-99 % (Rivera *et al.*, 2022); these yields refer to the use of the same diazo ester with variation in the substitution of the diazo ester, so it can be assumed that the decrease in yield is due to the varied substitution. However, they are considered good reaction yields.



Scheme 2. Synthesis of new 1,2,3-triazine.

CONCLUSION

New 1,2,3-triazine derivatives were designed and synthesized from natural products with yields ranging from 50 -80%. Structural elucidation was performed by NMR (^{1}H NMR, ^{13}C NMR).

REFERENCES

1. De Angelis, L., Crawford, A. M., Su, Y.-L., Wherritt, D., Arman, H., & Doyle, M. P. (2021). Catalyst-Free Formation of Nitrile Oxides and Their Further Transformations to Diverse Heterocycles. Organic Letters, 23(3), 925–929. doi:10.1021/acs.orglett.0c04130.
2. Devi, N; Borthakur, U; Saikia, A. (2021). Chapter 9 - Recent developments in the synthesis of bioactive natural products using Prins-type cyclization. En: Atta-ur-Rahman, Studies in Natural Products Chemistry, Elsevier. 70: 265-312.
3. Guo, Z. (2016). The modification of natural products for medical use. Acta Pharmaceutica Sinica B. 7(2): 119-136.
4. Maier, A. (2015). Design and synthesis of analogues of natural products. Organic & Biomolecular Chemistry. 13 (19): 5302-5343.
5. Majhi, S and Das, D. (2020). Chemical derivatization of natural products: Semisynthesis and pharmacological aspects- A decade update. Tetrahedron. 78: 131801. .
6. Rivera G., De Angelis, L., Al-Sayyed A., Biwas S., Arman, H., & Doyle, M. P. (2022). Synthesis of 1,2,3-Triazine Derivatives by Deoxygenation of 1,2,3-Triazine 1-oxides. Organic Letters, 4, 36, 6543–6547. https://doi.org/10.1021/acs.orglett.2c02484.

CISQM-QPNT-CP03

Alcoxi-xantonas como potenciales inhibidores de α-amilasa, α-glucosidasa y lipasa pancreática

Brandon Hernández Gutiérrez, Fabiola E. Jiménez Montejo, María del Carmen Cruz López, Aarón Mendieta Moctezuma*
Centro de Investigación en Biotecnología Aplicada, Instituto Politécnico Nacional. Carretera Estatal Santa Inés Tecuexcomac-Tepetitla, Km 1.5, 90700, Tepetitla de Lardizábal, Tlaxcala.
bhernandezg2200@alumno.ipn.mx; amendietam@ipn.mx

RESUMEN

Se evaluaron los derivados alcoxi- y pirano- xantonas **1-7** como potenciales inhibidores de las enzimas digestivas α-amilasa, α-glucosidasa y lipasa pancreática. Las alcoxi-xantonas **2a-b**, **2d**, **3a**, **3c**-**d** y **4b** mostraron un efecto inhibitorio dual sobre las enzimas α-amilasa y α-glucosidasa, de los cuales **3a** y **3c** mostraron efecto inhibitorio multidiana siendo **3c** con mejor actividad sobre α-glucosidasa (CI_{50} = 80.0±0.22 μM) y efecto moderado sobre α-amilasa (CI_{50} = 62.1±0.04 μM) y lipasa pancreática (CI_{50} = 341.8±0.1 μM). Los resultados sugieren que el grupo hidroxilo en C-3 y el grupo alilo en C-4 del esqueleto de xantona favorecen la actividad. Además, los grupos metoxilo en C-6 y C-7 incrementan significativamente el efecto inhibitorio sobre las enzimas hidrolíticas α-amilasa y α-glucosidasa. Los estudios de acoplamiento muestran que las interacciones hidrofóbicas y polares en C-3 y C-4 son importantes en la interacción con el sitio activo de las enzimas digestivas. Estos compuestos **3a** y **3c** podrían ser considerados como candidatos en el diseño de nuevas moléculas como potenciales agentes antidiabéticos y anti-obesidad.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha declarado a las enfermedades crónico-degenerativas como las principales causas de mortalidad a nivel global. La diabetes mellitus se caracteriza por un incremento anormal del nivel de glucosa en la sangre (OMS, 2023). La principal estrategia de tratamiento es controlar los altos niveles de glucosa mediante la inhibición de las enzimas hidrolíticas de carbohidratos α-amilasa y α-glucosidasa. Sin embargo, estos fármacos presentan mayor inhibición sobre α-amilasa comparado con α-glucosidasa, generando una acumulación de carbohidratos no digeribles en el intestino delgado, lo cual se asocia con efectos colaterales gastrointestinales (Kerru et al., 2018). La obesidad es resultado de la acumulación excesiva de grasas en el tejido adiposo siendo un riesgo importante para enfermedades cardiovasculares, hipertensión, diabetes y cáncer. Un tratamiento terapéutico consiste en la inhibición de enzimas relacionadas en la digestión, absorción y metabolismo de grasas. La lipasa pancreática es una enzima que hidroliza triglicéridos hasta mono acil glicerol y ácidos grasos para su absorción. Orlistat es un fármaco que inhibe esta enzima, pero sus efectos adversos gastrointestinales han generado el interés en desarrollar nuevos inhibidores de lipasa (Liu *et al.*, 2020).

Dentro de los productos naturales se encuentran las xantonas, las cuales han mostrado interesantes propiedades antihiperglucémicas y anti-obesidad mediante inhibición de enzimas digestivas (α-amilasa, α-glucosidasa y lipasa pancreática) (Fig.1) (Cardozo-Muñoz *et al.*, 2022; Santos *et al.*, 2018; Santos *et al.*, 2022). La funcionalización de xantonas y estudios de acoplamiento molecular sugieren que la presencia de una cadena prenilo y grupos hidroxilo favorecen la actividad inhibitoria sobre estas enzimas digestivas[6]. Con el objetivo de obtener inhibidores multidiana, el presente trabajo contempla evaluar *in vitro* alcoxi- y pirano- xantonas sobre las enzimas α-amilasa, α-glucosidasa y lipasa pancreática.

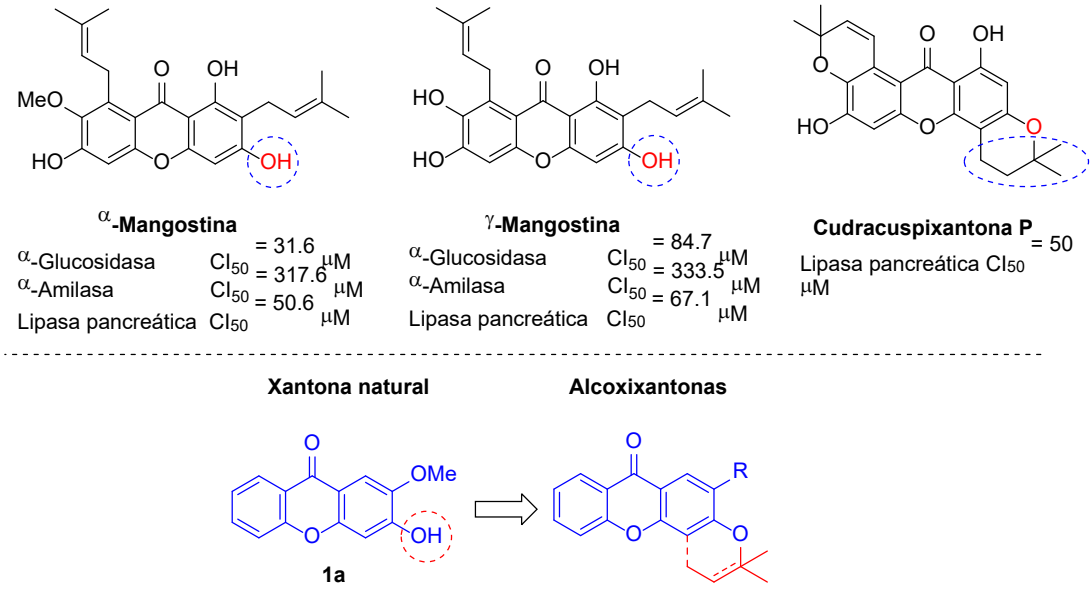


Fig.1. (A) Xantonas naturales como inhibidores de enzimas digestivas; **(B)** Diseño de alcoxixantonas como potenciales inhibidores multidiana.

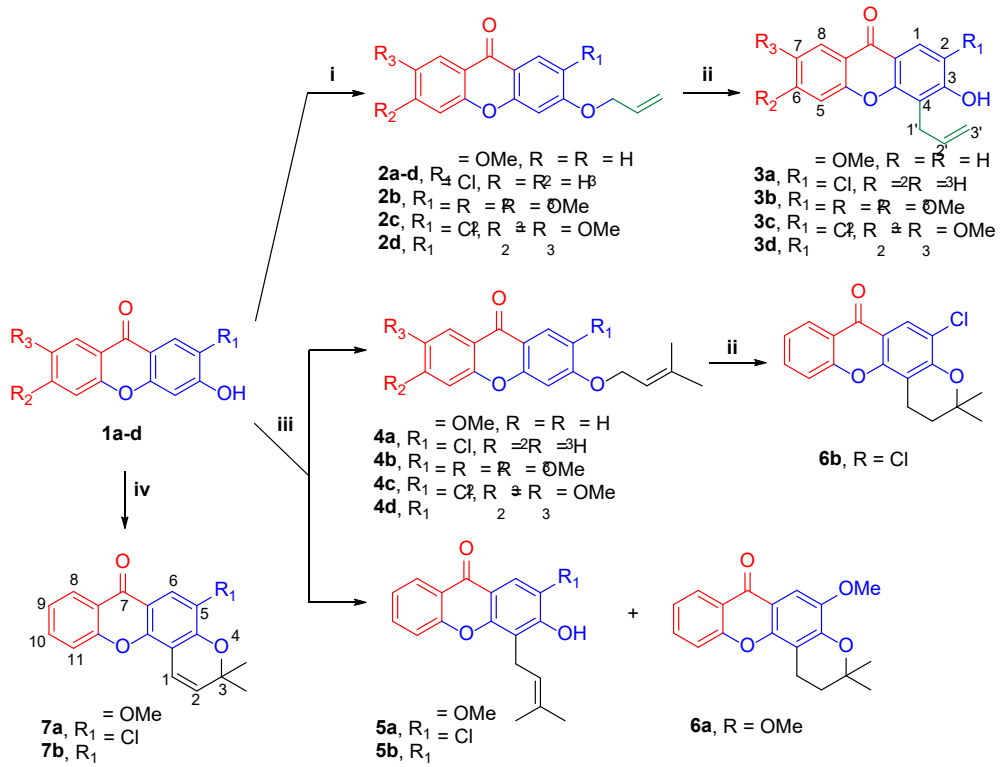
MATERIALES Y MÉTODOS

Las xantonas **1b-d**, se obtuvieron a través de una ciclación intramolecular de las correspondientes benzofenonas sustituidas. Una alquilación de Williamson empleando bromuro de alilo formó los derivados 3-alcoxi-xantonas **2a-d** (80-98 %), los cuales mediante transposición de Claisen generaron la serie 4-alil-3-hidroxi xantonas **3a-d** (87-95 %). Las xantonas **1a-d** en presencia de bromuro de dimetilalilo proporcionaron las alcoxi-xantonas **4a-d** (60-85 %), las xantonas C-preniladas **5a-b** (7-8 %) y piranoxantona **6a** (4 %). La reacción de Transposición de Claisen de **4b** formó la piranoxantona **6b** (80 %). Posteriormente, **1a-b** a través de una ciclación intermolecular empleando 1,1-dietoxi-3-metilbut-2-eno generaron las piranoxantonas **7a-b** (80-86 %) (Esquema 1).
La actividad inhibitoria sobre las enzimas digestivas α-glucosidasa, α-amilasa y lipasa pancreática se realizó empleando los métodos descritos por Salehi y col. (Salehi *et al.*, 2013), Chokki y col. (Chokki *et al.*, 2020), y Vo y col. (Vo *et al.*, 2022), respectivamente. Lo resultados se compararon con los fármacos acarbosa y orlistat como controles positivos (Tabla 1).
Se realizó un estudio de acoplamiento biodirigido con el compuesto **3c** empleando las estructuras cristalinas de las enzimas isomaltasa, α-glucosidasa de *Saccharomyces cerevisiae* (PDB:3A4A), amilasa humana (PDB:1B2Y) y Lipasa pancreática (PDB:1LPA) (Aguila-Muñoz *et al.*, 2023). Se calcularon las energías libres de enlace e interacciones con los residuos de aminoácidos del sitio catalítico de cada enzima (Tabla 2).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Evaluación *in vitro* de inhibición de α-glucosidasa

Se evaluó la actividad inhibitoria de las series de xantonas **1-7** (Tabla 1) observando que las alcoxi-xantonas **2d** y **4d**, y piranoxantona **7b** presentaron el mayor efecto inhibitorio sobre α-glucosidasa siendo **7b** con mayor actividad (CI_{50} = 18.0 ± 0.12 µM) comparado con el estándar acarbosa (CI_{50} = 308.0 ± 0.9 µM). La presencia de un anillo pirano conjugado entre la posición C-3 y C-4 favorece la actividad inhibitoria. Para las alcoxi-xantonas **2d** y **4d**, el grupo alilo en C-3, los grupos metoxilo en C-6 y C-7 así como un halógeno en C-2 favorecen significativamente el efecto inhibitorio sobre α-glucosidasa.



Esquema 1. Condiciones de reacción: (i) Bromuro de alilo, acetona, K_2CO_3, 55 °C, 3 h; (ii) Decalina, reflujo, 12 h; (iii) Bromuro de 3,3-dimetilalilo, acetona, K_2CO_3, 60 °C, 6 h; (iv) 1,1-Dietoxi-3-metilbut-2-eno, picolina, xileno, 120 °C, 30 h.

Evaluación *in vitro* de inhibición de α-amilasa

Se evaluaron las series de xantonas **1-7** como potenciales inhibidores de la enzima α-amilasa (Ver Tabla 1). Las alcoxi-xantonas **2a-b**, **2d**, **3c-d** y **4b** mostraron un efecto inhibitorio de moderado a débil sobre α-amilasa siendo **3c** con mejor actividad (CI_{50} = 62.1 ± 0.04 μM) comparado con acarbosa (CI_{50} = 25.0 ± 1.4 μM), donde la presencia del grupo alilo en C-4, los grupos metoxilo en C-6 y C-7 favorecen el efecto inhibitorio sobre α-amilasa.

Evaluación *in vitro* de inhibición de lipasa pancreática

Las xantonas que mostraron potencial actividad sobre α-amilasa y α-glucosidasa se evaluaron para explorar su potencial inhibitorio sobre la enzima lipasa pancreática (Ver Tabla 1). Las xantonas **1a**, **3a**, **3c** y **6b** exhibieron efecto inhibitorio sobre lipasa pancreática siendo **3a** con mejor actividad (CI_{50} = 218.9 ± 0.9 μM). La presencia del grupo alilo en C-4 favorece el efecto inhibitorio sobre la enzima lipasa pancreática.

Estudio de docking

En la Figura 2, se aprecian las interacciones con los residuos de aminoácidos del sitio catalítico de cada enzima con la alil-xantona **3c**. En α-glucosidasa se aprecian interacciones de enlaces de hidrógeno con Glu296 y Ser298, e interacciones hidrofóbicas con residuos Trp15, Ile262, Arg263 y Val266.

Tabla 1. Actividad inhibitoria de las series de xantonas **1-7** sobre enzimas digestivas.

Compuesto	α-Glucosidasa		α-Amilasa		Lipasa pancreática	
	% (400 μM)	(IC_{50} μM)	% (500 μM)	(IC_{50} μM)	% (500 μM)	(IC_{50} μM)
1a	54.2±0.7	395.4±0.01	6.16±0.28	-	75.66±0.69	281.0±0.1
1b	45.6±1.45	>400	8.28±0.13	-	ND	
1c	30.1±0.82	>400	6.76±0.22	-	ND	
1d	3.84±0.53	-[a]	2.7±0.04	-	ND	
2a	79.1±0.34	222.8±0.02	90.6±0.32	294.0±0.16	ND	
2b	86.51±1.15	196.4±0.04	95.00±1.02	105.6±0.75	7.10±0.98	-
2c	3.0±0.59	-	ND	-	ND	
2d	96.8±2.05	32.4±0.15	49.19±0.48	500±1.02	2.80±0.89	-
3a	85.0±1.42	223.6±0.01	44.1±1.16	520±0.21	88.75±2.05	218.9±0.9
3b	35.6±1.17	>400	44.5±1.21	>500	12.46±0.15	-
3c	80.7±0.60	80.0±0.22	98.4±1.02	62.1±0.04	71.1±0.85	341.8±0.1
3d	1.9±0.01	-	54.8±1.05	492±1.01	ND	
4a	80.92±0.99	175.6±0.02	8.05±0.60	-	2.63±1.67	-
4b	93.1±0.88	92.4±0.03	60.93±0.08	348.0±0.32	7.02±1.33	-
4c	47.6±1.03	>400	2.2±0.10	-	ND	
4d	97.62±0.32	35.2±0.02	37.12±0.24	>500	10.33±1.08	-
5a	65.86±0.56	300.0±0.01	3.3±0.53	-	11.19±0.57	-
5b	81.17±1.00	315.2±0.02	4.48±0.15	-	15.0±0.45	-
6a	77.89±0.34	240.0±0.02	6.00±0.37	-	1.32±0.79	-
6b	88.87±0.83	184.4±0.01	14.55±0.28	-	49.41±1.61	500.0±0.3
7a	72.89±0.36	120.0±0.02	14.96±0.09	-	1.0±0.02	-
7b	99.54±0.13	18.0±0.12	18.21±0.29	-	5.99±1.68	-
Acarbosa	63.18±0.7	308.0±0.9	99.54±0.13	25.0±1.4	---	
Orlistat	ND	---	ND	---	99.50±0.08	0.10±0.03

[a] Sin actividad (menos de 30 % de inhibición a 400 μM); [b] No determinado.

En α-amilasa se observan interacciones polares de enlaces de hidrógeno con Glu233 y Asp300, e interacciones hidrofóbicas con los residuos Asp300, Ile235, His201, His299 y Tyr62. Para lipasa pancreática las interacciones de enlace de hidrógeno con los residuos Ser152, Asp79, Phe215Arg256 e interacciones hidrofóbicas con los residuos Phe77, His151, His263 y Pro180.

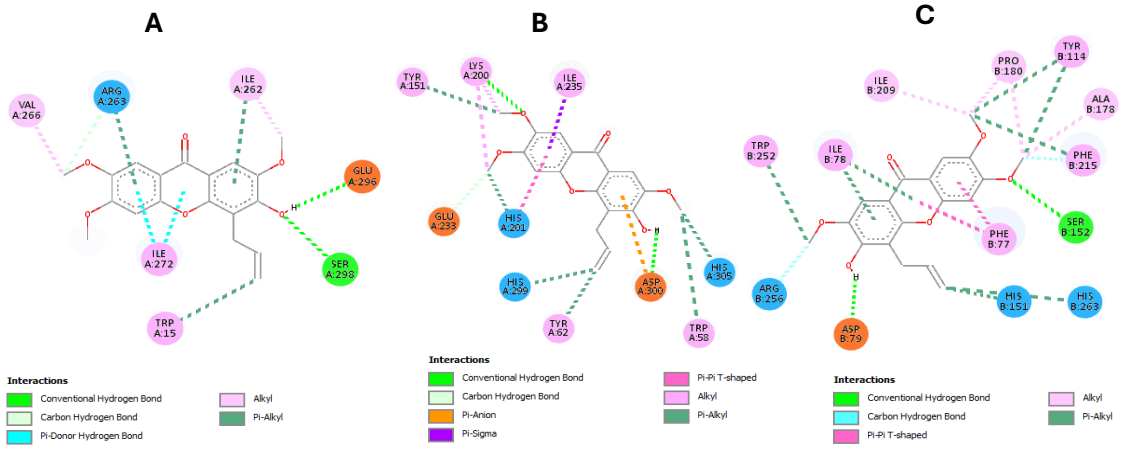


Fig. 2. Representación de las interacciones de **3c** dentro del sitio catalítico de las enzimas digestivas: **(A)** Glucosidasa; **(B)** amilasa y **(C)** Lipasa pancreática.

Tabla 2. Resultados del acoplamiento de **3c** en el bolsillo de unión al sitio activo de las enzimas digestivas.

Enzima	Energía de enlace ΔG (Kcal/mol)	Interacciones
α-Glucosidasa	-7.1	Tryr72, Tyr158, Arg213, Asp215, Val216, Ala277
α-Amilasa	-7.01	Trp58, Tyr62, Tyr151, Lys200, His201, Glu233, Ile235, His299, Asp300, His305
Lipasa Pancreática	-8.91	Phe77, Ile78, Asp79, Tyr114, His151, Ser152, Ala178, Pro180, Ile209, Phe215, Trp252, Arg256, His263

CONCLUSIONES

Se evaluaron las series de xantonas **1-7** como inhibidores de las enzimas digestivas α-amilasa, α-glucosidasa y lipasa pancreática observando que las xantonas **3a** y **3c** mostraron efecto inhibitorio multidiana, lo cual sugiere que el grupo hidroxilo en C-3 y el grupo alilo en C-4 del esqueleto de xantona favorecen la actividad. Además, los grupos metoxilo en C-6 y C-7 incrementan significativamente el efecto inhibitorio sobre las enzimas hidrolíticas α-amilasa y α-glucosidasa. Los estudios de acoplamiento muestran que las interacciones hidrofóbicas y polares en C-3 y C-4 son importantes en la interacción con el sitio activo de las enzimas digestivas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. (2023, mayo). *Mandato del foro del pacto mundial contra la diabetes.* https://who.int/es.
2. Kerru, N., Singh-Pillay, A., Awolade, P., Singh, P. (2018). Current anti-diabetic agents and their molecular targets: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 152, 436-486.
3. Liu, T-T., Liu, X-T., Chen Q-X., Shi, Y. (2020). Lipase inhibitors for obesity: A review. Biomedicine & Pharmacotherapy. 128, 110314.
4. Cardozo-Muñoz, J., Cuca-Suárez, L.E., Prieto-Rodríguez, J.A., Lopez-Vallejo, F., Patiño-Ladino, O.J. (2022). Multitarget action of xanthones from *Garcinia mangostana* against α-amylase, α-glucosidase, and pancreatic lipase. Molecules, 27, 3283.
5. Santos, CMM., Freitas, M., Fernandes, E. (2018). A comprehensive review on xanthone derivatives as α-glucosidase inhibitors. *Eur. J. Med. Chem*. 157, 1460-1479.
6. Santos, C.M.M., Proenca, C., Freitas, M., Araujo, A.N., Silva, A.M.S., Fernandes, E. (2022). Inhibition of the carbohydrate-hydrolyzing enzymes α-amylase and α-glucosidase by hydroxylated xanthones. Food & Function. 13, 7930-7941.
7. Salehi, P., Asghari, B., Esmaeili, M. A., Dehghan, H., Ghazi, I. (2013). α-Glucosidase and α-amylase inhibitory effect and antioxidant activity of ten plant extracts traditionally used in Iran for diabetes. *Journal of Medicinal Plants Research*. 7 (6), 257-266.
8. Chokki, M., Cudalbeanu, M., Zongo, C., Dah-Nouvlessounon, D., Ghinea, I.O., Furdui, B., Raclea, R., Savadogo, A., Baba-Moussa, L., Avamescu, S.M. (2020). Exploring antioxidant and enzymes (A-amylase and B-glucosidase) inhibitory activity of *Morinda lucida* and *Momordica charantia* leaves from Benin. Foods, 9, 434.
9. Vo, C. T., Luu, N. V. H., Nguyen, T. T. H., Nguyen, T. T., Ho, B. Q., Nguyen, T., Tran, T., & Nguyen, Q. T. (2022). Screening for pancreatic lipase inhibitors: Evaluating assay conditions using P-nitrophenyl palmitate as substrate. All life, 15(1), 13-22. https://doi.org/10.1080/26895293.2021.2019131.
10. Aguila-Muñoz, D.G., Vázquez-Lira, G., Sarmiento-Tlale, E., Cruz-López, M.C., Jiménez-Montejo, F.E., López y López, V.E., Escalante, C.H., Andrade-Pavón, D., Gómez-García, O., Tamariz, T., Mendieta-Moctezuma, A. (2023). Synthesis and molecular docking studies of alkoxy- and imidazole-substituted xanthones as α-mylase and α-glucosidase inhibitors. Molecules, 28, 4180. https://doi.org/10.3390/molecules28104180.

CISQM-QPNT-CP04

Análisis Metabolómico y de la Actividad Biológica de Especies de *Magnolia* spp. Una revisión

José Efraín Caballero Chávez[1*], Fabián Eliseo Olazarán Santibáñez[2], Eyra Ortiz Pérez, Diana Navarrete Carriola, Alma Delia Paz González[1], Gildardo Rivera Sánchez[1,*]
[1]Laboratorio de Biotecnología Farmacéutica, Centro de Biotecnología Genómica. Instituto Politécnico Nacional, 88710 Reynosa, México.
[2]Instituto de Ecología Aplicada, Universidad Autónoma de Tamaulipas. 356, División del Golfo, Amp. la Libertad, Cd. Victoria, Tam.
jcaballeroc2200@alumno.ipn.mx; giriveras@ipn.mx*

RESUMEN

Las plantas desempeñan un papel fundamental en la etnobotánica y la farmacognosia debido a su importancia en la obtención de productos naturales con actividad medicinal. En este sentido, el conocimiento del perfil fitoquímico y metabolómico de *Magnolia* es de gran importancia, pues se ha documentado que los extractos de tallo, hoja y flor cuentan con propiedades benéficas en la salud humana. De aquí, se documenta que los metabolitos secundarios magnolol y honokiol, presentes en *Magnolia*, poseen propiedades anti proliferativas en estudios *in vitro* e *in silico*, lo que los convierte en posibles agentes terapéuticos contra el crecimiento descontrolado de células cancerígenas. La identificación y comprensión de estos metabolitos en las diferentes especies de magnolias mexicanas, tal como *M. alejandrae,* podrá abrir la puerta a más oportunidades de investigación y desarrollo de novedosas fitoterapias contra el cáncer. El estudio de las magnolias mexicanas también contribuye a la conservación de la diversidad biológica y al aprovechamiento sostenible de los recursos naturales en México.

INTRODUCCIÓN

El ser humano guarda una estrecha relación con las plantas desde que este existe. La etnobotánica investiga cómo las diferentes culturas se han relacionado las plantas a lo largo de la historia, dándole diversos usos; entre ellos, terapéuticos. Las comunidades indígenas y tradicionales han acumulado un vasto conocimiento sobre las propiedades medicinales de las plantas, transmitiéndolo de generación en generación. Estudiar estas prácticas y saberes ancestrales nos permite descubrir nuevos compuestos bioactivos y desarrollar tratamientos basados en el conocimiento tradicional (Hurrell y Albuquerque, 2012). En este sentido, la farmacognosia se enfoca en la identificación, aislamiento, caracterización y evaluación de productos naturales derivados de plantas con actividad farmacológica. Muchos medicamentos modernos se basan en compuestos extraídos de plantas, y la farmacognosia desempeña un papel fundamental en el descubrimiento de nuevos fármacos y en la comprensión de sus mecanismos de acción a través de metodologías sistematizadas (Bruneton, 1993).

Los metabolitos son compuestos químicos producidos por los organismos vivos, incluidas las plantas. Los metabolitos primarios son esenciales para el crecimiento, desarrollo y supervivencia de la planta. Estos incluyen carbohidratos (como la glucosa y la sacarosa), lípidos (como los ácidos grasos y los triglicéridos) y aminoácidos (los bloques de construcción de las proteínas). Todos estos desempeñan funciones clave en el metabolismo energético y la síntesis de biomoléculas necesarias para el funcionamiento celular básico (Osuna y Pérez, 2003).

En contraste, los metabolitos secundarios no son esenciales para el crecimiento y desarrollo básico de las plantas; sin embargo, desempeñan roles importantes, tales como agentes inmunitarios y atractores de polinizadores (Sánchez, 2022). Estos metabolitos secundarios están divididos en varios grupos:

- Terpenoides: Son compuestos derivados del isopreno y se dividen en subgrupos como monoterpenos, sesquiterpenos y diterpenos. Los terpenoides tienen una amplia gama de

funciones biológicas, incluyendo defensa contra herbívoros, atracción de polinizadores y regulación del crecimiento de las plantas (Gallegos *et al*., 2019).

- Alcaloides: Moléculas nitrogenadas que tienen propiedades farmacológicas y biológicas. Ejemplos conocidos incluyen la morfina, la cafeína y la nicotina (Heinrich *et al*., 2021).
- Glucósidos: Estos compuestos están formados por un azúcar, generalmente glucosa, unido a una molécula no glucídica llamada aglicona o genina. La unión entre el azúcar y la aglicona se denomina enlace glucosídico. Dos ejemplos son la digoxina y la digitoxina, encontrados en plantas como la dedalera (*Digitalis* spp.) y tienen propiedades cardiotónicas, lo que significa que pueden mejorar la función cardíaca al aumentar la fuerza y la eficacia de los latidos del corazón (Tian *et al*., 2021).
- Fenoles: Incluyen compuestos como los ácidos fenólicos y los flavonoides. Los ácidos fenólicos desempeñan funciones antioxidantes y pueden tener propiedades antiinflamatorias y anticancerígenas. Los flavonoides, por otro lado, están involucrados en la pigmentación de las plantas y pueden tener propiedades antioxidantes y antiinflamatorias. Dentro de este grupo, destacan las ligninas, pues su conformación es la de polímeros complejos que proporcionan rigidez y resistencia mecánica a las plantas, jugando de igual manera en un papel en la defensa contra patógenos (Zhang *et al*., 2020).

Unos de los géneros más utilizados por el ser humano desde hace milenios en la herbolaria tradicional de Asia es *Magnolia*, (Poivre y Duez, 2017) pues se ha demostrado que presenta una rica diversidad en metabolitos secundarios, mismos que, etnobotánicamente, son utilizados al realizar infusiones de corteza y hojas para el tratamiento de trastornos intestinales, ansiedad, dolor agudo, alergias y tos (Maioli *et al.,* 2018; Lee *et al.,* 2021).

Magnolia spp. Tiene una gran presencia en la zona ecuatorial del globo; además, los países con mayor diversidad de especies son China con 100, Vietnam con 60, México con 40, Colombia con 35 y Ecuador con 23 (Vázquez *et al*., 2016). Los rasgos diagnósticos que le distinguen son hojas muy poco lobuladas, estípulas fusionadas axialmente al peciolo, unidas en la zona proximal que rodean al tallo, que en la zona distal se rompen longitudinalmente y caen escaliformemente. Los estomas son paracíticos, anteras que giran hacia el gineceo, con carpelos fructíferos que pueden o no ser dehiscentes, pero nunca samaroides. Sarcotesta coloreada, endotesta con cristales y fibrillas lignificadas en las células (Takhtajan, 2009).

De este modo, *Magnolia alejandrae* es una especie descrita en 2017, endémica del noreste de México. Presenta una distribución estrecha en la región de la Sierra Madre Oriental (centro occidental del estado de Tamaulipas), contabilizándose cinco poblaciones en el bosque nuboso de montaña tropical y el bosque de pino-encino entre 1500 y 1600 msnm. Esta, a su vez, posee un estado de conservación de peligro de extinción, dado que, a fecha de 2020, se contabilizaban 11,000 individuos distribuidos en un área de 23 ha (García-Morales *et al*., 2017; Gallardo, 2021; Akande y Yobal, 2021).

ANÁLISIS DE DATOS

Los extractos de *Magnolia* son productos obtenidos generalmente de *M. officinalis, M. grandiflora, M. obovata* y otras especies. Estos extractos han sido ampliamente estudiados debido a su potencial terapéutico y sus propiedades medicinales. Las más prometedoras son las siguientes:

- ansiolíticas y sedantes: Los componentes magnolol y honokiol parecen ejercer actividad ansiolítica, reduciendo el estrés al interactuar con los receptores GABA-A, inhibiéndolo un 74.8 % en el sistema nervioso central (Maruyama *et al*., 1998).
- Actividad antioxidante: A una concentración de 750 µM de magnolol, la eficacia de la superóxido dismutasa incrementa un 86.6 %, protegiendo las células del daño causado por el estrés oxidativo (Zhao y Liu, 2011).
- Actividad antiinflamatoria: Bloquean la producción de las citoquinas proinflamatorias IL-1, IL-8 y TNF-α (Kassuya *et al*., 2009).
- Actividad neuroprotectora: Se ha sugerido que los componentes de los extractos de magnolia pueden tener efectos neuroprotectores. Ayudan a proteger las células nerviosas del daño y la muerte celular inducidos por el estrés oxidativo y la inflamación, lo que podría tener implicaciones en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas (Santos *et al.,* 2021).

- Actividad anticancerígena: El Magnolol y honokiol pueden inhibir la proliferación de células cancerosas y promover la apoptosis de la fase S en diversas líneas celulares de cáncer de mama, cervicouterino, colon, próstata y otros tipos en un 23 % a 100 µM (Ranaware *et al*., 2018).

Los extractos de corteza de *Magnolia* spp., aún con una dosis con una concentración por encima del 90 % de magnolol y 7% de honokiol, no generan ninguna preocupación en cuanto a mutagenicidad o genotoxicidad, cuando se administran por vía oral, alrededor del 90% de ambos compuestos se eliminan rápidamente a través de heces y orina. (Sarrica *et al*., 2018). Del mismo modo, Se sabe que *M. grandiflora* no presenta actividad citotóxica a una concentración terapéutica en el modelo biológico *Artemia salina*, pues tiene un LC_{50} de 1.116 µg/mL, además de tener un diverso perfil metabolómico (Tabla 1) (Rivas *et al*., 2023).

Los metabolitos secundarios más abundantes en este género son los neolignanos magnolol (4-Alil-2-(5-alil-2-hidroxi-fenil)fenol) y honokiol (3′,5-Di(prop-2-en-1-il)[1,1′-bifenil]-2,4′-diol), reconociéndose como las principales sustancias responsables de la actividad biológica del extracto de corteza de *Magnolia* (Tsai *et al.,* 1996). Estos se encuentran en todos los órganos de *Magnolia*.

Tabla 1. Perfil metabolómico de *Magnolia grandiflora*.

Metabolitos	Prueba	Acuoso	Etílico
Alcaloides	Dragandroff	-*	-
	Wagner	+	+
	Sonneschain	-	-
Flavonoides	Shinoda	-	-
	Clorhidrato de zinc	+	++
Taninos	$FeCl_3$	++	+++
	Clorhidrato de vanilina	-	-
	Alcalino	-	-
Glucósidos	Borntrager	-	-
	Legal	-	-
	Baljet	-	-
Cumarinas	Erlich	-	-
	NH_4OH	-	-
	NaOH	-	-
Quinonas	NaOH	-	-
	H_2SO_4	-	-
Sesquiterpenos lactonas	Lactonas	-	-
Saponinas	Saponinas	+	+
Triterpenoides	Liberman	-	-
	Salkowsky	-	+++

En el mismo sentido, cuando se trata de cáncer de mama, magnolol provoca la detención del ciclo celular en la fase G2/M en las células MCF-7 e induce la vía apoptótica intrínseca independiente de caspasa mediada por una mayor producción de ROS, regulación positiva de proteínas proapoptóticas como Bax, p21 y p53, regulación negativa de proteínas antiapoptóticas como Bcl-2, ciclina-B1 y CDK-1 y translocación de cyt-c y liberación de AIF de las mitocondrias al citosol (Fig. 1) (Zhou *et al*., 2013).

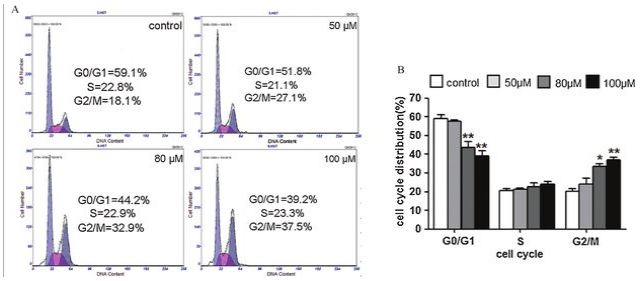


Fig. 1. Efecto del magnolol en la progresión del ciclo celular MCF-7. **(A)** Análisis de citometría de flujo de la distribución de fases del ciclo celular en células MCF-7 tratadas con las concentraciones indicadas de magnolol durante 24 h. **(B)** Los datos se expresan como media ± error estándar.

CONCLUSIONES

Magnolia spp. genera un gran interés en la investigación científica debido a su riqueza en metabolitos secundarios, en especial los neolignanos magnolol y honokiol. Estos compuestos han demostrado una amplia gama de actividades farmacológicas y biológicas, lo que ha llevado a investigar su potencial aplicación médica en diversas enfermedades.

El metaboloma de *Magnolia* está compuesto por flavonoides, terpenoides, estilbenoides, fenoles y alcaloides. Estos compuestos actúan de manera sinérgica y complementaria para conferir a la planta sus propiedades medicinales para el ser humano.

Los efectos antioxidantes son los fenómenos más estudiados de los metabolitos secundarios de *Magnolia*, producto de los flavonoides y estilbenoides. Por otro lado, la inhibición de citoquinas proinflamatorias sugiere un efecto antiinflamatorio que podría ser relevante en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas.

Otro aspecto prometedor de los metabolitos de *Magnolia* es su potencial anticancerígeno. El magnolol y el honokiol han mostrado actividad antiproliferativa en diferentes líneas celulares de cáncer, lo que indica un posible papel como adyuvantes en su tratamiento. Sin embargo, se necesita una mayor investigación para comprender completamente los mecanismos involucrados y evaluar su eficacia en ensayos clínicos.

REFERENCIAS

1. Hurrell, J. A., & Albuquerque, U. P. (2012). Is ethnobotany an ecological science? Steps towards a complex ethnobotany. *Ethnobiology and Conservation*, 1.
2. Bruneton, Jean. (1993). Farmacognosia. *Fitoquímica plantas medicinales*. 2ª Edición. Editorial Acribia, S.A. https://tejadarossi.files.wordpress.com/2017/01/farmacognosia_bruneton.pdf.
3. Osuna, M., & Pérez, C. (2003). Metabolitos primarios y secundarios en la descomposición. *Ecología del suelo en la selva tropical húmeda de México*, 123.
4. Sánchez, H. L. (2022). Los superpoderes de las plantas: los metabolitos secundarios en su adaptación y defensa. *Hermes, 23*(2). https://www.revista.unam.mx/category/volumen23/page/6/.
5. Gallegos-Flores, P. I., Bañuelos-Valenzuela, R., Delgadillo-Ruiz, L., Meza-López, C., & Echavarría-Cháirez, F. (2019). Actividad antibacteriana de cinco compuestos terpenoides: carvacrol, limoneno, linalool, α-terpineno y timol. *Tropical and Subtropical Agroecosystems, 22*(2), 241-248.
6. Heinrich, M., Mah, J., & Amirkia, V. (2021). Alkaloids used as medicines: Structural phytochemistry meets biodiversity—An update and forward look. *Molecules, 26*(7), 1836. https://doi.org/10.3390/antibiotics10030318.
7. Tian, X. Y., Li, M. X., Lin, T., Qiu, Y., Zhu, Y. T., Li, X. L., ... & Chen, L. P. (2021). A review on the structure and pharmacological activity of phenylethanoid glycosides. *European Journal of Medicinal Chemistry, 209*, 112563. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112563

8. Zhang, B., Zhang, Y., Li, H., Deng, Z., & Tsao, R. (2020). A review on insoluble-bound phenolics in plant-based food matrix and their contribution to human health with future perspectives. Trends in Food Science & Technology, 105, 347-362.
9. Kang, J. S., Lee, K. H., Han, M. H., Lee, H., Ahn, J. M., Han, S. B., Han, G., Lee, K., Park, S. K., & Kim, H. M. (2008). Antiinflammatory activity of methanol extract isolated from stem bark of Magnolia kobus. Phytotherapy research: *PTR, 22*(7), 883–888. https://doi.org/10.1002/ptr.2386.
10. Poivre, M., & Duez, P. (2017). Biological activity and toxicity of the Chinese herb Magnolia officinalis Rehder & E. Wilson (Houpo) and its constituents. *Journal of Zhejiang University. Science. B, 18*(3), 194.
11. Maioli, M., Basoli, V., Carta, P., Fabbri, D., Dettori, M. A., Cruciani, S., Serra, P. A., & Delogu, G. (2018). Synthesis of magnolol and honokiol derivatives and their effect against hepatocarcinoma cells. PloS one, 13(2), e0192178. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192178.
12. Lee, Y. J., Lee, Y. M., Lee, C. K., Jung, J. K., Han, S. B., & Hong, J. T. (2011). Therapeutic applications of compounds in the Magnolia family. Pharmacology & therapeutics, 130(2), 157–176. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.01.010.
13. Vázquez-García, J. A., Domínguez-Yescas, R., Velazco-Macías, C., Shalisko, V., & Merino-Santi, R. E. (2016). *Magnolia nuevoleonensis* sp. nov.(Magnoliaceae) from northeastern Mexico and a key to species of section Macrophylla. Nordic Journal of Botany, 34(1), 48-53.
14. Gallardo-Yobal, S. (2021). *ECOLOGIA Y ESTADO DE CONSERVACION DE Magnolia alejandrae* García-Morales (Magnoliaceae) *UNA ESPECIE ENDÉMICA DEL NORESTE DE MÉXICO*. Tesis de doctorado. IEA.
15. García-Morales, L., Iamonico, D. & García-Jiménez, J. (2017). Nomenclatural remarks on Magnolia sect. Macrophylla (Magnoliaceae), with description of a new species from North America (Tamaulipas, Mexico). *Phytotaxa 309*(3), 16. https://doi.org/10.11646/phytotaxa.309.3.4.
16. Akande, C. & Yobal, S. 2021. *Magnolia alejandrae*. The IUCN Red List of Threatened Species 2021: e.T182247087A196811648. https://dx.doi.org/10.2305/IUCN.UK.2021-2.RLTS.T182247087A196811648.en.
17. Rempel, V., Fuchs, A., Hinz, S., Karcz, T., Lehr, M., Koetter, U., & Müller, C. E. (2013). Magnolia extract, magnolol, and metabolites: activation of cannabinoid CB2 receptors and blockade of the related GPR55. ACS Medicinal Chemistry Letters, 4(1), 41-45.
18. Maruyama, Y., Kuribara, H., Morita, M., Yuzurihara, M., & Weintraub, S. T. (1998). Identification of magnolol and honokiol as anxiolytic agents in extracts of saiboku-to, an oriental herbal medicine. *Journal of Natural Products, 61*(1), 135-138. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9461663/.
19. Zhao, C., & Liu, Z. Q. (2011). Comparison of antioxidant abilities of magnolol and honokiol to scavenge radicals and to protect DNA. *Biochimie, 93*(10), 1755-1760. https://doi.org/10.1016/j.biochi.2011.06.012. .
20. Tsai TH, Chou CJ, Lee TF, Wang LCH, Chen CF. (1996). Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of magnolol after oral administration in rats. *Pharmaceutical Sciences, 2*, 191–193. https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1996.tb00592.x.
21. Zhou, Y., Bi, Y., Yang, C., Yang, J., Jiang, Y., Meng, F., ... & Yang, H. (2013). Magnolol induces apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells through G2/M phase arrest and caspase-independent pathway. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences, 68*(9), 755-762. https://doi.org/10.1691/ph.2013.3520.
22. Kassuya, C. A. L., Cremoneze, A., Barros, L. F. L., Simas, A. S., da Rocha Lapa, F., Mello-Silva, R., ... & Zampronio, A. R. (2009). Antipyretic and anti-inflammatory properties of the ethanolic extract, dichloromethane fraction and costunolide from Magnolia ovata (Magnoliaceae). *Journal of Ethnopharmacology, 124*(3), 369-376. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19524658/.
23. Santos, J., Quimque, M. T., Liman, R. A., Agbay, J. C., Macabeo, A. P. G., Corpuz, M. J. A., ... & Villaflores, O. B. (2021). Computational and experimental assessments of magnolol as

a neuroprotective agent and utilization of UiO-66 (Zr) as Its drug delivery system. *ACS omega, 6*(38), 24382-24396.

24. Ranaware, A. M., Banik, K., Deshpande, V., Padmavathi, G., Roy, N. K., Sethi, G., Fan, L., Kumar, A. P., & Kunnumakkara, A. B. (2018). Magnolol: A Neolignan from the Magnolia Family for the Prevention and Treatment of Cancer. International journal of molecular sciences, 19(8), 2362. https://doi.org/10.3390/ijms19082362.
25. Rivas-Garcia, T., Alejandre-Rosas, J. A., Ramos-Ligonio, Á., Castillo-Morales, M., Reyes-Pérez, J. J., & Esquivel-Valenzuela, B. (2023). Chemical composition, antioxidant activity and cytotoxicity of flower extracts from Magnolia grandiflora L. found in southeast Mexico. *Biotecnia, 25*(1), 5-13.
26. Takhtajan, A. (2009). *Flowering plants*. Springer.

CISQM-QPNT-PO01

Combinaciones de mieles de abejas del Soconusco y ciprofloxacino contra SARM

Eduardo Lozano Guzmán*[1], Adolfo Padilla Mendiola[1], Maribel Cervantes Flores[1], Julieta Grajales Conesa[2], José Alfonso López García[2], Víctor Jesús Albores Flores[2]
[1]Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Juárez del Estado de Durango.
[2]Instituto de Biociencias, Universidad Autónoma de Chiapas.
elozano@ujed.mx*

RESUMEN

Se condujo un estudio para evaluar el efecto de las mieles de abejas sin aguijón y su sinergia con Ciprofloxacino contra dos cepas de *Staphylococcus aureus*: el testigo (ATCC) y el resistente a meticilina (SARM) para lo cual se tomaron muestras de tres especies de abejas: *Melipona beecheii*, *Melipona solani* y *Scaptotrigona mexicana* de meliponarios en Cacahoatán, Chiapas (14°55'13.6"N 92°10'35.7"W). Se probaron los efectos de mieles y Ciprofloxacino en diversas diluciones de forma separada y combinada. Se observó que Ciprofloxacino tiene una capacidad mínima inhibitoria de 15 µg/mL. Las mieles, de manera individual, muestran actividad mínima inhibitoria de 50 % v/v para *M. becheii*, y no hay mínimo inhibitorio para *M. solani* ni *S mexicana* de forma individual. Sin embargo, las combinaciones de las mieles con Ciprofloxacino mostraron efecto inhibiciones disminuyendo la concentración de éste hasta 1.5 µg/mL. Se concluye que las mieles de abejas sin aguijón pueden ser utilizadas para el tratamiento de infecciones causadas por SARM, especialmente al combinarse con Ciprofloxacino.

Palabras clave: SARM; miel; Soconusco; inhibición; sinergismo.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de los antibióticos ha permitido a la población tener los medios efectivos para tratar diversas infecciones, pero la aparición de resistencia a los antibióticos ha alterado los conocimientos que se tenían de estos y provocando que el combate antimicrobiano sea cada vez más difícil (Abdul et al., 2020) Además de participar en una variedad de procesos de infección, *S. aureus* también tiene una gran importancia clínica debido al aumento gradual de mutaciones. Las cepas de *S. aureus* que exhiben resistencia a los β-lactámicos y otros antibióticos se denominan resistentes a la meticilina o SARM (Aguayo *et al*., 2018) Los fármacos que se emplean con más frecuencia en los hospitales y con beneficios reportados contra el SARM, son las fluoroquinolonas, especialmente la Ciprofloxacina (CPX) y la Levofloxacina (LVX) (Blumer, 2003; Chacon, 2020). Ambas se usan por su amplio espectro, su excelente biodisponibilidad, su buena absorción y su buena distribución pero, debido al uso como complemento en la alimentación del ganado (para el desarrollo de la masa muscular) y por el uso excesivo de los consumidores, entre otros factores, SARM resiste cada vez más altas concentraciones de estos antibióticos con la posibilidad de llegar a desarrollar una resistencia total, (CLSI, 2010; Chacon, 2020) Una alternativa es buscar combinaciones sinérgicas con otros medicamentos o bien, con sustancias de origen natural, ya que se ha demostrado que por ser mezclas complejas, los microorganismo se imposibilitan para desarrollar resistencias.
El objetivo de este estudio fue probar el efecto inhibitorio, *in vitro*, de mieles de tres especies de abejas nativas del Soconusco, Chiapas y evaluar sus combinaciones con CPX para inhibir SARM.

METODOLOGÍA

Las mieles en estudio fueron adquiridas a través de la Asociación de Meliponicultores del Soconusco S.C. de R.L. cosechadas en el municipio de Cacahoatán (14°55'13.6"N -92°10'35.7"W). Las especies de abejas incluidas fueron *Melipona beecheii*, *Melipona solani* y *Scaptotrigona mexicana*. Se colectaron 100 mL de miel de cada especie de abeja y fueron colocados en frascos estériles previamente rotulados y luego fueron conservados en refrigeración a 4 °C en ausencia de luz hasta el ensayo. Los estudios de inhibición se llevaron a cabo por el método de microdilución de acuerdo

a lo descrito por Taroco *et al*. (2006), usando caldo Muller Hinton y la posterior incubación en agar Müller Hinton.
En un primer paso se hicieron ensayos, en forma separada y por triplicado, para cada miel en diluciones sucesivas 50, 25, 12, 6, 3, 1.5, 0.75 % en relación volumen de caldo/ volumen de miel (V/V) en tubos de ensayo. Luego se inoculó a cada tubo una población de aproximadamente $1x10^6$ microorganismos/ml. Una alícuota de 10 µL fue sembrada en caja Petri con Agar Müller Hinton e incubadas a 37 °C por 24 horas. Después de este tiempo, se contabilizaron las poblaciones obtenidas expresadas como unidades formadoras de colonia (ufc). De forma similar se realizó un ensayo con ciprofloxacino en diluciones 30, 15, 7.5, 3, 1.5, 0.7, 0.3 mg/mL.
En un segundo paso, se ensayaron mezclas de cada miel con ciprofloxacino en las mismas proporciones y se comparó la población en uno y otro ensayo.

RESULTADOS

En la aplicación de Ciprofloxacino de forma individual se determina una concentración mínima inhibitoria (CMI) de 30 □g/ml. Para la miel proveniente de *M. becheii* se observa una inhibición mínima al 50 % v/v. Para las otras dos mieles no se observó una inhibición en las concentraciones ensayadas en forma individual. Sin embargo, como puede verse en la tabla 1, la mínima concentración que inhibe crecimiento de SARM es 50 % v/v. Sin embargo, al aplicar las combinaciones con CPX, esta concentración desciende al 3 % para la miel y a 1.5 µg/mL para CPX, es decir, la CMI para CPX se ve disminuida en un 90 % mientras que la miel se disminuye en un 99 %, indicando que la combinación presenta un sinergismo.

Tabla 1. Comparativo del crecimiento SARM aplicando CPX, miel *M. becheii* y la combinación de ambos.

CPX (µg/mL)	crecimiento (ufc)		*M. becheii* (% v/v)	crecimiento (ufc)		Combinación CPX + *M. becheii*	crecimiento (ufc)
30	0		50	0		30 + 50	0
15	0		25	3		15 + 25	0
7.5	35		12	16		7.5 + 12	0
3	81		6	27		3 + 6	0
1.5	*		3	73		1.5 + 3	0
0.7	*		1.5	*		0.7 + 1.5	14
0.3	*		0.75	*		0.3 + 0.75	105

* Crecimiento irrestricto, población incontable

En cuanto a la miel proveniente de *M. solani*, no fue posible establecer una concentración mínima de inhibición ya que en todas las concentraciones ensayadas se presentó un crecimiento irrestricto, como puede apreciarse en la tabla 2. Sin embargo, fue marcado el cambio al aplicar la combinación. Para CPX se disminuye la CMI de 15 µg/mL a 7.5, mientras que para la miel se establece una concentración de inhibición mínima 12 % v/v.

Tabla 2. Comparativo del crecimiento SARM aplicando CPX, miel *M. solani* y la combinación de ambos.

CPX (µg/mL)	crecimiento (ufc)		*M. solani* (% v/v)	crecimiento (ufc)		Combinación CPX + *M. solani*	crecimiento (ufc)
30	0		50	*		30 + 50	0
15	0		25	*		15 + 25	0
7.5	35		12	*		7.5 + 12	0
3	81		6	*		3 + 6	38
1.5	*		3	*		1.5 + 3	44
0.7	*		1.5	*		0.7 + 1.5	198
0.3	*		0.75	*		0.3 + 0.75	*

* Crecimiento irrestricto, población incontable

Por último, para la miel proveniente de *S. mexicana*, tampoco se pudo establecer una concentración mínima de inhibición tal como se muestra en la tabla 3. Sin embargo, nuevamente las combinaciones presentan mejor efecto. En este caso, CPX disminuye su CMI de 15 a 3 µg/mL y para la miel se establece una concentración del 6 % v/v.

Tabla 3. Comparativo del crecimiento SARM aplicando CPX, miel *S. mexicana* y la combinación de ambos.

CPX (µg/mL)	crecimiento (ufc)		*S. mexicana* (% v/v)	crecimiento (ufc)		Combinación CPX + *S. mexicana*	crecimiento (ufc)
30	0		50	3		30 + 50	0
15	0		25	6		15 + 25	0
7.5	35		12	13		7.5 + 12	0
3	81		6	88		3 + 6	0
1.5	*		3	*		1.5 + 3	3
0.7	*		1.5	*		0.7 + 1.5	72
0.3	*		0.75	*		0.3 + 0.75	102

CONCLUSIÓN

Las combinaciones de Ciprofloxacino con mieles recolectadas de las especies *M. becheii*, *M solani* y *S mexicana* presentan sinergismo, al aplicarse *in vitro,* a cepas SARM, por lo que estudios más detallados se vuelven pertinentes.

BIBLIOGRAFÍA

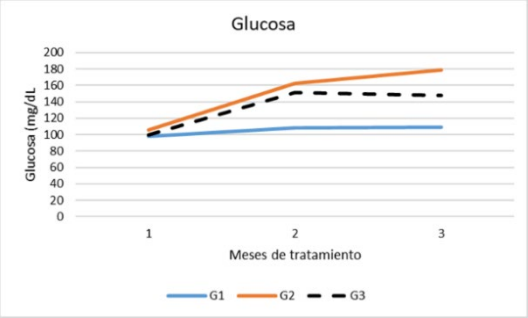
1. Abdul-Hafeez, M. M., Hamouda, S. M., & Abd El Rahman, M. F. (2020). CPQ Medicine (2020) 8: 3 Research Article.
2. Aguayo-Reyes, A., Quezada-Aguiluz, M., Mella, S., Riedel, G., Opazo-Capurro, A., Bello-Toledo, H., ... & González-Rocha, G. (2018). Bases moleculares de la resistencia a meticilina en Staphylococcus aureus. Revista chilena de infectología, 35(1), 7-14.
3. Blumer, J. L. (2003). Fluoroquinolone use in children: resistance and safety implications. Contemporary Pediatrics, 20(11), 97-106.
4. Chacón-Jiménez, L., & Rojas-Jiménez, K. (2020). Resistencia a desinfectantes y su relación con la resistencia a los antibióticos. Acta Médica Costarricense, 62(1), 7-12.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (2010). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Twentieth Informational Supplement. 30(1):60-73.
6. Taroco, R., Seija, V., & Vignoli, R. (2006). Métodos de estudio de la sensibilidad antibiótica. Temas de Bacteriología y Virología Médica, Oficina del libro FEFMUR, Uruguay, 36(1), 665-668.

CISQM-QPNT-PO02

Valor hipoglucemiante de extractos comerciales de orégano en un modelo murino

Eduardo Lozano Guzmán*[1], Adolfo Padilla Mendiola[1], Maribel Cervantes Flores[1], Julieta Grajales Conesa[2], José Alfonso López García[2], Víctor Jesús Albores Flores[2]
[1]Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Juárez del Estado de Durango.
[2]Instituto de Biociencias, Universidad Autónoma de Chiapas.
elozano@ujed.mx*

RESUMEN



La diabetes mellitus es un conjunto de trastornos metabólicos que está caracterizada por hiperglucemia crónica, la cual se origina por una falla en la secreción de insulina y conlleva a otras alteraciones en el metabolismo de grasas y proteínas.
Este trabajo tuvo como objetivo evaluar el valor hipoglucemiante de extractos comerciales de orégano en un modelo murino. Se utilizó un modelo animal, el cual fue dividido en 3 grupos, un grupo al que se le administró únicamente alimento y agua; el segundo grupo, que recibió alimento, junto con una dieta hipercalórica y agua; y el tercer grupo, que recibió alimento, junto con una dieta hipercalórica que incluyó una gota de extracto de orégano y agua para generar el efecto hipoglucemiante.
A pesar de que el extracto de orégano (Oreganic) no mostró el valor hipoglucemiante que se esperaba, sí fue notoria una disminución en la glicemia del grupo al que se le administró, lo que se puede traducir como un efecto auxiliar en el tratamiento de esta enfermedad para mantener niveles aceptables de glucosa en sangre.

Palabras clave: Orégano; diabetes; Oreganic; glucosa.

INTRODUCCIÓN

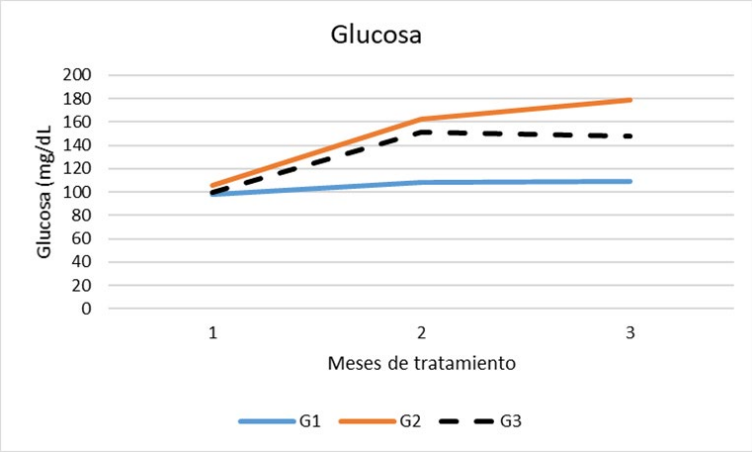
El "orégano" comprende más de dos docenas de diferentes especies de plantas, con flores y hojas que presentan un olor característico. La hoja del orégano se usa no solo como condimento de alimentos sino también en la elaboración de cosméticos, fármacos y licores; motivos que lo han convertido en un producto de exportación, (Arcila *et al*., 2004).
Existen antecedente de estudios de las propiedades del orégano, pero mucho de ellos se enfocan en extractos acuosos o etanólicos, siendo más limitados los reportes de aceites esenciales sobre la hiperglicemia. Vujicic M. *et al*. (2015), evaluaron el efecto terapéutico de *Origanum vulgare*, rico en fenoles para el tratamiento de la diabetes en ratones. Llegaron a la conclusión de que, actuando como antioxidante, inmunomodulador y de forma antiapoptótica, el extracto metanólico de orégano protegió a los ratones del desarrollo de la diabetes. Similar hallazgo presenta Gutiérrez E. *et al*. (2019), quienes valoraron la actividad antioxidante y las propiedades hipoglucemiantes e hipolipidémicas de extractos acuosos polifenólicos. Bower A. et al. (2014), presentan también un trabajo similar con extractos de orégano griego (*Origanum vulgare*). Pero como se dijo, hay poca información acerca de extractos de aceites en especial de la especie *Lippia graveolens* de la zona norte central de México.
El presente trabajo estuvo enfocado a evaluar los efectos hipoglucemiantes de aceites esenciales de orégano los cuales son obtenidos de plantas silvestres de la región Mezquital, Durango (23°28'22" N, 104°24'40" O). Estas plantas están sometidas a estrés por ser una zona árida y por tanto presente potentes efectos en sus propiedades.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se evaluaron aceites esenciales de orégano de la marca *Oreganic*, producto elaborado por la cooperativa indígena de la zona del Mezquital, Durango a partir de cortes de *Lippia graveolens*. El producto es elaborado por la extracción de aceites esenciales mediante arrastre de vapor y diluidos en aceite de oliva a razón de 100 mg de extracto por 100 mL de aceite de oliva. Se usaron ratas Wistar de 150-200 gr de peso a las cuales se les administró agua *ad libitum* y alimento especial Lab Roden Diet. Las ratas fueron divididas aleatoriamente en 3 grupos (G1, G2 y G3) Al G1 se le administró alimento y agua solamente. Los grupos G2 y G3 fueron alimentados adicionalmente con alimentos ricos en azucares y grasas para inducir resistencia insulínica o diabetes. Sin embargo, al grupo G3 le fue administrada una dosis diaria de 300 mg de aceite comercial de orégano vía cánula. El ensayo se prolongó por tres meses. Cada semana se midió la glucosa de todos los grupos. Para comparar resultados se aplicó un ANOVA.

RESULTADOS

En la Fig. 1 se puede observar a los 3 grupos con una glicemia normal (110 ± 7 mg/dL) al inicio del estudio. Al primer mes de exposición y tratamiento se puede observar un aumento en la glicemia de los grupos G2 y G3, sin que hubiera aun una diferencia significativa entre ellos ($p>0.05$) y siendo los valores de glicemia de 150 ± 15 mg/dL.



Al final del ensayo, el grupo control (G1) mantenía sus niveles dentro de lo considerado normal, mientras que los otros dos grupos presentaban ya una diferencia en los valores de glucosa. El grupo tratado con los extractos (G3) había mantenido su glicemia en 148 ± 12 mg/dL, sin embargo, el grupo no tratado seguía aumentado su glucosa a niveles de 179 ± 13 mg/dL.

Ante estos resultados, se pudiera pensar que el extracto no presenta un poder hipoglucemiante, sin embargo, nuestros resultados son concordantes con experimentos similares. Por ejemplo, Huaman F. *et al*, en 2013, reporta un ensayo donde se indujo diabetes a un grupo de ratas por inyección intraperitoneal de aloxano. La glicemia de las ratas tratadas con el aceite esencial de orégano bajó su glicemia de 397 ± 104 mg/dL a valores de 296 ± 44.4 mg/dL, es decir, alrededor de un 25 %. Aunque los valores distan mucho de los normales, los autores califican el extracto como "con poder hipoglucemiante". En nuestro caso la baja de glucosa fue más significativa porque logró niveles de aproximadamente 140 mg/dL, lo que, para un diabético, significa un buen control.

CONCLUSIÓN

Los extractos comerciales de orégano de la marca Oreganic pueden ser un coadyuvante en el control de la diabetes si se ingieren diariamente.

REFERENCIAS

1. Arcila, C. C., Loarca, G., Lecona, S., Gonzalez, E. (2004). El orégano: propiedades, composición y actividad biológica de sus componentes. Archivos latinoamericanos de nutrición, 54(1), 100-111. Recuperado de http://ve.scielo.org/scielo.php?pid=S0004-06222004000100015&script=sci_ abstract, consultado el 29 de enero de 2022.
2. Bower, A. M., Real, L. M., Berhow, M. A., Gonzalez, E. (2014). Bioactive compounds from culinary herbs inhibit a molecular target for type 2 diabetes management, dipeptidyl peptidase IV. J Agric Food Chem., 62(26), 6147-58. doi: 10.1021/jf500639f.
3. Gutiérrez, E. P., Antunes, M., Acosta, B. A., Gutiérrez, J. A., Basilio, J. (2019). Cellular antioxidant activity and in vitro inhibition of α-glucosidase, α-amylase and pancreatic lipase of oregano polyphenols under simulated gastrointestinal digestion. Food Res Int., 116, 676-686. doi: 10.1016/j.foodres.2018.08.096.
4. Huaman Flores, J. I. (2013). Acción del extracto de Oreganum vulgare "orégano" sobre el nivel de glucemia en Rattus rattus var. albinus "rata" en condiciones de laboratorio.
5. Vujicic, M., Nikolic, I., Kontogianni, V. G., Saksida, T., Charisiadis, P., Orescanin, Z., Blagojevic, D., Stosic, S., Tzakos, A. G., Stojanovic, I. (2015). Methanolic extract of Origanum vulgare ameliorates type 1 diabetes through antioxidant, anti-inflammatory and anti-apoptotic activity. Br J Nutr., 113(5), 770-782. doi: 10.1017/S0007114514004048..

CISQM-QPNT-PO03

La peroxisomicina A1, un potencial agente antineoplásico, causa micropexofagia además de macropexofagia

Karol García Aguilar, Manuel de Jesús Quezada Mendoza, Adriana Ancer Arellano, María de Lourdes Chávez Briones, Ivett Miranda Maldonado, Jenifer Hernández Martínez, Jesús Ancer Rodríguez, Marta Graciela Ortega Martínez, Gilberto Jaramillo Rangel*
Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Ave. Madero S/N, Colonia Mitras Centro, Monterrey, N.L., C.P. 64460, México.
karol.garciaa@uanl.edu.mx; gjaramillorangel@yahoo.com.mx

RESUMEN

La peroxisomicina A1 (PA1) es un potencial agente antineoplásico extraído de *Karwinskia humboldtiana* que muestra toxicidad hacia los peroxisomas de células tumorales. La pexofagia es un proceso de autofagia que degrada peroxisomas dañados. Existen dos formas predominantes de pexofagia: macropexofagia y micropexofagia. Estudios previos demostraron que los peroxisomas dañados por una exposición prolongada a PA1 son eliminados por macropexofagia. En este trabajo analizamos el efecto de la PA1 sobre los peroxisomas a tiempos de exposición breves en *Candida boidinii*. Se cultivó *C. boidinii* y se añadió PA1 a una concentración de 2 µg/mL. Se obtuvieron muestras a los 5, 10, 15, 20 y 25 minutos y se procesaron para su análisis ultraestructural. Se observaron las características típicas de la micropexofagia. Esta información es útil para profundizar en el conocimiento del mecanismo de acción de la PA1 como posible agente antineoplásico, y en el mecanismo de la pexofagia *per se*.

INTRODUCCIÓN

Karwinskia humboldtiana es un arbusto venenoso que crece desde el sur de Estados Unidos hasta Colombia. Esta planta es conocida por los nombres comunes de tullidora, coyotillo, capulín, y cerezo silvestre, entre otros [1]. La ingestión de su fruto produce una parálisis flácida ascendente y progresiva similar a la poliomielitis y al síndrome de Guillain-Barré [2]. A partir de las semillas de *K. humboldtiana* se han aislado cuatro toxinas, las cuales fueron identificadas como 9,10-dihidroxiantracenonas diméricas, y fueron nombradas T-496, T-514, T-516 y T-544 de acuerdo a sus pesos moleculares (Fig. 1) [3].

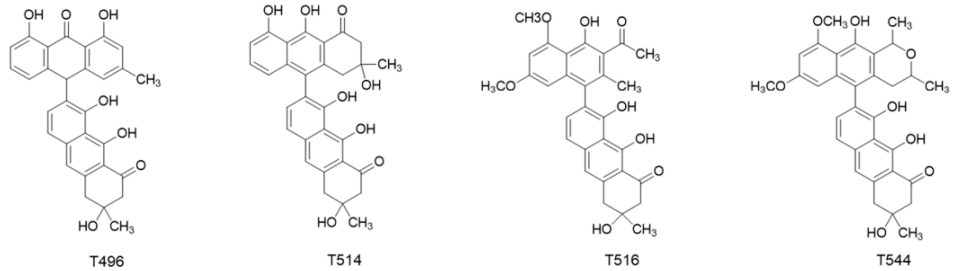


Fig. 1. Estructuras químicas de las cuatro toxinas aisladas de *K. humboldtiana*.

T-514 muestra toxicidad selectiva hacia células neoplásicas derivadas de tejidos pulmonares, colónicos y hepáticos. Por esta razón, se ha sugerido que T-514 podría usarse como un agente anticancerígeno [4]. Sin embargo, a la fecha aún se desconoce el mecanismo de acción de T-514. Sepúlveda Saavedra y cols. [5] demostraron que T-514 produce *in vivo* daño selectivo e irreversible de la membrana peroxisomal en las levaduras metilotróficas *Hansenula polymorpha* y *Candida boidinii*. Por esta razón, se renombró a T-514 como peroxisomicina A1 (PA1). Los peroxisomas juegan un papel activo en el desarrollo de cáncer [6], y existe la hipótesis de que, como PA1 ataca a los peroxisomas, las células con pocos peroxisomas, como las células tumorales de un número significativo de tejidos neoplásicos, serían destruidas más fácilmente que las células normales [7, 8].

Por otra parte, la pexofagia es un proceso de autofagia selectiva que degrada peroxisomas dañados o no requeridos en las vacuolas de levaduras y plantas, o en los lisosomas de mamíferos [9]. Hay dos modos principales de pexofagia en las levaduras, llamados macropexofagia y micropexofagia. En la macropexofagia, peroxisomas individuales son engullidos por estructuras de doble membrana, mismas que conducen a los peroxisomas hacia la luz de la vacuola para su degradación. La micropexofagia implica la absorción directa de peroxisomas por invaginación y/o protrusión de la membrana vacuolar. Una estructura de membrana, denominada aparato de membrana micropexofágico (MIPA, por sus siglas en inglés), media la fusión entre las puntas opuestas de la vacuola para completar el secuestro de peroxisomas del citosol [10, 11]. La pexofagia se ha estudiado principalmente en levaduras metilotróficas. En estas especies, los peroxisomas se inducen masivamente cuando las células se cultivan en metanol como única fuente de carbono. Después de un cambio a una nueva fuente de carbono (p. ej., glucosa o etanol), los peroxisomas se degradan a través de pexofagia [12-14].
Sepúlveda Saavedra y cols. [5], Salazar-Aranda y cols. [15] y Vargas-Zapata y cols. [16] observaron que en levaduras metilotróficas, los peroxisomas dañados por PA1 son eliminados por macropexofagia. En esos estudios, se agregó PA1 a los cultivos de levadura después de que alcanzaron la fase de crecimiento exponencial media en un medio de cultivo que contenía metanol, y se tomaron muestras para análisis entre 30 minutos y varias horas después de la adición de PA1. El objetivo de este trabajo fue analizar el efecto de la PA1 sobre los peroxisomas a tiempos de exposición breves en *C. boidinii*.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se pre cultivó *C. boidinii* (American Type Culture Collection 32195) en medios minerales suplementados con glucosa al 2 % a 30 °C durante 24 h. Posteriormente, se cambiaron las células a un medio que contenía metanol al 0,5 %, comenzando con suspensiones celulares a una densidad óptica de 0,1 a 600 nm. Se añadió PA1 a los cultivos a una concentración final de 2 µg/mL [5] después de haber alcanzado la fase de crecimiento exponencial media. Como controles negativos se utilizaron cultivos de células no tratadas. Se tomaron muestras a los 5, 10, 15, 20 y 25 min después de la adición de PA1. Para el análisis ultraestructural, se fijaron las células con $KMnO_4$ al 1,5 % durante 20 min a temperatura ambiente, posteriormente se trataron con acetato de uranilo al 1 %, se deshidrataron en una serie graduada de etanol y se incluyeron en Epon 812. Se obtuvieron secciones ultra finas con una cuchilla de diamante, se contrastaron con acetato de uranilo al 5 %, y se examinaron con un microscopio electrónico de transmisión EM 109 (Carl Zeiss, Oberkochen, Alemania). Todos los experimentos se realizaron por triplicado y se repitieron tres veces.
La PA1 se obtuvo como se describió previamente [17]. Su pureza (99 %) se comprobó mediante análisis cromatográfico (cromatografía en capa fina y cromatografía líquida de alta resolución), punto de fusión, espectros IR y UV-Vis y espectros RMN para ^{13}C e ^{1}H [18]. Los reactivos de uso general se obtuvieron de Sigma-Aldrich (Saint Louis, MO, EE. UU.). Los reactivos para el análisis microscópico se adquirieron de Electron Microscopy Sciences (Hatfield, PA, EE. UU.).

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En la Fig. 2 se muestran imágenes representativas realizadas después de la adición de PA1 a cultivos de *C. boidinii* en la fase de crecimiento exponencial media. Inicialmente (después de 5 minutos de exposición a PA1), se observaron interrupciones en las membranas peroxisomales o una pérdida total de las mismas. También se observó una etapa inicial de secuestro de peroxisomas dañados directamente por estructuras vacuolares, lo que es indicativo de micropexofagia (Fig. 2**(B)**). En tiempos posteriores (entre 10 y 15 min después de la exposición a PA1), progresó la incorporación de los peroxisomas dañados a la vacuola, y se observó el MIPA, ubicado entre las puntas de las membranas vacuolares, lo cual también es característico de la micropexofagia (Fig. 2**(C)**). Finalmente, entre 20 y 25 min después de la exposición a PA1, la mayoría de los peroxisomas se encontraron parcialmente degradados dentro de la vacuola (Fig. 2**(D)**). En las muestras control no se encontraron alteraciones morfológicas (Fig. 2**(A)**).

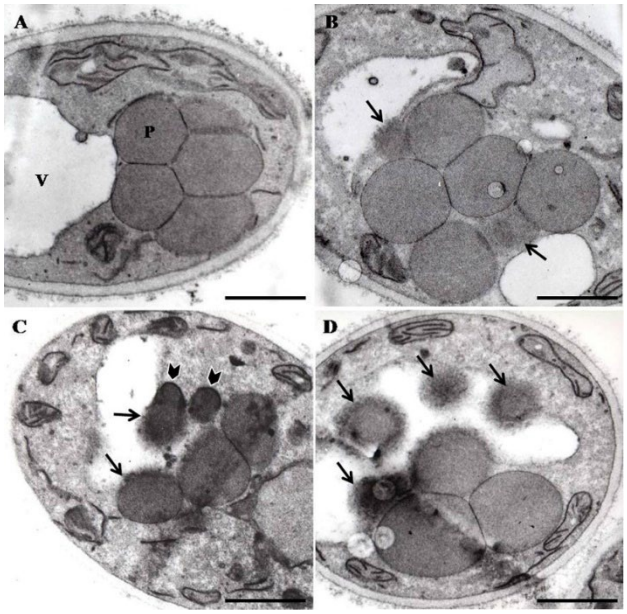


Fig. 2. Ultraestructura de *Candida boidinii* expuesta entre 5 y 25 minutos a una concentración final de 2 µg/mL de peroxisomicina A1 (PA1) después de que los cultivos (medios con metanol) alcanzaron su fase de crecimiento exponencial media. **(A)** El control negativo mostró células con morfología normal. **(B)** Cinco minutos después de la adición de la PA1 se observó una pérdida completa de la membrana peroxisomal, así como etapas iniciales de captación de los peroxisomas dañados por vacuolas (flechas), lo cual es típico de la micropexofagia. **(C)** Entre 10 y 15 minutos después de añadir la PA1, progresó el secuestro de peroxisomas dañados hacia el interior de las vacuolas (flechas) y se observó el aparato micropexofágico (MIPA) entre los extremos de las membranas vacuolares para completar la internalización de los peroxisomas (puntas de flecha), lo cual también es característico de la micropexofagia. **(D)** Finalmente, entre 20 y 25 minutos después de la adición de la PA1, la mayoría de los peroxisomas se encontraron parcialmente degradados dentro de las vacuolas (flechas). P, peroxisoma; V, vacuola. Barra de escala: 1 µm.

Estudios realizados con *H. polymorpha* indican que la macropexofagia se restringe a los orgánulos maduros, dejando intactos los peroxisomas inmaduros [13, 19]. Como la ausencia de una vía de degradación de peroxisomas induce la vía alternativa [20], los peroxisomas inmaduros pueden degradarse por micropexofagia. En este trabajo, expusimos *C. boidinii* a PA1 en períodos cortos de tiempo después de que los cultivos alcanzaran la fase de crecimiento exponencial media. Podría especularse, al no existir información en la literatura sobre este tema, que en esos períodos solo existen peroxisomas inmaduros, lo que llevaría al hallazgo de micropexofagia aquí reportado. En cambio, los peroxisomas maduros se encontrarían en tiempos de incubación más tardíos, lo que explicaría la observación de la macropexofagia reportada en estudios previos [5, 15, 16]. Esta hipótesis es compatible con el modelo actual de formación de peroxisomas. Los peroxisomas pueden multiplicarse por crecimiento y división o por síntesis *de novo*. En ambos casos, al principio existen peroxisomas inmaduros, que luego maduran por absorción de proteínas específicas [8, 21].
La diferencia entre peroxisomas inmaduros y maduros se ha relacionado con variaciones en las proteínas de membrana peroxisomal (PMP). Dos PMP, peroxina 3 (Pex3) y Pex14, son esenciales en los primeros pasos de la macropexofagia. En los peroxisomas inmaduros, Pex3 no es accesible para la maquinaria de la macropexofagia y, por lo tanto, son degradados por micropexofagia [13, 22]. Muchas otras proteínas también están involucradas en la pexofagia. Los componentes clave en este proceso son las proteínas relacionadas con la autofagia (Atg), que participan en varios pasos de la pexofagia. Se conocen más de 40 proteínas Atg; algunas son necesarios para los dos tipos de pexofagia, mientras que otras son específicas para macro o micropexofagia [23]. Al igual que en las proteínas Pex, se han reportado variaciones en las proteínas Atg en diferentes etapas de la vida celular [24]. Un estudio de la expresión y conformación de proteínas involucradas en la pexofagia en

diferentes períodos de crecimiento de cultivos de levadura podría ayudar a aclarar nuestros hallazgos.
Aunque se han descrito varias vías para la degradación de peroxisomas en mamíferos, hasta el 80 % se degradan a través de pexofagia [25]. Al igual que en levaduras, PA1 daña a los peroxisomas en los tejidos de mamíferos [26]. Es necesario analizar el mecanismo por el cual los peroxisomas dañados por PA1 son eliminados en estas especies.

CONCLUSIONES

Además de eliminarse por macropexofagia, los peroxisomas dañados por PA1 en *C. boidinii* pueden eliminarse mediante micropexofagia. Esta información es útil para profundizar en el conocimiento del mecanismo de acción de PA1 como potencial agente antineoplásico y de la pexofagia *per se*. Además, este es el primer informe de la inducción de macropexofagia y micropexofagia por un potencial agente anticancerígeno. Se necesita más investigación para determinar los mecanismos moleculares subyacentes a los hallazgos presentados aquí.

REFERENCIAS

1. Knight, A.P., Walter, R.G. (2001). Other plant affecting the nervous system. In A.P. Knight y R.G. Walter (Eds.), Guide to plant poisoning of animals in North America (pp. 218-249). Teton New Media.
2. Salazar-Leal, M. E., Flores, M. S., Sepulveda-Saavedra, J., Romero-Diaz, V. J., Becerra-Verdin, E. M., Tamez-Rodriguez, V. A., Martinez, H. R., Piñeyro-Lopez, A., & Bermudez, M. V. (2006). An experimental model of peripheral neuropathy induced in rats by Karwinskia humboldtiana (buckthorn) fruit. Journal of the peripheral nervous system: JPNS, 11(3), 253–261. https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2006.00096.x.
3. Dreyer, D. L., Arai, I., Bachman, C. D., Anderson, W. R., Jr, Smith, R. G., & Daves, G. D., Jr (1975). Toxins causing noninflammatory paralytic neuronopathy. Isolation and structure elucidation. Journal of the American Chemical Society, 97(17), 4985–4990. https://doi.org/10.1021/ja00850a037.
4. Piñeyro-López, A., Martínez de Villarreal, L., & González-Alanís, R. (1994). In vitro selective toxicity of toxin T-514 from Karwinskia humboldtiana (buckthorn) plant on various human tumor cell lines. Toxicology, 92(1-3), 217–227. https://doi.org/10.1016/0300-483x(94)90179-1.
5. Sepúlveda Saavedra, J., van der Klei, I.J., Keizer, I., Piñeyro Lopez, A., Harder, W., & Veenhuis, M. (1992) Studies on the effect of toxin T-514 on the integrity of peroxisomes in methylotrophic yeasts. FEMS Microbiology Letters, 91(3), 207–212.
6. Dahabieh, M. S., Di Pietro, E., Jangal, M., Goncalves, C., Witcher, M., Braverman, N. E., & Del Rincón, S. V. (2018). Peroxisomes and cancer: The role of a metabolic specialist in a disease of aberrant metabolism. Biochimica et biophysica acta. Reviews on cancer, 1870(1), 103–121. https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2018.07.004.
7. Moreno-Sepúlveda, M., Vargas-Zapata, R., Ballesteros-Elizondo, R., Piñeyro-López, A., & Sepúlveda-Saavedra, J. (1997). Studies on the effect of peroxisomicine on catalase activity in albino mice. Toxicon: official journal of the International Society on Toxicology, 35(5), 777–783. https://doi.org/10.1016/s0041-0101(96)00164-x.
8. Islinger, M., Voelkl, A., Fahimi, H. D., & Schrader, M. (2018). The peroxisome: an update on mysteries 2.0. Histochemistry and cell biology, 150(5), 443–471. https://doi.org/10.1007/s00418-018-1722-5.
9. Cho, D. H., Kim, Y. S., Jo, D. S., Choe, S. K., & Jo, E. K. (2018). Pexophagy: Molecular Mechanisms and Implications for Health and Diseases. Molecules and cells, 41(1), 55–64. https://doi.org/10.14348/molcells.2018.2245.
10. Manjithaya, R., Nazarko, T. Y., Farré, J. C., & Subramani, S. (2010). Molecular mechanism and physiological role of pexophagy. FEBS letters, 584(7), 1367–1373. https://doi.org/10.1016/j.febslet.2010.01.019.
11. Oku, M., & Sakai, Y. (2010). Peroxisomes as dynamic organelles: autophagic degradation. The FEBS journal, 277(16), 3289–3294. https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2010.07741.x.

12. Monastyrska, I., & Klionsky, D. J. (2006). Autophagy in organelle homeostasis: peroxisome turnover. Molecular aspects of medicine, 27(5-6), 483–494. https://doi.org/10.1016/j.mam.2006.08.004.
13. Sakai, Y., Oku, M., van der Klei, I. J., & Kiel, J. A. (2006). Pexophagy: autophagic degradation of peroxisomes. Biochimica et biophysica acta, 1763(12), 1767–1775. https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2006.08.023.
14. Aksam, E. B., de Vries, B., van der Klei, I. J., & Kiel, J. A. (2009). Preserving organelle vitality: peroxisomal quality control mechanisms in yeast. FEMS yeast research, 9(6), 808–820. https://doi.org/10.1111/j.1567-1364.2009.00534.x.
15. Salazar-Aranda, R., Sepúlveda-Saavedra, J., Waksman de Torres, N., Piñeyro-López, A., & Moreno-Sepúlveda, M. (1998). Effect of peroxisomicine A2 and T 544 of the genus Karwinskia on peroxisomes of Candida boidinii. FEMS microbiology letters, 158(2), 255–260. https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.1998.tb12829.x.
16. Vargas-Zapata, R., Torres-González, V., Sepúlveda-Saavedra, J., Piñeyro-López, A., Rechinger, K. B., Keizer-Gunnink, I., Kiel, J. A., & Veenhuis, M. (1999). Peroxisomicine A1 (plant toxin-514) affects normal peroxisome assembly in the yeast Hansenula polymorpha. Toxicon: official journal of the International Society on Toxicology, 37(2), 385–398. https://doi.org/10.1016/s0041-0101(98)00170-6.
17. Guerrero, M., Piñeyro, A., & Waksman, N. (1987). Extraction and quantification of toxins from Karwinskia humboldtiana (tullidora). Toxicon: official journal of the International Society on Toxicology, 25(5), 565–568. https://doi.org/10.1016/0041-0101(87)90292-3.
18. Salazar, M.L., Piñeyro, A., & Waksman, N. (1996) A reverse phase HPLC method for quantification of peroxisomicine and other anthracenonic compounds. Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies, 19(9): 1391–403.
19. Platta, H. W., & Erdmann, R. (2007). Peroxisomal dynamics. Trends in cell biology, 17(10), 474–484. https://doi.org/10.1016/j.tcb.2007.06.009.
20. Monastryska, I., Sjollema, K., van der Klei, I. J., Kiel, J. A., & Veenhuis, M. (2004). Microautophagy and macropexophagy may occur simultaneously in Hansenula polymorpha. FEBS letters, 568(1-3), 135–138. https://doi.org/10.1016/j.febslet.2004.05.018.
21. Yuan, W., Veenhuis, M., & van der Klei, I. J. (2016). The birth of yeast peroxisomes. Biochimica et biophysica acta, 1863(5), 902–910. https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2015.09.008.
22. Veenhuis, M., Salomons, F. A., & Van Der Klei, I. J. (2000). Peroxisome biogenesis and degradation in yeast: a structure/function analysis. Microscopy research and technique, 51(6), 584–600. https://doi.org/10.1002/1097-0029(20001215)51:6<584: AID-JEMT8>3.0.CO;2-W.
23. Sibirny A. A. (2016). Yeast peroxisomes: structure, functions and biotechnological opportunities. FEMS yeast research, 16(4), fow038. https://doi.org/10.1093/femsyr/fow038.
24. Le Grand, J. N., Bon, K., Fraichard, A., Zhang, J., Jouvenot, M., Risold, P. Y., Boyer-Guittaut, M., & Delage-Mourroux, R. (2013). Specific distribution of the autophagic protein GABARAPL1/GEC1 in the developing and adult mouse brain and identification of neuronal populations expressing GABARAPL1/GEC1. PloS one, 8(5), e63133. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063133.
25. Honsho, M., Yamashita, S., & Fujiki, Y. (2016). Peroxisome homeostasis: Mechanisms of division and selective degradation of peroxisomes in mammals. Biochimica et biophysica acta, 1863(5), 984–991. https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2015.09.032.
26. Sepúlveda-Saavedra, J., Bermúdez de Rocha, M. V., Tamez-Rodríguez, V. A., Ballesteros-Elizondo, R. G., Moreno-Sepúlveda, M., & Piñeyro-López, A. (1998). Quantitative analysis of liver peroxisomes in rats intoxicated with peroxisomicine-A1. Toxicology letters, 98(1-2), 71–75. https://doi.org/10.1016/s0378-4274(98)00104-0.

CISQM-QPNT-PO04

Evaluación de la ganancia de peso y concentración de citocinas pro inflamatorias durante la administración de kéfir acuoso en un modelo murino de dieta rica en grasa

M. en C. Abrham Ismael De Loera Méndez[1],
Dra. Denisse Atenea de Loera Carrera[1]*, Dra. Erika García Chávez[2]
[1]Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Av. Dr. Manuel Nava #6, Zona Universitaria, 78210 San Luis, S.L.P.
[2]Instituto de Investigación De Zonas Desérticas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Altair 200, Col. del Llano, 78377 San Luis, S.L.P.
abrham.deloera@uaslp.mx

RESUMEN

La obesidad es definida por la OMS como una acumulación excesiva de grasa que perjudica a la salud. Esta condición genera una excesiva hipertrofia en las células del tejido adiposo que compromete su funcionalidad, conduciendo posteriormente al desarrollo de procesos inflamatorios. Convencionalmente, el consumo frecuente de una dieta alta en calorías y la falta de actividad física eran considerados como el principal contribuyente a la obesidad. Sin embargo, se ha demostrado que la microbiota gastrointestinal influye sobre el metabolismo energético del hospedero, proponiendo que la administración de probióticos puede fungir como coadyuvante en el tratamiento de esta alteración. En el presente trabajo se llevó a cabo la administración de kéfir acuoso, una bebida fermentada artesanal que contiene microorganismos de carácter probiótico, sobre un modelo murino de dieta alta en grasa, analizando sus efectos sobre la ganancia de peso y la liberación de citocinas pro inflamatorias.

REFERENCIAS

1. Bell, V., Ferrão, J., Pimentel, L., Pintado, M., & Fernandes, T. (2018). One Health, Fermented Foods, and Gut Microbiota. Foods, 7(12), 195.
2. Brown, A., Goldsworthy, S., Barnes, A., Eilert, M., Tcheang, L., Daniels, D., Foord, S. (2003). The Orphan G Protein-Coupled Receptors GPR41 and GPR43 Are Activated by Propionate and Other Short Chain Carboxylic Acids. J Biol Chem, 278(13), 11312-11319.
3. De Loera-Méndez, A., De Loera-Carrera, D., Juárez-Flores, B., & Martínez-Gutiérrez, F. (2019). Identificación microbiana del kéfir acuoso y análisis de sus metabolitos secretados en función de sustrato añadido y tiempo de fermentación. San Luis Potosí, San Luis Potosí: Tesis de Maestría. Posgrado en Ciencias Farmacobiológicas, UASLP.
4. den Besten, G., Bleeker, A., Gerding, A., van Eunen, K., Havinga, R., van Dijk, T., Bakker, B. (2015). Short-Chain Fatty Acids Protect Against High-Fat Diet-Induced Obesity via a PPARγ-Dependent Switch From Lipogenesis to Fat Oxidation. Diabetes, 64(7), 2398-2408.
5. Gulitz, A., Stadie, J., Wenning, M., Ehrmann, M., & Vogel, R. (2011). The microbial diversity of water kefir. Int J Food Microbiol., 151(3), 284-288.
6. Guzmán, G., García-Chavez, E., Juárez, B., & Fortanelli, M. (2010). Exploración, aprovechamiento y validación experimental de plantas con efecto anti-inflamatorio de la Sierra Madre Oriental de San Luis Potosí (Vol. Available in: http://ninive.uaslp.mx/jspui/handle/i/3593). San Luis Potosí, San Luis Potosí, México: Tesis de maestría. Programa Multidisciplinario de Posgrado en Ciencias Ambientales, UASLP.
7. Hooper, L., & Gordon, J. (2001). Commensal host-bacterial relationship in the gut. Science, 292, 1115-1118.
8. Iebba, V., Totino, V., Gagliardi, A., Santangelo, F., Cacciotti, F., Trancassini, M., Schippa, S. (2016). Eubiosis and dysbiosis: the two sides of the microbiota. New Microbiol, 39(1), 1-12.
9. Lopitz-Otsoa, F., Rementeria, A., Elguezabal, N., & Garaizar, J. (2006). Kefir: A symbiotic yeasts-bacteria community with alleged healty capabilities. Rev Iberoam Micol, 23, 67-74.

CISQM-QPNT-PO06

Perfil metabolómico basado en RMN ^{1}H de muestras minoristas de cuachalalate (*Juliania adstringens*)

Herrera-Jurado Erick Alejandro, Terán-Sánchez Estefanía De Jesús, Zepeda-Vallejo Luis Gerardo*
Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional. Av. Prolongación de Carpio y Plan de Ayala s/n, Col. Santo Tomas, Delegación Miguel Hidalgo, Ciudad de México 11340, México.
erick.cqb@gmail.com; luisgzepeda@gmail.com*

RESUMEN

El Cuachalalate (*Juliania adstringens*) es un árbol que presenta propiedades terapéuticas variadas que se concentran en su corteza. Algunos de los padecimientos que se presume pueden tratarse con la corteza son úlceras pépticas, enfermedades de la sangre, promueve la cicatrización, y posee actividades antioxidante y antibacteriana. Debido a sus propiedades medicinales es una planta con alta demanda para su consumo. Se ha descrito varios estudios sobre los efectos biológicos de sus metabolitos presentes en extractos, pero no se ha realizado un análisis de muestras comerciales que compare sus perfiles químicos con fines de establecer criterios de seguridad en su consumo. Por lo tanto, en el presente estudio se describen los perfiles metabolómicos de diez muestras de la corteza de este árbol adquiridas en diferentes puntos de venta de la Ciudad de México. Los resultados obtenidos demuestran que los perfiles químicos de las muestras mencionadas son muy similares en composición, y sus diferencias se relacionan principalmente a la proporción relativa de sus componentes químicos. También se llevó a cabo el aislamiento del ácido 3-hidroximasticadienoico y de una mezcla de ácidos anacárdicos que pueden ser usados como biomarcadores caractarísticos de la especie y de su actividad biológica.

INTRODUCCIÓN

El uso de plantas medicinales es una tradición muy arraigada en las diferentes culturas mexicanas que se ha mantenido muy activa a lo largo de su historia (Mata et al; 2019). Existen reportes de un aproximado de 23,400 plantas vasculares en México de las cuales 3000 tienen efecto medicinal (Castro et al; 2017). Cabe resaltar el efecto antimicrobiano de una gran cantidad de estas plantas (Piñon et al, 2012; Ruiza et al; 2013).

Es ampliamente conocido que *Helicobacter pylori* es el agente etiológico de la úlcera péptica, aunque también está relacionado con el carcinoma gástrico. Se ha estudiado una gran variedad de plantas contra este microorganismo, encontrando que los extractos metanólicos de *Persea americana, Annona cherimola, Guaiacum coulteri y Moussonia deppeana* son los más efectivos (Juarez et al; 2009). Recientemente se ha demostrado que *Artemisia ludoviciana subsp. Mexicana* presenta actividad significativa contra *Helicobacter pylori,* presentando además actividad antiinflamatoria y gastroprotectora (Espinosa et al; 2021). También se ha demostrado que *Juliania adstringens* (Cuachalalate) presenta actividad contra *H. pylori*; es una especie ampliamente distribuida en el territorio mexicano de la cual se cosechan 57.5 toneladas de corteza por año en la región centro-sur de México (Solares et al; 2012).

El Cuachalalate es un árbol de 10 metros de altura de tronco torcido con presencia de escamas en la corteza, sus hojas son de color verde opaco en el anverso y grisáceas en el reverso, las cuales se agrupan en las puntas de las ramas (Galvan et al; 2019). La corteza de este árbol se ha utilizado en la medicina tradicional mexicana para tratar lesiones cutáneas, úlceras gástricas y como cicatrizante. Sus propiedades antiinflamatoria y proangiogénica se atribuye a los ácidos 3α-hidroximasticadienoico y anacárdicos (Contreras et al; 2022). Estos últimos presentan actividad contra *Helicobacter pylori* (MIC de 10 ug/mL) (Juárez et al; 2007). También es conocido que el ácido 3α-hidroximasticadienoico inhibe el crecimiento celular en líneas de cáncer humano, y también estimula la producción de ácido nítrico en macrófagos. Recientemente se ha visto que este

metabolito induce la maduración de células dendríticas que promueven la activación de linfocitos T (Barrera et al; 2022).
De acuerdo a lo anterior, consideramos que es importante determinar el perfil químico de los extractos de la corteza del cuachalalate que se vende en diferentes puntos de distribución, esto permite disponer de información confiable sobre la autenticidad de las muestras, pues es conocido que todo producto herbolario puede ser adulterado con especies morfológicamente similares que pueden tener efectos terapéuticos diferentes, o incluso poner en riesgo la salud de los consumidores. Por lo tanto, en este trabajo se realizó el análisis metabolómico de 10 muestras de cuachalalate recolectado en diferentes comercios de la Ciudad de México en el año 2022, de las cuales se obtuvieron sus extractos acuosos y orgánicos y se determinaron por RMN ^{1}H sus perfiles metabolómicos correspondientes que aportan información valiosa sobre la autenticidad del producto. También se aislaron el ácido 3-hidroximasticadienóico y ácidos anacárdicos que se usaron como biomarcadores específicos de la especie.

MATERIALES Y MÉTODOS

La corteza de cuachalalate se adquirió de diferentes mercados y tiendas naturistas de la Ciudad de México. Las muestras obtenidas a granel se trituraron hasta obtener una consistencia polvosa con ayuda de un molino mecánico. La Farmacopea Herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos (FHEUM) menciona que se utiliza como biomarcador el ácido 3α-hidroximasticadienoico como criterio de identidad, por lo que se realizó un extracto con hexano siguiendo un protocolo similar al descrito en la FHEUM; después de concentrar en el rotavapor se llevó a análisis por RMN en donde se identificaron las señales correspondientes al biomarcador.
También se realizó la extracción de las muestras en fase acuosa, emulando la preparación tradicional del té de cuachalalate. Se usaron 2 gramos de la materia vegetal con 40 mL de agua grado HPLC a 80 °C, se dejó reposar por 5 minutos y se procedió a preparar las muestras. En un tubo de 2 mililitros se colocaron 1.5 mililitros del té, se centrifugó por 15 minutos a 12000 revoluciones. Luego se transfirieron 400 µL del té a un tubo de RMN al cual se le adicionaron 140 µL de un buffer a pH de 6 optimizado para muestras de Cuachalalate, y finalmente 60 µL de una solución estándar de agua deuterada conteniendo TSP 1mM, EDTA 1 mM y 1 % de azida de sodio.
Una vez preparados los tubos de RMN se procedió a obtener los espectros de RMN en un equipo BRUKER de 600 MHz utilizando la secuencia de pulsos NOESY PRESAT en una dimensión (noesypr1d).

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Se obtuvieron los espectros de RMN ^{1}H de todos los extractos para hacer la comparación del perfil metabolómico de cada una de las muestras, poniendo énfasis en el biomarcador 3α-hidroximasticadienoico. En la Fig. 1 se muestra el espectro de RMN ^{1}H de uno de los extractos hexánicos, en la cual se observa en 6.13 ppm una señal triple característica de este compuesto. Todas las muestras presentaron esta señal, mostrando diferencias sólo en la proporción relativa de este metabolito, entre otros. Los extractos hexánicos también presentaron las señales de RMN ^{1}H (7.31, 6.86 y 6.77 ppm) de los ácidos anacárdicos, que también se consideran como biomarcadores de esta especie.
En la Fig. 2 se muestra el espectro de RMN ^{1}H de uno de los extractos acuosos (tés). Estos extractos también mostraron consistencia en sus perfiles químicos, la variación observada sólo fue a nivel de proporción relativa de los metabolitos presentes, principalmente azúcares y aminoácidos. Cabe mencionar que los extractos acuosos no muestran señales de los ácidos anacárdicos ni del ácido 3-hidroximasticadienoico, los metabolitos a los cuales les atribuyen las propiedades anti-*Helicobacter* y cicatrizante, esto es de esperarse debido a sus propiedades hidrofóbicas. Sin embargo, resulta interesante que el cuachalalate se consume principalmente en forma de té.
Como se mencionó anteriormente, la identificación de los metabolitos presentes en los extractos hexánicos se hizo directamente por la identificación de las señales correspondientes a los ácidos anacárdicos y 3-hidroximasticadienoico, los cuales se observan en una proporción muy dominante. Por su parte, los espectros de RMN ^{1}H de los extractos acuosos revelaron la presencia de aminoácido, ácidos orgánicos y azúcares. Entre éstos se identificaron la glucosa, sacarosa, ácidos

como el cítrico, fumárico, glutárico, gálico, homovanílico, malónico, protocatechuico, entre otros. De igual forma se encontraron señales para aminoácidos como la alanina y valina.

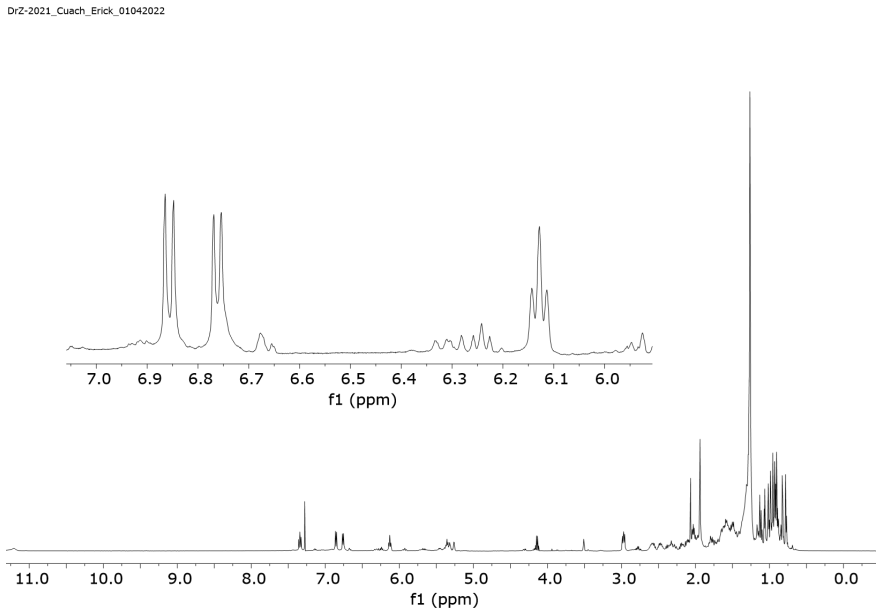


Fig. 1. Espectro de RMN ^{1}H del extracto hexánico de una muestra representativa de cuachalalate.

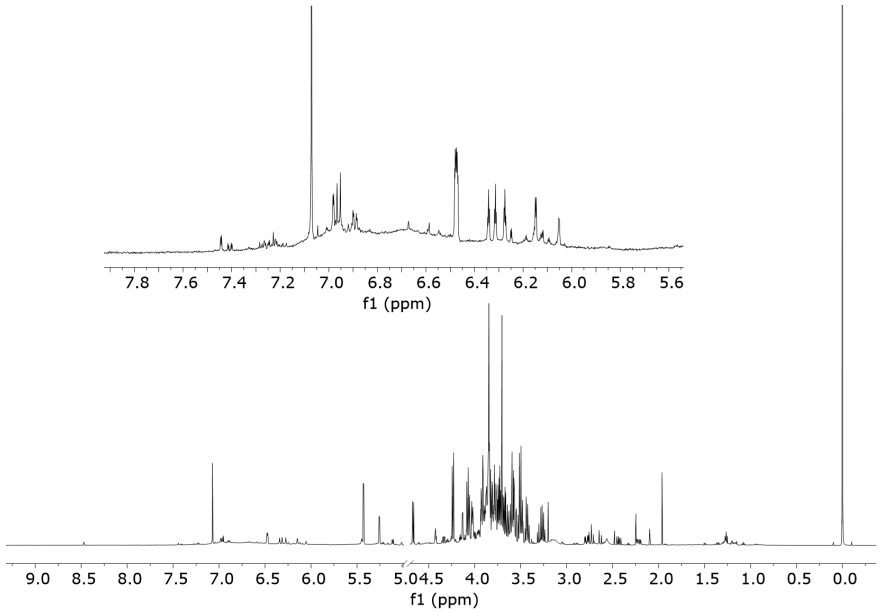


Fig. 2. Espectro de RMN ^{1}H del extracto acuoso de una muestra representativa de cuachalalate.

Finalmente, se realizó un análisis estadístico de los espectros obtenidos de los extractos acuosos para analizar las variaciones que pudiera existir entre las diez muestras. En la Fig. 3 se muestra el resultado del análisis de componentes principales, observándose que el primer componente PC1 describe el 82 % de la varianza y el segundo componente describe el 7 %, con un valor de $R^2 = 0.94$ y $Q^2 = 0.91$.

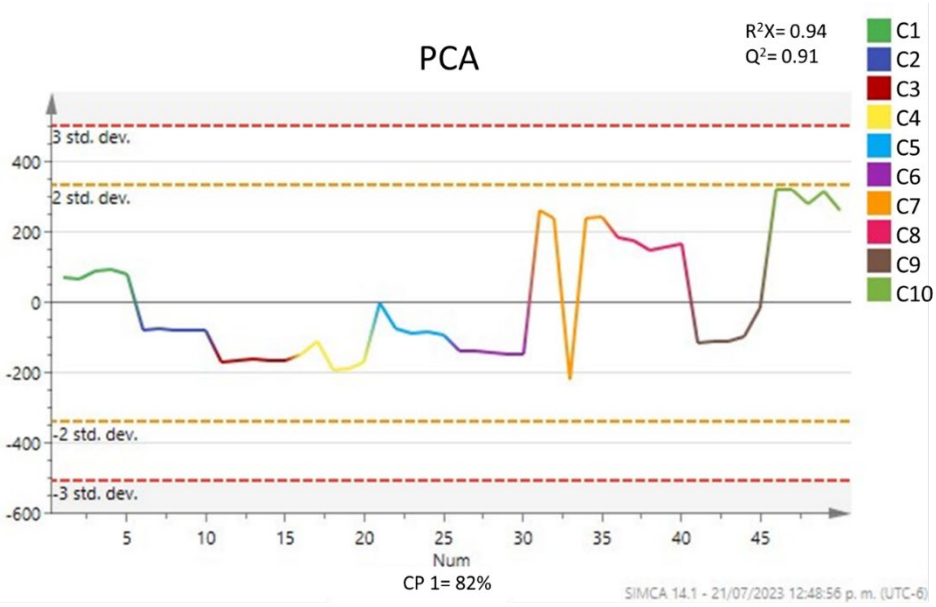


Fig. 3. Análisis de Componentes Principales realizado sobre las muestras acuosas de cuachalalate.

CONCLUSIONES

Se llevó a cabo la determinación de los perfiles químicos de los extractos acuosos de 10 muestras comerciales de cuachalalate, cuyos espectros de RMN ^{1}H revelaron una composición química muy similar. Se realizaron los análisis estadísticos pertinentes para agrupar las muestras y discriminar los metabolitos en las muestras acuosas de cuachalalate comercial. A partir de este análisis se encontró que los ácidos homovanílico, cítrico y malónico son los que presentan mayor variación entre las muestras. El presente estudio reveló que las muestras comerciales analizadas pueden provenir de la misma región debido a que presentan una composición química muy similar. Los extractos hexánicos también son muy consistentes en sus perfiles químicos. Ambos extractos se compararon con los extractos respectivos de una muestra auténtica de cuachalalate colectada en el estado de Michoacán, cuyos perfiles químicos coinciden ampliamente. Con ello se tuvieron evidencias de que las muestras comerciales de cuachalalate provienen, efectivamente, de la especie correcta.

REFERENCIAS

1. Alonso-Castro, A. J., Domínguez, F., Maldonado-Miranda, J. J., Castillo-Pérez, L. J., Carranza-Álvarez, C., Solano, E., ... & Orozco-Castellanos, L. M. (2017). Use of medicinal plants by health professionals in Mexico. Journal of Ethnopharmacology, 198, 81-86. https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.12.038.
2. Castillo-Juárez, I., González, V., Jaime-Aguilar, H., Martínez, G., Linares, E., Bye, R., & Romero, I. (2009). Anti-Helicobacter pylori activity of plants used in Mexican traditional medicine for gastrointestinal disorders. Journal of ethnopharmacology, 122(2), 402-405. https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.12.021.
3. Castillo-Juárez, I., Rivero-Cruz, F., Celis, H., & Romero, I. (2007). Anti-Helicobacter pylori activity of anacardic acids from Amphipterygium adstringens. Journal of Ethnopharmacology, 114(1), 72-77. https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.07.022.
4. GALVAN, M. F. V. (2019). El Tronco "mágico" del cuachalalate: Regalo de la medicina tradicional mexicana a la química de productos naturales.
5. Gonzalez, E. E., & Delgado, J. N. (1962). Phytochemical investigation of Amphipterygium adstringens. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *51*(8), 786-790. https://doi.org/10.1002/jps.2600510821.

6. Martínez Ruiz, M. G., Gómez-Velasco, A., Juárez, Z. N., Hernández, L. R., & Bach, H. (2013). Exploring the biological activities of Echeveria leucotricha. Natural Product Research, 27(12), 1123-1126. https://doi.org/10.1080/14786419.2012.708662.
7. Mata, R., Figueroa, M., Navarrete, A., Rivero-Cruz, I. (2019). Chemistry and Biology of Selected Mexican Medicinal Plants. In: Kinghorn, A., Falk, H., Gibbons, S., Kobayashi, J., Asakawa, Y., Liu, JK. (eds) Progress in the Chemistry of Organic Natural Products 108. Progress in the Chemistry of Organic Natural Products, vol 108. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-01099-7_1.
8. Palacios-Espinosa, J. F., Núñez-Aragón, P. N., Gomez-Chang, E., Linares, E., Bye, R., & Romero, I. (2021). Anti-Helicobacter pylori activity of Artemisia ludoviciana subsp. mexicana and two of its bioactive components, Estafiatin and Eupatilin. Molecules, 26(12), 3654. https://doi.org/10.3390/molecules26123654.
9. Pérez-Contreras, C. V., Alvarado-Flores, J., Orona-Ortiz, A., Balderas-López, J. L., Salgado, R. M., Zacaula-Juárez, N., ... & Navarrete, A. (2022). Wound healing activity of the hydroalcoholic extract and the main metabolites of Amphipterygium adstringens (cuachalalate) in a rat excision model. Journal of Ethnopharmacology, 293, 115313. https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115313.
10. Rosas-Piñón, Y., Mejía, A., Díaz-Ruiz, G., Aguilar, M. I., Sánchez-Nieto, S., & Rivero-Cruz, J. F. (2012). Ethnobotanical survey and antibacterial activity of plants used in the Altiplane region of Mexico for the treatment of oral cavity infections. Journal of ethnopharmacology, 141(3), 860-865. https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.03.020.
11. Solares, F.; Vázquez-Alvarado, J.; Gálvez-Cortés, M. Commercialization channels of cuachalalate (Amphipterigium adstringens Schiede ex Schlecht.) bark in Mexico. Rev. Mex. Cienc. For. 2012, 3, 29–42.
12. Sotelo-Barrera, M., Cília-García, M., Luna-Cavazos, M., Díaz-Núñez, J. L., Romero-Manzanares, A., Soto-Hernández, R. M., & Castillo-Juárez, I. (2022). Amphipterygium adstringens (Schltdl.) Schiede Ex Standl (Anacardiaceae): An Endemic Plant with Relevant Pharmacological Properties. Plants, 11(13), 1766. https://doi.org/10.3390/plants11131766.

CISQM-QPNT-PO07

Citotoxicidad inducida por peróxido de hidrógeno y ácido nalidíxico en el modelo eucarionte de *Saccharomyces cerevisiae*

Gloria Alicia Domínguez Quintero[α], Zurisadai López Vega[α], **Ana Daniela Ramírez Villegas[α],**
Alejandra Prieto-Davó, Julian L. Wissner, Wendy Escobedo-Hinojosa[*]
Unidad de Química en Sisal, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México,
Puerto de abrigo s/n, 97356 Sisal, Yucatán, México.
[α]Estos autores contribuyeron equitativamente en esta investigación.
317323610@quimica.unam.mx; 316035503@quimica.unam.mx; 318295996@quimica.unam.mx;
wendyitzeleh@gmail.com*

RESUMEN

Se llevó a cabo la evaluación de la actividad citotóxica de dos compuestos, el peróxido de hidrógeno y el ácido nalidíxico, para llevar a cabo la metodología experimental se empleó como modelo de estudio una levadura: *Saccharomyces cerevisiae*. Se realizó la exposición de dicho microorganismo a diversas concentraciones de los compuestos anteriormente mencionados donde por medio de la respuesta celular obtenida por la levadura fue posible efectuar un análisis estadístico ANOVA de una vía *post hoc* Dunnett en el que se realizó la comparación del crecimiento microbiano en las diversas concentraciones a las que fue sometida con respecto a un testigo que no fue expuesto a las sustancias, esto con la finalidad de obtener evidencia de la actividad citotóxica por parte del oxidante y de la quinolona antibacteriana, asimismo se determinó que la CI_{50} para el ácido nalidíxico es de 42 μg/mL, mientras que para el peróxido de hidrógeno es de 0.22 % v/v.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es un término genérico para un gran grupo de enfermedades que pueden afectar cualquier parte del cuerpo. Otros términos utilizados son tumores malignos y neoplasias. Una característica del cáncer es la rápida proliferación de células anormales que crecen más allá de sus límites habituales que luego pueden invadir partes adyacentes del cuerpo y diseminarse a otros órganos; este último proceso se conoce como metástasis. (OMS, 2022).
En 2022 el cáncer fue una de las principales causas de muerte a nivel mundial, se estima que los casos de cáncer aumentarán aproximadamente un 60 % durante las próximas dos décadas. (Siegel, R. L., et al., 2023). Alrededor del mundo se realiza una extensiva búsqueda de nuevas moléculas que tengan la capacidad de matar a estas células y retardar su reproducción, a esto se le denomina citotoxicidad.
En la actualidad es necesario encontrar modelos de estudio: fáciles de manejar, de bajo costo y que permitan tener resultados reproducibles. En este caso se seleccionó como modelo de estudio un eucarionte unicelular: *Saccharomyces cerevisiae (S. cerevisiae)*, ya que presenta alta homología con algunas proteínas presentes en los seres humanos, lo que la hacen idónea para realizar estudios de citotoxicidad. Existen dos proteínas de gran interés por ser homólogas entre *S. cerevisiae* y el ser humano, estas son: RAS GTPasa y las cinasas dependientes de ciclina (CDKs) (Siegel, R. L., et al., 2023).
Para realizar las pruebas de citotoxicidad, se utilizaron un agente oxidante y una quinolona antibacteriana como lo son el peróxido de hidrógeno y el ácido nalidíxico. El peróxido de hidrógeno es un agente oxidante altamente reactivo, puede reaccionar bajo ciertas condiciones con una variedad de componentes celulares. Estas reacciones incluyen la peroxidación lipídica de la membrana y la hidroxilación de proteínas y ADN. Las reacciones pueden tener lugar en presencia de oxígeno y son bastante rápidas, transformándose el peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno. La administración directa en tumores sólidos tiene el potencial de provocar la muerte de las células tumorales. (Symons, M., et al, 2001).
Al igual que otras quinolonas, el ácido nalidíxico actúa en el interior de las bacterias e inhibe la acción de la girasa del DNA, enzima esencial para el enrollamiento y superenrollamiento del DNA

bacteriano, acción que impide su duplicación y favorece su rompimiento (Rodriguez, R. & Carranza, R. R., 1999), en el caso de *S. cerevisiae,* inhibe la tasa de aumento de la respiración mitocondrial durante la adaptación estacionaria a condiciones de crecimiento oxidativo, por lo que la toxicidad en la levadura reside en la naturaleza de la replicación del ADN mitocondrial celular (Sobieski, R. J., & Brewer, A. R., 1976), lo cual permite usarlo como citotóxico.

Estas dos sustancias se emplearon para realizar el ensayo de citotoxicidad en células de *S. cerevisiae,* las cuales se expusieron a los compuestos y tras un período de incubación, se mide un marcador para reflejar el número de células viables presentes en comparación con los tratamientos de testigo positivo (agente citotóxico) y negativo (vehículo). Además de estimar el número de células vivas, puede ser de gran valor medir el número de células muertas que se acumulen a lo largo del experimento. (Riss T., et al., 2019).

MATERIALES Y MÉTODOS

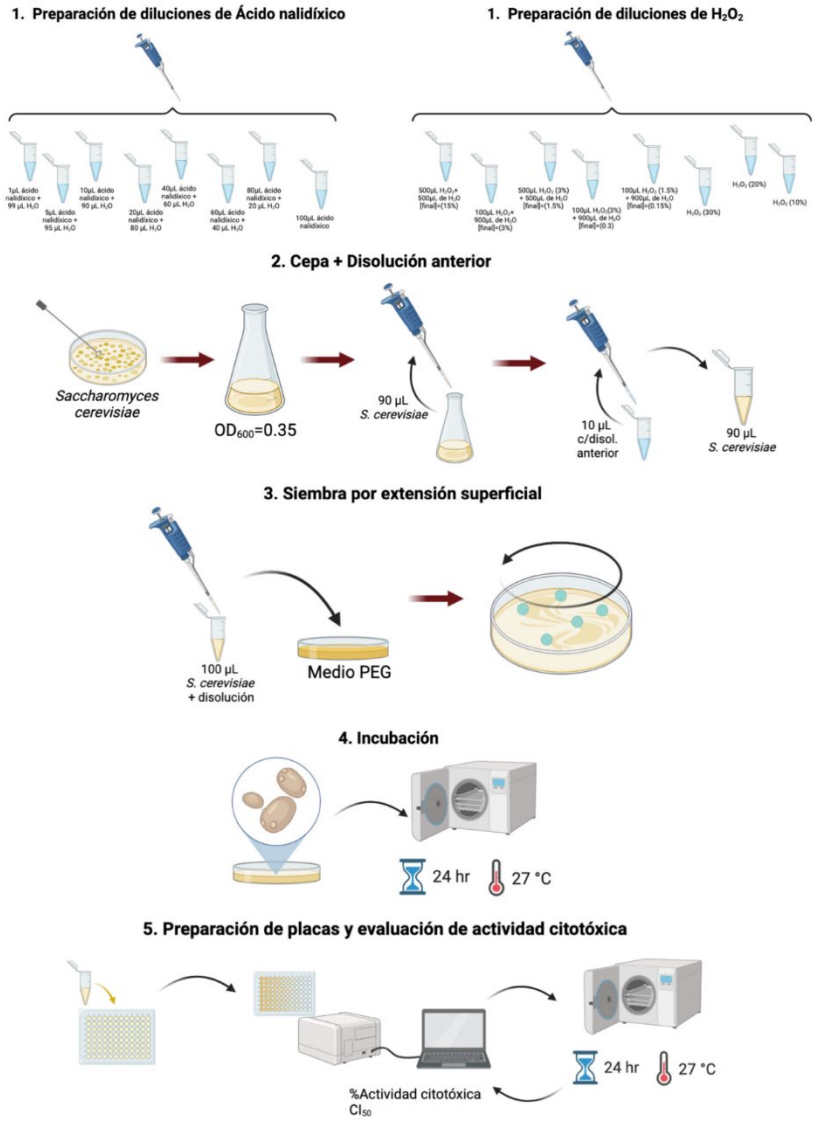
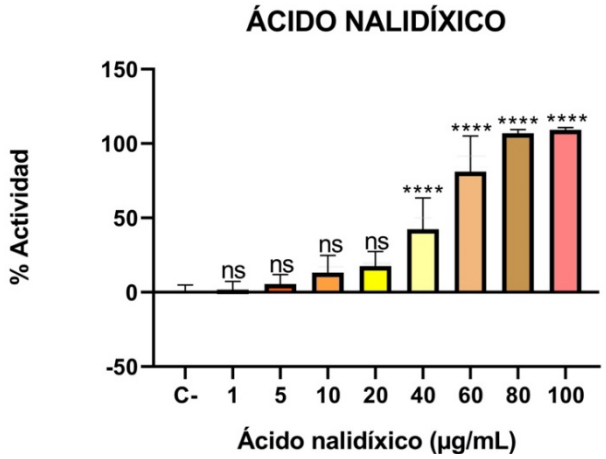


Fig. 1. Procedimiento dividido en pasos, detallado con ilustraciones: 1. Se prepararon disoluciones en tubos Eppendorf de 2.0 mL de ambas sustancias a diferentes concentraciones por lo que fue necesario realizar diluciones. 2. Se realizó el ajuste de OD_{600}=0.35 adicionando colonias de una cepa aislada de *S. cerevisiae* a una solución de medio de cultivo PEG y en un tubo Eppendorf se

adicionaron 90 mL de la disolución de la levadura y 10 mL del compuesto a probar, esto se realizó con cada una de las diluciones. 3. Se sembró por extensión superficial cada una de las disoluciones preparadas en el paso 2 en una caja petri con medio de cultivo PEG. 4. Las cajas obtenidas se incubaron por 24 horas a una temperatura de 27 °C. 5. Se prepararon placas multipozo con el gradiente de concentración de cada tratamiento, a las que se les midió absorbancia inicial (posterior al llenado de la placa) y final (después de incubar a 27 ºC por 24 h) en el lector de placas, los datos recabados se utilizaron para la obtención de la CI_{50} del ácido nalidíxico y del peróxido de hidrógeno.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La prueba estadística ANOVA de una vía, en donde las barras representan la media ± SD de n=6, *post hoc* Dunnett en donde se realiza una comparación múltiple de medias de las distintas concentraciones del tratamiento contra el testigo, demuestra que, en caso del ácido nalidíxico (Gráfica 1) se aprecia diferencia significativa (*P<0.0001*) entre el crecimiento de la levadura en el medio sin tratamientos y cuando se aplicó el tratamiento a partir de una concentración de 40 mg /mL. Mientras que en cuanto al peróxido de hidrógeno se observa en la Gráfica 2 que la concentración requerida para que se aprecie diferencia significativa (*P<0.0001*) y que se tenga un 100 % de actividad inhibitoria del crecimiento es de 0.3 % v/v.
Las dos sustancias presentan actividad citotóxica, inhibiendo el crecimiento del 50 % de las células eucariotas de *S. cerevisiae* a las concentraciones mostradas en la Tabla 1. Las Figuras 2-3 muestran los efectos de las distintas concentraciones evaluadas. Se puede observar que con el agente oxidante se obtiene una inhibición total de crecimiento, mientras que para el caso de la quinolona el efecto citotóxico es más gradual.



Gráfica 1. Actividad citotóxica del ácido nalidíxico en *S. cerevisiae* (Cada barra representa la media de una N=6 y su respectiva desviación estándar. Se realizó un ANOVA de una vía *post hoc* Dunnett, para encontrar diferencias significativas del efecto de las diferentes concentraciones evaluadas de ácido nalidíxico con respecto al control negativo (testigo). ****$P<0.0001$. C-: Testigo, cepa sin adición de tratamiento.

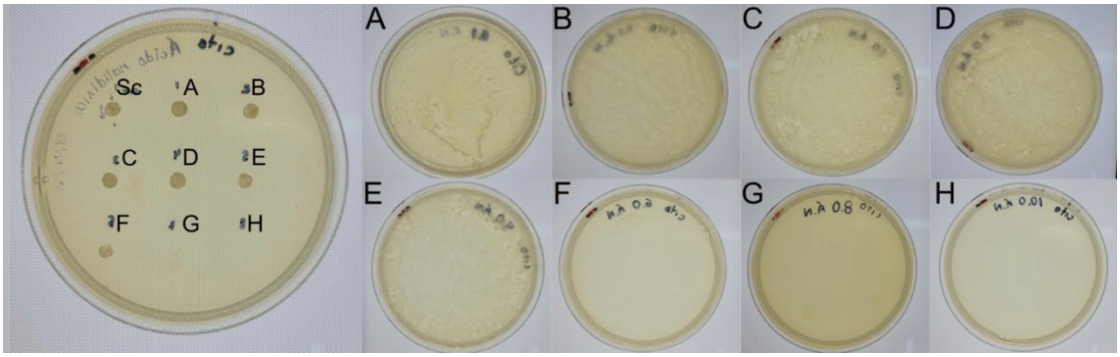
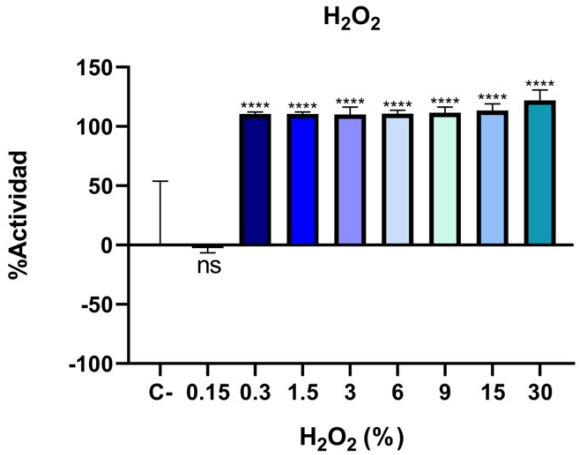


Fig. 2. Observación macrosópica de la actividad citotóxica de las diferentes concentraciones de ácido nalidíxico en *S. cerevisiae*. Lado izquierdo siembra por goteo, lado derecho siembra por extensión en placa. En donde: Sc: Cepa sin adición de tratamiento; A: 1 mg /mL; B: 5 mg /mL; C: 10 mg /mL; D: 20 mg /mL; E: 40 mg /mL; F: 60 mg /mL; G: 80 mg /mL; H: 100 mg /mL.



Gráfica 2. Actividad citotóxica del peróxido de hidrógeno en *S. cerevisiae* (Cada barra representa la media de una N=6 y su respectiva desviación estándar. Se realizó un ANOVA de una vía *post hoc* Dunnett, para encontrar diferencias significativas del efecto de las diferentes concentraciones evaluadas de peróxido de hidrógeno con respecto al control negativo (testigo). ****$P<0.0001$. C-: Testigo, cepa sin adición de tratamiento.

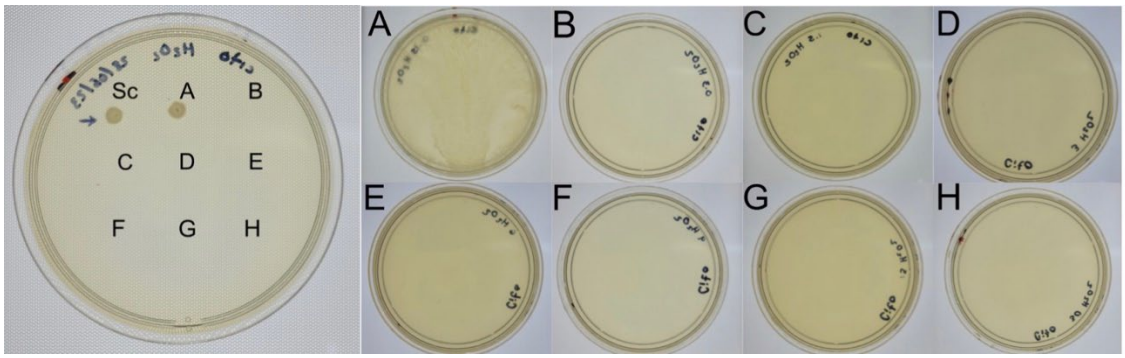


Fig. 3. Observación macrosópica de la actividad citotóxica de las diferentes concentraciones de peróxido de hidrógeno en *S. cerevisiae.* Lado izquierdo siembra por goteo, lado derecho siembra por extensión en placa. En donde Sc: Cepa sin adición de tratamiento; A: 0.15 %v/v; B: 0.3 %v/v; C: 1.5 %v/v; D: 3 %v/v; E: 6 %v/v; F: 9 %v/v; G: 15 %v/v; H: 30 %v/v.

Tabla 1. CI_{50} de ácido nalidíxico y peróxido de hidrógeno en *Saccharomyces cerevisiae* a las 24 horas de exposición.

Sustancia	CI_{50}
Ácido nalidíxico	42 μg /mL
Peróxido de hidrógeno	0.22 % v/v *

*Resultado aproximado. Es pertinente probar concentraciones entre 0.15 % v/v y 0.3 % v/v, intervalo en el cual se encuentra la CI_{50} real del peróxido de hidrógeno en *S. cerevisiae.*

CONCLUSIÓN

Ambas sustancias pueden utilizarse como agentes citotóxicos y testigo positivo en ensayos de citotoxicidad cuando el modelo de estudio es *S. cerevisiae.* Los resultados muestran que las concentraciones mínimas citotóxicas para alcanzar el 100% de actividad son de 80 μg /mL /mL y 0.3 %v/v, para el ácido nalidíxico y el peróxido de hidrógeno, respectivamente.
Estos resultados son importantes en el campo de investigación farmacológica y toxicológica, ya que proporcionan información relevante sobre la actividad citotóxica de estas sustancias en *S. cerevisiae.*

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. (2022, febrero). *Cáncer.* https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer.
2. Siegel, R. L., Miller, K. D., Wagle, N. S., & Jemal, A. (2023). Cancer statistics, 2023. *CA: a cancer journal for clinicians*, *73*(1), 17–48. https://doi.org/10.3322/caac.21763.
3. Simanshu, D. K., Nissley, D. V. & McCormick, F. (2017). RAS Proteins and Their Regulators in Human Disease. *Cell* 170, 17–33. https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.06.009.
4. Symons, M. C. R., Rusakiewicz, S., Rees, R.C. & Ahmad, S.I. (2001). Hydrogen peroxide: a potent cytotoxic agent effective in causing cellular damage and used in the possible treatment for certain tumours. *Medical Hypotheses* 57, 56–58. https://doi.org/10.1054/mehy.2000.1406.
5. Rodriguez, R. & Carranza, R. R. (1999). *Vademécum académico de medicamentos.* McGraw-Hill Spanish.
6. Sobieski, R. J., & Brewer, A. R. (1976). Toxicity of nalidixic acid on candida albicans, Saccharomyces cerevisiae, and Kluyveromyces lactis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 9(3), 485–492.
7. Riss, T., Niles, A., Moravec, R., Karassina, N., & Vidugiriene, J. (2019). Cytotoxicity Assays: *In Vitro* Methods to Measure Dead Cells. In S. Markossian (Eds.) et. al., *Assay Guidance Manual*. Eli Lilly & Company and the National Center for Advancing Translational Sciences.

CISQM-QPNT-PO08

Antibacterial activity of isolated bacteria from a sinkhole located in Sisal, Yucatan against *Pseudomonas aeruginosa*

Nahuel Matías Ko‡, Leticia Itzel Diaz Ramos‡, **Dacia Sharaí Guido Gómora[1‡]**, María José Ramírez Esquivel‡, Alejandra Prieto Davó, Julian L. Wissner, Wendy Escobedo-Hinojosa*
Laboratorio de Productos Naturales Marinos, Unidad de Química en Sisal, Yucatán. Facultad de Química de la UNAM. Puerto de Abrigo S/N, UNAM 97355 Sisal, Yucatán.
‡These authors contributed equally to this work
421490554@quimica.unam.mx; 317150580@quimica.unam.mx; 317719703@quimica.unam.mx; 317273931@quimica.unam.mx; wendyitzeleh@quimica.unam.mx*

ABSTRACT

The Yucatan Peninsula is one of the five physiographic zones of the Mexican Republic; it extends over an area of 39340 km^2, representing 2% of the surface of this country. This region has a large number of sinkholes (cenotes), it is estimated that there are between 7,000-8,000. Cenotes are a peculiar aquatic ecosystem, they are habitats with unique physical, chemical, and biological features. Microorganisms from unexplored cenotes may represent a source of novel antibacterial molecules that could assist in the fight against antibiotic resistance. In this study, isolated strains recovered from the sinkhole "Pol-ac" were inoculated in A1 marine media and incubated at 27 ºC. The obtained supernatants were lyophilized and tested for antibacterial activity. Two bacterial extracts with exceptional antimicrobial activity at a concentration of 2 mg/mL were identified against *P. aeruginosa.* These findings provide evidence of the antibacterial activity displayed by bacteria inhabiting cenotes.

INTRODUCTION

The Yucatán Peninsula, comprised of the Mexican states of Yucatán, Campeche, Quintana Roo, the Guatemalan Petén and northern Belize is characterized by the extensive presence of subterranean spaces with water that are open to the outside to some degree, named by the term cenote or sinkholes (Beddows et al, 2007). These spaces originated due to a geomorphological process known as karst; Through time, surface rock (limestone) is dissolved by rainfall and other environmental factors which creates a fissure and a groundwater network. After the collapse of the limestone, a cenote is generated, creating an isolated but still connected ecological environment (Adame et al, 2021).
Cenotes can be classified as young (lotic) and old (lentic); the lentic sinkholes, such as "Pol-ac", are of great microbiological interest. Due to the collapse of the roof or walls and sedimentation, they do not present a main connection with the aquifer, so that the exchange with groundwater is restricted, giving rise to the accumulation of organic matter that can be remineralized into nutrients by microorganisms, modifying the physicochemical characteristics of the water, such as pH, turbidity, and dissolved oxygen content (Beddows et al, 2007). These distinctive physical and chemical characteristics of cenotes are relevant to study particularly the microorganisms found in the sediments (Adame et al, 2021; Schmitter et al, 2002).
Based on the collected ecological, microbiological and hydrogeochemical data, it was suggested that microorganisms in the sediment of the dark zone may have interesting data on secondary metabolites that, among others, have pharmacological applications (Fajardo et al, 2022, Schmitter et al, 2002). Among those metabolites, antibacterial compounds are of great research interest.
In recent years, the need for novel antibiotics is encouraging investigations focused on the exploration of unperturbed marine ecosystems, such as cenotes (Marfil et al, 2016). Since these marine environments possess singular chemical and biological properties, these places represent a potential source of antibacterial metabolites which may help to circumvent the global crisis of antibiotic resistance (Stincone, 2020).

Although cenotes are an attractive site for microbiological research, these regions are still unexplored and scarcely studied. This study aims to provide evidence of antimicrobial metabolites produced by sinkhole bacteria and highlight the importance of performing further studies regarding the pharmaceutical and biotechnological potential of these stunning ecosystems.

MATERIAL AND METHODS

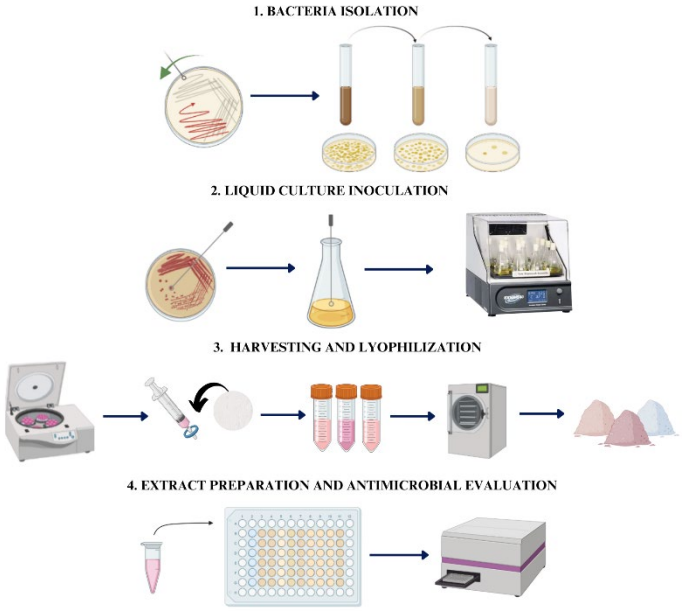


Fig. 1. Method figure. Each step of the bacterial isolation, extract preparation and evaluation are depicted.

Bacterial strain and growth conditions

P. aeruginosa (ATCC 27853) was used as the model in this antibacterial screening assay. When needed, the preserved stock culture at -70 °C was taken and reactivated on Brucella agar plates (Becton Dickinson) at 37 °C for 24 hours. A fresh isolated colony was inoculated in 20 mL of Müller-Hinton broth (DIFCO) and incubated at 37 °C with shaking (150 rpm) until an OD_{600} of 0.3 was reached. This culture was used for the screening assay.

Sample recollection and extract preparation

Scuba diving was performed and sediment samples were collected from Pol-ac, a sinkhole located in Sisal, Yucatán. Sediments were diluted following the serial dilution method and cultured in A1 marine agar and incubated at 27°C for two weeks. Single colonies were inoculated in A1 marine broth and incubated at 27 °C. After 14 days, the supernatants were lyophilized to obtain a dry powder.
Twenty milligrams of the lyophilized powders were resuspended in 100 µL of DMSO 70 %. Samples were vortexed for 1 minute and centrifuged (Eppendorf Centrifuge 5424R) at 14000 rpm for 30 seconds. After this procedure, the screening assay was done immediately after, employing the supernatant to avoid decomposition.

Antimicrobial screening assay

The effect of the samples on the bacterial growth was established as described in a previous study with slight modifications (Alam et al, 2020). 10 µL of the extracts were added in a Costar 96-well microtiter plate and subsequently 90 µL of the bacterial culture described above was added. All plates contained a positive control (Kanamycin at a final concentration of 0.1 mg/mL and bacterial culture),

a negative control or vehicle (DMSO 70 % and bacterial culture) and a sterility control (Sterile Müller Hinton broth). The microtiter plate was incubated at 37 °C for 18 hours with orbital shaking (700 rpm). After incubation, OD_{600} was measured with Bio-Rad xMark Microplate Spectrophotometer. Percentage of antimicrobial activity was calculated with following equation:

$$\%Antimicrobial\ activity = 100 - \left(\frac{Extract_{OD600} - Sterility\ control_{OD600}}{Vehicle_{OD600} - Sterility\ control_{OD600}} \times 100\right)$$

Statistical analysis

All statistical tests were made with Domatics GraphPad Prism 8.0.1. ANOVA *post* hoc Dunnett were done with an alpha value equal to 0.05 (5%) or a 95 % confidence interval.

RESULTS AND DISCUSSION

Since cenotes are isolated but yet interconnected marine environments, they harbor microorganisms with different metabolic features than the terrestrial ones (Escobar et al, 2021; Fajardo et al, 2022). In this study, 61 bacterial strains were isolated and from these bacteria, lyophilized powders of culture supernatants wereobtained and tested following the previously described methodology. Two out of 61 samples (E30 and E32) presented remarkable antimicrobial activity at a concentration of 2 mg/mL against *P. aeruginosa*. E30's activity was 127.1 ± 5.9 %; while E32 was 107.5 ± 1.4 %. Visually, no turbidity was observed in the wells treated with these extracts (Figure 2B). This observation was supported by a one-way ANOVA with Dunnet's test, which showed a significant difference between the treatment group and the negative control group (VEH) ($p < 0.0001$) (Fig. 2**(A)**).

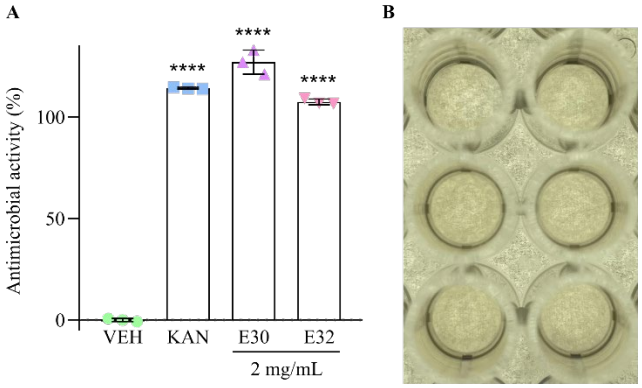


Fig. 2. Antimicrobial activity of two extracts against *Pseudomonas aeruginosa.* **(A)** Percentage of antimicrobial activity of extracts E30 and E32, and the positive control (KAN). One-way ANOVA (95 % confidence) was performed followed by a Dunnet's test. Each column represents the mean ± SD (n = 3). The statistical analysis shows evidence that both extracts possess activity against *P. aeruginosa* (****, $p < 0.0001$). **(B)** Macroscopic images of the microtiter's wells treated with E30 (left) and E32 (right). No apparent turbidity can be observed. Abbreviations are as follows: VEH, vehicle (DMSO 70 %); KAN, kanamycin (0.1 mg/mL); E30 and E32, extract 30 and extract 32.

The antibacterial potential of microorganisms inhabiting cenotes has been scarcely studied. In two previous studies, isolated *Streptomyces strains* and fungi from cenotes located in the Yucatan Peninsula displayed antifungal and antibacterial activity against a wide variety of pathogens (Evangelista, 2013; Fajardo et al, 2022). However, the pharmaceutical potential of these microorganisms remains understudied.

Furthermore, a statistical analysis was performed to compare the extract activity against kanamycin (0.1 mg/mL), the positive control (Table 1). The statistical test revealed that the effect of E32 was equivalent to kanamycin since no significant difference are observed (*p* value equal to 0.0662).

However, E30 has a significantly higher activity (*p* value equal to 0.0024) than the positive control. In future studies, MIC (Minimum Inhibitory Concentration) and MBC (Minimum Bactericidal Concentration) must be determined. Additionally, the isolation and identification of the active metabolites is ongoing.

Table 1. One-way ANOVA (95 % confidence) *post hoc* Dunnett comparison details. Positive control (KAN) was compared against both extracts; mean differences, significance and adjusted *p* values are shown.

Comparison Test	Mean difference (%) (Control mean – extract mean)	Significant?	Adjusted *p* value
KAN vs E30	-12.83	Yes	0.0024
KAN vs E32	6.758	No	0.0662

The antipseudomonal bacterial isolates are represented in Fig. 3. The Pol-ac Sample 354 (PAM 354) is the strain responsible for E30 (Fig. 3**(A)**). Even though the taxonomic assignation via 16S rRNA sequencing is still ongoing, it is hypothesized that this strain is an actinomycete due to its macroscopic characterization. On the other hand, E32 was produced from Pol-ac Sample 384 (PAM 384) (Fig. 3**(B)**). In this case, it is not possible to make a hypothesis regarding its taxonomic assignation since its only macroscopic distinctive feature is the pigment.

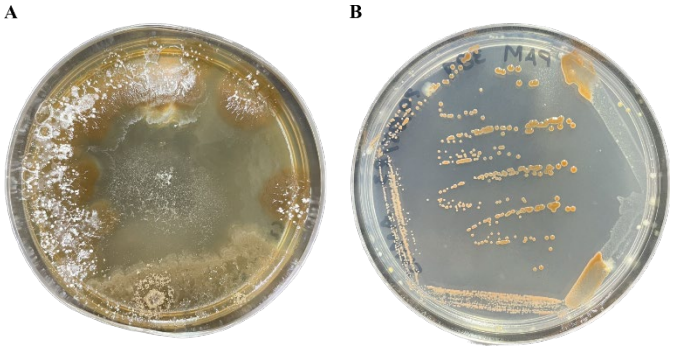


Fig. 3. Representative images of isolated bacteria from "Pol-ac", which possessed activity against *Pseudomonas aeruginosa.* **(A)** Extract 30 (E30) was obtained from this bacterial strain (PAM 354). **(B)** Extract 32 (E32) was obtained from this bacterial strain (PAM 384).

CONCLUSIONS

In this study, antimicrobial activity of isolated bacteria from the sinkhole "Pol-ac" was screened against *P. aeruginosa.* This work uncovers the antibacterial potential of microorganisms from unexplored cenotes. It was determined from the screening assay that 2 of the 61 bacterial extracts (E30 and E32) possessed significant antimicrobial activity against *P. aeruginosa* at a concentration of 2 mg/mL.
Furthermore, this work contributes to the understudied pharmaceutical potential of these unexplored areas. This study also highlights the importance of performing further studies in the discovery of novel antimicrobials since antibiotic resistance is still a major global problematic these days.
Further work and experimentation will continue to determine the Minimum Inhibitory Concentration (MIC) as well as the Minimum Bactericidal Concentration (MBC). Moreover, the isolation and identification of the active metabolites in these extracts, and the taxonomic assignation via 16S rRNA sequencing are still ongoing.

REFERENCES

1. Beddows, P. A., Blanchon, P., Escobar, E., & Torres-Talamante, O. (2007). Los cenotes de la península de Yucatán. Arqueología Mexicana, 16, 32-35.

2. Adame, M. F., Santini, N. S., Torres-Talamante, O., & Rogers, K. (2021). Mangrove sinkholes (Cenotes) of the Yucatan Peninsula, a global hotspot of carbon sequestration. Biology Letters, 17(5). https://doi.org/10.1098/rsbl.2021.0037.
3. Schmitter-Soto, J. J.; Comín, F. A.; Escobar-Briones, E.; Herrera-Silveira, J.; Alcocer, J.; Suárez-Morales, E.; Elías-Gutiérrez, M.; Díaz-Arce, V.; Marín, L. E.; Steinich, B. Hydrogeochemical and biological characteristics of cenotes in the Yucatan peninsula (SE Mexico) (2002). Hydrobiol., 467(1–3), 215– 228, https://doi.org/10.1023/A:1014923217206.
4. Fajardo-Hernández, C. A., Khan, F., Flores-Bocanegra, L., Prieto-Davó, A., Wan, B., Ma, R., Qader, M., Villanueva-Silva, R., Martínez-Cárdenas, A., López-Lobato, M., Hematian, S., Franzblau, S. G., Raja, H. A., García-Contreras, R., & Figueroa, M. (2022). Insights into the Chemical Diversity of Selected Fungi from the Tza Itzá Cenote of the Yucatan Peninsula. ACS Omega, 7(14), 12171–12185. https://doi.org/10.1021/acsomega.2c00544.
5. Marfil-Santana, M. D., O'Connor-Sánchez, A., Ramirez-Prado, J. H., De Los Santos-Briones, C., López-Aguiar, L. K., Rojas-Herrera, R., Lago-Lestón, A., & Prieto-Davó, A. (2016). A computationally simplistic poly-phasic approach to explore microbial communities from the Yucatan aquifer as a potential sources of novel natural products. Journal of Microbiology, 54(11), 774-781. https://doi.org/10.1007/s12275-016-6092-x.
6. Stincone, P., & Brandelli, A. (2020). Marine bacteria as source of antimicrobial compounds. Critical Reviews in Biotechnology, 40(3), 306-319. https://doi.org/10.1080/07388551.2019.1710457.
7. Alam, K., Farraj, D. A. A., Mah-E-Fatima, S., Yameen, M., Elshikh, M. S., Alkufeidy, R. M., Mustafa, A. E. M., Bhasme, P., Alshammari, M. K., Alkubaisi, N. A., Abbasi, A. M., & Naqvi, T. A. (2020). Anti-biofilm activity of plant derived extracts against infectious pathogen-Pseudomonas aeruginosa PAO1. Journal of Infection and Public Health, 13(11), 1734-1741. https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.007.
8. Escobar-Zepeda, A., Rosas-Escobar, P., Valdelamar, L., De La Torre, P., Partida-Martinez, L. P., Remegaldo, R., Sanchez-Flores, A., & Vergara, F. (2021). Distinctive prokaryotic microbiomes in sympatric plant roots from a Yucatan cenote. BMC Research Notes, 14(1). https://doi.org/10.1186/s13104-021-05746-x.
9. Evangelista-Martínez, Z. (2013). Isolation and characterization of soil streptomyces species as potential biological control agents against fungal plant pathogens. World Journal of Microbiology & Biotechnology, 30(5), 1639-1647. https://doi.org/10.1007/s11274-013-1568-x.

CISQM-QPNT-PO09

Estudio *in vitro* de la actividad anticoagulante de la orquídea *Prosthechea karwinskii*

Anel Karina Bernal Martínez, Luicita Lagunez Rivera*, Rodolfo Solano, Jesús Hernández Juárez*
Instituto Politécnico Nacional, Centro Interdisciplinario de Investigación para el Desarrollo Integral Regional Unidad Oaxaca Hornos 1003, Col. Noche Buena, Santa Cruz Xoxocotlán, C.P. 71230, Oaxaca, México.
anelkbm04@gmail.com; llagunez@ipn.mx*; jehernandezju@ipn.mx *

RESUMEN

La orquídea *Prosthechea karwinskii* es una especie endémica de México, apreciada por su uso ornamental, religioso y medicinal. Esta investigación tuvo el objetivo de evaluar *in vitro* la actividad anticoagulante de extractos hidroetanólicos de hojas obtenidos por el método de maceración. Para ello se realizaron ensayos de tiempos de coagulación: Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), Tiempo de protrombina (TP) y Tiempo de trombina (TT) a diferentes concentraciones del extracto (0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16 y 20 mg/mL). El extracto hidroetanólico de hojas de *P. karwinskii* presenta efecto anticoagulante, prolonga los tres tiempos de coagulación (TTPa, TP y TT) dependiendo de la concentración, por lo que esta especie representa potencial como anticoagulante.

REFERENCIAS

1. Al Nahain, A., Ignjatovic, V., Monagle, P., Tsanaktsidis, J., & Ferro, V. (2018). Heparin mimetics with anticoagulant activity [Review]. Medicinal Research Reviews, 38(5), 1582-1613. https://doi.org/10.1002/med.21489.
2. Barragan-Zarate, G. S., Lagunez-Rivera, L., Solano, R., Pineda-Pena, E. A., Landa-Juarez, A. Y., Chavez-Pina, A. E., . . . Hernandez-Benavides, D. M. (2020). Prosthechea karwinskii, an orchid used as traditional medicine, exerts anti-inflammatory activity and inhibits ROS. Journal of Ethnopharmacology, 253, Article 112632. https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112632.
3. Barragan-Zarate, G. S., Alexander-Aguilera, A., Lagunez-Rivera, L., Solano, R., & Soto-Rodriguez, I. (2021). Bioactive compounds from Prosthechea karwinskii decrease obesity, insulin resistance, pro-inflammatory status, and cardiovascular risk in Wistar rats with metabolic syndrome. Journal of Ethnopharmacology, 279, Article 114376. https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114376.
4. Chen, C. C., Wu, L. G., Ko, F. N., & Teng, C. M. (1994). ANTIPLATELET AGGREGATION PRINCIPLES OF DENDROBIUM-LODDIGESII [Note]. Journal of Natural Products, 57(9), 1271-1274. https://doi.org/10.1021/np50111a014.
5. Cruz-García, G., Solano-Gómez, R., & Lagunez-Rivera, L. (2014). Documentation of the medicinal knowledge of Prosthechea karwinskii in a Mixtec community in Mexico. Revista Brasileira De Farmacognosia-Brazilian Journal of Pharmacognosy, 24(2), 153-158. https://doi.org/10.1016/j.bjp.2014.03.002.
6. Hernandez-Cú, V. A., Fajardo-Ruiz, L. S., Herrero-Torre, F. E., Álvarez-Baeza, A., & Méndez-Domínguez, N. (2022). Perfil epidemiologico de trombosis venosa en la República Mexicana del 2016 al 2018. Cirugía y Cirujanos, 90(1). https://doi.org/10.24875/ciru.20001127.
7. Kaur, H., Sena, S., Jha, P., Lekhak, M. M., Singh, S. K., Goutam, U., . . . Kumar, V. (2022). Arundina graminifolia (D.Don) Hochr. (Orchidaceae): A review of its medicinal importance, phytochemistry and pharmacology activities [Review]. South African Journal of Botany, 150, 956-964. https://doi.org/10.1016/j.sajb.2022.08.048.
8. Kuo, Y. J., Pei, J. K., & Chao, W. W. (2022). Pharmacological and Chemical Potential of Spiranthes sinensis (Orchidaceae): A Narrative Review. Plants-Basel, 11(13), Article 1692. https://doi.org/10.3390/plants11131692.

9. Lamponi S. (2021). Bioactive Natural Compounds with Antiplatelet and Anticoagulant Activity and Their Potential Role in the Treatment of Thrombotic Disorders. Life (Basel, Switzerland), 11(10), 1095. https://doi.org/10.3390/life11101095.
10. Lee, C. L., Yen, M. H., Chang, F. R., Wu, C. C., & Wu, Y. C. (2014). Antiplatelet Aggregation Effects of Phenanthrenes from Calanthe arisanensis [Article]. Natural Product Communications, 9(1), 83-84.
11. Lopez-Perez, A., Hernandez-Juarez, J., Solano, R., Majluf-Cruz, A., Hernandez-Cruz, P. A., & Lagunez-Rivera, L. (2022). Laelia furfuracea Lindl.: and Endemic Mexican Orchid with Anticoagulant Activity. Journal of the Mexican Chemical Society, 66(1), 1-16. https://doi.org/10.29356/jmcs.v66i1.1588.
12. Marcinczyk, N., Gromotowicz-Poplawska, A., Tomczyk, M., & Chabielska, E. (2022). Tannins as Hemostasis Modulators. Frontiers in Pharmacology, 12, Article 806891. https://doi.org/10.3389/fphar.2021.806891.
13. Rolnik, A., & Olas, B. (2022). A Review of the Effect of Preparations from Vegetables of the Asteraceae Family and Cucurbitaceae Family on the Cardiovascular System and Its Diseases. Nutrients, 14(17), Article 3601. https://doi.org/10.3390/nu14173601.
14. Rolnik, A., Stochmal, A., & Olas, B. (2022). The in vitro anti-platelet activities of plant extracts from the Asteraceae family. Biomedicine & Pharmacotherapy, 149. doi:10.1016/j.biopha.2022.112809.
15. Rojas-Olivos, A., Solano-Gomez, R., Alexander-Aguilera, A., Jimenez-Estrada, M., Zilli-Hernandez, S., & Lagunez-Rivera, L. (2017). Effect of Prosthechea karwinskii (Orchidaceae) on obesity and dyslipidemia in Wistar rats. Alexandria Journal of Medicine, 53(4), 311-315. doi:10.1016/j.ajme.2016.11.004
16. Organización Mundial de la Salud (2017, mayo). Notas descriptivas de enfermedades cardiovasculares. https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds).

CISQM-QPNT-PO10

Evaluación preclínica del efecto anticoagulante del extracto acuoso del ajo Snow mountain (*Allium Ampeloprasum L*)

Isabel Clark Montoya[1], Yolanda Terán Figueroa[1*], Bertha Irene Juárez Flores[1], Obed Lemus Rojero[2], Rosa del Carmen Milán Segovia[1*]
[1]Universidad Autónoma de San Luis Potosí.
[2]Universidad Autónoma de Zacatecas.
yolandat@uaslp.mx

RESUMEN

Introducción: La trombosis es la principal causa de muerte en el mundo. El tratamiento implica el uso de anticoagulantes orales, los cuales han evidenciado tasas de hemorragias y sangrado gástrico. Por lo cual se ha propuesto la búsqueda de nuevos compuestos anticoagulantes más seguros a la población. Una propuesta de búsqueda es en la medicina tradicional, por ejemplo en el ajo S. mountain (*Allium Ampeloprasum L*), el cual puede contener mayores compuestos con efecto anticoagulante respecto a *Allium Sativum L.* Por lo tanto, se considera importante realizar estudios sobre las propiedades anticoagulantes del ajo S. mountain.
Objetivo: Evaluar el efecto anticoagulante *in vivo* del extracto acuoso liofilizado (EA-1L) del ajo S. mountain.
Metodología: El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación de la Facultad de Enfermería y Nutrición de la UASLP con número de registro: CEIFE- 2021-345. Se evaluó el efecto anticoagulante *in vivo* en ratas macho Wistar, con y las dosis de 0 (control), 250, 500, 1000, 2000 mg/kg/d del EA-1L y 100 mg/kg/d de ácido acetil salicílico (AAS) (N=24, n=4 por tratamiento) diariamente por 90 días siguiendo las indicaciones de la NOM-062-ZOO-1999. De igual manera se realizó la toxicidad crónica *in vivo* con la tinción histológica con HyE de los tejidos de esófago, estómago, duodeno, hígado. El análisis estadístico se determinó con un ANOVA y pruebas *post-hoc* de Games-Howell con el software SPSS 26.
Resultados: Se observó un aumento significativo ($p<0.05$) respecto al control (211.5 ± 45.93 s) en la semana 2, 4 y 8 con las dosis de 500 mg/kg/d (470 ± 122.02 s), 250 mg/kg/d (539.5 ± 75.90 s) y 100 mg/kg/d de AAS (411.5 ± 62.95 s) respectivamente. La DE50 a las dos semanas fue de 17.94 mg. En la toxicidad crónica *in vivo* no hubo hallazgos histopatológicos con las dosis de 250 y 500 mg/kg en los tejidos comparado con el control positivo y negativo.
Conclusiones: El EA-1L tiene efecto anticoagulante determinado por el alargamiento del tiempo de sangrado *in vivo* y no hubo toxicidad crónica en dosis menores en los tejidos evaluados.

REFERENCIAS

1. Bermúdez D, Boffill M, Betancourt E, Escobar R, Igualada I, Alonso B. (2015). Preclinical Evaluation of Hepatoprotective Activity of Ocimum basilicum L. and Allium sativum L. Medi sur, Vol 12, (1).
2. Fukao H, Yoshida K, Tazawa Y, & Hada, T. (2007). Antithrombotic Effects of Odorless Garlic Powder Both in Vitro and in Vivo. Journal Bioscience Biotechnoly and Biochemistry, 71 (1), 84–9.
3. Heesterman M et al., (2022). Anticoagulants: A Short History, Their Mechanism of Action, Pharmacology and Indications. Cells, 11, 3214.
4. Kaur et al., (2022). A comparative study of in-vitro and in-silico anti-candidal activity and GC–MS profiles of snow mountain garlic vs. normal garlic. J Appl.
5. Kaur, B.; Kumar, N.; Patel, M.K.; Chopra, K.; Saxena. S. (2023). Validation of traditional claims of anti-arthritic efficacy of trans-Himalayan snow mountain garlic (Allium ampeloprasum L.) extract using adjuvant-induced arthritis rat model: A comparative evaluation with normal garlic (Allium sativum L.) and dexamethasone. Journal of Ethnopharmacology. 303:115939. https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115939.

6. Koupenova M, Kehrel B, Corkrey H, Freedman J. (2017). Thrombosis and platelets: an update. European Heart Journal, 38(11), 785–791.
7. Leite, Paula Mendonça, Freitas, Aline, Amorim, Juliana, Figueiredo, Rita Carolina Duarte, Bertolucci, Suzan, Faraco, André, Martins, Maria, Carvalho, Maria G. and Castilho, Rachel. (2021). "In vitro anticoagulant activity of selected medicinal plants: potential interactions with warfarin and development of new anticoagulants" Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology, vol., no. pp. 000010151520210079. https://doi.org/10.1515/jbcpp-2021-0079.
8. Mehra R, Jasrotia R y Mahajan A. (2019). Transcriptome analysis of Snow Mountain Garlic for unraveling the organosulfur metabolic pathway. Genomics, 112(1), 99-107.
9. Musubika B, Domínguez M, Betancourt V and Nkwangul D. (2015). Antihaemostatic effect of combination of Allium sativum L, ethanol extract and warfarin in Wistar rats. Revista Cubana de Plantas Medicinales, 20(1), 301-312.
10. Quintal J, Segura M. (2023). Bioactive compounds and functional foods as coadjuvant therapy for thrombosis. Food & Function, 2.
11. Rodríguez,R, Sámano M, Siliceo I, Valle G. (2019). Anticoagulación In vitro: Efecto del ajo Snow Mountain. [Proyecto profesionalizante]. Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Facultad de Ciencias Químicas].
12. Samuelsson G. (199). Drugs of natural origin: A textbook of pharmacognosy, 4th ed.; Stockholm, Swedish Pharmaceutical Press.
13. Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación. (2001). Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio. Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación Estados Unidos Mexicanos. http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=764738&fecha=18/06/2001.
14. Uchechi H, Atangwho I, Kufre E, Ifeyinwa O. (2016). Haemostatic property of Chromolaena odorata leaf extracts: in vitro and in vivo evaluation in wistar rats. Journal of Biological Research, volume 89:6211.
15. Vértiz, (2022). Local antinociceptive effect of "Snow mountain garlic" in an experimental formalin model. Farmacia Journal (enviado).

CISQM-QPNT-PO12

Modelado Molecular de los componentes de una Nanoemulsión preparada para Coatlina B, flavonoide con potencial Antiinflamatorio

Alicia Evelyne Ramírez-Hernández, María Luisa Garduño-Ramírez*
Centro de Investigaciones Químicas, IICBA de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Av. Universidad 1001, Col. Chamilpa 62209.
alicia.ramirezher@uaem.edu.mx; lgarduno@uaem.mx*

RESUMEN

El modelado molecular brinda un entendimiento más profundo de la estructura de las moléculas; con lo cual, es posible predecir la energía y la naturaleza de las interacciones intramoleculares/intermoleculares en la preparación de formulaciones, y de esta manera predecir las propiedades físicas del sistema. (Abualia, *et al*, 2016). La apreciación de las interacciones no covalentes es de suma importancia para conocer la organización estructural de las matrices en sistemas nanoestructurados como el caso de las nanoemulsiones. Con el modelado molecular que se realizó con el programa *Spartan '08* fue posible concluir que los tipos de interacciones entre Coatlina B y los componentes de la nanoemulsión en el auto ensamblado corresponden a las de tipo puente de hidrógeno, fuerzas hidrofóbicas y fuerzas electrostáticas.

INTRODUCCIÓN

Una dificultad importante que se presenta con frecuencia en el desarrollo de formulaciones nanoestructuradas es definir la energía y tipo de interacciones no covalentes que se pueden presentar en las interacciones intermoleculares e intramoleculares entre los componentes y el principio activo para lograr una liberación controlada de este último. Se sabe que las interacciones intermoleculares básicas son: (i) dipolo/dipolo inducido (1-10 $kJmol^{-1}$), (ii) dipolo/dipolo (3-4 $kJmol^{-1}$), (iii) Enlace de hidrógeno (10-40 $kJmol^{-1}$), (iv) hidrofóbicas /0.1-0.2 $kJmol^{-1}$ o (v) electrostáticas (2-5 $kJmol^{-1}$). (Jasien, 2008; Wermuth, C.G. *et al*, 2015).

Para un estudio más detallado al respecto, el obtener la geometría molecular más estable de una molécula es indispensable y se puede emplear como herramienta en el modelado molecular consiguiendo la optimización de la geometría molecular, conocido también como optimización de la energía o minimización de la energía, que permite un arreglo atómico de la molécula, en el cual las coordenadas de todos los átomos se optimizan para dar la configuración electrónica de menor energía de acuerdo con el cálculo teórico empleado. En términos de mecánica cuántica, la optimización geométrica molecular significa encontrar una solución a la ecuación de onda de Schrödinger, con un proceso iterativo de relajación nuclear y electrónica, hasta que se obtiene un punto de convergencia. Esto significa que la energía de todo el sistema deja de cambiar significativamente, y las fuerzas de los átomos se vuelven tan pequeñas que la geometría molecular deja de cambiar. (Thompson, 2017).

Para analizar las interacciones intramoleculares e intermoleculares de los componentes de una matriz nanoestructurada como en el caso de la nanoemulsión para Coatlina B en estudio (Figura 1) (Ramírez-Hernandez, A.E. y Garduño-Ramírez, M.L. 2023), fue indispensable conocer más acerca de la naturaleza de sus componentes y de su formación por auto ensamblado. Las nanoemulsiones son dispersiones bifásicas de dos líquidos inmiscibles: ya sea agua en aceite (W/O) o aceite en agua (O/W), las cuales son estabilizadas utilizando un surfactante adecuado. Usualmente se componen de un humectante, emoliente, surfactante y cosurfactante. (Pirhadi, S. *et al*, 2020; Singh, *et al*, 2017). Las nanoemulsiones cuentan con características útiles, dentro de las cuales se encuentran una larga duración en la estabilidad de la gotícula, transparencia óptica a longitud de onda visible y un mayor control en la liberación de fármacos. Por éstas caracteristicas, las nanoemulsiones tienen

aplicaciones en la industria alimenticia, productos para el cuidado personal e industria farmacéutica. (Fryd, *et al*, 2010).

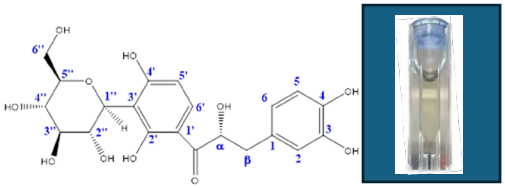


Fig. 1. Estructura química de Coatlina B y la nanoemulsión en estudio.

Como herramienta de análisis en el desarrollo del presente trabajo, se empleó el programa computacional *Spartan '08,* que mediante el modelado molecular permite elucidar las estructuras, las energías de las moléculas por explorar y los cálculos del perfil de energía obtenidos permiten la exploración de la flexibilidad conformacional explícita, así como el análisis conformacional completo (calculadas a través del método de campo de fuerza molecular de Merck (MMFF)) para moléculas flexibles y con ellos tener una visión 3D del auto ensamblado y acoplamiento con la molécula en estudio (Coatlina B).
En este trabajo, se propuso realizar el análisis molecular de una nanoemulsión elaborada a base de aceite de castor, labrasol, transcutol y propilenglicol que integran la matriz de una nanoemulsión para Coatlina B, una chalcona aislada de *Eysenhardtia polystachya* y con propiedades farmacologicas. (Alvarez L y Delgado, G., 1999), presente en el extracto metanólico de la hojas de *Eysenhardtia platycarpa* (Espinal Nájera, C.S., 2021) Se realizaron simulaciones computacionales para identificar las interacciones moleculares entre los componentes y Coatlina B con el fin de dilucidar las estructuras tridimensionales que se generan entre las moléculas y con ello saber de qué tipo son las interacciones que se producen. Los resultados de este estudio se pueden utilizar como apoyo para guiar el desarrollo futuro de formulaciones nanoestructuradas para Coatlina B y derivados similares y con ello anticipar pruebas experimentales y ayudar a obtener formulaciones estables.
Cabe mencionar que el interes por la molécula de Coatlina B responde a su posible potencial antiinflamatorio, considerando su analogía estructural con (+)-anwulignan molécula reportada como posible ligando inhibidor de ciclooxigenasa 2 (COX-2) después de su estudio *docking* en la búsqueda de compuestos con actividad antiinflamatoria. (Xiang-Yun Zhang, *et al*, 2021). De esta manera se ha desarrollado una nanoemulsión para coatlina B con la finalidad de su aplicación como posible agente terapéutico. (Ramírez-Hernandez, A.E. y Garduño-Ramírez, M.L. 2023).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó el modelado molecular de los componentes de la nanoemulsión utilizando el programa *Spartan Student V8* para Windows, Wavefunction, Inc., para identificar el tipo de interacciones intermoleculares entre Coatlina B y los componentes de la nanoemulsión.

RESULTADOS

Se analizó el tipo de interacciones no covalentes, con el software *Spartan '08*, de cada uno de los componentes de la nanoemulsión y Coatlina B. El análisis se llevó acabo en el orden en que se incorporan a la formulación (Coatlina B, aceite de castor, labrasol, transcutol y propilenglicol). (Ramírez-Hernandez, A.E. y Garduño-Ramírez, M.L. 2023)

En cada paso de la incorporación de cada uno de los componentes se realizó el análisis de las interacciones moleculares realizando una minimización de energía en el acoplamiento molecular; así el Aceite de Castor y Coatlina B se acoplan con una energía promedio de 851.72 kJ/mol, y la interacción intermolecular no covalente encontrada fue de tipo puente de hidrógeno entre el Aceite de Castor y Coatlina B, con una distancia de enlace de 1.615 Å. Incorporando a la formulación

Labrasol, la energía de acoplamiento promedio fue de 2885.4619 kJ/mol, encontrando a las fuerzas hidrofóbicas entre las cadenas alquílicas del Aceite de Castor y el Labrasol; una interacción adicional en el auto ensamblado molecular. A la formulación se le incorporó el Transcutol que al incorporarse la energía promedio de acoplamiento fue de 2971.8032 kJ/mol; observando que el Transcutol interacciona con el Aceite de Castor y Coatlina B formando puentes de hidrógeno; a 1.857 y 1.776 Å, respectivamente; entre el Transcutol y el Aceite de Castor, mientras que Transcutol forma el puente de hidrógeno con Coatlina B.

Finalmente, el acoplamiento entre Coatlina B, Aceite de Castor, Labrasol, Transcutol y Propilenglicol, presentó una energía promedio de 3020.9831 kJ/mol. El Propilenglicol interacciona con el Aceite de Castor formando puente de hidrógeno a 1.867Å.

En la Fig. 2, se observa la matriz micelar de la nanoemulsión conformada por el acoplamiento de los componentes de la nanoemulsión y Coatlina B, así como las interacciones no covalentes más evidentes con el análisis realizado. En la tabla 1 se resumen las interacciones intermoleculares y se identifican los átomos que interactúan con las otras moléculas de la nanoemulsión (surfactante, cosurfactante, humectante, emoliente y principio activo) para formar enlaces de tipo no covalentes, así como su distancia de enlace en ángstroms (Å).

Tabla 1. Distancia de enlaces entre los componentes y Coatlina B.

Tabla de interacciones intermoleculares		
Puente de Hidrógeno		**Distancia de enlace Å**
O50	H81	1.867
O47	H46	1.857
O49	H23	1.776
O14	H5	1.615
O6	H21	1.82
O11	H19	1.897
O7	H3	1.725
O4	H8	2.083
O1	H13	2.049

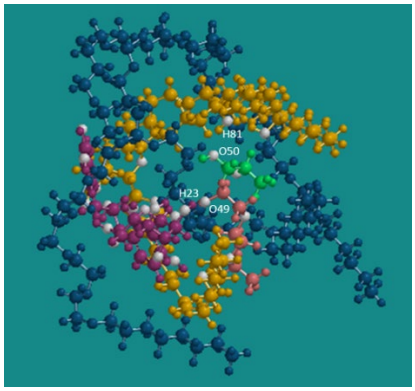


Fig. 2. Matriz de la Nanoemulsión (componentes y Coatlina B).

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La energía libre de Gibbs del proceso es positiva y por lo tanto es una reacción no favorecida, las moléculas no polares se agrupan entre sí por fuerzas hidrofóbicas y las moléculas polares se agrupan alrededor de estas favoreciendo el incremento en el orden molecular y de esta manera disminuye la entropía del sistema. Analizando las energías positivas que se reportan para las interacciones no covalentes entre Coatlina B y los componentes, se infiere que el tipo de reacción no es espontánea y es una reacción del tipo endergónica (al necesitar el suministro de energía para

la obtención del producto deseado), como se reporta en la literatura las emulsiones son termodinámicamente inestables, estas son estabilizadas con el uso de surfactantes y cosurfactantes así como el suministro de diversas fuentes de energía (mecánica, ultrasonido y microondas).
Por otra parte, se requiere una mayor cantidad de energía para hacer interaccionar la molécula de Labrasol con Coatlina B y Aceite de Castor, que la energía que se requiere en el acoplamiento de Transcutol y Propilenglicol al ser añadidos, de lo cual se infiere que el incremento de energía de acoplamiento es directamente proporcional al aumento en la masa molar de los componentes.
De igual manera se infiere que la menor energía de acoplamiento para las moléculas de Transcutol y Propilenglicol se debe a su carácter anfifílico, las cuales actúan como estabilizantes y solubilizantes al conjuntar las partes polares y apolares de la matriz micelar.
Se pueden apreciar distintos tipos de interacciones moleculares; dentro de las cuales destacan la formación de puentes de hidrógeno (1.5-2.5 Å) entre las moléculas de Aceite de Castor, Propilenglicol, Transcutol y Coatlina B, de igual manera se observan interacciones de fuerzas hidrofóbicas entre la molécula de Aceite de Castor y Labrasol, fuerzas electrostáticas entre la glucosa de Coatlina B y Labrasol e interacciones intramoleculares de puentes de hidrógeno en Coatlina B.

CONCLUSIÓN

Con el modelado molecular que se realizó con el programa *Spartan '08* fue posible concluir que el principal tipo de interacciones entre Coatlina B y los componentes de la nanoemulsión son de tipo puente de hidrógeno, fuerzas hidrofóbicas y fuerzas electrostáticas. El principio activo (Coatlina B) queda principalmente inmerso en los componentes de la nanoemulsión, (surfactante, cosurfactante, humectante y emoliente); sin embargo, los hidroxilos del anillo aromático B quedan libres para interaccionar con los aminoácidos presentes en el receptor de COX-2, lo cual le confiere potencial como agente antiinflamatorio. Por otro lado, se realizó el ejercicio de minimización energía al agregar cada uno de los componentes de la nanoemulsión, con lo cual se pudo observar el equilibrio geométrico en la disposición espacial de los componentes, así como el auto ensamblado preferido de cada uno de ellos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abualia, M., Schroeder, L., Garcia, M., Daubenmire, P. L., Wink, D. J., & Clark, G. A. (2016). Connecting Protein Structure to Intermolecular Interactions: A Computer Modeling Laboratory. Journal of Chemical Education, 93(8), 1353–1363. https://doi.org/10.1021/acs.jchemed.5b00910.
2. Alvarez, L. and Delgado, G. (1999). C- and O-Glycosyl-α-hydroxydihydrochalcones from Eysenhardtia polystachya. Phytochemistry, 50 (1999) 681-687. https://doi.org/10.1016/S0031-9422(98)00576-7.
3. Dhotel, A., Chen, Z., Delbreilh, L., Youssef, B., Saiter, J.-M., & Tan, L. (2013). Molecular Motions in Functional Self-Assembled Nanostructures. International Journal of Molecular Sciences, 14(2), 2303–2333. https://doi.org/10.3390/ijms14022303.
4. Espinal, C. S. (2020). Determinación de la actividad antioxidante de la fracción metanólica fracc. 2a natural y acetilada de las hojas de Eysenhardtia platycarpa. Universidad Autónoma del Estado de Morelos http://riaa.uaem.mx/handle/20.500.12055/3189.
5. Fryd, M. M., and Mason, T. G. (2010). Time-Dependent Nanoemulsion Droplet Size Reduction by Evaporative Ripening. The Journal of Physical Chemistry Letters, 1(23), 3349–3353. doi:10.1021/jz101365h.
6. Jasien, P. G. (2008). Helping Students Assess the Relative Importance of Different Intermolecular Interactions. Journal of Chemical Education, 85(9), 1222. doi:10.1021/ed085p1222.

7. Pirhadi, S. and Amani, A. (2020) Molecular dynamics simulation of self-assembly in a nanoemulsion system, Chemical Papers, 74, 2443–2448. https://doi.org/10.1007/s11696-020-01050-3.
8. Ramírez-Hernández, A.E. y Garduño-Ramírez, M.L. (2023). Aplicación de la estrategia Quality by Desing (QbD) en nanoemulsiones para Coatlina B. Rev. Mex. Inv. Prod. Nat. 2023, 1 (Supl. Especial), p. 193.
9. Thompson, D. Molecular Modeling. (2017). Encyclopedia of Physical Organic Chemistry, First Edition. ISBN 978-1-118-46.
10. Xiang-Yun Zhang, Zi-Jiao Wei, Wei-Li Qiao, Xiao-Min Sun, Zhi-Ling Jin, Wen Gong, Bei-Xi Jia. (2021). Discovery of cyclooxygenase-2 inhibitors from Kadsura coccinea by affinity ultrafiltration mass spectrometry and the anti-inflammatory activity. Fitoterapia 151 (2021) 104872. https://doi.org/10.1016/j.fitote.2021.104872.
11. Wermuth, C.G.; Aldous, D.; Raboisson, P. and Rognan, D. (2015) The Practice of Medicinal Chemistry. Elsevier Ltd. 4th Ed. Oxford, UK.

CISQM-QPNT-PO13

Establecimiento del modelo para la identificación del gen TDO (Toluene Dioxygenase) en *Pseudomonas putida* en muestras ambientales provenientes de la Península de Yucatán

Nancy Dayan Torres Rodriguez, Julian L. Wissner, Wendy Itzel Escobedo Hinojosa*
Laboratorio de Productos Naturales Marinos. Unidad de Química en Sisal, Yucatán. Facultad de Química, UNAM. Unidad de Química en Sisal, Yucatán. Puerto de Abrigo S/N, UNAM, 97355 Sisal, Yucatán.
nancydayanto@gmail.com; wendyitzeleh@quimica.unam.mx*

RESUMEN

En el presente estudio, se ha desarrollado un modelo para el aislamiento de la bacteria *Pseudomonas putida* a partir de muestras ambientales recolectadas en la Península de Yucatán. El objetivo principal fue identificar Toluene Dioxygenase (TDO). TDO desempeña un papel fundamental en la biocatálisis debido a su capacidad para llevar a cabo reacciones de oxidación selectivas en compuestos aromáticos complejos, que son difíciles de degradar o transformar mediante procesos químicos convencionales (Vila, 2019). Además, el uso de TDO en la biocatálisis reduce el consumo excesivo de energía y recursos, lo que favorece la sostenibilidad en los procesos industriales y de remediación ambiental.

INTRODUCCIÓN

La biocatálisis es una estrategia prometedora que ha capturado la atención de la comunidad científica y la industria en busca de métodos de síntesis, puesto que se encuentra en constante evolución, su importancia radica en el uso de enzimas y microorganismos como catalizadores para llevar a cabo reacciones químicas de manera más eficiente y sostenible (Vila, 2019).
Con el objetivo de superar las limitaciones de los métodos de síntesis tradicionales, la biocatálisis representa una valiosa alternativa que busca promover la reducción de residuos, la obtención de productos con alta selectividad y el ahorro de recursos. Esta vía biotecnológica se posiciona como una herramienta clave en el diseño de procesos químicos más amigables con el medio ambiente y más económicos en la industria moderna (Vila, 2019).

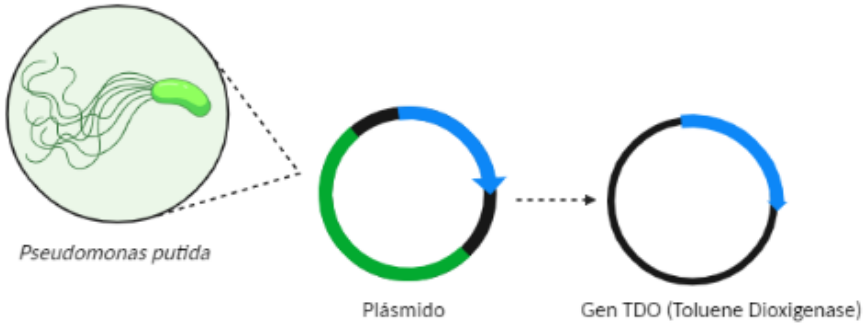


Fig. 1. Obtención del gen Toluene dioxygenase (TDO) a partir del aislamiento de *Pseudomonas putida.*

Entre las enzimas de interés en la biocatálisis, se destaca la Toluen dioxigenasa (TDO), una enzima clave en la degradación del tolueno y otros compuestos aromáticos presentes en la industria y el medio ambiente. TDO es una enzima de notable versatilidad, presente en ciertas bacterias como *Pseudomonas putida*, en la cual nos centraremos en este estudio (Wissner, 2021). Su habilidad para incorporar átomos de oxígeno al tolueno, convirtiéndolo en metabolitos más fáciles de modificar

químicamente y menos tóxicos o bien de mayor valor agregado, la convierte en una herramienta con un inmenso potencial. Esta enzima promete abrir nuevas posibilidades en la síntesis de productos químicos y fármacos, gracias a su capacidad para catalizar reacciones selectivas en compuestos aromáticos complejos (Wissner, 2021).

La investigación en TDO se justifica en la búsqueda de soluciones más eficientes y económicas para la producción de productos químicos y fármacos. La biocatálisis con TDO puede ofrecer beneficios significativos, como la reducción de residuos y la obtención de productos enantioméricamente puros, al mismo tiempo que utiliza condiciones de reacción que minimiza el uso de energía (Vila, 2019). Para aprovechar todo su potencial, es necesario profundizar en el conocimiento de esta enzima, optimizar su actividad, estabilidad y selectividad, y explorar nuevas aplicaciones en diversas industrias.

Esta investigación tiene como objetivo el establecer un modelo para la identificación y aislamiento de cepas de *Pseudomonas putida* de ecosistemas acuáticos de la península de Yucatán. Con el objetivo de posteriormente identificar la presencia de TDO, mediante pruebas de detección bioquímica y molecular. Se busca explorar su capacidad para transformar compuestos aromáticos complejos, desarrollar nuevas rutas de síntesis y establecer condiciones óptimas de reacción. Con este enfoque, se contribuirá a la búsqueda de alternativas más eficientes en la industria química y farmacéutica, impulsando el desarrollo de soluciones innovadoras y eco-amigables para los desafíos actuales (Gotor, Hernáiz, 2017).

MATERIALES Y MÉTODOS

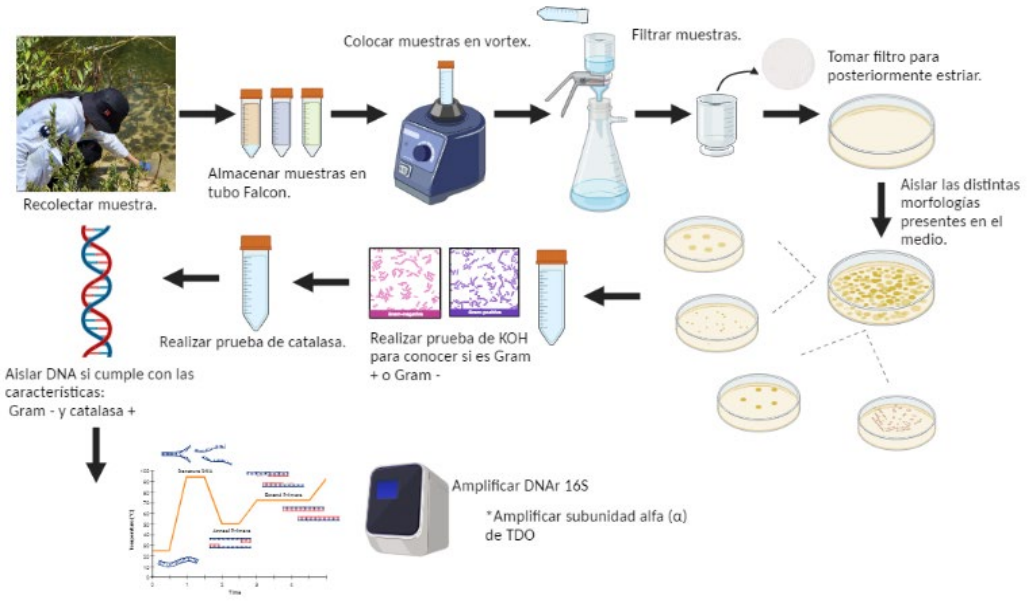


Fig. 2. Metodología del modelo establecido para el aislamiento de *Pseudomonas putida*, con el propósito de realizar la asignación taxonómica de las *Pseudomonas* ambientales y la detección molecular de la subunidad alfa de TDO.

Obtención de las muestras

Para la obtención de las muestras fue de suma importancia utilizar guantes y se garantizó que los tubos Falcon destinados para su almacenamiento estuvieran limpios y correctamente etiquetados. Además, se llevó a cabo un registro preciso de las coordenadas de ubicación de cada muestra, acompañado de una fotografía del lugar correspondiente. Las muestras fueron recolectadas tanto del agua como del sedimento de un manglar localizado en Sisal, Yucatán.

En el caso de las muestras sólidas, se adoptó un enfoque específico al dejar la mitad de la muestra en el tubo Falcon y complementar la otra mitad con agua de mar esterilizada. Esta metodología permitió garantizar la integridad de las muestras y facilitó su procesamiento.
Posteriormente, todas las muestras fueron sometidas a agitación en un vortex, lo que posibilitó la liberación de aquellas bacterias que pudieran estar adheridas a la materia sólida. Este paso fue crucial para asegurar una representación más completa y precisa de la comunidad bacteriana presente en las muestras.

Tratamiento de las muestras

Una vez recolectadas las muestras, se procedió a realizar el filtrado al vacío, adicionalmente se agregó un filtro de membrana Isoporo de 0.2 µm. Para evitar obstrucciones, el vaciado se llevó a cabo de forma cuidadosa para garantizar la integridad de los filtros. Posteriormente, se trasladaron los filtros de Isoporo a un área estéril, donde se colocaron sobre cajas de Petri con medios de cultivo King B, siendo un medio selectivo y LB, un medio enriquecido, tanto en estado sólido y líquido, con el fin de realizar un sembrado masivo. Las muestras se incubaron a 37 °C grados durante 24 horas para observar el crecimiento bacteriano, y luego se volvieron a incubar durante 48 horas adicionales a la misma temperatura, favoreciendo su crecimiento.
Durante el proceso de incubación, se identificaron aquellos medios que mostraron crecimiento, y se procedió a aislar las colonias que presentaban características morfológicas distintas. En el caso de los medios líquidos, se observó la aparición de coloración verde o azul, lo cual indicaba la posible presencia de *Pseudomonas spp.*
Una vez aisladas las colonias de interés, se realizaron una serie de pruebas para su identificación. Primero, se empleó la prueba de KOH para determinar si las colonias eran bacterias Gram negativas o Gram positivas, posteriormente se realizó una prueba de catalasa. Aquellas colonias que presentaron el perfil de Gram negativas y dieron resultado positivo en la prueba de catalasa, continuaron con el proceso.
Se procedió a aislar el ADN de las colonias seleccionadas, y este ADN fue amplificado mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para amplificar el gen ADNr 16S y secuenciar por el método de Sanger.
El ADN de las cepas asignadas taxonomicamente como *Pseudomonas spp*. se empleó como templado para amplificar la subunidad alfa de TDO.

RESULTADOS

La aplicación de estas técnicas de cultivo, identificación, y amplificación del ADN permitirá avanzar en la identificación precisa de las bacterias presentes en las muestras ambientales recolectadas en la península de Yucatán, para identificar *Pseudomonas spp.* Se determinó el modelo a seguir para la identificación de TDO contenida en *P. putida,* mediante la amplificación de la subunidad alfa de TDO además de la creación de una colección de cepas provenientes de nicho ecológico que se encuentra en la región de la península de Yucatán.
TDO es altamente versátil y adaptable, su importancia radica en su potencial para impulsar reacciones de oxidación selectivas en compuestos aromáticos complejos. Su capacidad para transformar eficientemente el tolueno y otros hidrocarburos aromáticos, junto con la obtención de productos enantioméricamente puros (Vila, 2017).

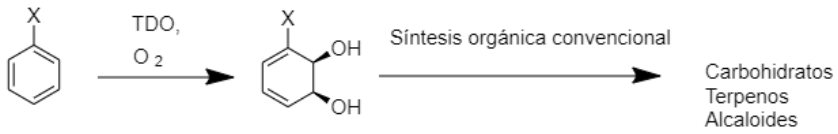


Fig. 3. Reacción de oxidación selectiva realizada por TDO a compuestos aromáticos.

CONCLUSIONES

Se establece un modelo confiable para la identificación de la Toluen Dioxigenasa en *Pseudomonas putida* a partir de muestras ambientales recolectadas en la Península de Yucatán. Esto representa un hallazgo significativo para la biocatálisis y el campo de la biotecnología.
El modelo establecido proporciona una base sólida para continuar con la identificación de homologos de Toluen Dioxigenasa, su versatilidad y estabilidad bajo diversas condiciones de reacción son prometedoras para su implementación en procesos industriales más sostenibles y eco-amigables.
Futuros estudios pueden enfocarse en la clonación de homologos de TDO de *Pseudomonas spp*, aisladas de la península de Yucatán, en la optimización de su actividad, la exploración de nuevas aplicaciones en distintas industrias y la comprensión detallada de su cinética en reacciones específicas.

REFERENCIAS

1. Goto, V., Hernáiz, M. (2017) Biocatálisis aplicada. Las enzimas como herramientas útiles en síntesis orgánica Universidad de Oviedo https://core.ac.uk/download/pdf/132416197.pdf.
2. Vila, M. (2019) Dioxigenasas tipo Rieske: viejos biocatalizadores, nuevas reacciones. [Tesis doctoral, Facultad de Química, Universidad de la República – PEDECIBA Química] https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/handle/20.500.12008/32217.
3. Vila, M., Umpiérrez, D. et al. (2017) Estudios de mutagénesis dirigida al sitio en el sistema enzimático de la tolueno dioxigenasa: papel de la fenilalanina 366, la treonina 365 y la isoleucina 324 en la quimio, regio y estereoselectividad. 1-2 https://doi.org/10.1002/adsc.201700444
4. Wissner, J. (2021) Studies of the toluene dioxygenase from Pseudomonas putida F1: influence
5. of active-site positions on hydroxylations of mono- and bicyclic aromatics [Tesis doctoral, Universidad de Stuttgart] https://elib.uni-stuttgart.de/handle/11682/11845.

CISQM-QPNT-PO14

Aislamiento e identificación de compuestos antimicrobianos producidos por *Bacillus* sp. NME-26

Luis Fernando De Anda Ramírez[1], Abraham Ochoa[1], Mario Figueroa[2], Luis Fernando Olguín Contreras[1]*
[1]Laboratorio 326, Edificio F, Facultad de Química, UNAM, C.U. Cd. Mx.
[2]Laboratorio 125, Conjunto E, Departamento de Farmacia, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, C.U. Cd. Mx.
deandafernando4@gmail.com; olguin.lf@gmail.com

RESUMEN

En el presente estudio se realizó con la cepa *Bacillus sp*, denominada NME-26, aislada de féculas de maíz y con una notable actividad antimicrobiana contra *Escherichia coli*. Para mejorar la producción de los posibles compuestos antimicrobianos, cambiando un cultivo en medio caldo de soya y tripticaseína (CST) en lugar del medio Luria-Bertani (LB), observándose un incremento del 50% en la actividad biológica. Los extractos orgánicos de ambos cultivos (CST y LB) fueron preparados con ayuda de utilizando la resina Amberlita XAD 7 HP (20-60 mesh), obteniendo 167.7 mg (LB) y 186.5 mg (CST), de extracto a partir de 125 mL de cultivo bacteriano. La concentración mínima inhibitoria (CMI) del extracto crudo del medio LB fue de 3 mg/mL contra *Bacillus thuringiensis* y *E. coli*. Finalmente, se realizó el fraccionamiento primario del extracto mediante cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) y la posterior evaluación biológica de las fracciones, lo que nos permitió identificar la fracción responsable de la actividad antimicrobiana.

INTRODUCCIÓN

El surgimiento de nuevos patógenos o de cepas bacterianas multirresistentes es un problema que acecha a la humanidad, y una de las tareas importantes para combatirlos es el descubrimiento de nuevas moléculas con propiedades antimicrobianas y/o mecanismos de acción novedosos (Murray, 2022).

En los últimos 40 años, aproximadamente el 60 % de los fármacos antibacterianos aprobados por la FDA, derivaron de fuentes naturales, por lo que éstas siguen siendo una de las mejores opciones para encontrar nuevos agentes terapéuticos (Newman, 2020). Uno de los mayores reservorios de antibióticos se encuentra entre los propios microorganismos, principalmente las bacterias, incluyendo aquellas de difícil crecimiento en el laboratorio. Sin embargo, el proceso de aislamiento e identificación de los compuestos antibacterianos a partir de microorganismos puede ser complicado, debido a la gran cantidad de moléculas presentes en los extractos y/o su difícil separación por metodologías tradicionales. Para ayudar en este proceso se cuenta con la cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC). Esta técnica analítica es muy importante para la separación de los metabolitos debido a que se puede lograr una alta resolución cromatográfica de los picos, a periodos relativamente cortos de trabajo (Tsunoda, 2019). En nuestro grupo de investigación hemos identificado una cepa bacteriana (*Bacillus sp.* NME-26), aisladas de semillas de maíz del Estado de Hidalgo, y que mostró actividad bactericida contra *Escherichia coli*, patógeno de importancia tanto en la industria alimenticia como la farmacéutica ya que existen cepas multirresistentes que ocasionan numerosos decesos (Murray, 2022). Cabe señalar que algunas especies de *Bacillus* son conocidas productoras de antibióticos que pueden inhibir el crecimiento de otras bacterias, como la bacitracina aislada a partir de *subtilis* y empleada contra infecciones humanas y de animales (Kaspar, 2019). Así, el presente resumen describe los avances logrados hasta la fecha del estudio químico de *Bacillus sp.* NME-26 en la producción, con miras al aislamiento y caracterización de los metabolitos responsables de la actividad antimicrobiana.

METODOLOGÍA

Obtención del extracto crudo

Se inocularon 5 matraces Erlenmeyer de 250 mL, cada uno con 25 mL de medio LB o CST, a partir de un cultivo axénico de *Bacillus* sp. NME 26. Los cultivos se dejaron crecer por 5 días a 27 °C y 200 rpm. La actividad antibiótica de los cultivos se verificó cada 24 h como a continuación: tomó 1 mL del medio de cultivo, de cada matraz y se centrifugó a 15000 rpm por 6 min. El sobrenadante obtenido se filtró en un filtro para jeringa de PTFE 0.22 µm (UltraCruz) y se evaluó en el ensayo de actividad que se detalla más adelante.
Al término de los 5 días de crecimiento, los cultivos se centrifugó centrifugaron a 15000 rpm por 6 minutos y se separaron los sobrenadantes (aproximadamente 110 mL), mismos que se sometieron a una una extracción con 10.8 g de resina Amberlitae XAD7HP (20-60 mesh), por 24 h con agitación. La resina se recuperó y se sometió a una extracción, con 100 mL de MeOH por 5 min, con agitación. Finalmente, el extracto metanólico se recuperó por decantación y se secó a presión reducida en un rotaevaporador. Este procedimiento se realizó por triplicado para cada medio de cultivo.

Ensayos de actividad antimicrobiana

Ensayos en placas de 96 pozos. Se realizaron cultivos en medio líquido (8 horas) de las bacterias de *E. coli* Top10 (pHT315-Pspac'gfp) plásmido pHT315 con gfp constitutiva, y de la bacteria *Bacillus thuringiensis* (pHT315-Pspac'gfp) plásmido pHT315 con gfp constitutiva. Ambos cultivos se diluyeron a una densidad óptica de 0.002 (4.7 x 10^5 UFC) a 600 nm. Para las pruebas se emplearon controles negativos de medio de cultivo con y sin disolvente (DMSO o MeOH) y positivos de crecimiento bacteriano utilizado, y del antibiótico (kanamicina 0.5 mg/mL). Una vez estandarizado el método, se probaron los sobrenadantes bacterianos y a los extractos crudos a distintas concentraciones , con las bacterias diluidas.
Los extractos crudos, se disolvieron en DMSO a las concentraciones de 30 mg/mL, 15 mg/mL y 7.5 mg/mL (la concentración final en los pozos fue de 1:10). Finalmente, los experimentos se montaron y dejaron en incubación por 18 h a 27 °C, para después determinar su DO a 600 nm.
Ensayos en tubos de 0.2 mL. Se realizó el procedimiento mencionado anteriormente, pero el volumen final de la prueba fue de 20 µL: bacterias diluidas (18 µL) y extracto crudo (2 µL).

Análisis por HPLC de los extractos crudos

Para los análisis por HPLC, las muestras se filtraron en un filtro para jeringa de PTFE 0.22 µm. El equipo empleado fue un cromatógrafo LC-20AB HPLC system (Shimadzu), equipado con un detector UV-Visible (SPD-20AV, Shimadzu) y una columna Raptor ARC-18 (2.7 µm 50 ×x 2.1 mm), con un flujo de 0.2 mL/ min y un volumen de inyección de 20 µL (20 µg por inyección).

RESULTADOS

Se realizaron una serie de experimentos con el objetivo de estudiar los cambios en la actividad antimicrobiana del sobrenadante de un cultivo de *Bacillus sp* NME 26, a lo largo de los días y en distintos medios de cultivo. Se probaron los medios LB, CST y medio sal y manitol. El cultivo en medio de sal y manitol no mostró actividad antimicrobiana contra *E. coli*, mientras que los cultivos en LB y CST, se observó una revelaron una disminución del 30 % y 70 %, respectivamente, en la DO del cultivo (Gráfico 1).

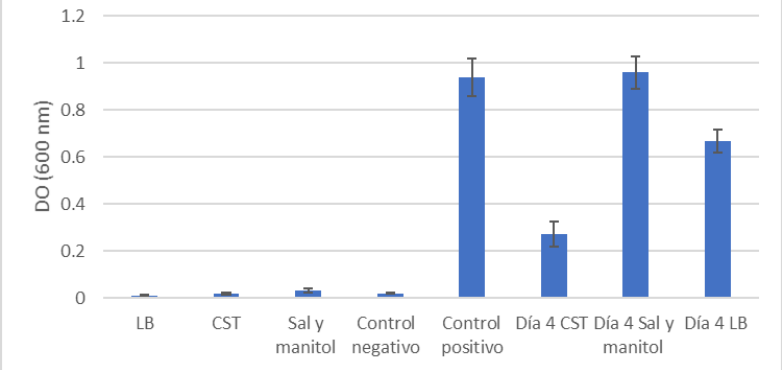


Gráfico 1. Densidades ópticas a 600 nm del ensayo de actividad antimicrobiana contra *E. coli* de los sobrenadantes de cultivos de *Bacillus* sp NME26 en distintos medios de cultivo después de cuatro días. LB: medio de cultivo LB sin bacterias; CST: medio de cultivo CST sin bacterias, Sal y manitol: medio de cultivo sal y manitol sin bacterias. Control negativo: cultivo bacteriano con kanamicina (0.5 mL/mg). Control positivo: cultivo bacteriano sin extracto ni antibiótico. Los datos muestran el promedio de 6 pozos ± SD.

La diferencia en la disminución en el crecimiento bacteriano entre los sobrenadantes sugiere la producción más o en mayor concentración ampliada del compuesto con actividad antimicrobiana en el cultivo en CST. Una explicación de esto es que medio CST ofrece una composición nutricional más adecuada para el crecimiento microbiano y por ende la producción de metabolitos activos.
Con base en lo anterior, se decidió investigar la variación en la actividad antimicrobiana a lo largo de un período de ocho días en el medio CST. Este estudio proporcionó una comprensión más profunda de la dinámica temporal de producción y efecto de los compuestos antimicrobianos en consideración. Así, se estableció que al día 2 de crecimiento en medio CST, se observa la mayor actividad antimicrobiana (Gráfico 2). La pérdida de la actividad después del día 2 puede deberse a una degradación o transformación de los metabolitos activos. Por otra parte, el contenido de los pozos del ensayo anterior se sembró en medio sólido LB, junto con los controles positivo y negativo de todos los días, observando de igual forma que el día 2 la inhibición del crecimiento bacteriano es mayor (Fig. 1).

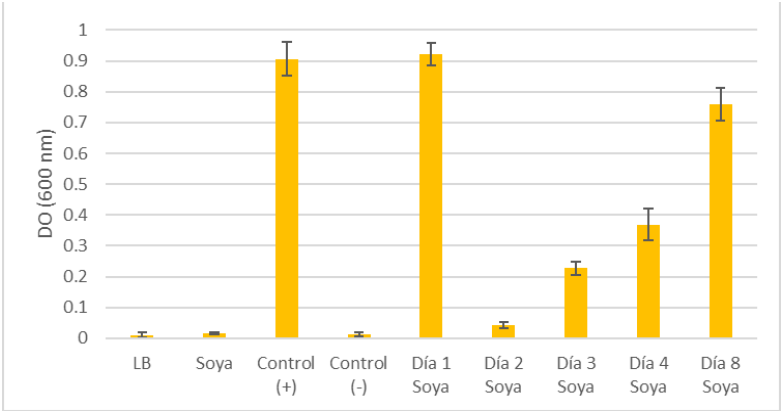


Gráfico 2. Densidades ópticas a 600 nm del ensayo de actividad antimicrobiana contra *E. coli* con los distintos días del medio CST. LB: medio de cultivo LB sin bacterias, soya: medio de cultivo CST sin bacterias. Control (+): cultivo bacteriano sin extracto. Control (-): cultivo bacteriano con kanamicina (0.5 mL/mg).

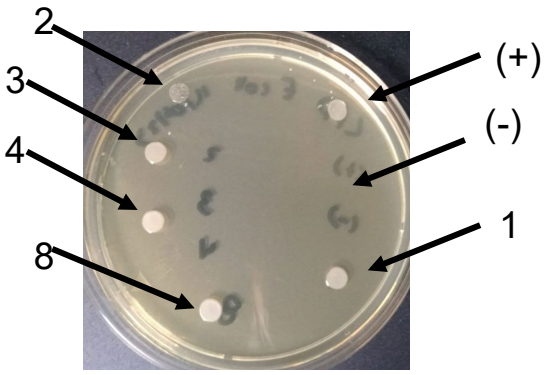


Fig. 1. Crecimiento de cada uno de los días. (+) Control positivo, (-) control negativo. Los números indican el día en que se tomó la alícuota del sobrenadante de CST.

Por otra parte, se realizó la extracción de los compuestos metabolitos activos de los cultivos de LB y CST para estudiar si los productos en ambos medios son los mismos o no.
Se obtuvieron 167.7 mg de extracto crudo en LB y 187.5 mg en CST a partir de 125 mL de medio de cultivo de *Bacillus* sp. (NME 26), de 5 días de crecimiento. Ambos extractos crudos (EC) fueron evaluados contra E. coli y *B. thuringiensis* (Gráfico 3).

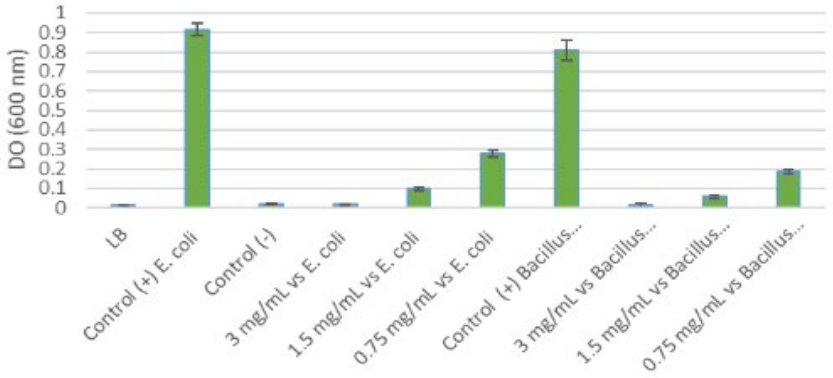


Gráfico 3. Actividad antimicrobiana de los EC de *Bacillus sp* NME 26 en LB sobre *E. coli y B. thuringiensis.* Se muestran las DO a 600nm de los cultivos de *E. coli y B. thuringiensis* después de 18 h de incubación en placa de 96 pozos con diferentes concentraciones del extracto crudo. LB: medio de cultivo sin bacterias, Control (+): cultivo bacteriano sin extracto. Control (-): cultivo bacteriano con kanamicina (0.5 mL/mg). Los datos muestran el promedio de 6 pozos ± SD

Del gráfico anterior se puede observar que a la concentración es de 3.0 mg/mL, el extracto crudo de LB inhibe el crecimiento de ambas bacterias y a concentraciones menores, la inhibición fue mayor para *B. thuringiensis* que para *E. coli*.
Para dar inicio al proceso de separación del o los compuestos responsables de la actividad antimicrobiana, se generaron los perfiles cromatográficos de los EC por HPLC (Fig. 2) siguiendo el siguiente programa de elución (A, H_2O, B, ACN):

- 0 min a 2.5 min: 100 % A isocrático.
- 2.51 min a 22.5 min: Gradiente de 0 % a 60 % de B.
- 22.51 min a 25.0 min: 60 % de B isocrático.
- 25.1 min a 30.0 min: Gradiente de 60 % a 100 % de B
- 30.1 min a 35 min: 100 % A.

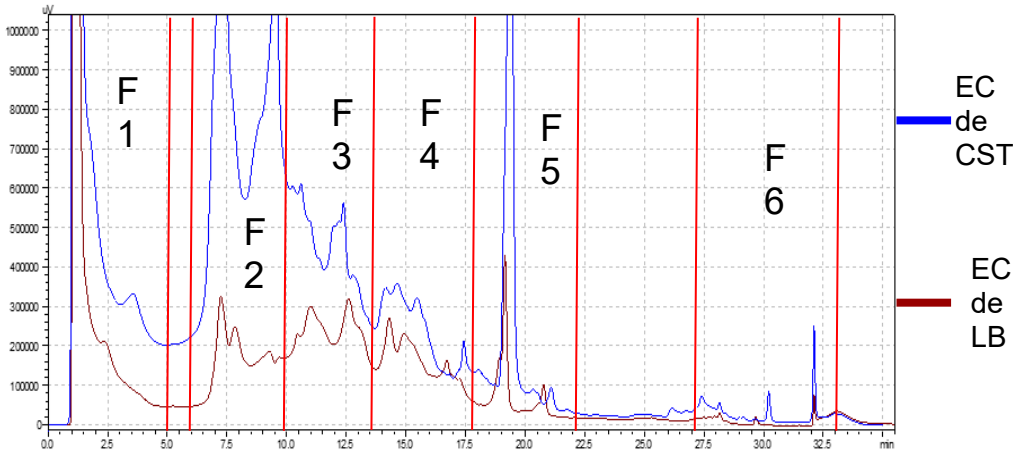


Fig. 2. Perfil cromatográfico por HPLC de lo EC de LB y CST, UV a longitud de onda de 200 nm utilizando una columna C-18.

Como se observa en la figura, los perfiles cromatográficos de ambos extractos fueron muy parecidos.

Una vez establecidas las condiciones de análisis de los extractos, se procedió a separar (20 inyecciones del extracto de LB) los extractos en 6 fracciones secundarias como se ilustra en la Fig. 2. Las fracciones obtenidas fueron secadas al vacío en un rotaevaporador, obteniendo 4 mg, 4 mg, 4 mg, 3 mg, 2 mg y 5 mg para fracciones F1, 2, 3, 4, 5 y F6, respectivamente. Las fracciones F1 a la F5 se disolvieron cada una en MeOH, y la F6 en ACN a una concentración final de 30 mg/mL y se sometieron a las pruebas de actividad antimicrobiana de (concentración final de prueba de 3.0 mg/mL). Los resultados de este ensayo revelaron que la F4 es la única fracción con actividad biológica (Fig. 3).

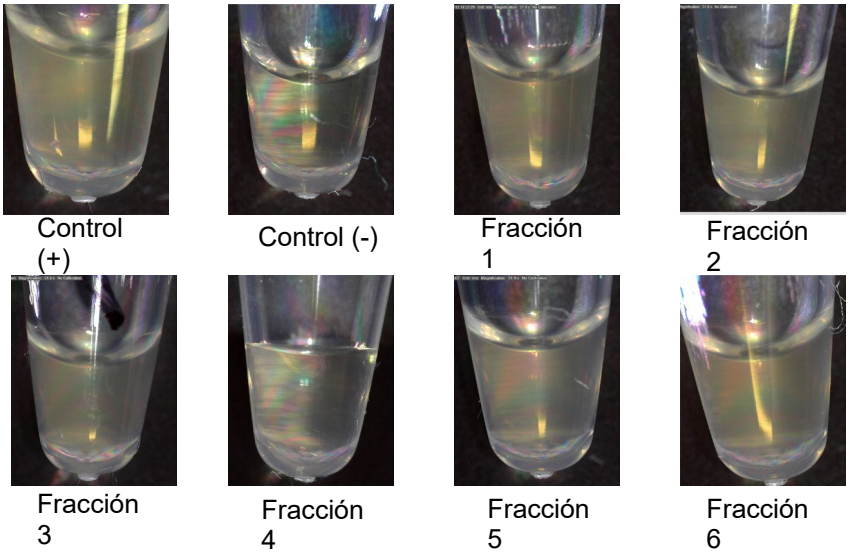


Fig. 3. Ensayo de actividad antimicrobiana a las fracciones F1-F6, del extracto de LB. Control (+): cultivo bacteriano sin extracto. Control (-): cultivo bacteriano con kanamicina (0.5 mL/mg).

Estos mismos estudios se están realizando para el extracto crudo de CST, donde se espera ver que la actividad antimicrobiana corresponda en la misma fracción que el extracto crudo de LB.

CONCLUSIONES

Se obtuvieron los extractos crudos a partir de los cultivos líquidos de *Bacillus* sp. NME26 en los medios LB y CST, los cuales demostraron una CMI de 3.0 mg/mL *vs E. coli*. Se optimizaron las condiciones para la producción de los compuestos con actividad antimicrobiana, mediante el cultivo de la bacteria en medio CST. Se obtuvieron los perfiles cromatográficos de los extractos crudos y se separó la fracción activa del extracto de LB.

PERSPECTIVAS

Continuar con la separación de los compuestos activos presentes en la F4 mediante su separación por HPLC a nivel semipreparativo y su posterior caracterización por métodos espectroscópicos y espectrométricos.

REFERENCIAS

1. Murray, C, et al. (2022). *Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis.* Lancet 399*,* 629–655.
2. Newman, D.; Cragg, G. (2020). *Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019.* J. Nat. Prod. 83, 770–803.
3. Tsunoda, T. & Asakawa, N. (2019). *Application of HPLC in analysis of plant pigments. In Plant Pigments* (Springer, Singapore, 155-157.
4. Kaspar F., Neubauer P., and Gimpel M. (2019). *Bioactive Secondary Metabolites from Bacillus subtilis: A Comprehensive Review.* Journal of Natural Products 82 (7), 2038-2053. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.9b00110.

CISQM-QPNT-PO15

Potencial biotecnológico de pigmentos de bacterias aisladas de un cenote costero ubicado en Sisal, Yucatán

Hibels Rafael Avila Cruz[α], **Eduardo Said Romero Urrego[α],** Orlando Vizuet Uscanga[α], Alejandra Prieto-Davó, Julian L. Wissner, Wendy Escobedo-Hinojosa[*]
Laboratorio de Productos Naturales Marinos. Unidad de Química en Sisal, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Puerto de abrigo s/n, 97356 Sisal, Yucatán, México.
[α]Estos autores contribuyeron equitativamente en esta investigación.
avila.hibelsrafael@gmail.com; eduardo.rom21@outlook.com; 317111516@quimica.unam.mx; wendyitzeleh@gmail.com*

RESUMEN

Para el desarrollo de esta investigación, se realizó el aislamiento y la extracción de pigmentos de tres cepas de bacterias nativas de la península de Yucatán, recolectadas de cuerpos de agua característicos de la región conocidos como cenotes.
El objetivo principal fue determinar el rendimiento y estabilidad de los pigmentos con la finalidad de realizar una evaluación preliminar de su comportamiento en diferentes matrices comúnmente empleadas en la industria farmacéutica y alimentaria. Los métodos de separación se aplicaron para generar extractos concentrados los cuales se analizaron por cromatografía en capa fina y varios métodos de revelado. Finalmente se realizaron las evaluaciones de comportamiento, como aportación de color y estabilidad del mismo en diferentes matrices alimentarias como el yogurt y la gelatina y una matriz farmacéutica, crema dermatológica. Se evaluaron diferentes concentraciones para determinar la reacción del pigmento al entrar en contacto con las tres matrices utilizadas y analizar los cambios en tonalidad, saturación y brillantez, así como los cambios presentados en la composición de las matrices.

REFERENCIAS

1. Carreón Hidalgo, J. P., & Franco Vásquez, D. C. (2023). Pigmentos vegetales: Una alternativa frente a colorantes sintéticos. *Revista De divulgación científica IBIO*, *5*(1), CO113. Recuperado a partir de http://revistaibio.com/ojs33/index.php/main/article/view/113 (Original work published 2 de febrero de 2023)
2. Dey, S., & Nagababu, B. H. (2022). Applications of food color and bio-preservatives in the food and its effect on the human health. *Food Chemistry Advances*, *1*, 100019.
3. École Polytechnique Fédérale de Lausanne. (2018). TLC visualization reagents https://www.epfl.ch/labs/lcso/wp-content/uploads/2018/06/TLC_Stains.pdf
4. Numan, M., Bashir, S., Mumtaz, R., Tayyab, S., Rehman, N. U., Khan, A. L., Shinwari, Z. K., & Al-Harrasi, A. (2018). Therapeutic applications of bacterial pigments: a review of current status and future opportunities. 3 Biotech, 8(4), 207. https://doi.org/10.1007/s13205-018-1227-x.
5. Pech Puch, D. J. (2020). Productos naturales bioactivos de organismos marinos de la Península de Yucatán, México.
6. Unagul, P., Wongsa, P., Kittakoop, P., Intamas, S., Srikitikulchai, P., & Tanticharoen, M. (2005). Production of red pigments by the insect pathogenic fungus Cordyceps unilateralis BCC 1869. Journal of industrial microbiology & biotechnology, 32(4), 135–140. https://doi.org/10.1007/s10295-005-0213-6.

SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO, A.C.
"La química nos une"

UASLP
Universidad Autónoma de San Luis Potosí

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

CONAHCYT
CONSEJO NACIONAL DE HUMANIDADES CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS

Congreso Internacional de la
Sociedad Química de México 2023
Del 2 al 6 de octubre del 2023
"La Química: de México para el Mundo"

QPOL
Química de Polímeros

CENTENARIO DE LA AUTONOMÍA 2023

www.sqm.org.mx | congresos@sqm.org.mx

"La química nos une"

145 ANIVERSARIO FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

CISQM-QPOL-CE01

Síntesis de apósitos superabsorbentes de poli(N-maleil-quitosano-co-metacrilato de 2-(dietilamino) etilo) para el tratamiento de heridas crónicas

Axel Emiliano Faz Treviño[1], Luis Alfonso García Cerda[2], Bertha Alicia Puente Urbina[2], Jorge Luis Sánchez Orozco[2,*].

[1]Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Coahuila, Blvd. V. Carranza e Ing. José Cárdenas V., S/N, 25280, Saltillo, Coahuila, México.

[2]Centro de Investigación en Química Aplicada, Departamento de Materiales Avanzados, Blvd. Enrique Reyna Hermosillo #140, 25294, Saltillo, Coahuila, México.

axel_faz@uadec.edu.mx; jorge.sanchez.ps@ciqa.edu.mx[*]

RESUMEN

En este estudio, se combinaron polímeros sensibles al pH (poli(metacrilato de 2-(dietilamino) etilo) y quitosano (Qts), un polisacárido con características antibacterianas, para crear apósitos superabsorbentes (ASAPs), que pueden ayudar en la cicatrización de heridas crónicas. En primer lugar, usando un proceso de acilación con anhídrido maleico (AM), la estructura del polisacárido se modificó para aumentar la solubilidad y producir grupos activos en la estructura del quitosano (N-Qts). Después, se procedió a establecer las condiciones de síntesis de los ASAPs mediante polimerización de radicales libres, a partir del uso de N-Qts y metacrilato de 2-(dietilamino) etilo (DEAEMA) como monómeros, persulfato de amonio (APS) como iniciador y dos concentraciones diferentes de N,N-metileno-bis-acrilamida (NMBA) como agente de reticulación. La funcionalización del Qts y la preparación de los ASAPs fue corroborada mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear de protón (^{1}H-RMN), espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR) y se determinó la capacidad de absorción y retención de agua de los apósitos preparados. El estudio ^{1}H-RMN confirmó la modificación del quitosano con un grado de sustitución de 21 % de AM. Mientras que, los espectros FTIR validaron tanto la modificación como la preparación de los apósitos. Por otro lado, los estudios de absorción y retención de agua sugirieron que los apósitos con menor cantidad de NMBA presentaba las mejores propiedades de superhinchamiento, con valores máximos de 2750 %.

INTRODUCCIÓN

El creciente número de personas con heridas crónicas difíciles de cerrar se desencadena principalmente por el aumento de personas con enfermedades crónico-degenerativas, mala alimentación, exceso de humedad en la zona afectada y la alta prevalencia de resistencia antimicrobiana (Vela, 2018). La gasa médica es un apósito a base de celulosa que se usa para tratar heridas superficiales, debido a sus características higroscópicas, gran afinidad por la piel, baja toxicidad y alta disponibilidad (Shankar, 2017). Sin embargo, debido a su baja capacidad para absorber exudados y por daños secundarios inducidos por la adhesión al sitio, no es adecuado para su uso en el tratamiento de quemaduras o heridas crónicas (Li, 2017).

Actualmente, se han preparado apósitos avanzados que incluyen películas, espumas, esponjas e hidrogeles para abordar las deficiencias de los apósitos convencionales, al proporcionar no solo una barrera física contra la infección, sino también un entorno fisiológico compatible (Chen, 2020; Fan, 2021). Sin embargo, estos materiales no pueden absorber un exudado excesivo cuyo control es fundamental en el manejo de heridas crónicas, por lo que las heridas con mucho exudado requieren de nuevas alternativas. En este contexto, el uso de polímeros superabsorbentes (SAPs) podría ser una de las alternativas más adecuadas y prometedoras para el desarrollo de nuevos apósitos para el cuidado y tratamiento de heridas crónicas. Los SAPs son redes reticuladas de polímeros solubles en agua que se componen principalmente de monómeros iónicos y tienen una baja densidad de reticulación, así como una alta capacidad de absorción y retención de fluidos de hasta 1000 veces su propia masa (Abd, 2012). Los polisacáridos como quitosano, celulosa, ácido hialurónico, carragenina, entre otros, han atrido recientemente el interés para el desarrollo de SAPs en el campo

biomédico, ya que se derivan de recursos biorenovables y presentan propiedades únicas como biocompatibilidad, biodegradabilidad, baja citotoxicidad, similitud con la matriz extracelular de la piel, propiedades antimicrobianas y gran capacidad de absorción de agua (Dai, 2019; Jabbari, 2016). Recientemente, se han desarrollado SAPs con el objetivo de producir apósitos para heridas mediante la conjugación de polisacáridos con diferentes polímeros naturales (Băcăiță, 2021; Khan, 2021) y/o sintéticos (Chandika, 2021; Postolović, 2022). Sin embargo, la producción de SAPs reticulados con Qts a partir de polímeros sensibles al pH como el poli(metacrilato de 2-(dietilamino) etilo) (PDEAEMA) no se ha informado hasta el momento. El PDEAEMA es un polímero sensible al pH con un pKa alrededor de 7 en agua que tiende a cambiar su estado conformacional a valores de pH cercanos al fisiológico (Çakal, 2010). Como resultado, PDEAEMA tiene el potencial de ser un material sensible al pH viable para la administración controlada de agentes antibacterianos y con ello combatir infecciones generadas en las heridas (Yan, 2021). Por lo tanto, en este trabajo se desarrollaron apósitos superabsorbentes de poli(N-maleil-quitosano-co-(metacrilato de 2-(dietilamino) etilo)) mediante polimerización por radicales libres.

METODOLOGÍA

Modificación química de quitosano con anhídrido maleico (N-Qts)

Brevemente, se disolvió Qts en una solución de ácido acético al 1 % p/p durante 24 h a temperatura ambiente. Luego, la mezcla se pasó a un baño de temperatura controlada (4 °C) y se agregó gradualmente una solución de AM/acetona (1 g/mL), manteniendo constante la agitación magnética durante 20 min. A continuación, el sistema de reacción se dejó en agitación durante 24 h a temperatura ambiente. Finalmente, N-Qts se precipitó y se lavó dos veces en acetona antes de ser liofilizado.

Síntesis de apósitos superabsorbentes de poli(N-maleil-quitosano-co-(metacrilato de 2-(dietilamino) etilo)) (ASAPs poli(N-Qts-co-DEAEMA))

En general, se prepararon 10 mL de una solución acuosa de N-Qts:DEAEMA con relación en peso 1:1, respectivamente, bajo una concentración total de comonómeros de 5 % p/v, concentración establecida de APS (5 % p/p respecto a los monómeros) y concentración variable de NMBA (10 y 5 % p/p respecto a los monómeros). A continuación, la mezcla se desgasificó durante 20 minutos mediante burbujeo de nitrógeno y se llevó a cabo el proceso de polimerización de radicales libres durante 3 h en un baño a temperatura controlada (60 °C). Después, los ASAPs poli(N-Qts-co-DEAEMA) se lavaron con agua desionizada bajo agitación magnética durante 24 h para eliminar todo monómero sin reaccionar. Finalmente, se congelaron y liofilizaron durante 48 h.

Capacidad de absorción y retención de agua

Primeramente, los ASAPs poli(N-Qts-co-DEAEMA) se secaron a 40 °C, después se sumergieron en agua desionizada y se evaluó su porcentaje de absorción en función del tiempo. A intervalos de tiempo predeterminados, las muestras se extrajeron del medio, se eliminó el exceso de solución con papel filtro y se pesó en una balanza analítica. El porcentaje de hinchamiento de cada muestra se calculó a partir de la ecuación 1.

$$Hinchamineto\ (\%) = \left(\frac{m_t - m_0}{m_0}\right) \times 100 \qquad \text{Ecuación (1)}$$

Donde mt es la masa del hidrogel después de un determinado tiempo y m0 es la masa de la misma muestra antes del estudio.

Después de que los ASAPs poli(N-Qts-co-DEAEMA) alcanzaron el equilibro de hinchamiento se procedió a determinar su capacidad de retención de agua a temperatura ambiente. El procedimiento se detalla a continuación: en primer lugar, las muestras hinchadas se separaron del medio acuoso y se eliminó el exceso de agua absorbida con ayuda de un papel secante. Luego, se procedió a registrar la masa de los ASAPs poli(N-Qts-co-DEAEMA) a diferentes intervalos de tiempo. Es importante mencionar que todas las mediciones se realizaron por triplicado y se utilizó la ecuación 2 para determinar la capacidad de retención de agua:

$$Retención\ (\%) = \left(\frac{m_3 - m_1}{m_2 - m_1}\right) \times 100$$ Ecuación (2)

Donde m_1 es la masa de la muestra seca, m_2 masa de la muestra hinchada y m_3 masa de la muestra a los diferentes intervalos de tiempo.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Espectroscopia de resonancia magnética nuclear de protón (1H-RMN)

El estudio ^{1}H-RMN se realizó con la finalidad de validar la modificación del Qts con AM, los espectros ^{1}H-RMN para Qts y N-Qts son mostrados en la Fig. 1. Fue posible observar que todos los espectros mostraron señales de protón bien definidas en 4.78 (H_1), 3.08 (H_2) y en el intervalo de 4.22 a 3.52 ppm (H_3, H_4, H_5 y H_6) que fueron señales características del anillo de glucosídico de Qts (Yu, 2011). Por otro lado, la muestra de N-Qts, exhibió picos adicionales en 5.94 (H_7) y 6.35(H_8) ppm debido a la presencia de carbonos vinílicos en la estructura de Qts, el protón H_7 se asignó al hidrogeno vinílico adyacente al grupo éster, mientras que H_8 el adyacente al grupo ácido carboxílico (Almeida, 2015). El grado de sustitución calculado a partir del espectro ^{1}H-RMN fue de 21 %, estos resultados fueron consistentes con lo reportado por Yu y col., confirmando la modificación de la estructura del polisacárido (Yu, 2011).

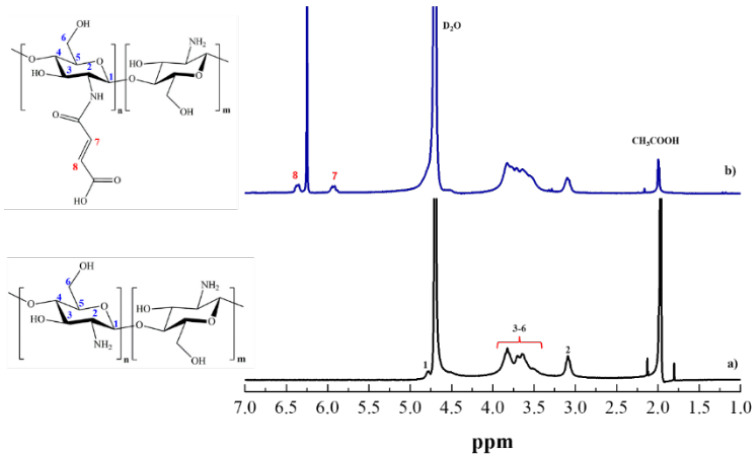


Fig. 1. Espectros de ^{1}H-RMN de a) Qts y b) N-Qts en D_2O/CH_3COOH.

Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR)

Utilizando un espectrofotómetro Nicolet Magna 550 en el rango de frecuencia de 4000-500 cm^{-1} se investigó la funcionalización del Qts con AM y la síntesis de los ASAPs poli(N-Qts-co-DEAEMA) (Fig. 2). El espectro FTIR del Qts prístino exhibió bandas características en 3360, 2882, 1656 y 1587 cm^{-1} que son asignados al estiramiento vibracional del enlace O-H, C-H alifático, estiramiento de enlace C=O de la amida I, y la flexión N-H de la amida II del quitosano, respectivamente (Caridade, 2013). El movimiento vibracional de los enlaces C-O-C del anillo sacárido del Qts se observó en la región de 1100 a 1160 cm^{-1}. Mientras que, las bandas ubicadas en 1320, 1370 y 1430 cm^{-1} se asignaron al movimiento del grupo C-H, la flexión C-H (estiramiento por deformación) y el movimiento C-H (flexión en el plano), respectivamente (García, 2015). Por otro lado, la muestra de N-Qts exhibió adicionalmente una banda en 1707 cm^{-1} debido a la presencia del enlace C=O proveniente del injerto de AM en las cadenas del Qts (Meléndez, 2022). De igual forma, los apósitos preparados con diferente cantidad de NMBA (10 y 5 % p/p) denotados como ASAPs poli(N-Qts-co-DEAEMA)$_{5\%}$ y ASAPs poli(N-Qts-co-DEAEMA)$_{10\%}$, respectivamente, exhibieron nuevas señales que se intensificaron con el incremento del agente de reticulación. Estas señales se detectaron en el intervalo de 2970, 1724, 1473 y 1255 cm^{-1} que fueron asignadas a las señales de estiramiento -NCH_2, estiramiento del grupo C=O, vibraciones de estiramiento N-H y C-N respectivamente, todas

provenientes de las cadenas laterales del PDEAEMA, lo que confirmo la preparación de los apósitos (Sánchez, 2023).

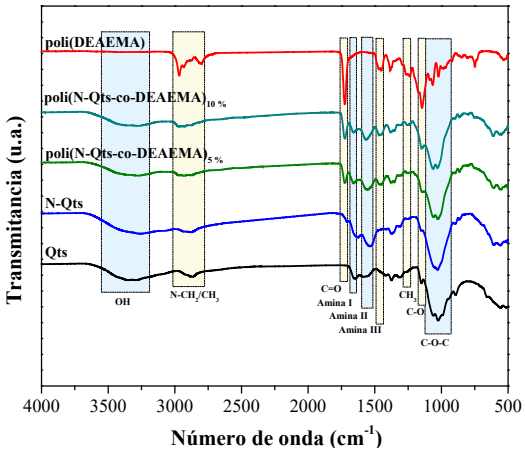


Fig. 2. Espectros de FTIR de las diferentes muestras preparadas.

Capacidad de absorción y retención de agua

La capacidad de hinchamiento es una característica importante en los apósitos, ya que deben absorber y retener grandes cantidades de fluidos generados en las heridas. Por lo tanto, en este trabajo se decidió estudiar los perfiles de absorción y retención de agua de los ASAPs poli(N-Qts-co-DEAEMA)$_{5\%}$ y ASAPs poli(N-Qts-co-DEAEMA)$_{10\%}$ con la finalidad de determinar su punto máximo de equilibro. De acuerdo con los perfiles de absorción mostrados en la Figura 3a, fue posible observar que la capacidad de hinchamiento de los apósitos aumento con el tiempo, alcanzando su punto de equilibro en las primeras 8 h, absorbiendo 2750 y 1375 % de agua respecto a su peso inicial para las muestras con 5 y 10 % de NMBA, respectivamente. Esta diferencia en los porcentajes de hinchamiento se debió al hecho de que una mayor concentración de agente de reticulación promueve redes poliméricas porosas más compactas, que restringen la absorción de moléculas de agua dentro de su estructura. No obstante, ambos apósitos pueden considerarse superabsorbentes, debido a su porcentaje de hinchamiento superior a 1000 % en relación con su peso inicial.

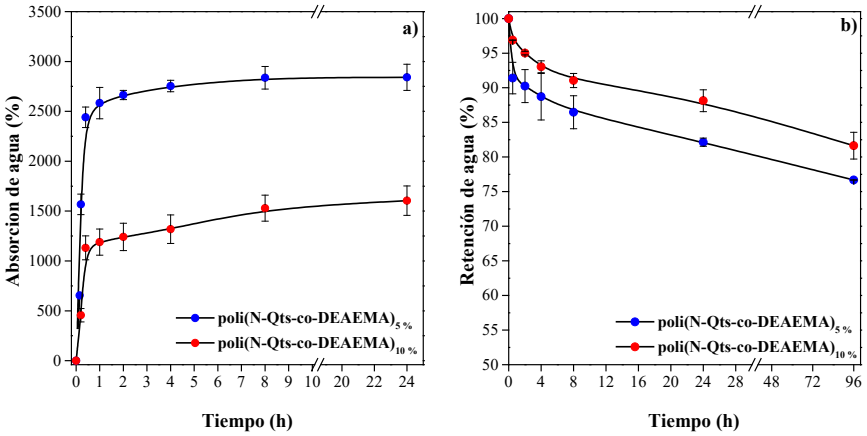


Fig. 3. Perfiles de **(a)** absorción y **(b)** retención de agua de los ASAPs poli(N-Qts-co-DEAEMA) con diferente cantidad de NMBA.

Por otro lado, fue evidente observar que la capacidad de retención de agua (Fig. 3**(b)**) de los ASAPs poli(N-Qts-co-DEAEMA) estuvo influenciada por la cantidad de agente entrecruzante, observando que la muestra con mayor cantidad de NMBA exhibió una liberación de agua más lenta. Sin embargo,

ambas muestras alcanzaron su peso constante en 96 h, logrando una pérdida de humedad máxima del 15 %, lo que indica que ambos apósitos tienen una alta capacidad para retener la humedad. Por lo tanto, la capacidad de estos apósitos para hincharse y retener la humedad puede ser útil para incorporar agentes antimicrobianos en la estructura de los ASAPs, así como para absorber y retener los fluidos contaminados de las heridas para acelerar la cicatrización.

CONCLUSIONES

Se prepararon con éxito nuevos apósitos superabsorbentes a partir del uso de N-Qts y DEAEMA mediante polimerización de radicales libres. Los resultados sugirieron que la capacidad de hinchamiento y retención es principalmente dependiente de la concentración de agente de reticulación usado en el proceso de síntesis, por lo que esta propiedad se podría modular fácilmente para desarrollar apósitos con las propiedades deseadas para absorber y retener grandes cantidades de fluidos, lo que podría acelerar la cicatrización de heridas crónicas al evitar un mayor daño tisular causado por la contaminación de la zona afectada.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Centro de Investigación en Química Aplicada (CIQA) por la infraestructura y financiamiento otorgado para el desarrollo de esta investigación (Proyecto Interno de Ciencia Básica, No. 6708). De igual forma, Axel Emiliano Faz Treviño y Jorge L. Sánchez-Orozco agradecen al CIQA por el apoyo financiero otorgado (beca de Licenciatura y Postdoctorado, respectivamente).

REFERENCIAS

1. Abd A., Safaa G., Sen, Murat, El-Naggar, y Abdel M. (2012). Swelling and mechanical properties of superabsorbent hydrogels based on Tara gum/acrylic acid synthesized by gamma radiation. Carbohydrate Polymers, 89(2), 478-485. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2012.03.031.
2. Almeida, Elizângela A. M. S., Facchi, S. P., Martins, A. F., Nocchi, S., Schuquel, I. T. A., Nakamura, C. V., y Muniz, E. C. (2015). Synthesis and characterization of pectin derivative with antitumor property against Caco-2 colon cancer cells. Carbohydrate Polymers, 115, 139-145. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.08.085.
3. Băcăiță, E. S., Peptu, C. A., Savin, C.L., Luțcanu, M., y Agop, M. (2021). Manifest/Non-Manifest Drug Release Patterns from Polysaccharide Based Hydrogels—Case Study on Cyclodextrin—κ Carrageenan Crosslinked Hydrogels. Polymers, 13(23), 4147.
4. Çakal, E., y Çavuş, S. (2010). Novel Poly(N-vinylcaprolactam-co-2-(diethylamino)ethyl methacrylate) Gels: Characterization and Detailed Investigation on Their Stimuli-Sensitive Behaviors and Network Structure. Industrial & Engineering Chemistry Research, 49(22), 11741-11751. https://doi.org/10.1021/ie1007097.
5. Caridade, S. G., Merino, E. G., Alves, N. M., Bermudez, V. Z., Boccaccini, A. R., y Mano, J. F. (2013). Chitosan membranes containing micro or nano-size bioactive glass particles: evolution of biomineralization followed by in situ dynamic mechanical analysis. Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, 20, 173-183. https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2012.11.012.
6. Chandika, P., Kim, M.S., Khan, F., Kim, Y. M., Heo, S. Y., Oh, G. W., Jung, y W. K. (2021). Wound healing properties of triple cross-linked poly (vinyl alcohol)/methacrylate kappa-carrageenan/chitooligosaccharide hydrogel. Carbohydrate Polymers, 269, 118272. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.118272.
7. Chen, Y., Wu, L., Li, P., Hao, X., Yang, X., Xi, G., y Shi, C. (2020). Polysaccharide Based Hemostatic Strategy for Ultrarapid Hemostasis. Macromolecular Bioscience, 20(4), 1900370. https://doi.org/10.1002/mabi.201900370.
8. Dai, M., Liu, Y., Ju, B., y Tian, Y. (2019). Preparation of thermoresponsive alginate/starch ether composite hydrogel and its application to the removal of Cu(II) from aqueous solution. Bioresource Technology, 294, 122192. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2019.122192.

9. Fan, F., Saha, S., y Hanjaya P., y Donny. (2021). Biomimetic Hydrogels to Promote Wound Healing. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. https://10.3389/fbioe.2021.718377.
10. García V. O., George, S., Champagne H., Rachel, Saldívar G, E., Champagne, P., y Cunningham, M, F. (2015). Chitosan modification via nitroxide-mediated polymerization and grafting to approach in homogeneous media. Polymer, 67, 139-147. https://doi.org/10.1016/j.polymer.2015.04.043.
11. Jabbari, E., Leijten, J., Xu, Q., y Khademhosseini, A. (2016). The matrix reloaded: the evolution of regenerative hydrogels. Materials Today, 19(4), 190-196. https://doi.org/10.1016/j.mattod.2015.10.005
12. Khan, M. U. A., Razaq, S. I. A., Mehboob, H., Rehman, S., Al A., Wafa S., y Amin, R. (2021). Antibacterial and Hemocompatible pH-Responsive Hydrogel for Skin Wound Healing Application: In Vitro Drug Release. Polymers, 13(21), 3703.
13. Li, X., Liu, Y., Zhang, J., You, R., Qu, J., y Li, M. (2017). Functionalized silk fibroin dressing with topical bioactive insulin release for accelerated chronic wound healing. Materials Science and Engineering: C, 72, 394-404. https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.11.085.
14. Meléndez O. H. I., Betancourt G. R., Puente U. B., Sánchez O. J. L., y Ledezma, A. (2022). Antimicrobial cotton gauzes modified with poly(acrylic acid-co-maltodextrin) hydrogel using chitosan as crosslinker. International Journal of Biological Macromolecules, 198, 119-127. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.12.083.
15. Postolović, K., Ljujić, B., Kovačević, M. M., Đorđević, S., Nikolić, S., Živanović, S., y Stanić, Z. (2022). Optimization, characterization, and evaluation of carrageenan/alginate/poloxamer/curcumin hydrogel film as a functional wound dressing material. Materials Today Communications, 31, 103528. https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2022.103528.
16. Sánchez O. J. L., García C. L. A., Puente U. B., y Meléndez O. H. I. (2023). Poly(N-vinylcaprolactam-co-2-(diethylamino)ethylmethacrylate) coated Fe3O4@SiO2 core-shell magnetic nanoparticles for controlled doxorubicin delivery. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 81, 104253. https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104253.
17. Shankar, S., y Rhim, J. W. (2017). Facile approach for large-scale production of metal and metal oxide nanoparticles and preparation of antibacterial cotton pads. Carbohydrate Polymers, 163, 137-145. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.01.059.
18. Vela A. G., Stegensek M. E. M., y Leija H. C. (2018). Epidemiological characteristics and wound care costs in medical units of the Secretaría de Salud. Revista de Enfermería del Instituto Mexicano del Seguro Social, 26(2), 105-114.
19. Yan, K., Xu, F., Wei, W. Y., Chenguang, W. D., y Shi, X. (2021). Electrochemical synthesis of chitosan/silver nanoparticles multilayer hydrogel coating with pH-dependent controlled release capability and antibacterial property. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 202, 111711. https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2021.111711.
20. Yu, Y. L., Yanshun, L., Lingxiu, Z. C., y Xu, Y. (2011). Synthesis and characterization of pH- and thermoresponsive Poly(N-isopropylacrylamide-co-itaconic acid) hydrogels crosslinked with N-maleyl chitosan. Journal of Polymer Research, 18(2), 283-291. https://doi.org/10.1007/s10965-010-9417-1.

CISQM-QPOL-CE02

Síntesis y caracterización de homopolímeros de metacrilato de 2-(dietilamino)etilo (DEAEMA) a través de polimerizaciones RAFT en solución

Susan Abigail Flores Peña[1], Judith Cabello Romero[2], Hened Saade Caballero[2], Román Torres Lubían[2], Ernesto Oyervides Muñoz[1], Iván Zapata González[2,*], Francisco Javier Enríquez Medrano[2,*]

[1]Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Coahuila, Blvd. V. Carranza, S/N, Republica, 25280, Saltillo, México.

[2]Centro de Investigación en Química Aplicada (CIQA), Blvd. Enrique Reyna, 140, San José de los Cerritos, 25294, Saltillo, México.

susanflores@uadec.edu.mx; ivan.zapata@ciqa.edu.mx; javier.enriquez@ciqa.edu.mx

RESUMEN

En este trabajo de investigación se reporta la síntesis y caracterización por resonancia magnética nuclear de un tritiocarbonato simétrico con grupos ácido carboxílico (-COOH) en sus extremos, el cual fue utilizado como agente RAFT en las polimerizaciones del metacrilato de 2-(dietilamino)etilo o DEAEMA en etanol, empleando el 4,4´-azobis(4-ácido cianovalérico) como iniciador térmico. Se evaluaron diferentes condiciones en las polimerizaciones como la concentración de monómero, la concentración del agente RAFT y la temperatura para determinar la velocidad de polimerización bajo cada condición experimental. La relación molar [monómero]:[RAFT]:[iniciador] = 100:3:1 presentó una mayor velocidad de polimerización que las respectivas reacciones llevadas a cabo a relaciones molares 250:3:1 y 500:3:1. Además, una temperatura de 70 °C fue la que permitió obtener una mayor conversión de monómero.

INTRODUCCIÓN

En la última década el desarrollo de polímeros "inteligentes" ha cobrado gran relevancia en diversas áreas de la ciencia e ingeniería de materiales, como nanomedicina en los nanoacarreadores para liberación de fármacos, surfactantes poliméricos, recubrimientos, ingeniería de tejidos, agentes de transferencia genética, etcétera (Aguilar, 2019). Su interés es debido a la capacidad de responder con un cambio abrupto (reversible) de tamaño en la estructura cuando se presenta un gradiente en las condiciones ambientales. Estos estímulos externos pueden ser gradientes de fuerza iónica, niveles de pH, oxido-reducción, fuerzas mecánicas, campos magnéticos, eléctricos, incidencia de luz, CO_2, etc. Dentro de los polímeros inteligentes que responden a gradientes de pH (o fuerza iónica) podemos encontrar aquellos que contienen grupos amino, las cuales son muy polares porque el momento dipolar del par aislado de los electrones se suma a los momentos dipolares de los enlaces C-N. Es conocido que las aminas terciarias pueden formar interacciones del tipo puentes de hidrógeno con moléculas que contengan O-H o N-H, como por ejemplo los solventes alcohólicos (Yurkanis, 2008). Dentro de la familia de metacrilatos con funcionalidad amino (TAMAs), se puede decir que el metacrilato de 2-(dietilamino)etilo (DEAEMA) y el metacrilato de 2-(dimetilamino)etilo (DMAEMA) han sido de los mayormente usados en las últimas dos décadas para la preparación de polímeros "inteligentes". Cabe señalar que, aunque el uso de los TAMAs ha sido ampliamente investigado para el desarrollo de polímeros "inteligentes", el estudio del mecanismo de reacción y la cinética es escaso y solo recientemente ha cobrado interés.

El surgimiento de nuevas metodologías de polimerización controlada/*viviente* que involucraran a los radicales libres como centros activos se dio al inicio de la década de los 90s, ganando un gran interés científico con el correr de los años. Lo anterior, debido principalmente a que los radicales libres son tolerables al contacto con sustancias tales como el agua, CO_2 y múltiples grupos funcionales, lo cual difícilmente sucede con las polimerizaciones iónicas, catiónicas o por coordinación. Polimerización radicálica por desactivación-reversible (RDRP) es el término adoptado por la comisión de nomenclatura de la IUPAC refiriéndose a la polimerización radicálica con características *vivientes*, evitando con esto el uso del término polimerización *viviente* (Jenkins, 2010). En el año de 1998

apareció la técnica RAFT o Polimerización por Adición-Fragmentación Reversible con Transferencia de Cadena (Moad, 1998). Con el uso de todas estas técnicas se ha incrementado enormemente la aparición de materiales poliméricos de diversa naturaleza química, con peso moleculares predeterminados, dispersidades estrechas y arquitecturas complejas tales como bloques, injertos, estrellas, peines, etc.

De la familia de los TAMAs, el DMAEMA (grupos metilos) es por mucho el monómero más estudiado en polimerizaciones RAFT para la preparación de materiales con respuesta a un estímulo externo y con aplicaciones muy diversas como por ejemplo el cargado y liberación de principios activos, remoción de iones metálicos en agua, nano-reactores en la síntesis de nanopartículas inorgánicas, entre otras. Los pocos trabajos reportados que involucran una (co)polimerización RAFT del DEAEMA (grupos etilos) se enfocan principalmente a la aplicación de los copolímeros preparados, no así en los aspectos cinéticos de la reacción de polimerización. Por ejemplo, McClellan y colaboradores sintetizaron copolímeros en bloques pH-sensibles de DEAEMA con un metacrilato de oligo(etilenglicol) metil éter como vehículos en la liberación de ácidos nucleicos (McClellan, 2017). Cortez-Lemus y colaboradores prepararon vía RAFT un copolímero en bloques de etilenglicol y DEAEMA para ser usado como nano-reactor en la síntesis de nanopartículas de oro (Cortez-Lemus, 2017). Tang y colaboradores sintetizaron vía RAFT compolímeros funcionalizados con L-prolina y conteniendo DEAEMA y metoxi-poli(etilenglicol) para posteriormente llevar a cabo reacciones aldólicas asimétricas en agua (Tang, 2020).

Con base en lo anterior, en este trabajo se propuso estudiar la síntesis y caracterización de homopolímeros del monómero DEAEMA a partir de polimerizaciones RAFT, utilizando como agente RAFT un tritiocarbonato simétrico con funcionalidades -COOH en sus 2 grupos R (el cual fue sintetizado en nuestro laboratorio), 4,4´-azobis(4-ácido cianovalérico) (ACVA) como iniciador y etanol como disolvente, estudiando como variables de síntesis la temperatura de la reacción y la concentración del monómero.

MATERIALES Y MÉTODOS

Síntesis del agente RAFT

La síntesis del agente RAFT, cuya estructura química se muestra en la Fig. 1**(a)** y lleva por nombre S,S´-bis(α,α´-ácido dimetilacético) tritiocarbonato, se llevó a cabo de acuerdo con lo reportado por (Lai, 2002). El compuesto sintetizado se purificó con lavados con una mezcla tolueno/acetona (4:1) y se caracterizó por resonancia magnética nuclear (^{1}H- y ^{13}C-RMN) utilizando DMSO deuterado como disolvente.

Polimerizaciones RAFT del DEAEMA

Las polimerizaciones se llevaron a cabo siguiendo un procedimiento estándar descrito a continuación: en un matraz de fondo redondo de tres bocas (250 mL) con un condensador adaptado, se adicionaron el monómero (DEAEMA), el agente RAFT, el iniciador y el disolvente. Se colocó dentro de la mezcla de reacción un agitador magnético, un termómetro digital y se utilizaron tapones de hule para sellar el matraz. Se colocó la mezcla de reacción en un sistema de atmósfera inerte con burbujeo de nitrógeno, durante 30 min, bajo agitación moderada y constante. Se sumergió el matraz en un baño de aceite mineral previamente calentado a una temperatura prestablecida y se inició el conteo del tiempo de reacción, el cual fue de 300 min. Se tomaron alícuotas a lo largo de cada reacción. Concluido el tiempo de reacción, el matraz se retiró del baño de aceite para detener la polimerización y el producto fue purificado por precipitación en hexano frio. En la Fig. 1**(b)** se puede observar el sistema de reacción empleado.

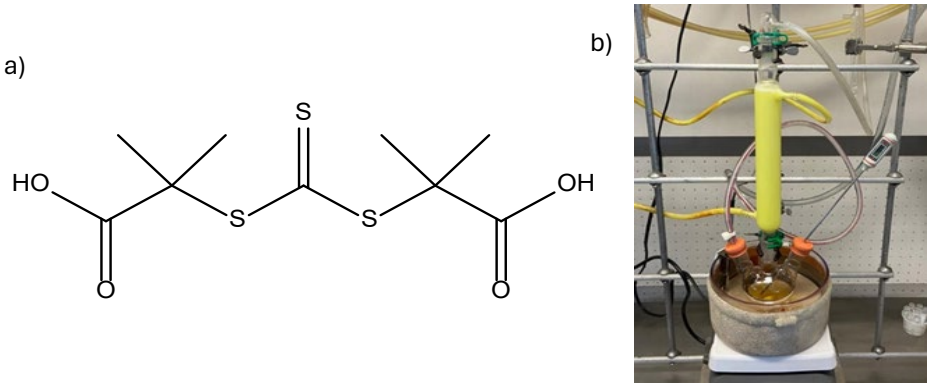


Fig. 1. (a) Estructura química del agente RAFT sintetizado; **(b)** sistema de reacción.

Se estudiaron las siguientes variables: relación [monómero]:[iniciador], relación [agente RAFT]:[iniciador] y la temperatura de reacción.

Caracterización

Las alícuotas de cada reacción y los productos finales fueron caracterizados por ^{1}H-RMN, utilizando cloroformo deuterado como disolvente, en un equipo Bruker de 400 MHz.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En lo que concierne a la síntesis y caracterización del agente RAFT, se obtuvo como producto un sólido de color amarillo y olor característico de los compuestos azufrados, el cual fue analizado por ^{1}H- y ^{13}C-RMN en DMSO deuterado y cuyos espectros resultantes son mostrados en la Fig. 2. El espectro de ^{1}H-RMN del agente RAFT permite distinguir la señal de los grupos metilo (-CH_3) en la molécula (H_a) a un desplazamiento químico δ = 1.6 ppm y la señal del grupo ácido carboxílico (-COOH) (H_b) a un δ = 12.9 ppm, más definida en la ampliación insertada en esta misma figura. La señal a un δ = 2.5 ppm pertenece al DMSO deuterado y la señal a un δ = 3.3 ppm son trazas de agua que puede contener el DMSO deuterado o la misma muestra analizada. Adicionalmente, el espectro de ^{13}C-RMN permite apreciar la señal correspondiente al carbono de los grupos metilo (-CH_3) a un δ = 23 ppm y la señal correspondiente al carbono cuaternario vecino al azufre (C-S) a un δ = 55 ppm. En este mismo espectro la señal a un δ = 172 ppm corresponde al carbono del grupo ácido carboxílico y, finalmente, se confirma la obtención del compuesto deseado con la aparición de la señal característica del carbono del grupo tiocarbonilo (C=S) a un δ = 218 ppm.

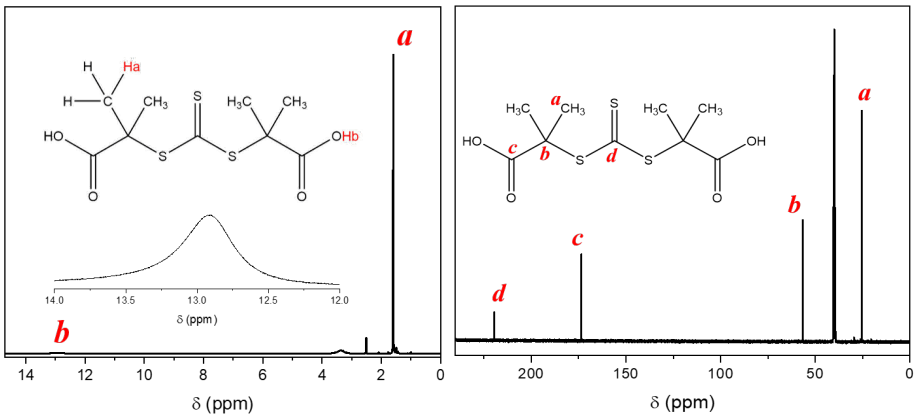


Fig. 2. Espectros de ^{1}H- y ^{13}C-RMN del agente RAFT sintetizado.

Primeramente, se llevaron a cabo experimentos para evaluar el efecto del porcentaje de sólidos en 8, 30 y 40 % en peso [(monómero +iniciador +agente RAFT) vs disolvente] en la conversión de monómero a los 300 minutos de reacción y fijando una relación molar de reactantes 100:3:1 (ver

Tabla 1). A partir de estos tres experimentos se estableció un 30 % de sólidos (Reacción 2) para llevar a cabo el resto de las polimerizaciones y poder evaluar distintas variables de síntesis, ya que a estas condiciones se alcanzó una conversión casi total del monómero y la viscosidad de la mezcla de reacción resultante fue adecuada para tomar las distintas alícuotas por medio de una jeringa y aguja. Las variables de síntesis estudiadas fueron la concentración de monómero (2 vs 4 vs 5), la concentración de agente RAFT (2 vs 6) y temperatura (2 vs 7 vs 8). En la Tabla 1 se presentan las condiciones de reacción generales y la conversión final de monómero para los distintos experimentos llevados a cabo. Cabe mencionar que todos los polímeros obtenidos presentaron la coloración amarillenta conferida por el agente RAFT.

Tabla 1. Condiciones generales de reacción y conversión de monómero para las polimerizaciones RAFT del DEAEMA.

Reacción	Sólidos (%)	([DEAEMA]:[RAFT]:[ACVA]	Temperatura (°C)	Conversión (%)
1	8	100:3:1	70	64
2	30	100:3:1	70	99
3	40	100:3:1	70	99
4	30	250:3:1	70	80
5	30	500:3:1	70	73
6	30	100:5:1	70	90
7	30	100:3:1	65	87
8	30	100:3:1	60	75

La evolución de las polimerizaciones se llevó a cabo mediante análisis de ^{1}H-RMN de cada alícuota tomada en cada una de las reacciones ejecutadas. Como ejemplo representativo, en la Figura 3a se presenta un apilamiento de espectros de ^{1}H-RMN correspondientes a los diferentes muestreos llevados a cabo en la Reacción 6, en la que se puede observar claramente en el espectro de abajo que corresponde al tiempo cero de la reacción, la presencia de un par de señales a δ = 5.5 y 6.1 ppm que pertenecen al grupo vinílico del monómero. Nótese que conforme avanza el tiempo de reacción, este par de señales van disminuyendo en intensidad lo que se traduce como un consumo de monómero, al mismo tiempo que las señales atribuidas a la concentración de polímero van en aumento, como por ejemplo la señal a un δ = 4 ppm que es claramente apreciable en el espectro de arriba de la Fig. 3**(a)** que corresponde al tiempo final de la reacción. Por lo tanto, tomando en cuenta los valores de las integrales para una señal del monómero y una señal del polímero y haciendo una relación directa entra ambas integrales, previa consideración del número de átomos de hidrógeno de la señal elegida para hacer el cálculo, se puede calcular la conversión de cada alícuota tomada y del producto final en cada experimento.

El efecto de la concentración de monómero en las reacciones de polimerización se observa en la Fig. 3**(b)**, en la cual se aprecia una mayor velocidad de polimerización para la relación molar [monómero]:[RAFT]:[iniciador] = 100:3:1, llevadas a cabo a 70 °C. Por otro lado, el efecto de la concentración de agente RAFT en estas reacciones se observa en la Fig. 3**(c)**, en la cual se aprecia una menor velocidad de polimerización en aquel experimento que fue ejecutado con mayor proporción de agente RAFT, coincidiendo con lo reportado en la literatura en lo referente a efectos de retardación en polimerizaciones de monómeros de diferente naturaleza por la presencia de un agente RAFT (Simon Ting, 2011). Finalmente, el efecto de la temperatura se puede apreciar en la Fig. 3**(d)**, en la cual se manifiesta una mayor velocidad de polimerización a 70 °C que a 65 y a 60 °C.

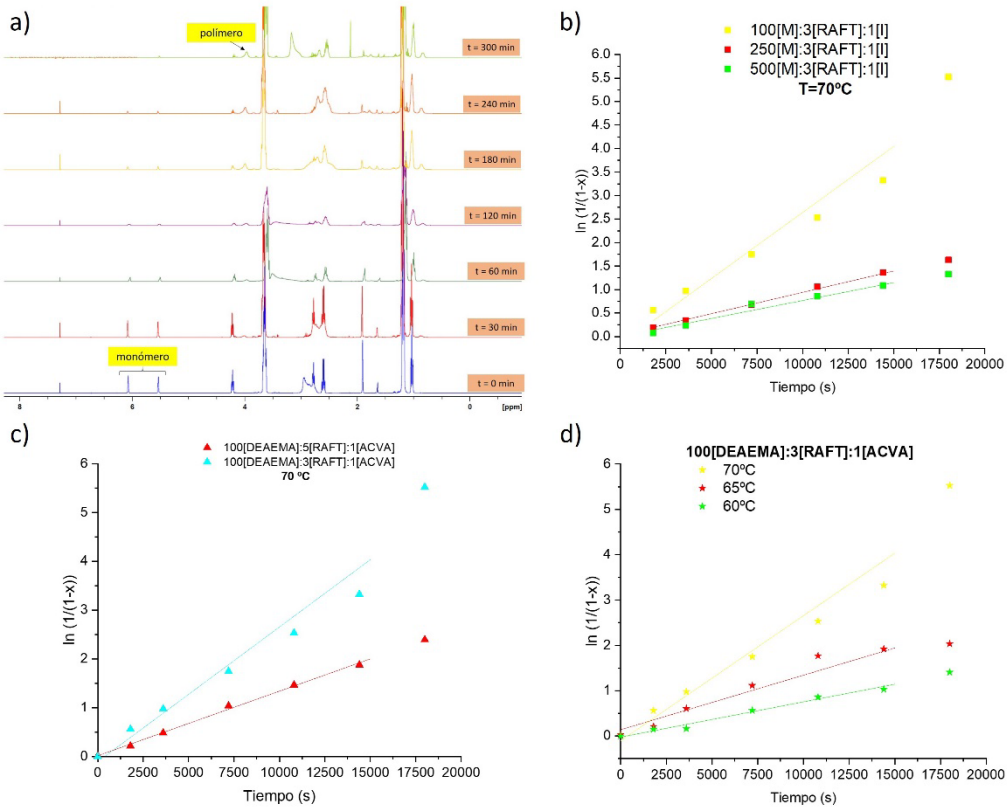


Fig. 3. (a) Apilamiento de espectros de ^{1}H-RMN de las distintas alícuotas tomadas en la Reacción 6 ([DEAEMA]:[RAFT]:[ACVA] = 100:5:1); **(b)** efecto de la concentración de monómero; **(c)** efecto de la concentración de agente RAFT; **(d)** efecto de la temperatura

Las gráficas observadas en las Fig. 3**(b)**, **(c)**, **(d)**, indican si la reacción es de pseudo-primero orden, la pendiente sería el valor de k_{app}; si los datos siguen una línea recta se tiene un comportamiento de pseudo-primer orden. Si los datos se desvían se puede concluir que hay una importante terminación bimolecular.
La caracterización térmica, así como espectroscópica (RMN) haciendo énfasis en la funcionalización de los poliDEAEMA con el agente RAFT son resultados que serán presentados en el poster correspondiente a este trabajo.

CONCLUSIONES

Se sintetizó un compuesto azufrado de la familia de los tritiocarbonatos, el cual es una molécula simétrica y presenta grupos ácido carboxílicos en sus extremos. Este compuesto fue exitosamente caracterizado por resonancia magnética nuclear de protón y de carbono. El compuesto sintetizado fue utilizado como agente RAFT en reacciones de homopolimerización del monómero metacrilato de 2-(dietilamino)etilo, empleando etanol como disolvente y el 4,4´-azobis(4-ácido cianovalérico) como iniciador. Se evaluaron distintas condiciones experimentales en las homopolimerizaciones y su efecto en la velocidad de polimerización y algunos parámetros macromoleculares del control de las reacciones. El seguimiento del consumo de monómero en las distintas reacciones se llevó a cabo por ^{1}H-RMN.

AGRADECIMIENTOS

IZG agradece CIQA por el apoyo económico a través del proyecto interno de Ciencia básica No. 6707 y al FONCYT a través de proyecto COAH-2022-C19-C006. Al CONAHCYT por el apoyo financiero a través del proyecto Ciencia Básica A1-S-29092. A Maricela García por su apoyo en la

caracterización por RMN. A Myrna Salinas y Guadalupe Méndez por su apoyo en la caracterización térmica.

REFERENCIAS

1. Aguilar, M. R., San Román, J., Editors, (2019) Smart Polymers and Their Applications. Second Edition, ELSEVIER.
2. Cortez-Lemus, N. A; García-Soria, S. V; Paraguay-Delgado, F; Licea-Claverie. A. (2017). Synthesis of gold nanoparticles using poly(ethyleneglycol)-b-poly(N,Ndiethylaminoethylmethacrylate) as nanoreactors. *Polymer Bulletin*, *74*, 3527-3544.
3. Jenkins, A. D; Jones, R. G; Moad. G. (2010). Terminology for reversible-deactivation radical polymerization previously called "controlled" radical or "living" radical polymerization (IUPAC Recommendations 2010). *Pure and Applied Chem*istry, *82*, 483-491.
4. Lai, J. T; Filla, D; Shea, R. (2002). Functional polymers from novel carboxyl-terminated trithiocarbonates as highly efficient RAFT agents. *Macromolecules*, *35*, 6754–6756.
5. McClellan, A. K; Hao, T; Brooks, T. A; Smith, A. E. (2017). RAFT polymerization for the synthesis of tertiary amine-based diblock copolymer nucleic acid delivery vehicles. *Macromolecular Bioscience*, *17*, 1700225, 1-9.
6. Moad, G; Rizzardo, E; Thang, S.H. (1998). Polymerization with living characteristics. Patent WO9801478.
7. Tang, Y; Wang, Q; Wu, L; Liu, K; Wang, W; Shen, Y; Xue, Y; Dai, S. (2020). L-proline functionalized pH-responsive copolymers as supported organocatalysts for asymmetric aldol reaction in water. *Reactive and Functional Polymers*, *150*, 104544, 1-7.
8. Simon Ting, S. R; Davis, T. P; Zetterlund, P. B. Retardation in RAFT polymerization: does cross-termination occur with short radicals only? *Macromolecules*, *44*, 4187-4193.
9. Yurkanis Bruice, P. (2008). Química Orgánica. Quinta Edición, PEARSON Educación. México.

CISQM-QPOL-CE03

Síntesis y modelo cinético de la polimerización por radicales libres del metacrilato de 2-(dietilamino)etilo y la transesterificación

Ángela Gómez Sánchez[1], Ernesto Oyervides Muñoz[1], Javier Enríquez Medrano[2], Judith Cabello Romero[2], Román Torres Lubian[2], Hened Saade Caballero[2], Iván Zapata González[2*]
[1]Universidad Autónoma de Coahuila.
[2]Centro de Investigación en Química Aplicada (CIQA).
margaritagomez@uadec.edu.mx; ivan.zapata@ciqa.edu.mx

RESUMEN

Se llevó a cabo una serie de reacciones en las cuales se varió la concentración del monómero DEAEMA, la temperatura (60, 65 y 70 °C) y el porcentaje de sólidos totales. Como iniciador, se utilizó 4,4-azobis(4-ácido cianovalerico) (ACVA), y el solvente empleado fue etanol. Los polímeros obtenidos fueron caracterizados mediante espectroscopia ^{1}H-RMN con $CDCl_3$, permitiendo determinar tanto la conversión de reacción como la velocidad de reacción. Se pudo constatar que un aumento en el porcentaje de sólidos conduce a un incremento en la velocidad de polimerización y en la conversión monomérica. A su vez, un aumento en la concentración del monómero también acelera la polimerización, aunque se observa que existe un punto límite en el cual la velocidad disminuye. Por otro lado, se observó que la variación de la temperatura no afecta significativamente la velocidad de polimerización. Con el propósito de obtener una comprensión más profunda del sistema, se realizará una comparación de estos resultados con experimentos de transesterificación medidas por ^{1}H-RMN in situ de los reactantes. Este análisis adicional contribuirá a enriquecer el conocimiento de las reacciones estudiadas y sus implicaciones.

INTRODUCCIÓN

La tendencia actual muestra un creciente entusiasmo por emplear metacrilatos basados en aminas terciarias (TAMA) en la síntesis de materiales de respuesta a estímulos. Estos materiales incluyen polímeros en forma de estrellas, micelas[1], hidrogeles[2], nanogeles[4], nanocubos[5]. Entre estos monómeros, el metacrilato de 2-(N,N- dietilamino)etilo (DEAMEA) y el metacrilato de 2-(N,N-dimetilamino)etilo (DMAEMA), estos se encuentran disponible comercialmente por lo que son de los estudiados. Mediante el ciclo de protonación/desprotonación del grupo amina, los polímeros generados experimentan cambios físicos o químicos reversibles al enfrentarse a modificaciones en su entorno, como variaciones de pH, temperatura o fuerza iónica. Estos ajustes ambientales provocan respuestas notables en los materiales, brindando una amplia gama de aplicaciones en diversas áreas científicas y tecnológicas. A pesar de que las estructuras moleculares de DEAEMA y DMAEMA guardan similitudes, la distinción en los sustituyentes alquilo del grupo amina provoca una notoria variación en su capacidad de respuesta. Esto se evidencia en los valores de pK_a para los monómeros DEAEMA y DMAEMA, que son 8.8 y 8.3, respectivamente. Además, los valores de pK_a para sus polímeros correspondientes son 7.5 y 6.9[6,7]. Otra diferencia clave entre estos polímeros radica en sus valores de temperatura de transición vítrea (Tg), el poli(DEAEMA) presenta una Tg de 15 °C, mientras que el poli(DMAEMA) tiene una Tg de 0 °C[8].

La estructura de cada monómero también tiene un impacto significativo en la velocidad de polimerización por radicales libres. Investigaciones recientes han determinado los parámetros de Arrhenius para la constante de propagación (k_p) en la polimerización en masa de DEAEMA y DMAEMA. Se encontraron diferencias significativas en la cinética de polimerización entre DEAEMA y DMAEMA. Aunque la energía de activación (*EA*) no se vio afectada notablemente, el factor pre-exponencial (A_0) fue menor en DEAEMA con un sustituyente alquilo más largo [$A_0 = 2.07 \times 10^6$ L mol^{-1} s^{-1}], en comparación con DMAEMA [$A_0 = 2.64$ L mol^{-1} s^{-1}].

En una polimerización por radicales convencional de DEAEMA en etanol a 70 °C, se estimó la relación $\left(k_p/(k_t)^{1/2}\right)$ = 0.39 $L^{0.5}$ $mol^{-0,5}$, donde (k_t) es el coeficiente de velocidad de terminación promedio de la longitud de la cadena. Este estudio confirmó una cinética de primer orden con respecto al monómero y de orden ½ con respecto a la concentración del iniciador. Sin embargo, el estudio de su cinética química se vuelve compleja debido a reacciones secundarias como la transesterificación, Fig. 1, que ocurren cuando los TAMA se exponen a solventes alcohólicos. Estas reacciones pueden convertir una fracción de los grupos amina en grupos alquilo en el producto polimérico, lo que afecta la capacidad de respuesta a estímulos del material resultante.[9]
El objetivo de este trabajo es estudiar la cinética de la transesterificación del DEAEMA en etanol y analizar su efecto en la polimerización del DEAEMA por radicales libres en solución.

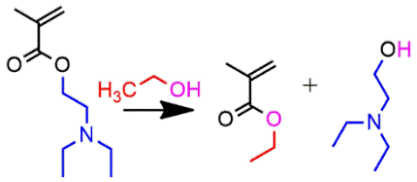


Fig. 1. Esquema químico para la transesterificación del DEAEMA con etanol.

MATERIALES Y MÉTODOS

Materiales

Se emplearon 4,4-azobis(4-ácido cianovalerico) (ACVA) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (AIBN) como iniciadores, y el monómero utilizado fue el metacrilato de 2-(dietilamino)etilo (DEAEMA). El solvente empleado en las reacciones fue etanol. Asimismo, se utilizó cloroformo deuterado ($CDCl_3$) para llevar a cabo la caracterización mediante Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

Purificación del DEAEMA

Inicialmente, se llevó a cabo la filtración del monómero para eliminar el inhibidor presente. Para tal fin, se empleó éter monometílico de hidroquinona (MEHQ, 4-metoxifenol) como agente desactivador. El monómero, junto con el inhibidor, se colocó en un matraz Erlenmeyer y se sometió a una agitación constante durante un período de 2 h. Posteriormente, se procedió a filtrar la solución mediante el uso de un papel filtro y se transfirió el líquido resultante a un matraz Schlenk.

Síntesis de poli(DEAEMA) en matraz de 250 mL

Se hicieron una serie de polimerizaciones en donde se usó como variable la concentración de monómero, el porcentaje de sólidos totales y la temperatura.

Para las reacciones se utilizó un sistema que consistía en un condensador que pasaba refrigerante conectado a un matraz bola de 3 bocas y con un sistema de argón, manteniendo el sistema inerte. El matraz se sumergió en un baño de aceite mineral para tener nuestra solución en 70 °C. Se agregó ACVA, DEAEMA y etanol, para agregar el iniciador se dejó disolviéndose en etanol, posteriormente se agregó al matraz junto con el monómero y el restante del solvente. Las reacciones se dejaron 2 h tomando muestras cada 15 min para después determinar la conversión de cada punto, cada muestra se colocaba en viales y estos se sumergían en agua para detener la polimerización. Se realizaron reacciones usando la misma relación (100 monómero: 1 iniciador), pero teniendo el 8, 30 y 40 % de sólidos totales. La siguiente relación fue 250 (monómero):1 (iniciador) al 40 % solidos totales, manteniendo las mismas condiciones y mismo sistema.
Las siguientes reacciones se hicieron al 30 % de sólidos y usando el mismo sistema que se describió anteriormente, se realizaron polimerizaciones con distintas concentraciones de monómero: 50:1, 250:1, 500:1 usando como iniciador ACVA y etanol como solvente. Cada reacción se dejó 2 horas y

se realizaba muestreo cada 15 min, tomando nota de la temperatura en la que se tomaba cada muestra. Se mantuvo las reacciones a 70 °C. Se hizo el cambio de la variable temperatura, se utilizó una relación de 100 (monómero):1 (iniciador), para la primera reacción se usó 60 °C y la segunda fue a 65 °C. En las dos reacciones se tomaron muestras cada 15 minutos y se tomó nota de la temperatura en la que se encontraba a la hora del muestreo, estas se dejaron 2 horas, usando el mismo sistema que al principio se describió.

Síntesis de poli(DEAEMA) en viales

Se realizó una serie de reacciones en viales, cambiando el solvente y el iniciador. Para el primer vial teniendo una relación 100:1 se usó como iniciador AIBN y etanol como solvente, para el segundo vial su relación fue 250:1 con AIBN y etanol, tercer vial fue de 100:1 con AIBN y con cloroformo, cuarto vial 250:1 AIBN y cloroformo y el ultimo vial su relación fue 250:1 con ACVA y etanol. Todas las cantidades para cada vial se calcularon para tener 40 % de solidos totales. A cada uno se les realizó un burbujeo de argón durante 10 minutos y posteriormente se dejaron en un baño de aceite caliente (70 °C) por 16 h.

Caracterización por RMN- ^{1}H

Para el análisis por espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear de Hidrogeno (RMN- ^{1}H) se llevó a cabo en un equipo Bruker Avance III HD 400N (con una sonda de desacoplamiento BB miltinuclear de 5 mm, detección directa con grado Z). En tubos de 5 mm de diámetro, se agregó entre 1 mg a 5 mg de la muestra y posteriormente se agregaba cloroformo deuterado. Los análisis se realizaron a 25 °C.

Velocidad de reacción

La relación $(k_p / (k_t)^{0.5})$cop se estimó por regresión lineal de la conversión total de monómero contra tiempo de acuerdo con la siguiente Ecuación (1):

$$\ln(1-X) = -\left(\frac{k_p}{(k_t)^{0.5}}\right)_{cop} (8f[I]_0 k_d)^{\frac{1}{2}}\left[1-\exp\left(\frac{-k_d * t}{2}\right)\right] \quad (1)$$

Donde k_d = 3.20x10^{-5} s^{-19}. Se supuso que la eficiencia del iniciador (f) era 0.60, un valor dentro del rango típico reportado de 0.50 – 0.70.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Variación de porcentaje de solidos

Se estableció como base una relación monómero: iniciador (Mon:In) de 100:1 en un sistema a una temperatura de 70 °C, manteniendo constantes las condiciones de reacción, como se muestra en la Fig. 2. Se pudo observar que a medida que se incrementa el porcentaje de sólidos, se logra una mayor conversión. A los 120 minutos, se obtuvo una conversión del 47 % para un 8 % de sólidos, 78 % para un 30 % de sólidos y 89 % para un 40 % de sólidos.

Asimismo, se realizó una relación de 250:1 variando el porcentaje de sólidos, manteniendo las mismas condiciones de reacción. Se observó que casi se alcanzó la misma conversión final para ambos casos: 74 % de conversión para 30 % de peso de sólidos, y 75 % de conversión para 40 % de peso de sólidos. A los 30 minutos, la conversión más alta fue del 29 % para 40 % de peso de sólidos, mientras que para 30 % de peso se logró una conversión del 14 %.

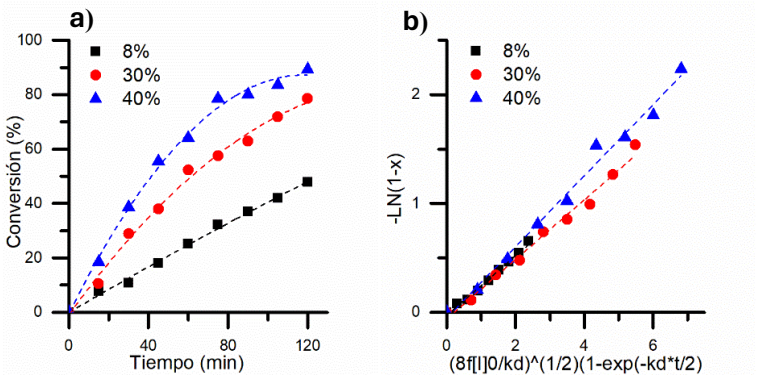


Fig. 2. (a) Variación de porcentaje de solidos totales con una relación molar de Mon: In = 100: 1, para polimerización de DEAEMA en etanol a 70 °C. Los porcentajes de sólidos son mostrados en las etiquetas. **(b)** Velocidad de reacción.

Variación de concentración del monómero

Se realizaron cuatro variaciones de en la relación monómero: iniciador como 50:1, 100:1, 250:1 y 500:1. Las condiciones de reacción fue las mismas que las del caso base a 70 °C. En estas reacciones se usó como base el 30 % de solidos totales en la solución. Como era esperado, el perfil con menor velocidad de polimerización corresponde al experimento con una menor concentración de DEAEMA y conforme se aumenta la concentración también lo hace la velocidad de polimerización.

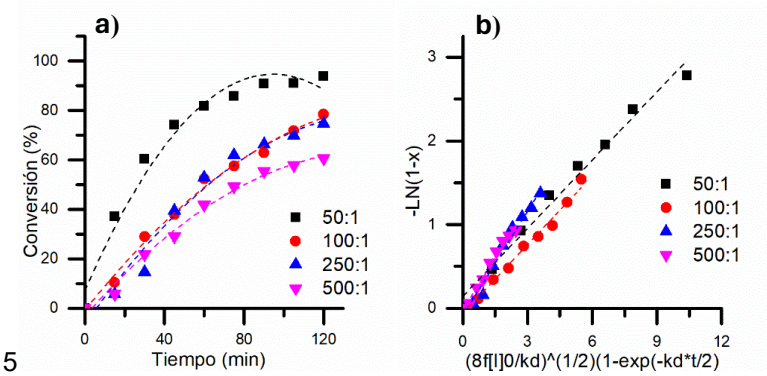


Fig. 3. (a) **V**ariación de la concentración de monómero manteniendo constante el porcentaje de sólidos 30% en peso a 70°C. **(b)** Velocidad de reacción.

Variación de temperatura

Se llevaron a cabo dos experimentos con variaciones de temperatura a 60 °C y 65 °C, utilizando una relación monómero: iniciador (Mon:In) de 100:1 y un porcentaje de sólidos totales del 30 %. Estos resultados fueron comparados con los obtenidos a una temperatura de 70 °C, utilizando la misma relación monómero: iniciador y porcentaje de sólidos.

Al analizar los resultados obtenidos, representados en la Fig. 4, se observó que no se evidencia un efecto significativo en los perfiles de conversión al realizar el cambio de temperatura. Esto indica que la variación de temperatura en el rango estudiado no ejerce una influencia destacable en la velocidad de conversión del proceso de reacción.

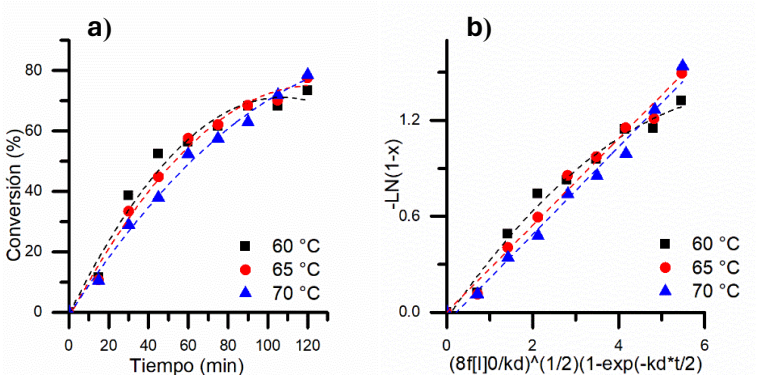


Fig. 4. (a) Variación de temperatura usando una relación molar Mon: In =100:1 al 30 % de sólidos. **(b)** Velocidad de reacción.

CONCLUSIONES

El análisis de las polimerizaciones de DEAEMA para el efecto de temperatura, concentración del monómero y porcentaje de sólidos totales en la velocidad de polimerización fue realizado. Se puede concluir que incrementado el porcentaje de sólidos claramente aumenta la velocidad de polimerización, que resulta en una mayor conversión monomérica. Si se incrementa la concentración también lo hace la velocidad polimerización. Por último, el efecto de la temperatura no incidió de forma significante en la velocidad de polimerización. Además, se están llevando a cabo experimentos de NMR-^{1}H *in situ* para calcular la velocidad de transesterificación del DEAMA en etanol.

AGRADECIMIENTOS

IZG agradece CIQA por el apoyo económico a traves del proyecto interno de Ciencia Básica No. 6707 y al FONCYT a través de proyecto COAH-2022-C19-C006. Al CONAHCYT por el apoyo financiero a través del proyecto Ciencia Básica A1-S-29092. A Maricela García por su apoyo en la caracterización por RMN.

REFERENCIAS

1. D. B. Wright, J. P. Patterson, A. Pitto-Barry, P. Cotanda, C. Chassenieux, O. Colombani and R. K. O'Reilly, Polym. Chem., 2015, 6, 2761–2768.
2. S. I. Yusa, Y. Konishi, Y. Mitsukami, T. Yamamoto and Y. Morishima, Polym. J., 2005, 37, 480–488.
3. E. S. Abdel-Halim, React. Funct. Polym., 2013, 73, 1531–1536.
4. A. Gonzalez-Urias, I. Zapata-Gonzalez, A. Licea-Claverie, A. F. Licea-Navarro, J. Bernaldez-Sarabia and K. Cervantes-Luevano, Colloids Surfaces B Biointerfaces, 2019, 182, 110.
5. C. Fitzgerald, G. Reyes, S. R. Chen, V. A. Bobrin, Z. Jia and M. J. Monteiro, Biomacromolecules, 2020, 21, 1700–1708.
6. P. Van De Wetering, E. E. Moret, N. M. E. Schuurmans-Nieuwenbroek, M. J. Van Steenbergen and W. E. Hennink, Bioconjug. Chem., 1999, 10, 589–597.
7. P. Cotanda, D. B. Wright, M. Tyler and R. K. O'Reilly, J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem., 2013, 51, 3333–3338.
8. K. B. Kockler, F. Fleischhaker and C. Barner-Kowollik, Macromolecules, 2016, 49, 8572–8580.
9. P Quiñonez-Angulo, RA Hutchinson, Á Licea-Claveríe, E Saldívar-Guerra, I. Zapata-González, Polym Chem, 2021,12, 5289-5302.

CISQM-QPOL-CE04

Membranas mucoadhesivas a base de Quitosano-Glicerol-*N*-Arilenaminona para aplicaciones en cavidad oral

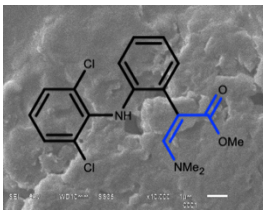
José D. Maceda-Sosa[1], José A. Hachity-Ortega[1], Karla A. Parra-Solar[1], Vanessa Machuca-Rojas[1], Laura A. Pazos-Rojas[1,2], Eric Cervantes-Reyes[1], Ismael Juárez[1], Miguel Casillas-Santanana[1], Alberto V. Jerezano-Dominguez[1]*

[1]Facultad de Estomatología, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

[2]Tecnológico de Monterrey, Escuela de Ingeniería y Ciencias

*alberto.jerezano@correo.buap.mx

RESUMEN



En este trabajo se realizó por primera vez la formulación de una película a base de quitosano y glicerol con 2-Arilenaminona (2-((2,6-Diclorofenilamino) fenil)-2-dimetilaminopropionato de metilo), como membranas mucoadhesivas orales con potencial aplicación en la cavidad oral. Para ello se llevó a cabo la esterificación del compuesto de un derivado de ácido fenilacético, seguido de la condensación térmica del éster de metilo con el reactivo Dimetilacetal de la dimetilformamida (DMADMF) para la obtención de una nueva *N*-Arilenamiona. Posteriormente, se realizó un estudio exhaustivo para la optimización de la síntesis y caracterización fisicoquímica de las membranas mucoadhesivas a base de quitosano y glicerol, así como pruebas de actividad antimicrobiana contra *Streptococcus mutans* CDBB-B-1455 por el método de sensidiscos. Los resultaros mostraron la obtención de *N*-Arilenamiona con buenos rendimientos y aspecto sólido color café. Las imágenes de microscopia electrónica y óptica obtenidas de las membranas mucoadhesivas de *N*-Arilenamiona con respecto al quitosano (p/p) y glicerol al 1 % (v/v), muestran una adecuada incorporación de la enaminona con microestructura rugosa que favorece la adherencia de las membranas a las superficies dentales. Las membranas mucoadhesivas al 5 % de *N*-Arilenaminona mostraron una parcial inhibición en contra de *S. mutans* Los resultados de las propiedades de absorción de agua, humedad, módulo de tensión, índice de hinchamiento, grosor, , desintegración, pH cercanos al fisiológico y las pruebas de mucoadhesividad, indican que las membranas son prometedoras para una aplicación en la cavidad oral.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, los polímeros naturales como el quitosano han recibido gran atención debido a que pueden ser una alternativa en el uso de polímeros sintéticos. Dentro de sus principales características destacan su biodegradabilidad, biocompatibilidad y propiedades no tóxicas (1). El quitosano es un copolímero aprobado por la FDA (Federal Drug Association), derivado desacetilado de quitina que puede presentarse en varias formulaciones, como en membranas mucoadhesivas, que facilitan la administración de fármacos, al funcionar como un sistema transportador, que posee ciertas propiedades mecánicas y con un íntimo contacto en la mucosa oral (2–4). Las *β*-enaminonas son compuestos biológicamente activos que juegan un papel importante en síntesis orgánica y constituyen uno de los bloques de construcción más importantes para la formación de derivados de aminoácidos, heterocicliclos, benzoheterocicliclos y productos naturales diversos, los cuales exhiben distintas actividades farmacológicas (5–10). Estas propiedades sitúan a las enaminonas como un grupo de moléculas prometedoras para su uso en el área de la salud. Las rutas de síntesis de enaminonas son múltiples, la reacción de *alfa*-metilenos a carbonilos con DMADMF (Dimetilacetal de la dimetilformamida)es una metodología adecuada para la obtención de enaminonas (11). Actualmente, la literatura sobre la actividad antimicrobiana de las enaminonas contra *Streptococcus mutans* (12) es muy limitada. Además, el desarrollo de películas a base de quitosano para la aplicación tópica en la cavidad oral es un tema poco explorado y novedoso.

Por lo anterior, en el presente trabajo se realizó la síntesis de una nueva *N*-arilenaminona y por primera vez la síntesis y caracterización de membranas mucoadhesivas a base de quitosano/glicerol para suaplicación en la cavidad oral.

MATERIALES Y MÉTODOS

Los espectros de FTIR-ATR de compuestos y membranas se realizaron en el espectrofotómetro FTIR-ATR Perkin-Elmer (Spectrum 2000) en un rango de 400 – 4000 cm^{-1}. Las pruebas de tensión se realizaron de acuerdo con la norma ASTM D638 con una máquina universal a una velocidad de 5 mm/min. Las pruebas de grosor, hinchamiento, cinéticas de absorción, desintegración y pH de superficie se realizaron a membranas de quitosano/glicerol (G2 – G7) (Tabla 1) para encontrar la formulación adecuada. Las pruebas de absorción de humedad y mucoadhesividad se realizaron a las membranas G2, G8 y G11 (Tabla 1), debido a que estas presentaron actividad antimicrobiana. Las pruebas de actividad antimicrobiana se realizaron por el método de sensidiscos. Las membranas fueron previamente esterilizadas con luz UV durante 20 minutos para posteriormente usarlas en las pruebas de inhibición. La actividad antimicrobiana se determinó usando placas *Petri* con medio sólido *Infusión Cerebro Corazón*. En estas placas se inocularon y plaquearon 100 µL de un cultivo overnight de *S. mutans* y al centro se colocaron las membranas mucoadhesivas previamente estériles. Las condiciones de crecimiento fueron CO_2 al 5 % y 37 °C durante 24 horas. Posteriormente se midieron los halos de inhibición que se formaron. Como control positivo se utilizaron membranas mucoadhesivas que contenían clorhexidina, como control negativo se utilizaron membranas formadas sólo por Quitosano/Glicerol. Para evaluar la esterilidad de las membranas se colocaron en una placa de medio sin *S. mutans,* con la finalidad de corroborar que no existiera crecimiento de microorganismos.

Preparación de hidrogeles y membranas

El hidrogel de quitosano fue preparado con una mezcla de quitosano de alto peso molecular en forma de polvo (310 – 375 KDa) (0.875 %) (Sigma-Aldrich, St. Louis USA) en 40 mL de una solución de ácido acético glacial al 1 % (v/v). La solución de quitosano glicerol fue preparada por la mezcla del volumen correspondiente a los porcentajes (1, 3, 5, 10, 15 y 20 %) (v/v) en 40 mL de agua destilada. Las soluciones se agitaron por 5 min a 60–65 °C adicionando 1 % de ácido acético glacial. La solución de quitosano/clorhexidina/glicerol se preparó mezclando 1.2 mL de gel de clorhexidina al 2 % con 38.8 mL de agua destilada, obteniendo una concentración final de un hidrogel de quitosano/clorhexidina al 0.004 % (p/p) de gluconato de clorhexidina en una solución al 1% de ácido acético. Las condiciones para realizar la mezcla fueron en agitación a 60°C por 10 min. Las membranas fueron obtenidas por dispersión de las formulaciones en cajas Petri (90x15mm) con un tiempo de secado de 5 días a condiciones ambientales, tiempo suficiente para evaporación del agua. En la tabla 1 se muestran las diferentes formulaciones que se elaboraron hasta encontrar las concentraciones adecuadas

Tabla 1. Designación de membranas y su composición.

Membrana	Composición	Porcentaje (%v/v); *(%p/p/v)
G1	Quitosano	100
G2	Quitosano/glicerol	99/1
G3	Quitosano/glicerol	97/3
G4	Quitosano/glicerol	95/5
G5	Quitosano/glicerol	90/10
G6	Quitosano/glicerol	85/15
G7	Quitosano/glicerol	80/20
G8	Quitosano/clorhexidina/glicerol	*99/0.004/1
G9	Quitosano/N-Arilenaminona/glicerol/[a]ACN	*99/1/1
G10	Quitosano/N-Arilenaminona/glicerol/ [a]ACN	*99/3/1
G11	Quitosano/N-Arilenaminona/glicerol/ [a]ACN	*99/5/1

*Los porcentajes de pesos de la N-arilenaminona y clorhexidina estan basados con los 350 mg de quitosano, mientras que el porcentaje de glicerol con respecto al volumen de la solución. [a]El Acetonitrilo (ACN) fue usado como agente codisolvente para lograr una mezcla homogenea del hidrogel de N-arilenaminona.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Síntesis de arilenaminona

El compuesto Ácido 2-(2,6-diclorofenilamino)-fenilacético (1) fue sometido bajo condiciones ácidas con metanol para su esterificación. Posteriormente el compuesto 2 fue sometido bajo condiciones térmicas en un tubo de alta presión con DMAMF, en ausencia de disolvente por 12 h para proporcionar 3 (Fig. 1). La N-arilenaminona (3) se purificó por cromatografía en columna con una fase sólida de sílice gel 200-400 mallas en una proporción 10 g / 1 g del crudo de reacción soportado en sílice, con una fase móvil de Ciclohexano/Acetato de etilo (7:3).

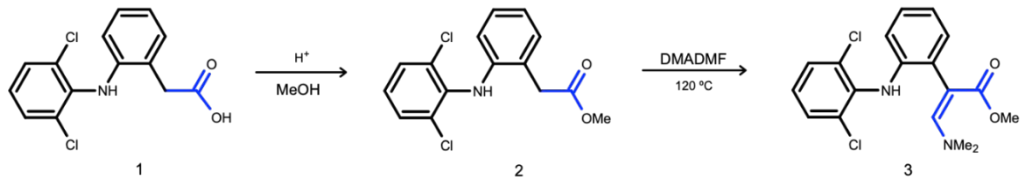


Fig. 1. Síntesis del derivado 2-arilenaminona (3).

Síntesis de membranas orales mucoadhesivas

El desarrollo de métodos eficientes en la fabricación de membranas mucoadhesivas orales a partir de polímeros biocompatibles es de gran importancia en el área de la salud para la administración tópica de fármacos. Con base en la metodología de Podolan (13) para la fabricación de membranas con quitosano y glicerol como agente plastificante, así como la metodología de Korelc (2) para membranas mucoadhesivas para aplicación oral pediátrica, se abordó una novedosa ruta de fabricación de membranas que contienen arilenaminona a base de quitosano y glicerol (Tabla 1). Los espectros de FTIR ATR de las membranas de G2, G8, G9 y G11 se presentan en la Figura 2, demostrando la presencia de banda correspondiente a los grupos funcionales amino (1010 – 1200 cm^{-1} y 1561 – 1593 cm^{-1}) e hidroxilos (3200 – 3600 cm^{-1}), pertenecientes principalmente al quitosano. Las membranas de quitosano con glicerol y enaminona (G11) presentan una superficie rugosa, lo que favorece la adhesión a superficies. La prueba de adhesión de la membrana (G11) a una superficie de 4 x 4 mm de un incisivo permanente nos permite inferir un comportamiento de adhesividad adecuada en cavidad oral, ya presenta una resistencia en la prueba de 2.07 N comparada con la mucoadhesividad de G8 de 1.33 N y G2 de 2.18 N.

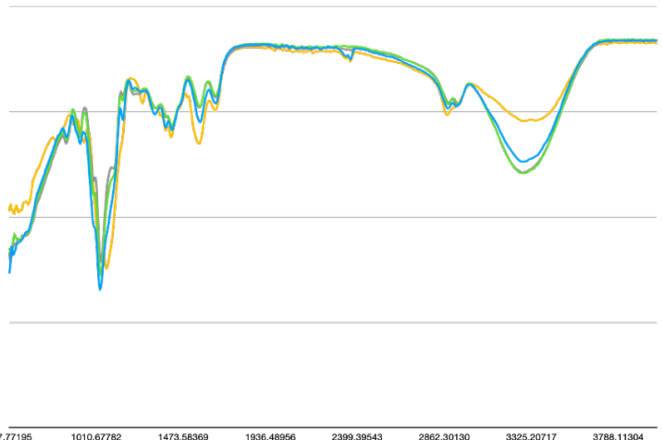


Fig. 2. Espectros de FTIR-ATR de las membranas G2 (azul), G8 (amarillo), G9 (verde) y G11 (gris).

Interesantemente, al determinar los valores de pH en la superficie de las membranas se encontró una media de 7.38 ± 0.01 para membranas de quitosano/glicerol-arilenaminona al 5 % y 7.38 ± 0.02 en membranas de quitosano/glicerol con clohexidina. Estos resultados toman relevancia debido a

que son valores cercanos a los valores de pH fisiológicos. Dentro de la literatura se han reportado valores de pH en la superficie de membranas de quitosano en un rango entre 3.6 a 5.53 (2). Los valores de grosor de las membranas muestran una media de 157 µm en membranas de quitosano/glicerol, 323 µm en membranas de quitosano/glicerol-clorhexidina, 172 µm en membranas de quitosano/glicerol-arilenaminona al 5 %. Aunque existen pocos estudios en la literatura sobre las propiedades físicas y mecánicas de las membranas mucoadhesivas a base de quitosano con glicerol. Recientemente Korelc reporta un grosor ideal para estas membranas mucoadhesivas entre 50 - 430 µm (2). Los valores de elongación son adecuados en las formulaciones G2 a G5, dichas membranas muestran un máximo de 80 % de enlongación, mientras que G11 presentan un 60% de enlongación y una carga de 4.42 N ± 1.5, en comparación con la carga de 3.69 ± 1.53 para G2, lo que permite una mejor manipulación de las membranas mucoadhesivas. Para determinar la desintegración de las membranas mucoadhesivas se realizó una cinética de desintegración, donde se observó que la formulación G2, G3, G4 tomó 7 días, en el caso de las formulaciones G5, G6 y G7 tomó menor tiempo, por lo que el aumento en la concentración de glicerol modificó los parámetros mecánicos y de desintegración en saliva artificial a 37 °C. El comportamiento de absorción de agua e hinchamiento mostraron un claro efecto de mayor absorción cuando se incrementaron las concentraciones de glicerol. Mientras que la absorción de humedad demostró que estas membranas deben ser almacenadas en condiciones controladas de humedad.

Previamente, Bangalore y cols., en el 2020, reportaron la preparación de enaminonas derivadas del ácido Usnico con actividad antituberculosa, obteniendo mejores resultados respecto a la isoniazida, etambutol y rifampicina (14). Posteriormente, en 2022, el mismo grupo de investigación reportó la modificación del grupo N-Arilo con diferentes sustituyentes, donde la presencia de halógenos como Flúor y Cloro, mostraron un incremento en la actividad antimicrobiana de estos compuestos, particularmente contra *S. mutans* (MTCC 497) a través el método de sensidiscos (12). Se observa que las posiciones 3 y 4 del grupo arilo juegan un papel importante en la actividad antimicrobiana, la sustitución de un grupo CF_3 en posición 3 y el átomo de Cl en la posición 4, mejoran la actividad antimicrobiana contra *S. mutans* con un halo de inhibición de 24.66 mm, similar al que se forma en presencia de estreptomicina (30 mm) (12). Nuestros resultados en la Fig. 3 muestran una actividad antimicrobiana de las membranas de quitosano-glicerol-*N*-arilenaminona (G11) contra *S. mutans* (CDBB-B-1455) con un halo de inhibición de 0.77 mm en comparación con las membranas de clorhexidina (G9) al 0.004 % con un halo de inhibición de 12 mm por el método de sensidiscos. Aunque es un resultado limitado, la presencia de los átomos de cloro en las posiciones 3 y 5 del grupo *N*-Arilo de la enaminona sintetizada en este trabajo, pone de manifiesto el papel importante de los halógenos en la actividad antimicrobiana de estos derivados de enaminona.

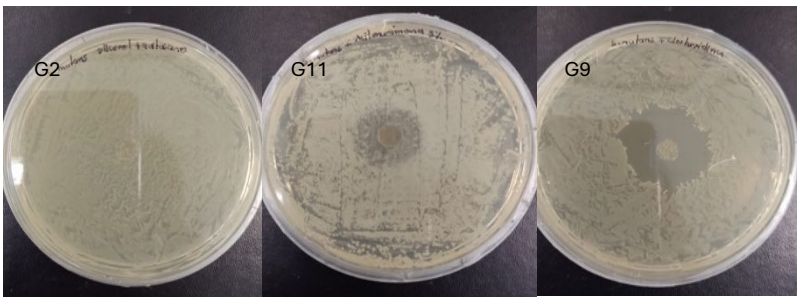


Fig. 3. Actividad antimicrobiana por el método de sensidiscos G2, Control de quitosano/glicerol negativo, G11 N-arilenaminona al 5 % y G9 Control positivo de clorhexidina 0.004 %.

CONCLUSIONES

Se logró la obtención de la *N*-Arilenaminona a través de una reacción térmica con el uso de DMADMF. Se describió una novedosa metodología para la síntesis de membranas mucoadhesivas a base de quitosano-glicerol-*N*-arilenaminona con potencial actividad en la cavidad oral. Las membranas formuladas con *N*-arilenaminona al 5 % presentaron una actividad antimicrobiana contra *S. mutans* (CDBB-B-1455). Los resultados fisicoquímicos realizados a las membranas demuestran

prometedoras propiedades para la liberación de fármacos y potenciales aplicaciones en la cavidad oral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shariatinia Z, Jalali AM. Chitosan-based hydrogels: Preparation, properties and applications. Int J Bio Macr. 2018 Aug 1;115:194–220.
2. Korelc K, Larsen BS, Gašperlin M, Tho I. Water-soluble chitosan eases development of mucoadhesive buccal films and wafers for children. Int J Pharm. 2023 Jan 25;631.
3. Kusmono, Abdurrahim I. Water sorption, antimicrobial activity, and thermal and mechanical properties of chitosan/clay/glycerol nanocomposite films. Heliyon. 2019 Aug 1;5(8).
4. Silva DSM, Natalino LN, Aparecida Da Costa S, Maria Da Costa S, Oliveira TM, Cardoso De Oliveira R, et al. Biophysical and biological characterization of intraoral multilayer membranes as potential carriers: A new drug delivery system for dentistry. 2016 [cited 2023 Jul 16]; Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2016.10.032
5. Akhramez S, Oumessaoud A, Hibot A, Talbi S, Hamri S, Ketatni EM, et al. Synthesis of pyrazolo-enaminones, bipyrazoles and pyrazolopyrimidines and evaluation of antioxidant and antimicrobial properties. Ar J of Chem. 2022 Jan 1;15(1):1–14.
6. Edafiogho IO, Phillips OA, Udo EE, Samuel S, Rethish B. Synthesis, antibacterial and anticonvulsant evaluations of some cyclic enaminones. Eur J of Med Chem. 2009 Mar;44(3):967–75.
7. Hussain R, Salman M, Tariq M*, Rehman R, Shafique U, Anwar J, et al. Synthesis, Characterization and Antibacterial Activity of some Enaminones and their Complexes with Nickel (II) and Antimony (III) Synthesis, Characterization and Antibacterial Activity of some Enaminones and their Complexes with Nickel (II) and Antimony (III) 1. JChemSocPak [Internet]. 2011;33(3):426. Available from: https://www.researchgate.net/publication/232041852.
8. Amaye IJ, Haywood RD, Mandzo EM, Wirick JJ, Jackson-Ayotunde PL. Enaminones as building blocks in drug development: Recent advances in their chemistry, synthesis, and biological properties. Vol. 83, Tetr. Elsevier Ltd; 2021. p. 1–15.
9. Kadhom HJ, Numan AT, Atiyah EM. Synthesis and Characterization of New Ligand for β-enaminone and its Mixed Ligand Complexes with Some Metal Ions and Evaluation of their Biological Activity. Int J of Dr Del Tech. 2022 Apr 1;12(2):640–7.
10. El Azab IH, Khaled KM. Synthesis and reactivity of enaminone of naphtho[b]1,4-oxazine: One pot synthesis of novel isolated and heterocycle-fused derivatives with antimicrobial and antifungal activities. Rus J of Bio Chem. 2015 Jul 27;41(4):421–36.
11. Jerezano AV, Labarrios EM, Jiménez FE, Del Cruz MC, Pazos DC, Gutiérrez RU, et al. Iodine-mediated one-pot synthesis of indoles and 3-dimethylaminoindoles via annulation of enaminones. Arkivoc. 2013;2014(3).
12. Bangalore PK, Pedapati RK, Pranathi AN, Batchu UR, Misra S, Estharala M, et al. Aryl-n-hexanamide linked enaminones of usnic acid as promising antimicrobial agents. Mol Div. 2022 Apr 1;2:2–26.
13. Podolan KA, Lourenço NN, Aparecida da CS, Marchini OT, Cardoso de OR, Aparecida AMMM, et al. In Vitro Antimicrobial Effect of Bioadhesive Oral Membrane with Chlorhexidine Gel. Braz Dent J [Internet]. 2018;29(3):354–8. Available from: http://dx.doi.org/10.1590/0103-6440201801743.
14. Bangalore PK, Vagolu SK, Bollikanda RK, Veeragoni DK, Choudante PC, Misra S, et al. Usnic Acid Enaminone-Coupled 1,2,3-Triazoles as Antibacterial and Antitubercular Agents. J of Nat Prod. 2020 Jan 24;83(1):26–35.

CISQM-QPOL-CE04

Síntesis de poli(ε-caprolactona) usando derivados de ácidos carboxílicos como organocatalizadores

Itzel Nohemi Gutiérrez Barroso*, José Eduardo Báez García
Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato (UG), Guanajuato, Gto. México.
ingutierrezbarroso@ugto.mx

RESUMEN

Se realizó un estudio sistemático y comparativo de cinco derivados de ácidos carboxílicos (ciprofloxacino, L-arginina, ácido *p*-nitrobenzoico, ácido hexanoico y L-prolina) como catalizadores en la polimerización por apertura de anillo (ROP) de la ε-caprolactona (CL). Las reacciones se llevaron a cabo utilizando 1-docosanol ($C_{22}OH$) como iniciador a una temperatura de 150 °C durante 48 horas. En una cinética previa, se tomaron alícuotas del crudo de reacción para monitorear el avance de polimerización de la CL. La conversión de monómero a polímero y el grado de polimerización se calcularon por espectros de RMN-^{1}H (500 MHz). Se observó que los cinco organocatalizadores tuvieron actividad catalítica a partir de las cuatro horas de reacción. La estructura química y propiedades físicas de la poli(ε-caprolactona) sintetizada fueron determinadas por resonancia magnética nuclear (RMN), espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FT-IR), calorimetría por diferencial de barrido (DSC) y microscopía óptica polarizada (POM).

INTRODUCCIÓN

La poli(ε-caprolactona) (PCL) es un poliéster alifático biodegradable que tiene una amplia aplicación dentro de la biomedicina, tal como ser vehículo para la liberación lenta de fármacos. También posee la propiedad única de ser miscible con otros polímeros, lo que la convierte de mayor interés (Laurencin, 2007). La PCL comúnmente se obtiene de la polimerización por apertura de anillo (ROP, por sus siglas en inglés) de la ε-caprolactona (CL) ya que se obtiene con un alto peso molecular, la reacción ocurre en presencia de un catalizador, normalmente complejos metálicos (Thielemans, 2009). Actualmente se está explorando sustituirlos por especies orgánicas debido a la toxicidad de los catalizadores metálicos. En este sentido, el proyecto plantea la síntesis de la PCL con derivados de ácidos carboxílicos (ciprofloxacino, L-arginina, ácido *p*-nitrobenzoico, ácido hexanoico y L-prolina) como catalizadores para analizar su actividad catalítica sobre la ROP de la CL.

MATERIALES Y MÉTODOS

Reactivos

La ε-caprolactona (CL) junto con el iniciador (1-docosanol) y los catalizadores (ciprofloxacino, L-arginina, ácido *p*-nitrobenzoico, ácido hexanoico y L-prolina) se adquirieron de Sigma-Aldrich (ahora Merck) y se utilizaron tal y como se recibieron, sin llevar a cabo ningún proceso adicional de purificación.

Síntesis de polimerización de CL

Las reacciones se llevaron a cabo en viales de 20 mL con tapa hermética. Un proceso típico para la polimerización es el siguiente: 10 mmol de monómero, 1 mmol de iniciador (1-docosanol) y 0.1 de organocatalizador (ciprofloxacino, L-arginina, ácido *p*-nitrobenzoico, ácido hexanoico y L-prolina) con razón molar $[M]_0/[I]_0/[Cat]_0$=100/10/1. Los viales se colocaron en un bloque de calentamiento de aluminio a 150 °C con agitación constante por 48 horas. La conversión del monómero en el tiempo se determinó por RMN-^{1}H analizando alícuotas del crudo de reacción en tiempos establecidos.

Posteriormente, se realizó una cinética química con el organocatalizador que presentó la mayor conversión de polimerización en el menor lapso. El producto obtenido se disolvió en cloroformo ($CHCl_3$) y se precipito con un exceso de metanol frío (MeOH), se filtró a vacío empleando papel filtro Whatman no. 2. El producto precipitado se dejó secar a temperatura ambiente. Enseguida se realizaron diferentes pruebas analíticas para su caracterización (RMN, IR, DSC, POM).

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Se analizaron los crudos de reacción tomados a las 4, 24 y 48 horas con los diferentes organocatalizadores por RMN-^{1}H. Se calculó la conversión y grado de polimerización (DP) para cada muestra con el área de integración de los espectros. El desplazamiento (δ) se referenció respecto a la señal del disolvente ($CDCl_3$) 7.26 ppm. Las señales en 4.06 ppm y 4.20 ppm representan los hidrógenos del metileno unido al átomo de oxígeno endocíclico del oligómero y monómero, respectivamente. Al acabo de cuatro horas podemos observar un incremento en la señal del oligómero con los diferentes organocatalizadores (Tabla 1).

Tabla 1. Actividad de los cinco catalizadores a 150 ℃ después de 4 horas de reacción.

Organocatalizador	%Conv.	$DP_{(RMN)}$
Ciprofloxacino	27	2.3
L-arginina	45	3.6
Ácido hexanoico	96	6.5
L-prolina	96	8.0
Ácido *p*-nitrobenzoico[a]	99	8.7

[a] La reacción también se realizó sin iniciador ($C_{22}OH$) dando una conversión del 68 %.

Se seleccionó el organocatalizador que obtuvo mayor actividad catalítica en el menor tiempo para realizar un estudio de cinética química, siendo el ácido *p*-nitrobenzoico quien presentó la más alta conversión y grado de polimerización en cuatro horas. Se observó que para los 80 min ya había alcanzado una conversión del 99 %.

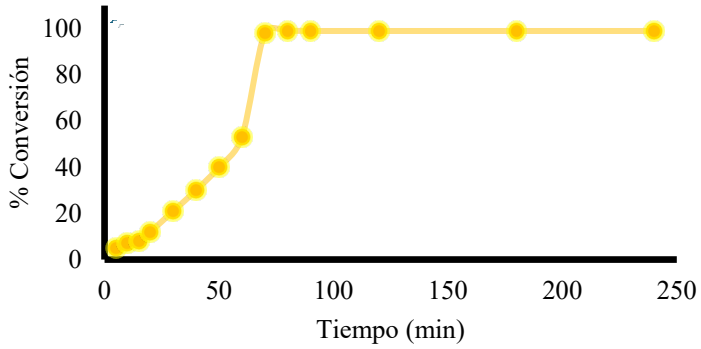


Fig. 1. Cinética de reacción para la ROP de la CL con 4 (ácido *p*-nitrobenzoico).

El oligómero obtenido de la reacción catalizada con ácido *p*-nitrobenzoico se disolvió en cloroformo (CH_3Cl) y se precipito en metanol frío. El producto purificado se le realizó una espectroscopia de RMN-^{1}H y ^{13}C para analizar su estructura. El desplazamiento (δ) se determinó en todos los casos de acuerdo con la señal del disolvente $CDCl_3$=7.26 ppm para RMN-^{1}H y $CDCl_3$=77.16 ppm para RMN-^{13}C. El espectro de RMN-^{13}C (Fig.3**(b)**) evidencia la naturaleza química de los grupos terminales del oligómero. Se observan señales para el metileno adyacente al grupo terminal hidroxilo [5, -CH_2-OH,

δ=62.62 ppm] y el metilo terminal del 1-docosil [CH_3-$(CH_2)_{19}$, δ=14.18 ppm]. Asimismo, se visualiza el pico del éster carbonilo del grupo terminal hidroxilo [g, -O-CO-$(CH_2)_5$-OH, δ=173.67 ppm].

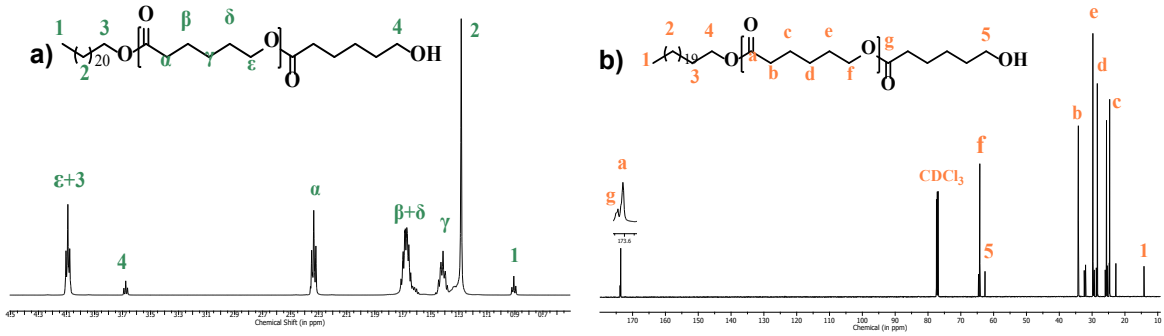


Fig. 2. (a) Espectro de RMN-^{1}H y **(b)** Espectro de RMN-^{1}H de PCL sintetizada con 4 (ácido *p*-nitrobenzoico) y purificada con metanol.

Se empleó espectroscopia de infrarrojo (FT-IR) para corroborar la presencia de los grupos funcionales del oligómero. El punto de fusión del producto es de 47 ℃, según lo determinado por el DSC. Su fundición nos permitió inferir que es estructura es semicristalina y se comprobó realizando una microscopia de luz polarizada (POM) donde se visualizan microdominios cristalinos. La micrografía se realizó posterior a una secuencia de calentamiento por encima de la fusión observada seguida de enfriamiento a una temperatura ambiente.

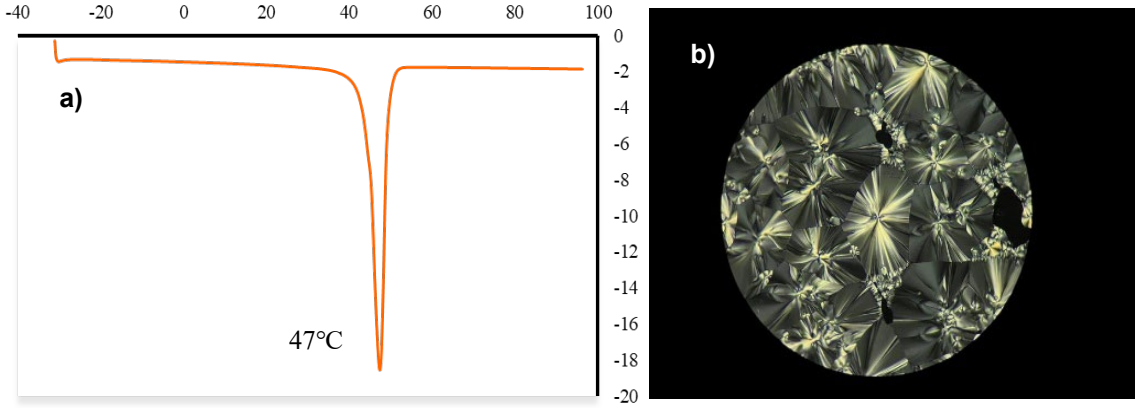


Fig. 3. (a) Termograma de DSC y **(b)** Micrografía de luz polarizada (POM) de PCL: magnificación de 40x.

CONCLUSIONES

Los cinco organocatalizadores presentaron actividad catalítica en las primeras 4 horas de reacción, siendo el ácido *p*-nitrobenzoico el más eficiente con una conversión >99 % y un DP de 9.6 (oligómero purificado). La cinética con el ácido *p*-nitrobenzoico demostró que a los 80 min de reacción la conversión de monómero a polímero es 99 %. La estructura química del oligómero se corroboró con diferentes pruebas analíticas (RMN, IR, DSC, POM).

REFERENCIAS

1. L. S. Nair and C. T. Laurencin, Prog. Polym. Sci. 32, 762–798 (2007), https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2007.05.017.
2. Labet, M., & Thielemans, W. (2009). Synthesis of polycaprolactone: a review. Chemical society reviews, 38(12), 3484-3504. 10.1039/b820162p.

CISQM-QPOL-CE06

Síntesis de poli(*ε*-caprolactona) usando derivados de ácidos carboxílicos como organocatalizadores

Itzel Nohemi Gutiérrez Barroso*, José Eduardo Báez García
Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato (UG), Guanajuato, Gto. México.
ingutierrezbarroso@ugto.mx

RESUMEN

Se realizó un estudio sistemático y comparativo de cinco derivados de ácidos carboxílicos (ciprofloxacino, L-arginina, ácido *p*-nitrobenzoico, ácido hexanoico y L-prolina) como catalizadores en la polimerización por apertura de anillo (ROP) de la *ε*-caprolactona (CL). Las reacciones se llevaron a cabo utilizando 1-docosanol ($C_{22}OH$) como iniciador a una temperatura de 150 ℃ durante 48 horas. En una cinética previa, se tomaron alícuotas del crudo de reacción para monitorear el avance de polimerización de la CL. La conversión de monómero a polímero y el grado de polimerización se calcularon por espectros de RMN-^{1}H (500 MHz). Se observó que los cinco organocatalizadores tuvieron actividad catalítica a partir de las cuatro horas de reacción. La estructura química y propiedades físicas de la poli(*ε*-caprolactona) sintetizada fueron determinadas por resonancia magnética nuclear (RMN), espectroscopia infrarroja con transformada de Fourier (FT-IR), calorimetría por diferencial de barrido (DSC) y microscopía óptica polarizada (POM).

INTRODUCCIÓN

La poli(*ε*-caprolactona) (PCL) es un poliéster alifático biodegradable que tiene una amplia aplicación dentro de la biomedicina, tal como ser vehículo para la liberación lenta de fármacos. También posee la propiedad única de ser miscible con otros polímeros, lo que la convierte de mayor interés (Laurencin, 2007). La PCL comúnmente se obtiene de la polimerización por apertura de anillo (ROP, por sus siglas en inglés) de la *ε*-caprolactona (CL) ya que se obtiene con un alto peso molecular, la reacción ocurre en presencia de un catalizador, normalmente complejos metálicos (Thielemans, 2009). Actualmente se está explorando sustituirlos por especies orgánicas debido a la toxicidad de los catalizadores metálicos. En este sentido, el proyecto plantea la síntesis de la PCL con derivados de ácidos carboxílicos (ciprofloxacino, L-arginina, ácido *p*-nitrobenzoico, ácido hexanoico y L-prolina) como catalizadores para analizar su actividad catalítica sobre la ROP de la CL.

MATERIALES Y MÉTODOS

Reactivos

La *ε*-caprolactona (CL) junto con el iniciador (1-docosanol) y los catalizadores (ciprofloxacino, L-arginina, ácido *p*-nitrobenzoico, ácido hexanoico y L-prolina) se adquirieron de Sigma-Aldrich (ahora Merck) y se utilizaron tal y como se recibieron, sin llevar a cabo ningún proceso adicional de purificación.

Síntesis de polimerización de CL

Las reacciones se llevaron a cabo en viales de 20 mL con tapa hermética. Un proceso típico para la polimerización es el siguiente: 10 mmol de monómero, 1 mmol de iniciador (1-docosanol) y 0.1 de organocatalizador (ciprofloxacino, L-arginina, ácido *p*-nitrobenzoico, ácido hexanoico y L-prolina) con razón molar $[M]_0/[I]_0/[Cat]_0$=100/10/1. Los viales se colocaron en un bloque de calentamiento de aluminio a 150 ℃ con agitación constante por 48 horas. La conversión del monómero en el tiempo se determinó por RMN-^{1}H analizando alícuotas del crudo de reacción en tiempos establecidos.

Posteriormente, se realizó una cinética química con el organocatalizador que presentó la mayor conversión de polimerización en el menor lapso. El producto obtenido se disolvió en cloroformo ($CHCl_3$) y se precipito con un exceso de metanol frío (MeOH), se filtró a vacío empleando papel filtro Whatman no. 2. El producto precipitado se dejó secar a temperatura ambiente. Enseguida se realizaron diferentes pruebas analíticas para su caracterización (RMN, IR, DSC, POM).

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Se analizaron los crudos de reacción tomados a las 4, 24 y 48 horas con los diferentes organocatalizadores por RMN-^{1}H. Se calculó la conversión y grado de polimerización (DP) para cada muestra con el área de integración de los espectros. El desplazamiento (δ) se referenció respecto a la señal del disolvente ($CDCl_3$) 7.26 ppm. Las señales en 4.06 ppm y 4.20 ppm representan los hidrógenos del metileno unido al átomo de oxígeno endocíclico del oligómero y monómero, respectivamente. Al acabo de cuatro horas podemos observar un incremento en la señal del oligómero con los diferentes organocatalizadores (Tabla 1).

Tabla 1. Actividad de los cinco catalizadores a 150 ℃ después de 4 horas de reacción.

Organocatalizador	%Conv.	$DP_{(RMN)}$
Ciprofloxacino	27	2.3
L-arginina	45	3.6
Ácido hexanoico	96	6.5
L-prolina	96	8.0
Ácido *p*-nitrobenzoico[a]	99	8.7

[a] La reacción también se realizó sin iniciador ($C_{22}OH$) dando una conversión del 68 %.

Se seleccionó el organocatalizador que obtuvo mayor actividad catalítica en el menor tiempo para realizar un estudio de cinética química, siendo el ácido *p*-nitrobenzoico quien presentó la más alta conversión y grado de polimerización en cuatro horas. Se observó que para los 80 min ya había alcanzado una conversión del 99 %.

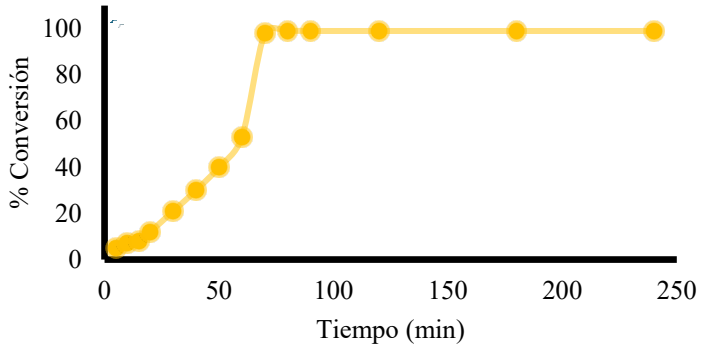


Fig. 1. Cinética de reacción para la ROP de la CL con 4 (ácido *p*-nitrobenzoico).

El oligómero obtenido de la reacción catalizada con ácido *p*-nitrobenzoico se disolvió en cloroformo (CH_3Cl) y se precipito en metanol frío. El producto purificado se le realizó una espectroscopia de RMN-^{1}H y ^{13}C para analizar su estructura. El desplazamiento (δ) se determinó en todos los casos de acuerdo con la señal del disolvente $CDCl_3$=7.26 ppm para RMN-^{1}H y $CDCl_3$=77.16 ppm para RMN-^{13}C. El espectro de RMN-^{13}C (Fig.3, b) evidencia la naturaleza química de los grupos terminales del oligómero. Se observan señales para el metileno adyacente al grupo terminal hidroxilo [5, -CH_2-OH,

δ=62.62 ppm] y el metilo terminal del 1-docosil [CH_3-$(CH_2)_{19}$, δ=14.18 ppm]. Asimismo, se visualiza el pico del éster carbonilo del grupo terminal hidroxilo [g, -O-CO-$(CH_2)_5$-OH, δ=173.67 ppm].

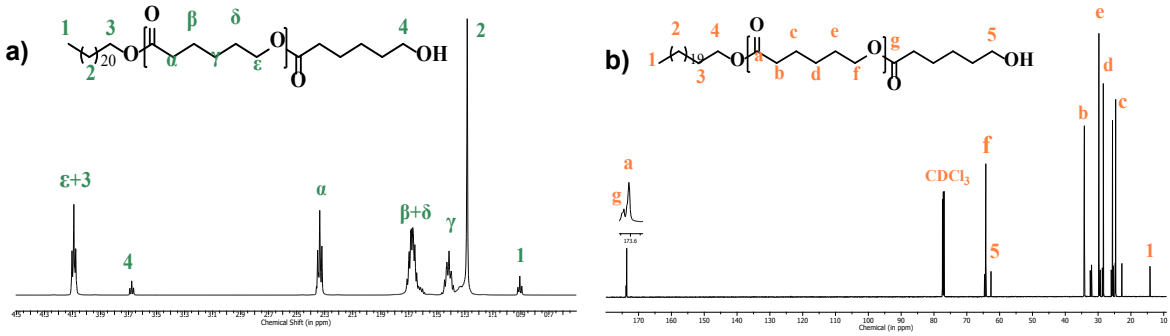


Fig. 2. (a) Espectro de RMN-^{1}H y **(b)** Espectro de RMN-^{1}H de PCL sintetizada con 4 (ácido *p*-nitrobenzoico) y purificada con metanol.

Se empleó espectroscopia de infrarrojo (FT-IR) para corroborar la presencia de los grupos funcionales del oligómero. El punto de fusión del producto es de 47 ℃, según lo determinado por el DSC. Su fundición nos permitió inferir que es estructura es semicristalina y se comprobó realizando una microscopia de luz polarizada (POM) donde se visualizan microdominios cristalinos. La micrografía se realizó posterior a una secuencia de calentamiento por encima de la fusión observada seguida de enfriamiento a una temperatura ambiente.

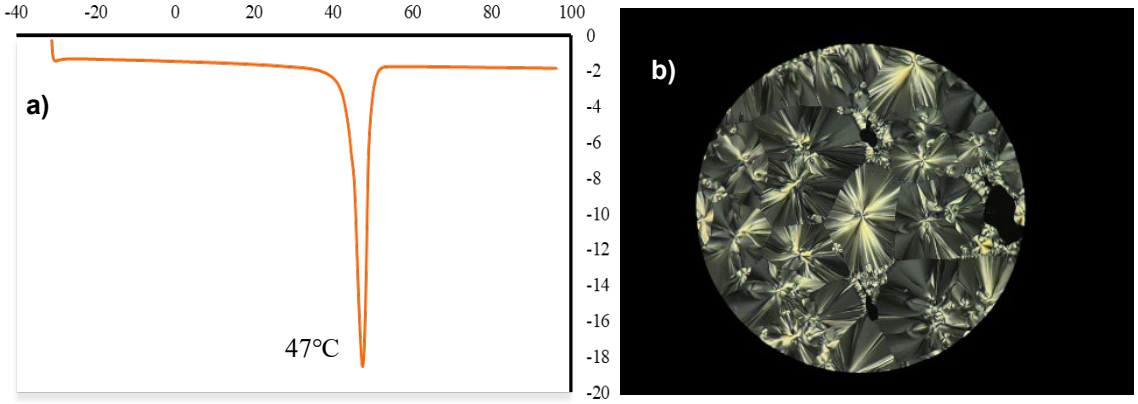


Fig. 3. (a) Termograma de DSC y **(b)** Micrografía de luz polarizada (POM) de PCL: magnificación de 40x.

CONCLUSIONES

Los cinco organocatalizadores presentaron actividad catalítica en las primeras 4 horas de reacción, siendo el ácido *p*-nitrobenzoico el más eficiente con una conversión >99% y un DP de 9.6 (oligómero purificado). La cinética con el ácido *p*-nitrobenzoico demostró que a los 80 min de reacción la conversión de monómero a polímero es 99%. La estructura química del oligómero se corroboró con diferentes pruebas analíticas (RMN, IR, DSC, POM).

REFERENCIAS

1. L. S. Nair and C. T. Laurencin, Prog. Polym. Sci. 32, 762–798 (2007), https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2007.05.017.
2. Labet, M., & Thielemans, W. (2009). Synthesis of polycaprolactone: a review. Chemical society reviews, 38(12), 3484-3504. 10.1039/b820162p.

CISQM-QPOL-CE07

Derivados de ácidos carboxílicos como organocatalizadores en la copolimerización aleatoria de ε-caprolactona y L-lactida

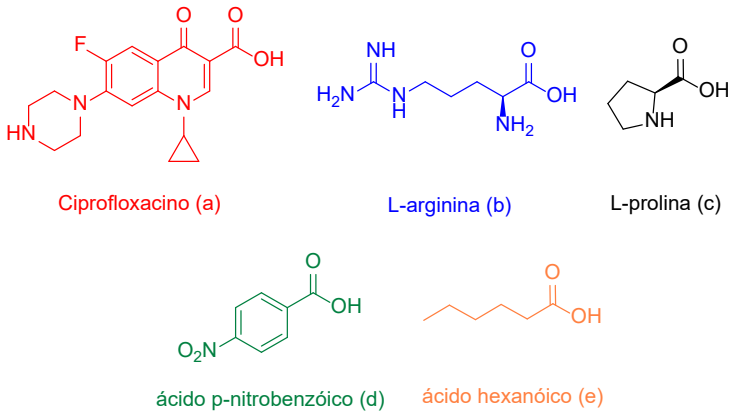
José Eduardo Cano Guerrero, Jaime Maldonado Estudillo, José E. Báez*
Universidad de Guanajuato
je.canoguerrero@ugto.mx

RESUMEN

Se ha estudiado el comportamiento de los monómeros ε-caprolactona (CL) y L-Lactida (LLA) en la copolimerización por apertura de anillo (Ring Opening Polimerization ó ROP, por sus siglas en inglés) para la preparación de un copoliester utilizando ácidos carboxílicos (Ciprofloxacino, L-arginina, L-prolina, ácido p-nitrobenzóico y ácido hexanóico) y 1-docosanol como organocatalizadores e iniciador, respectivamente. Se obtuvo el copoliester aleatorio poli(ε-caprolactona-*co*-L-lactida) [P(CL-*co*-LLA)]. Para el cual, los cuatro organocatalizadores demostraron tener la suficiente actividad para favorecer la ROP siendo la L-arginina el organocatalizador con una mayor actividad.

INTRODUCCIÓN

Los poliésteres alifáticos que presentan características biodegradables, como la poli(ε-caprolactona) (PCL), la poli *L*-lactida (PLLA) y la poliglicolida han atraído gran atención en el campo biomédico para su uso en aplicaciones como suturas degradables, prótesis artificiales, ingeniería de tejidos andamios y sistemas de administración de fármacos(Zhang et al., 2013). Los copoliésteres de ε-caprolactona (CL) y *L*-Lactida (LLA) comparten estas aplicaciones y suele utilizarse la copolimerización por apertura de anillo (Ring Opening Polimerization ó ROP, por sus siglas en inglés) para la preparación de estos materiales(Mano et al., 2017). Para la ROP suelen utilizarse diferentes tipos de alcoholes como iniciadores y también se recurren a catalizadores metálicos como el octoato estannoso [Sn(Oct)$_2$](Kricheldorf et al., 1992; Mano et al., 2017; Zhang et al., 2013). De esta forma, en este estudio sistemático se planteó la ROP de CL y LLA en presencia de Ciprofloxacino, *L*-arginina, *L*-prolina, ácido *p*-nitrobenzóico y ácido hexanóico (Esquema 1) y 1-docosanol como organocatalizadores e iniciador, respectivamente, para sintetizar el copoliester aleatorio poli(ε-caprolactona-*co*-*L*-lactida) [P(CL-*co*-LLA)].



Esquema 1. Estructuras químicas de los organocatalizadores utilizados

METODOLOGÍA

Reactivos

La ε-caprolactona (CL), *L*-Lactida (LLA) se obtuvieron de Sigma Aldrich y se utilizaron tal como se recibieron. Se realizó RMN ^{1}H para validar la estructura de los monómeros y en caso de existir

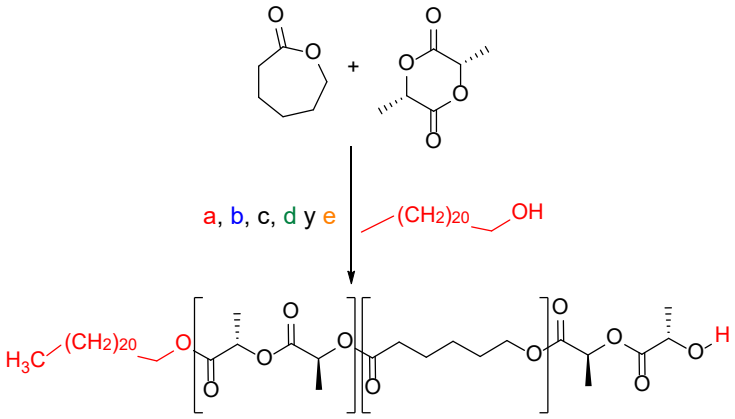
homopolimerización. El 1-docosanol, ciprofloxacino, *L*-arginina, *L*-prolina, ácido *p*-nitrobenzóico y ácido hexanóico se adquirieron de Sigma Aldrich y se utilizaron tal como se recibieron, sin realizar alguna purificación.

Síntesis del copoliester P(CL-co-LLA)

Todas las reacciones se realizaron en viales de 20 ml con tapa hermética. En una reacción típica 10 mmol de CL y LLA en una proporción 1:1 se añadieron al vial junto con el organocatalizador con una proporción 1:100 respecto al monómero. Al vial se agregó 1 mmol de 1-docosanol como iniciador y se cerró herméticamente. La reacción se colocó en un bloque de aluminio a 150 °C tomando alícuotas en diferentes intervalos para calcular el porcentaje de conversión por RMN ^{1}H.
Posteriormente, se realizó una reacción con *L*-arginina para estudiar su cinética tomando muestras en intervalos establecidos. El copoliester obtenido se disolvió en cloroformo ($CHCl_3$) y se precipitó con un exceso de metanol frío (MeOH), se filtró a vacío utilizando papel filto Whatman no. 2.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Los copolímeros se sintetizaron de acuerdo con el Esquema 2. Las reacciones realizadas se caracterizaron por RMN ^{1}H para calcular el porcentaje de conversión y grado de polimerización (DP) para cada muestra con el área de integración de los espectros. A las cuatro horas de reacción se observó una diferencia significativa entre el porcentaje de conversión para cada ácido carboxílico (Tabla 1).



Esquema 2. Reacción general de copolimerización CL y LLA utilizando 1-docosanol como iniciador y los ácidos carboxílicos como organocatalizadores.

Tabla 1. Porcentaje de conversión y DP utilizando los ácidos carboxílicos después de 4 horas de reacción.

Organocatalizador	Conv. %	DP_{RMN}
Ciprofloxacino	33	5.2
L-arginina	81	10.2
L-arginina (sin iniciador)	64	38.5
L-prolina	54	8.4
Ácido *p*-nitrobenzóico	49	6.6
Ácido hexanóico	37	6

El espectro de RMN ^{1}H mostró un incremento significativo de las señales del metilo y metileno adyacentes a los oxígenos endocíclicos (1 y d en la Figura 1) de la CL y LLA en 4.02 y 5.12 ppm, respectivamente, lo cual indica un crecimiento del polímero transcurridas cuatro horas de reacción. El DP nos indica un crecimiento de la cadena polimérica congruente con la cantidad que se alimentó la reacción. El estudio cinético de la reacción demostró que en la primera hora en la copolimerización

se alcanza un 50 % de conversión y en las tres horas restantes la copolimerización logra avanzar un 31 % de conversión (Fig. 2). Esto indica que en la primera hora se tuvo una mayor cantidad de alcoholes primarios y con el tiempo incrementaron los alcoholes secundarios aumentando el tiempo de conversión. El DP también demostró un crecimiento de acuerdo con el porcentaje de conversión lo cual sugiere que no existe una depolimerización del copolímero.

Al ser un copoliester aleatorio la reacción puede comenzar con la unidad polimérica de CL y LLA como se muestra en el Esquema 3, donde se propone una activación bifuncional para la ROP en donde el 1-docosanol se une nucleofílicamente al carbono carbonílico del monómero favoreciendo la protonación del oxígeno carbonílico simultaneamente con la L-arginina abriendo el sistema con un grupo terminal hidroxilo y otro grupo terminal docosil.

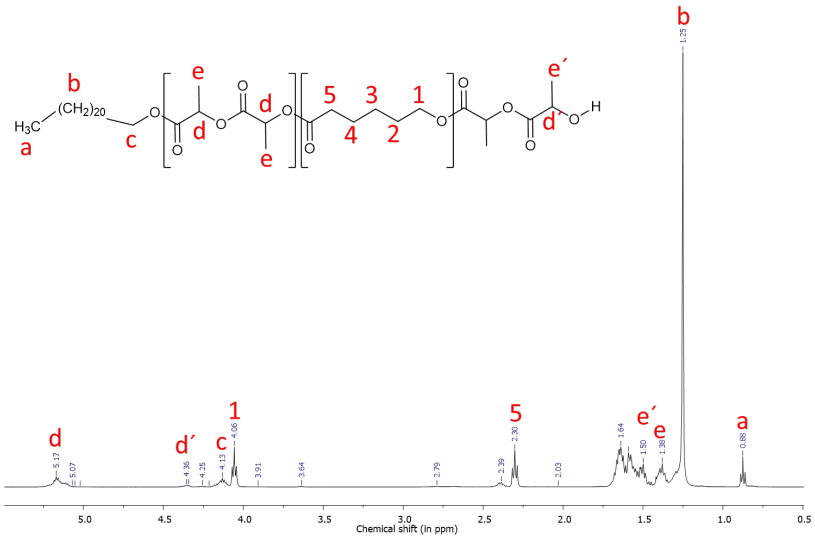


Fig. 1. Espectro de RMN ^{1}H del copoliester P(CL-*co*-LLA).

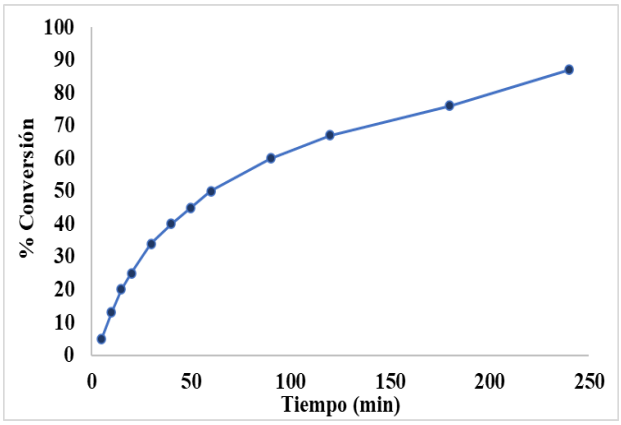
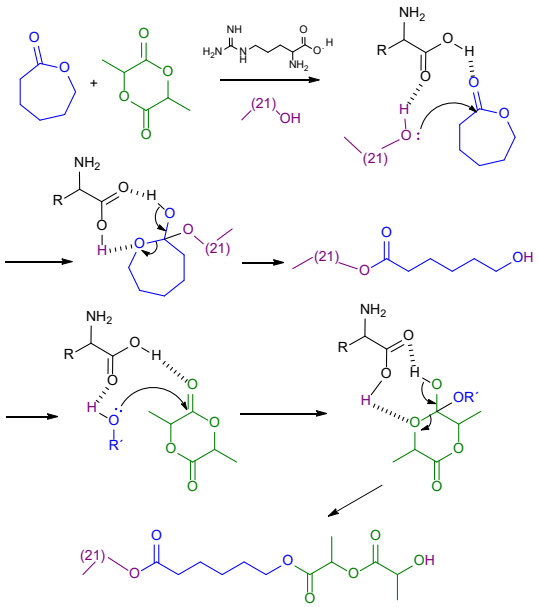


Fig. 2. Cinética de reacción de 4 horas de la copolimerización CL y LLA con L-arginina.



Esquema 3. Posible mecanismo de activación bifuncional para la ROP organocatalizada por L-arginina.

CONCLUSIÓN

Los cinco organocatalizadores presentaron actividad con conversiones significativas transcurridas 4 horas de reacción. De las cuales la *L*-arginina tuvo una mayor actividad favoreciendo altas conversiones en cortos tiempos de reacción sin mostrar depolimerización del producto. La naturaleza química del copolímero fue validada por diferentes técnicas analíticas.

REFERENCIAS

1. Zhang, X., Xiao, Y., & Lang, M. (2013). Synthesis and degradation behavior of miktoarm poly(ε-caprolactone) 2 -b-poly(L-lactone) 2 microspheres. Polymer Journal, 45(4). https://doi.org/10.1038/pj.2012.166.
2. Mano, V., Chimenti, S., Ruggeri, G., Pereira, F. V., & de Paula, E. L. (2017). P(CL-b-LLA) diblock copolymers grafting onto cellulosic nanocrystals. Polymer Bulletin, 74(9). https://doi.org/10.1007/s00289-017-1919-0.
3. Kricheldorf, H. R., Boettcher, C., & Tönnes, K. U. (1992). Polylactones: 23. Polymerization of racemic and meso d,l-lactide with various organotin catalysts-stereochemical aspects. Polymer, 33(13). https://doi.org/10.1016/0032-3861(92)90459-A.
4. Okada, M. (2002). Chemical syntheses of biodegradable polymers. In Progress in Polymer Science (Oxford) (Vol. 27, Issue 1). https://doi.org/10.1016/S0079-6700(01)00039-9.
5. Fernández, J., Etxeberria, A., & Sarasua, J. R. (2012). Synthesis, structure and properties of poly(L-lactide-co-ε-caprolactone) statistical copolymers. Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials, 9. https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2012.01.003.
6. Báez, J. E. (2018). Poli(ε-caprolactona), un polímero degradable. Síntesis por triisopropóxido de aluminio Al(OiPr)3 como iniciador. Educación Química, 17(4). https://doi.org/10.22201/fq.18708404e.2006.4.66028.
7. Báez, J. E., Martínez-Rosales, M., & Martínez-Richa, A. (2003). Ring-opening polymerization of lactones catalyzed by decamolybdate anion. Polymer, 44(22). https://doi.org/10.1016/j.polymer.2003.08.027.

CISQM-QPOL-PO01

Quitosano supramolecular como binder para baterías de litio-azufre

Alfonso Mayrén Gutiérrez[1,*], Guadalupe Ramos Sánchez[2], Ignacio González[1]
[1]Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Iztapalapa. Departamento de Química. Av. San Rafael Atlixco 186, 09340, Ciudad de México, México.
[2]Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Iztapalapa. Departamento de Ingeniería y Procesos Hidráulicos. Av. San Rafael Atlixco 186, 09340, Ciudad de México, México.
alfonzomayren123@hotmail.com

RESUMEN

Entre los diferentes sistemas de almacenamiento de energía que se encuentran en desarrollo, destacan las baterías de Litio-Azufre, debido a la alta abundancia natural de azufre y a su alta capacidad teórica (1675 mAh/g). Sin embargo, aún es necesario solucionar problemas como la disolución de polisulfuros, así como mejorar las propiedades mecánicas del cátodo para amortiguar los cambios de volumen del 80 % durante el proceso de carga-descarga, fenómenos que limitan la vida útil del sistema.
Como estrategia para mejorar el rendimiento de las baterías de Li-S, se ha propuesto el diseño de aglomerantes poliméricos multifuncionales, para soportar los cambios de volumen y optimizar la capacidad de adsorción de los polisulfuros.
El quitosano es un biopolímero comercialmente disponible y el grupo amino en su estructura puede ser funcionalizado para mejorar su solubilidad acuosa, procesabilidad, propiedades mecánicas y de unión, lo que lo convierte en un buen candidato para ser empleado como aglomerante multifuncional para baterías de litio azufre.
En el presente trabajo, después de la adición de ácido metansulfónico (MSA) al quitosano, se forma una fuerte interacción entre los grupos NH_3^+ y SO_3^-, generando una estructura supramolecular 3D entre las diferentes cadenas poliméricas del quitosano, mejorando su solubilidad en agua, y modificando su naturaleza lineal. Se sintetizaron dos materiales con diferente contenido de ácido metansulfónico, ChMSA25 y ChMSA50, con 25 y 50 % de MSA, respectivamente.
Con la finalidad de evaluar la capacidad que presentan los materiales para adsorber polisulfuros, se realizó la determinación de adsorción de polisulfuros *ex-situ*, demostrando que existe una interacción importante entre los materiales propuestos y los polisulfuros de cadena larga como S_6^{2-}. Para caracterizar el comportamiento mecánico de los cátodos, se realizó una prueba de tracción, mostrando una mejora en los materiales después de la funcionalización. Por lo anterior, se propone que los materiales propuestos pueden ser empleados como aglomerantes para mejorar del desempeño de las baterías de litio azufre.

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, las baterías de iones de litio han logrado un gran éxito debido a su portabilidad, densidad de energía relativamente alta y larga vida útil. Las baterías de litio convencionales utilizan un ánodo de grafito y cátodos de óxido de metal de transición de litio. como $LiCoO_2$, $LiMn_2O_4$ y $LiFePO_4$. Debido a las características intersecas de los materiales catódicos de intercalación, este tipo de sistemas poseen capacidades inferiores a 200 mAh/g. Por esta razón, los investigadores han puesto su atención en otros sistemas de baterías, como las baterías de litio-azufre [1].
El desarrollo de las baterías de litio-azufre se ha visto obstaculizado por el efecto "shuttle", fenómeno causado por la disolución de especies intermedias de polisulfuro de litio en el electrolito, ocasionando una pérdida irreversible de azufre, resultando en un rápido desvanecimiento de la capacidad y una baja eficiencia coulómbica en el sistema. Por otra parte, la naturaleza aislante del azufre, los

productos de descarga Li_2S_2 y Li_2S, así como el dramático cambio de volumen al ciclar, son fenómenos que provocan una pérdida irreversible de especies de azufre activo y presentan un efecto perjudicial sobre el rendimiento global del ciclado [2].
La funcionalización de materiales provenientes de fuentes renovables como el Quitosano y su aplicación como aglomerante en una celda electroquímica de litio-azufre, puede dar como resultado la inhibición del efecto "shuttle" y una mejora en el desempeño electroquímico al mantener la estabilidad estructural del cátodo, disminuyendo la pérdida de material activo.
Se ha reportado en la literatura que, a pesar de las extraordinarias propiedades fisicoquímicas del Quitosano, el mismo carece de propiedades adecuadas de unión para ser empleado como aglomerante [3]. Por otro lado, los polisulfuros (causantes del "efecto shuttle", fenómeno que deriva en la pérdida de material activo debido a la solubilidad en electrolito de las especies de polisulfuro) presentan carga negativa, por lo que la propuesta de este trabajo es capturarlos mediante la inserción de una carga positiva dentro de la matriz polimérica.
Es por estas razones que, al funcionalizar Quitosano con ácido metansulfónico (MSA), se espera mejorar significativamente la capacidad de adsorción de polisulfuros, la estabilidad mecánica del composito catódico, así como las propiedades de unión con la finalidad de mejorar el desempeño del sistema litio-azufre.

MATERIALES Y MÉTODOS

El Quitosano de alto peso molecular (> 75 % de desacetilación), la sal bis (trifluorometano sulfonil) imida de litio (LiTFSI), la sal de nitrato de litio ($LiNO_3$), así como los disolventes 1,2-dimetoxietano (DME), 1,3-dioxolano (DOL) y metanol, se adquirieron de Sigma-Aldrich y se emplearon tal como se recibieron. El ácido metansulfónico, el ácido acético y el tiosulfato de sodio pentahidratado ($Na_2S_2O_3.5H_2O$) se adquirieron de J.T. Baker. El separador de fibra de vidrio se adquirió de Whatman. El Carbón Super P (CSP) y las láminas de aluminio recubiertas de carbono se adquirieron de MTI corp.
Se disolvieron 500 mg de Quitosano en 35 mL de solución de ácido acético al 1 % v/v con agitación constante durante 1 h. Posteriormente se agregaron 25 y 50 % de ácido metansulfónico, sintetizando así los materiales ChMSA25 y ChMSA50, respectivamente. La reacción se llevó a cabo durante 1 hora y los materiales se obtuvieron por casting. Los polímeros se secaron a 60 °C en condiciones de vacío durante 72 horas y se mantuvieron en un desecador para su uso posterior.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La estructura química de los materiales propuestos se muestra en la Fig. 1. Después de la adición del ácido metansulfónico, se produce una interacción fuerte entre los grupos NH_3^+ y SO_3^-, generando una estructura supramolecular en 3D entre las diferentes cadenas del polímero, mejorando su solubilidad en agua y cambiando la naturaleza lineal del Quitosano.
Los materiales ChMSA25 y ChMSA50 mostraron una excelente solubilidad en agua debido a la protonación del grupo amino y a la inserción del grupo sulfonato. Esta característica contribuye a mejorar la procesabilidad del sistema para preparar una pasta ("slurry") en medio acuoso, evitando así el uso de disolventes como la N-metil pirrolidona (NMP).

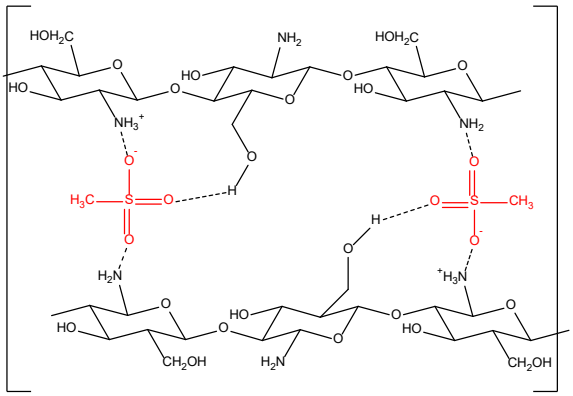


Fig. 1. Estructura química de los quitosanos supramoleculares.

Para investigar los grupos funcionales presentes en los polímeros Quitosano, ChMSA25 y ChMSA50, se realizó un análisis FTIR y los espectros se muestran en la Fig. 2**(a)**. El quitosano presenta diferentes señales asociadas a sus distintos grupos funcionales: la señal amplia entre 3446 y 3121 cm^{-1} corresponde al estiramiento de OH, las señales en 2917 y 2866 cm^{-1} se relacionan con el estiramiento de CH, las señales asociadas a amidas I y II aparecen en 1642 y 1556 cm^{-1} respectivamente. Las señales a 1415, 1372 y 1309 cm^{-1} corresponden a la deformación simétrica de CH_3. Los picos a 1059 y 1022 cm^{-1} corresponden al estiramiento del puente O y al estiramiento C-O, señales características de la estructura sacárida del quitosano [4,5]. Después de la adición de ácido metansulfónico, aparecen dos bandas de absorción en 1632 y 1528 cm^{-1}, las vibraciones de flexión asimétrica y simétrica de NH_3^+, respectivamente [6], lo que indica la protonación del grupo amino.

Como se muestra en la Fig. 2**(b)**, la aparición de una nueva señal en 775 cm^{-1} puede estar relacionada con la deformación S-O, confirmando la existencia de una fuerte interacción iónica fuerte entre la carga negativa del grupo sulfonato y la carga positiva de la amina protonada en el quitosano [7,8]. La formación de esta interacción también fue confirmada por el comportamiento de solubilidad de los materiales, mientras el quitosano en insoluble en agua, los materiales ChMSA25 y ChMSA50 resultan fácilmente solubles en agua.

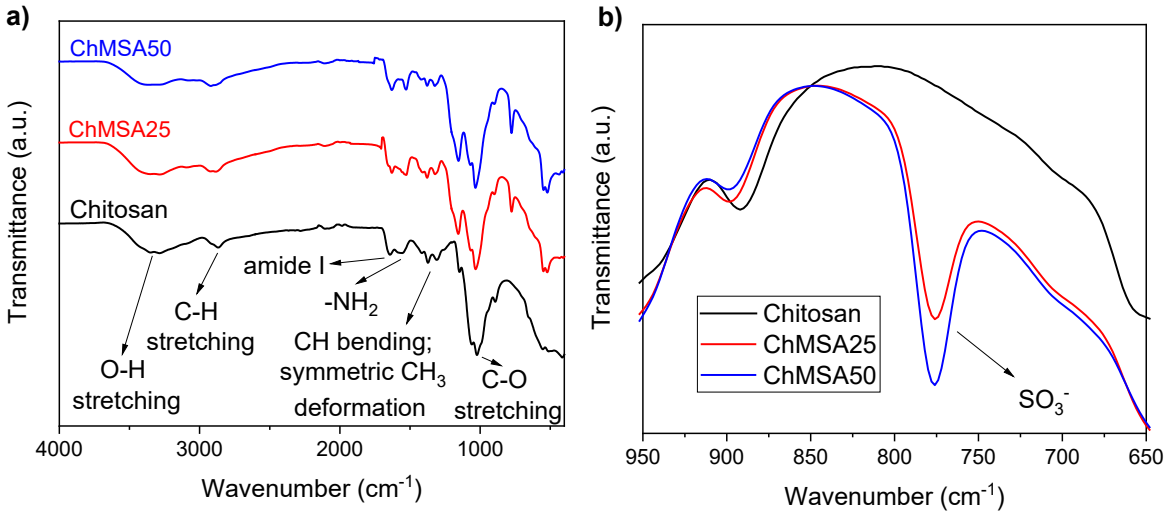


Fig. 2. (a) Espectros de FTIR de Quitosano, ChMSA25 y ChMSA50. **(b)** Acercamiento en la zona del grupo sulfonato.

Para evaluar la capacidad de adsorción de polisulfuros, se preparó una solución a partir de azufre elemental y Li_2S, generando la especie S_6^{2-} (máximo de absorción en 420 nm [9]), realizando una prueba *ex-situ*, donde se adicionó una cierta cantidad de polímero a la solución y después de 24 h se midieron los espectros de absorción mediante espectroscopía uv-vis. En la Figura 3a se muestran los resultados de dicha caracterización, donde se observa que los tres polímeros tienen la capacidad de adsorber polisulfuros, siendo el quitosano quien muestra un mejor desempeño. Lo anterior puede deberse a que, en el quitosano, el grupo amino se encuentra "libre" para interaccionar con los polisulfuros, mientras que en los materiales funcionalizados ChMSA25 y ChMSA50, la amina protonada (NH_3^+) mantienen una interacción fuerte con el grupo sulfonato (SO_3^-), impidiendo así una libre interacción con los polisulfuros.

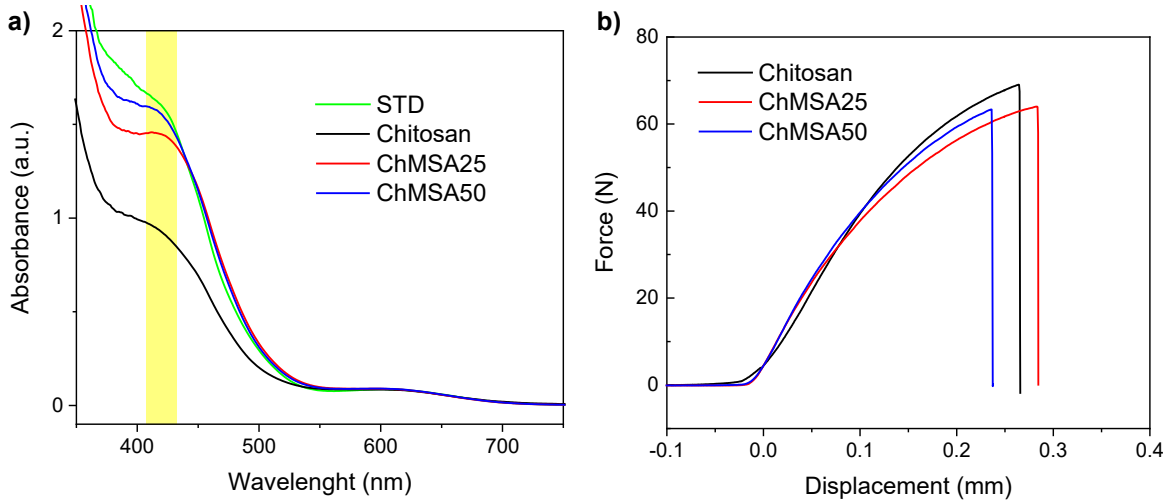


Fig. 3. (a) Espectros uv-vis de la prueba de capacidad de adsorción de polisufuros *ex-situ*. (b) Prueba de tensión sobre cátodos con los aglomerantes Quitosano, ChMSA25 y ChMSA50.

En la Fig. 3**(b),** se muestran los resultados de la prueba de tensión aplicada sobre los cátodos con distintos aglomerantes, donde se observa que el material ChMSA25 presenta un mayor desplazamiento antes de la ruptura del cátodo. Esto puede deberse a que con un 25 % de funcionalización, el ácido metansulfónico actúa como un agente plastificante, mientras que a una concentración de 50 %, existe un mayor número de interacciones iónicas entre los grupos NH_3^+ y SO_3^-, resultando en un material más quebradizo.

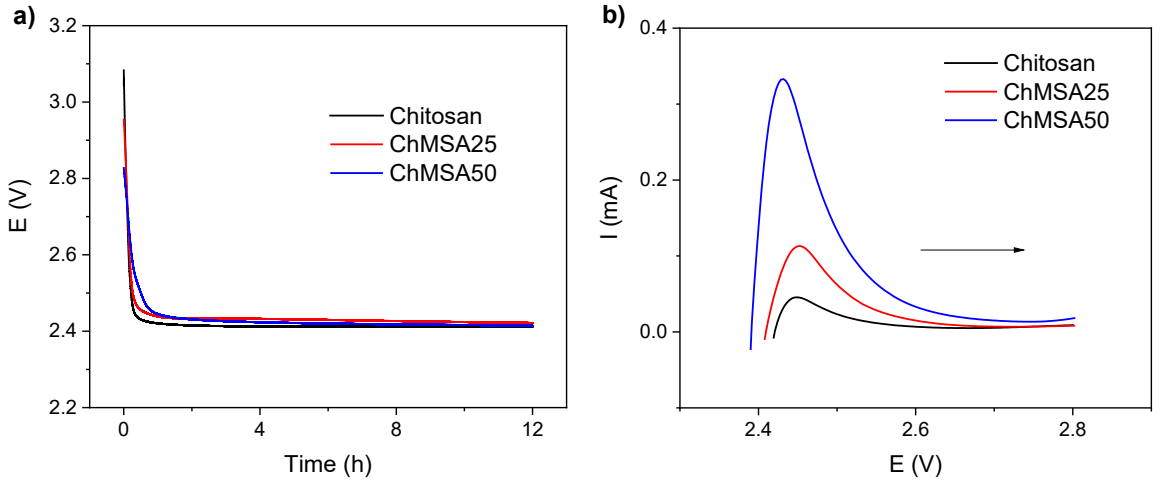


Fig. 4. (a) Potencial de Circuito Abierto (OCP) de cátodos con distintos aglomerantes. **(b)** Voltamperometría cíclica (CV) de cátodos con distintos aglomerantes con dirección a potenciales de oxidación.

En el sistema de litio-azufre, un valor de Potencial de Circuito Abierto (OCP) alrededor de 2.45 V, indica que existe una cierta cantidad de S_8^{2-}, incluso antes de la primera descarga (Figura 4a); este fenómeno corresponde al proceso inicial de autodescarga. Para demostrar la presencia de S_8^{2-}, se realizó una voltamperometría cíclica (CV) en la dirección anódica (Figura 4b). La CV se realizó después de un periodo de 12 h de estabilización, llegando a un OCP de 2.45 V vs Li^+/Li. Tras el proceso de estabilización, la CV comenzó desde el OCP hacia potenciales de oxidación, donde se observa la aparición de una señal a 3.5 V, relacionado con la oxidación S_8^{2-}, lo que confirma la presencia de esta especie química.

CONCLUSIONES

Se demostró que funcionalizar Quitosano, resulta una propuesta atractiva para emplearlo como agente aglomerante en celdas de litio azufre, mejorando la capacidad de captura de polisulfuros, así como las propiedades mecánicas del cátodo, características que tienen un impacto significativo en el desempeño global del sistema.

Si bien los materiales funcionalizados presentan una menor capacidad de captura de polisulfuros, existe un compromiso entre esta característica y la mejora en las propiedades de solubilidad y como consecuencia, en la procesabilidad para la preparación de la pasta ("slurry") en un sistema acuoso, así como en las propiedades de unión del aglomerante, lo que puede dar como resultado una mejora en el desempeño electroquímico de la celda de litio-azufre.

REFERENCIAS

1. Pan, H., et al., A review of solid-state lithium–sulfur battery: ion transport and polysulfide chemistry. Energy & Fuels, 2020. 34(10): p. 11942-11961.
2. Feng, J., et al., A three-dimensional crosslinked chitosan sulfate network binder for high-performance Li–S batteries. Journal of Energy Chemistry, 2021. 56: p. 171-178.
3. Chen, Y., et al., Chitosan as a functional additive for high-performance lithium–sulfur batteries. Journal of Materials Chemistry A, 2015. 3(29): p. 15235-15240.
4. Branca, C., et al., Role of the OH and NH vibrational groups in polysaccharide-nanocomposite interactions: A FTIR-ATR study on chitosan and chitosan/clay films. Polymer, 2016. 99: p. 614-622.
5. Dimzon, I.K.D. and T.P. Knepper, Degree of deacetylation of chitosan by infrared spectroscopy and partial least squares. International journal of biological macromolecules, 2015. 72: p. 939-945.
6. Yamada, M. and I. Honma, Anhydrous proton conductive membrane consisting of chitosan. Electrochimica acta, 2005. 50(14): p. 2837-2841.
7. Liu, H., et al., Chitosan/silica coated carbon nanotubes composite proton exchange membranes for fuel cell applications. Carbohydrate polymers, 2016. 136: p. 1379-1385.
8. Vijayalekshmi, V. and D. Khastgir, Eco-friendly methanesulfonic acid and sodium salt of dodecylbenzene sulfonic acid doped cross-linked chitosan based green polymer electrolyte membranes for fuel cell applications. Journal of Membrane Science, 2017. 523: p. 45-59.
9. Hencz, L., et al., Poly (thiourea triethylene glycol) as a multifunctional binder for enhanced performance in lithium-sulfur batteries. Green Energy & Environment, 2022. 7(6): p. 1206-1216.

CISQM-QPOL-PO02

Liberación de urea en condiciones Sink mediante microesferas de alginato-urea

Andres Lemus Urzúa, Ilse Paulina Verduzco Navarro, José Antonio Rivera Mayorga,
Nely Rios Donato*
Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingeniería, Universidad de Guadalajara.
nely.rios@académicos.udg.mx*

RESUMEN

La base de los fertilizantes de liberación controlada es por medio del proceso de encapsulación en donde el agente activo es rodeado por un recubrimiento para formar una cápsula, esto permite la protección del agente activo contra factores externos, además de proporcionar una disminución en la tasa de liberación. Los hidrogeles como base de estos materiales han llamado mucho la atención debido a su capacidad para absorber y retener una gran cantidad de agua dentro de su estructura, siendo los biopolímeros los que han ido ganando popularidad porque evitan la contaminación del medio ambiente, son biodegradable y también suelen ser menos costosos de producir que los materiales sintéticos.
En este trabajo se prepararon compositos de alginato-urea, se caracterizaron determinando su contenido de agua, también se obtuvieron los espectros de FTIR y posteriormente se realizaron las pruebas de liberación de urea en condiciones sink.

INTRODUCCIÓN

El agua y los fertilizantes son factores importantes que limitan la producción agrícola. La disminución de la tierra cultivable ha motivado a la sociedad a utilizar mayores cantidades de nutrientes, especialmente nitrógeno (N), fósforo (P) y potasio (K) para mejorar el rendimiento de los cultivos (Giraldo & Rivas, 2017).
Además de aumentar la demanda de fertilizantes, debido a la menor eficiencia en el uso de fertilizantes, se ha provocado un problema grave especialmente los que involucran a los fertilizantes nitrogenados como la urea, la cual tiene baja estabilidad térmica, alta solubilidad y bajo peso molecular, además de que tiende a migrar al aire y a los sistemas acuáticos a través de la volatilización y lixiviación, impactando directamente en pérdidas económicas y ambientales, por lo tanto, controlar la pérdida de fertilizantes, maximizando la retención de nutrientes en el suelo, mejorar la eficiencia de utilización y reducir la contaminación ambiental y riesgo de contaminación son los principales factores de mejora de los fertilizantes. Un mecanismo prometedor para reducir los altos costos asociados con la aplicación mientras se minimizan los impactos ambientales es utilizar fertilizantes controlados o de liberación lenta (Wei et al., 2018).
Uno de los materiales empleados para la encapsulación es el alginato, un biopolímero. La encapsulación con alginato recibe el nombre de gelificación iónica y es el proceso donde el alginato se usa como un material encapsulante que, al contacto con una solución de catión divalente o polivalente, forma un hidrogel al instante, su proceso de encapsulación ocurre a temperatura ambiente y sin emplear algún solvente tóxico (Varela, 2021).
Se han reportado investigaciones con propuestas de materiales a base de polímeros naturales para liberación controlada de diversos fertilizantes, por ejemplo: Borboa-Flores et al., (2020), reportaron un sistema de liberación prolongada de urea encapsulada en una matriz de gluten de trigo, el material que obtuvieron fue liofilizado y luego molido de tener un polvo homogéneo. Mencionan que la liberación sucedió de manera rápida durante los primeros 10 minutos y que posteriormente se alcanzó el equilibrio a un tiempo de 36 horas después de iniciar la experimentación.
Autores como Ma et al., (2023) prepararon microesferas de quitosana para encapsular urea a través de técnicas de emulsificación y reticulación. Utilizaron microscopía electrónica de barrido (SEM) y espectroscopía infrarroja transformada de Fourier (FT-IR) para caracterizar las microesferas de

quitosana y las microesferas cargadas con urea, mostrando que el 89 % de la urea se incorporó con éxito a las microesferas de quitosana. Luego compararon los efectos sobre el crecimiento de las plantas, el contenido de antioxidantes y metabolitos con y sin fertilizante nitrogenado. Los resultados indicaron que los fertilizantes nitrogenados de liberación controlada a base de microesferas de quitosana tuvieron una mayor germinación de semillas (96 %), altura de la planta (17.04 cm), número de hojas (11.00) y longitud de la hoja (110.19 mm). En general, los materiales obtenidos mostraron resultados prometedores en todos los tratamientos para todos los parámetros fisicoquímicos y de crecimiento evaluados. Concluyeron que los fertilizantes de urea de liberación controlada a base de microesferas de quitosana pueden desarrollarse con un proceso simple, son biocompatibles, económicamente viables y amigables con el medio ambiente, y tienen el potencial de prolongar la liberación de macronutrientes y micronutrientes para el crecimiento de las plantas.

Por otra parte, Kondal et al., (2021) investigaron el efecto de una formulación de urea de nanopolímero biodegradable sobre las actividades enzimáticas del suelo y la microflora involucrada en el ciclo del N de la papa (*Solanum tuberosum L.*). El tratamiento con el compuesto de nano-quitosana-urea (NCUC) aumentó significativamente la actividad deshidrogenasa del suelo, el contenido de carbono orgánico y el potasio disponible en comparación con el tratamiento convencional con urea (CU). Los contenidos de nitrógeno amoniacal del suelo (NH_4^+-N) y nitrógeno de nitrato (NO_3-N) y la actividad de la ureasa se redujeron significativamente en el suelo modificado por NCUC. La lenta tasa de hidrólisis de la urea condujo a bajas concentraciones de NH_4^+-N y NO_3-N en el suelo de patata analizado. Además, mencionan que estos resultados corroboran el bajo recuento de poblaciones de oxidantes de amoníaco y reductores de nitrato. Indican que los resultados que obtuvieron sugieren que el compuesto de urea de polímero biodegradable tuvo un efecto significativo en la microbiota asociada con la dinámica del N del suelo y, por lo tanto, el NCUC desarrollado podría usarse como un fertilizante de liberación lenta de N para mejorar el crecimiento y el rendimiento de los cultivos de papa.

Otro estudio realizado por Zhang et al., (2020) formularon un composito de liberación lenta (SRF) a partir de un compuesto nanohíbrido de lignina-arcilla de bajo costo para no solo lograr una liberación lenta y controlable del fertilizante nitrogenado, sino también mejorar la propiedad de retención de agua. El nanohíbrido hidrofóbico y de bajo costo de lignina-arcilla se entrecruzó con alginato de base biológica para preparar el material de la capa central, seguido de un proceso de recubrimiento de poli(ácido acrílico) (PAA) que absorbe grandes cantidades de agua para lograr un SRF de doble capa. Estudiaron las estructuras químicas, las tasas de liberación de urea y las capacidades de retención de agua, sus resultados mostraron que se liberaron entre un 13 % y un 40 % menos de urea y absorbieron un 23 % más de agua que los SRF recubiertos solo con alginato. Mencionan que la tasa de liberación de urea fue más lenta que la de los materiales de liberación lenta que utilizan otros tipos de materiales.

Sathisaran (2020), reportó la obtención y uso de fertilizantes a base de alginato-quitosana y alginato-gelatina para la liberación controlada de urea, comparando entre ambos compositos el cual exhibe una mejor capacidad de liberación, mencionando que el hecho de encapsularla urea en polímeros naturales facilita una liberación gradual de la urea en el suelo y evita su contaminación. Estudió la cinética de hinchamiento donde en ambos compositos ocurrió a pH básico (5.6) comparado con lo que ya se había reportado anteriormente que ocurría a pH 7.0 y 8.5. Mediante espectroscopia de infrarrojo (FTIR) y microscopía electrónica de barrido (SEM) observó la morfología de las microesferas, se dio cuenta que el tamaño de poro de las microesferas de quitosana-alginato era mayor que comparado con el poro de las microesferas alginato gelatina esto propició mayores sitios donde se encapsuló la urea. Menciona que la liberación sucede de manera lenta empleando alginato-gelatina en comparación con alginato-quitosana como material de recubrimiento.

En este trabajo se prepararon microesferas de alginato-urea, se caracterizaron determinando su contenido de agua, también se obtuvieron los espectros de FTIR y posteriormente se realizaron las pruebas de liberación de urea en condiciones sink.

METODOLOGÍA Y MATERIALES

Obtención de las microesferas de alginato-urea

Para obtener el composito 1 de alginato-urea se preparó una disolución de alginato de sodio, disolviendo 10.0 g de alginato en 400 mL de agua destilada. Por otro lado, se preparó una disolución de urea con 100 g de urea (Golden Bell) en 100 mL de agua destilada. Enseguida estas dos disoluciones fueron mezcladas por medio de agitación hasta que se obtuvo una disolución homogénea. La disolución obtenida (gel) fue puesta en un encapsulador (Büchi B-390) bajo las condiciones de frecuencia 400 Hz, cabezal de 1000 µm y presión de 200 mbar y el flujo fue recibido en una disolución de $CaCl_2$ 1.0 *M*. Las microesferas que se obtuvieron permanecieron 1 h en agitación en la disolución de $CaCl_2$ para su endurecimiento, transcurrido ese lapso de tiempo, fueron lavadas con agua destilada y luego puestas en congelación a una temperatura de -53ºC.
Para obtener el composito 2 Alginato-urea la disolución de urea se realizó disolviendo de 200 g urea en 200 mL de agua y la disolución de alginato se preparó disolviendo 10.0 g de alginato en 300 mL de agua. Para obtener las microesferas se realizó la misma metodología.

Liofilización de las microesferas

A las microesferas congeladas de cada composito se les retiró el exceso de agua, entonces fueron puestas en un vaso Labconco el cual se conectó a un equipo de liofilización (Labconco FreeZone 4.5) y se realizaron varios ciclos de secado a las microesferas con el fin de eliminar todo el contenido de agua presente en ellas para posteriormente emplearse para liberar su contenido de urea.

Determinación de la cantidad de humedad de los compositos

En cápsulas de porcelana a peso constante, se colocaron 0.500 g de microesferas a las cuales se les retiró el exceso de agua y fueron puestas en una estufa de secado Venticell, a una temperatura de 70 °C hasta que se obtuvo peso constante. El procedimiento fue realizado por triplicado. Para conocer el contenido de humedad se aplicó la siguiente ecuación:

$$\%Humedad = \left(\frac{m_{hidrogel} - m_{xerogel}}{m_{hidrogel}}\right)(100\%)$$

De donde:
$m_{hidrogel}$ es la masa de composito previo al proceso de secado en estufa, y $m_{xerogel}$ corresponde a la masa del composito posterior al proceso de secado.

Determinación del tamaño promedio de los compositos

Se tomaron 20 microesferas de cada composito y con un vernier Digital Scala se midio el diámetro de cada microesfera, obteniendo un valor promedio de estas, con su respectiva desviación estándar.

Determinación de urea en las microesferas

Por medio de análisis elemental en un equipo Analizador Elemental Leco TruSpec Micro se determinó la cantidad de urea en las microesferas por medio de la reación de nitrógeno en los compositos.

Pruebas de liberación de urea

Para las pruebas de liberación de la urea se utilizó de cada composito 0.5000 g de microesferas liofilizadas, de manera separada fueron puestas en un matraz Erlenmeyer 500 mL de agua a pH 7.0, enseguida fueron colocados en un termoagitador (MRC, AccesoLab) a la temperatura de 25 ºC y agitación de 150 rpm, posteriormente a determinado tiempo se obtuvieron muestras de 1.00 mL de volumen el cual fue repuesto al sistema con 1.00 mL de agua a pH 7. Posteriormente las muestras

fueron analizadas por medio del método colorimétrico basado en la reacción de derivatización entre el *p*-dimetilaminobenzaldehido (DMAB) y la urea presente en el medio y fueron leídas en un espectrofotómetro UV-Vis (UNICO).

Para esto se tomaron 500 µL de alícuota (muestra) y agregaron 125 µL de disolución de DMAB, las lecturas fueron tomadas a una longitud de onda de 422 nm. Con los datos obtenidos se realizaron gráficas para conocer el comportamiento de liberación de la urea para los dos compositos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los compositos obtenidos se presentan en forma de microesferas de color blanco como se muestra en la Fig. 1. El contenido de humedad determinado mostró los siguientes resultados: para el composito 1 fue de 90.97 % mientras que el observado para el composito 2 fue del 86.95 %. Las microesferas del composito 1 presentaron un diámetro promedio de 1.62 ± 0.12 mm, mientras que para el composito 2 se obtuvo un diámetro promedio de 1.58 ± 0.09 mm. El contenido teórico de urea contenido en las microesferas fue de 16.0 % para el composito 1 y del 28% para el composito 2.

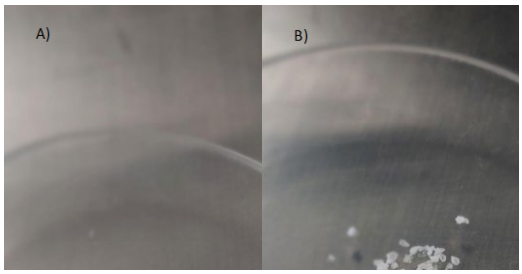


Fig. 1. Microesferas de alginato-urea: **(A)** hidrogel, **(B)** xerogel.

Los resultados obtenidos en los espectros de FTIR (Fig. 2) para los compositos 1 y 2 muestran las bandas características de la incorporación de la urea en el alginato: en 3500 y 3450 cm^{-1} señal de estiramiento de los enlaces N-H, la señal en 1600 cm^{-1} corresponde a la vibración por estiramiento del enlace C=O del grupo carbonilo, la flexión o tensión del enlace R-COOH a los 1400 cm^{-1} es señal característica del grupo carboxilato presente en el alginato y la señal en 1100 cm^{-1} corresponde al estiramiento de los enlaces C-C-H, O-C-H y C-O-C del anillo de piranosa presente en el alginato. Todas las señales obtenidas son consistentes con las que ya han sido reportadas en la literatura (Ore & Negrón, 2020; Manivannan & Rajendran, 2011) confirmando la presencia de urea en las microesferas a base de alginato.

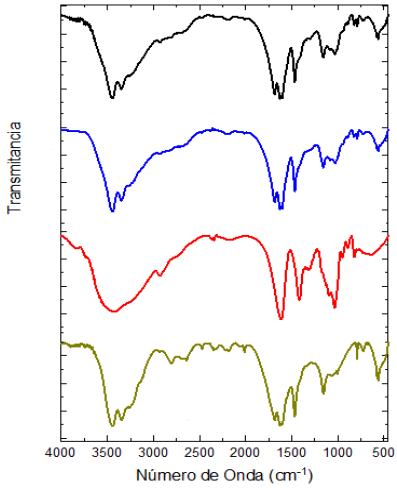


Fig. 2. Espectros de FTIR: Composito 1 ■ ; Composito 2 ■ ; Alginato ■ ;Urea ■ .

En las pruebas de liberación de urea, se observó tanto en el composito 1 como el composito 2 llegaron al equilibrio a las 10 h (Fig. 3), en estas graficas también se puede observar que la liberación rápida en el composito 1 fue de 13.11 mg/L y para el composito 2 de 8.01 mg/L. Dicha cinética sigue el comportamiento mencionado por Borboa-Flores et al (2020), la liberación rápida es observada en la pendiente de ambas gráficas y esto se debe a las partículas de urea presentes en la superficie de las microesferas. La liberación lenta ocurre cuando la urea que se encuentra encapsulada en la matriz polimérica mediante un fenómeno de difusión empieza a liberarse y se mantiene constante a lo largo del tiempo.

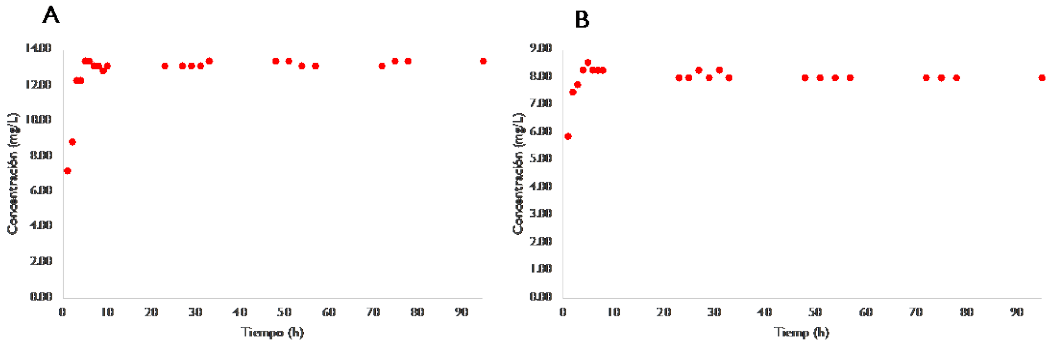


Fig. 3. Gráfica de liberación de urea con respecto: **(A)** composito 1, **(B)** composito 2.

CONCLUSIONES

Las microesferas obtenidas tuvieron un diámetro promedio 1.62 mm para el composito 1 y de 1.58 mm para el composito 2, la humedad fue de 90.97% para el composito 1 y de 86.95 % para el composito 2.

Los espectros de FTIR muestran señales a los 3500 y 3450 cm^{-1} correspondientes al enlace N-H de la amida y la señal en 1600 cm^{-1} corresponde al enlace C=O, confirmando la incorporación de la urea en las microesferas.

En las pruebas de liberación de urea, se observó tanto en el composito 1 como el composito 2 llegaron al equilibrio a las 10 h liberando una concentración cuando llegó al equilibrio de 13.11 mg/L y para el composito 2 la concentración de 8.01 mg/L.

El comportamiento observado en las gráficas concuerda con lo que ha sido reportado en la literatura, en donde la liberación rápida sucede en las primeras horas debido a las partículas de urea unidas en la superficie de los compositos y la liberación lenta ocurre de manera constante cuando la urea encapsulada o más interna interactúa con el medio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Borboa-flores, J., Rodríguez-félix, F., & Toro-, C. L. Del. (2020). Sistema de liberación prolongada de urea en polvo con potencial uso en la agricultura sustentable Prolonged release urea powder system with potential use in sustainable agriculture, 7(2), 1–9. https://doi.org/10.19136/era.a7n2.2489.
2. Giraldo, J. D., & Rivas, B. L. (2017). Determination of urea using p -N, N-dimethylaminobenzaldehyde: Solvent effect and interference of chitosan.
3. Kondal, R., Kalia, A., Krejcar, O., Kuca, K., Sharma, S., Luthra, K., Dheri, G., Vikal, Y., Taggar, M. S., Abd-Elsalam, K. A., & Gomes, C. L. (2021). Chitosan-Urea Nanocomposite for Improved Fertilizer Applications: The Effect on the Soil Enzymatic Activities and Microflora Dynamics in N Cycle of Potatoes (Solanum tuberosum L.). *Polymers*, *13*(17), 2887. https://doi.org/10.3390/polym13172887.

4. Ma, J., Faqir, Y., Chai, Y., Wu, S., Luo, T., Liao, S., Kaleri, A. R., Tan, C., Qing, Y., Kalhoro, M. S., Umer, N., & Hadir, W. (2023). Chitosan microspheres-based controlled release nitrogen fertilizers enhance the growth, antioxidant, and metabolite contents of Chinese cabbage. *Scientia Horticulturae*, *308*, 111542. https://doi.org/10.1016/j.scienta.2022.111542.
5. Millán-Olvera, B.M.; García-Gaitán, B.; Ruiz-Aguilar, I.; Flores-Castañeda, M.; Ríos-Donato, N.; García-Rivas, J. L. (2020).“Obtención y caracterización de perlas de Alginato-imidacloprid y alginato-bifentrina”. *Afinidad Journal of Chemical Engineering Theoretical and Applied Chemistry*, 77 (590)
6. Sathisaran, I., & Balasubramanian, M. (2020). *Physical characterization of chitosan/gelatin-alginate composite beads for controlled release of urea. Heliyon, 6(11), e05495.* doi:10.1016/j.heliyon.2020.e05495.
7. Varela, M. (2021). Desarrollo de un equipo automático para esferificación de alginato de calcio y un agente de liberación controlada. Tesis de maestría. México: Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Facultad de Ingeniería Química.
8. Wei, H., Chen, Z., Xing, Z., Zhou, L., Liu, Q. X., Zhang, Z., Jiang, Y., Hu, Y., Zhu, J., Cui, P., Dai, Q., & Zhang, H. (2018). Effects of slow or controlled release fertilizer types and fertilization modes on yield and quality of rice. *Journal of Integrative Agriculture*, *17*(10), 2222-2234. https://doi.org/10.1016/s2095-3119(18)62052-0.
9. Zhang, S., Fu, X., Tong, Z., Liu, G., Meng, S., Helal, M., & Li, Y. (2020). Lignin–Clay Nanohybrid Biocomposite-Based Double-Layer Coating Materials for Controllable-Release Fertilizer. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, *8*(51), 18957-18965. https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.0c06472.

CISQM-QPOL-PO03

Depropagation on PEGMA Homopolymerization and Copolymerization with DEAEMA

Iván Zapata-González*, Robin Hutchinson[2], Judith Cabello-Romero[1], Román Torres-Lubián[1], Javier Enríquez-Medrano[1]
[1]Centro de Investigación en Química Aplicada (CIQA), Mex.
[2]Queen's University, Can.
ivan.zapata@ciqa.edu.mx

ABSTRACT

Free-Radical homo and copolymerization of poly(ethylene glycol) methyl ether methacrylate ($PEGMA_9$, M_n 500 gr mol) and 2-(diethylamino) ethyl methacrylate (DEAEMA) at low initial $PEGMA_9$ concentration (21-177 mM) initiated with 4,4´-azobis(4-cyanopentanoic acid) (ACPA) was investigated using *in situ* ^{1}H-NMR spectroscopy at 65 °C in $CDCl_3$ and the depropagation in the system was observed and studied. $PEGMA_9$ polymerizations reached equilibrium concentration ($[M]_{eq}$) depending on the initial monomer contraction ($[M]_0$), *e.g.* with $[M]_0$ =173 mM was obtained a $[M]_{eq}$ = 81.7 mM (54 % of conversion) with an equilibrium constant of K_{eq} = 12 M^{-1}, but increasing $[M]_0$ the value of K_{eq} is increase, as high as 22 M^{-1}. This is attributable to change of the poly($PEGMA_9$) concentration which leads more flexibility in the backbones, changing the equilibrium state via a modification in the enthalpy and entropy properties. Copolymerization of $PEGMA_9$ with DEAEMA were carried and the copolymer composition was estimated *in situ*. However, $PEGMA_9$ depropagation did not present a significant effect. This research is being summited to *Macromolecules*.

INTRODUCTION

The polymerization of poly(ethylene glycol) ether methacrylate (PEGMA*n*) via grafting-through is one of the most used routes to synthesis the well-defined bottler-brush polymers with biocompatibility, water-solubility, lower critical solution temperature (LCST) in aqueous solution, and 100% of grafting density(Lutz, 2008; Zhang et al. 2019). The polymerization of macromonomers, such as PEGMA, presents a complex reaction mechanism involving a propagation-depropagation reversible reaction at mild conditions.

The free-radical polymerizations of methacrylates monomers present reversibility[3] at low-moderate ceiling temperatures (T_c), in which the rates of propagation and the depropagation are equal and the remaining monomer concentration [*M*] reaches the equilibrium concentration $[M]_{eq}$; in this point, the polymerization stops in the equilibrium conversion X_{eq}, and the equilibrium constant (K_{eq}) is given by Eqn (1)

$$K_{eq} = \frac{k_p}{k_{dep}} = \frac{1}{[M]_{eq}} = \frac{1}{[M]_0 (1 - X_{eq})} \quad (1)$$

where k_p and k_{dp} are the propagation and depropagation rate constant, respectively.

Furthermore, the polymerization of macromonomer, such as PEGMAs, is a more complex thermodynamic process than that using non-bulky monomer due to the former have conformational / steric effects, resulting in a lower T_c. In general, the conformation of the bottlebrush polymers is highly sensitive to the chemical structure of the polymer, polymerization degree (DP), solvent quality and the solution concentration (Cho et al. 2015; Martinez et al. 2020; Sunday et al. 2020) Fig. 1.

In this work, we study for first time the copolymerization of PEGMA and 2-(diethylamino)ethyl methacylate (DEAEMA), a cationic bottlebrush copolymer, under depropagation conditions. Firstly, we develop a model for the estimation of the reactivity ratios using dynamic optimization with a least square algorithm for a dynamic algorithm. *In-situ* ^{1}H-NMR measurements were used to track the

conversion and monomer and copolymer composition through the homo (DEAEMA and PEGMA) and copolymerization. Both the remaining monomer composition and the copolymer composition were experimentally obtained, and the reactivity ratios were estimated by using the acquired data and the mathematical model. Finally, a comparison of the calculated values for several kinetic assumptions is discussed on basis of the equilibrium reaction.

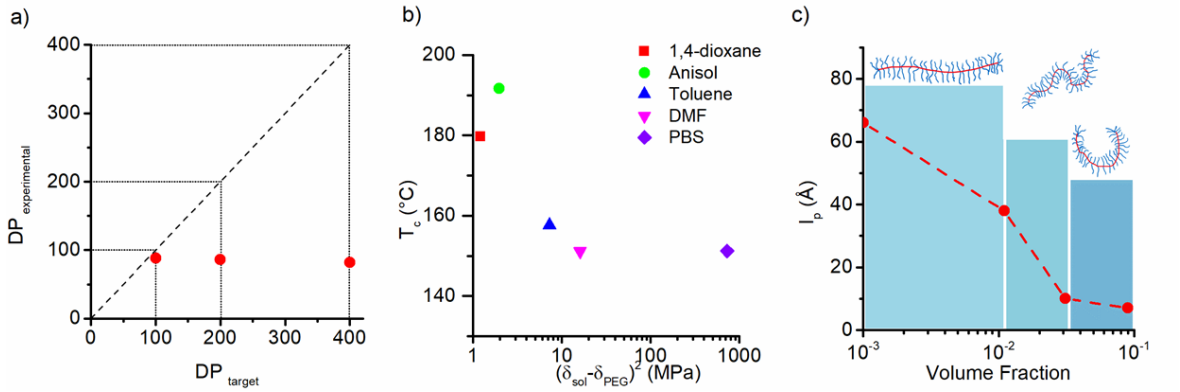


Fig. 1. Influence of bottlebrush conformation on DP, T_c and macromolecular size in solution. **(a)** DP target *versus* DP experimental for $PEGMA_{45}$ ATRP (Cho te al. 2015). **(b)** Plot of T_c (°C) calculated at $[M]_{eq}$= 1 M for $PEGMA_{23}$ *versus* the square of the difference in the total Hansen solubility parameters of the solvent (showed in the labels) and the poly(ethylene glycol).ΔH_p and $-\Delta Sp$ were taken from literature (Martinez et al. 2020). **(c)** Dependency of I_p with the volume fraction for a polynorbornene bottlebrush dissolved in d_8-toluene (good solvent) (Sunday et al. 2020).

EXPERIMENTAL PART

Materials

4,4´-azobis(4-cyanopentanoic acid) (ACPA, ≥98%) and chloroform-d (CDCl3, 99.8 atom % D) were used as received. The monomers 2-(dietylamino)ethyl methacrylate (DEAEMA, 99 %) and poly(ethylene glycol) methyl ether methacrylate ($PEGMA_9$) were purified by stirring in the presence of inhibitor remover beads (for hydroquinone and monomethyl ether hydroquinone). All reagents were purchased from Sigma-Aldrich.

In Situ ^{1}H NMR Copolymerization

The sealed NMR tube was placed in the instrument and thermally equilibrated at 300 °K, then a first ^{1}H spectrum was acquired and with this, after integrated the corresponding signals, we check the molar monomer relation. After, the probe was heated to 338.15 °K, soon as the temperature reach the target point, the first spectrum was acquired. Then, the spooler mode in the topshim software was used to programing the acquisition of the spectra in function of time. Regularly, the time to complete the kinetic study by NMR take between 18 to 24 hrs. Finally, the corresponding polymer signals resonance of the NMR spectra were integrated using the Topspin software from Bruker.

Ratio $(k_p/\langle k_t\rangle^{1/2})$ and $(k_{eff}/\langle k_t\rangle^{1/2})_{cop}$

The value of $(k_p/\langle k_t\rangle^{1/2})$ for PEGMA9 and DEAEMA homopolymerizations has been calculated by linear regression of the experimental data, given by Eqn. (2)

$$\ln(1-X) = -\left(\frac{k_p}{\langle k_t \rangle^{1/2}}\right)\left(\frac{8f[I]_0}{k_d}\right)^{1/2}\left[1-\exp\left(\frac{-k_d t}{2}\right)\right] \quad (2)$$

where k_d = 2.02 × 10^{-5} s^{-1} at 65°C is assumed as that reported value for AIBN in Toluene at 65 °C, with E_a/R =15 924.9 K and A_0 = 5.82 × 10^{15} s^{-1} due to the lack of reported values. The initiator efficiency (f=0.60) was also assumed, a value within the typical reported range of 0.50 – 0.70.

Propagation- Depropagation Equilibrium for PEGMA

The chemical equilibrium for the propagation and depropagation steps can be calculated using standard analysis for a reversible first-order reaction, Eqn. (3) (Martinez et al. 2020):

$$\ln\left(\frac{[M]_0-[M]_{eq}}{[M]-[M]_{eq}}\right) = (k_e)t \quad (3)$$

RESULTS AND DISCUSSIONS

Depropagation of $PEGMA_9$

Fig. 2**(a)** is 1H-NMR spectra for a mixture of DEAEMA and PEGMA9 monomers (t=0), The most of signals of the DEAEMA monomer appear in a different chemical shift regarding to those of the PEGMA and therefore during the copolymerization it is expected an easy identification of the signals for the three components (both monomer and copolymer). The hydrogen signals corresponding to the vinyl group in each monomer (H_a = 6.12, and H_1 = 6.08 ppm) as the signal corresponding to the methylene together methacrylic group (H_d = 4.35 and H_4= 4.20 ppm) does not overlap throughout the reaction for all the experiments.

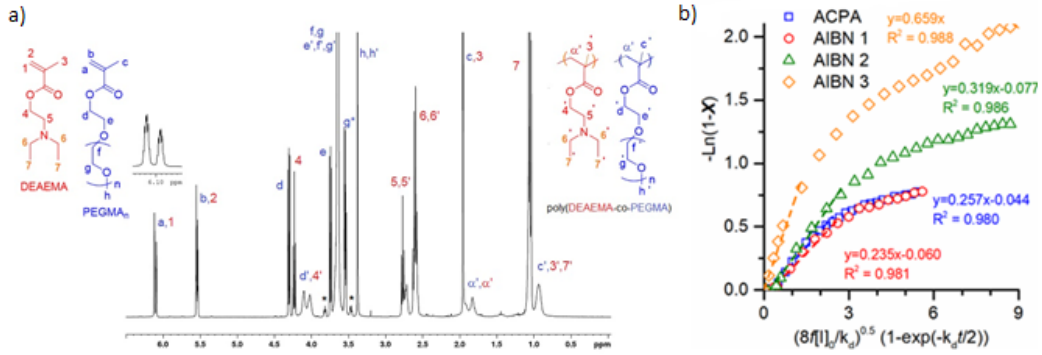


Fig. 2. (a) ^{1}H-RMN (400 MHz) spectrum for the copolymerization of DEAEMA:$PEGMA_9$ = 43: 57 mol% at t= 780 min and Temp = 65 °C, using a Young type NMR tube in $CDCl_3$. * ^{13}C side bands. **(b)** Linear fitting of Eqn. (2) for polymerization of $PEGMA_9$ in CDCl3 at 65 °C using ACPA and AIBN, dashed lines are linear regressions.

Linear regressions for Eqn. (2) are plotted in Fig. 2**(b)** for $PEGMA_9$ polymerization data, wherein the slops represent the apparent kinetic coefficient $k_p/k_t^{0.5}$ for short times Surprisingly, the value of $k_p/k_t^{0.5}$ is increased as the [PEGMA9]0 is higher, see AIBN 1 versus AIBN 2 and AIBN 3. If k_p remains constant during the copolymerizations the decrease in the value of k_t for experiment AIBN 2 and AIBN 3 regarding to experiment AIBN 1 are 1.84 and 7.86 times. It is clear that PEG side chains does not present intermolecular interactions with the $CDCl_3$ and the high value of k_t cannot attributed to this factor, being the conformation of the bottlebrush an important possibility.

Additionally, the conversion profiles (not shown) for the $PEGMA_9$ polymerization reached a plateau which depend on the $[PEGMA]_0$ used in the experiment. Eqn. (3) was used to prove the reversibility of the process, resulting in linear behaviors of the experimental data. Therefore, the step of depropagation in $PEGMA_9$ is conclusive under the used conditions.

Copolymerization of $PEGMA_9$ and DEAEMA

These experimental data using ACPA are used for the estimation of the reactivity ratios using three optimization dynamic models using data at moderate conversions and a model restricted to low conversion data (NLLS)[29], the estimated values for the model DML (only propagation) are r_{DEAEMA}= 1.4533 and r_{PEGMA}= 0.5611. An excellent fit is observed in the comparison of experimental profiles (f_{DEAEMA}) and calculated profiles by the DML model in Fig. 3**(a)**. A higher preference to the addition of DEAEMA monomer is seen for the r's calculated by the NLLS model with r_{DEAEMA}= 1.5259 and r_{PEGMA}= 0.3687 using average copolymer composition data at low conversion (X < 10 %). These results are clearly corrupted by $PEGMA_9$ induction period seen in the first stages of the copolymerization, and they cannot describe the composition at moderate conversions. The model (without depropagation kinetic steps) describes in excellent way the experimental data, therefore the copolymerization of PEGMA9 (suffering depropagation)

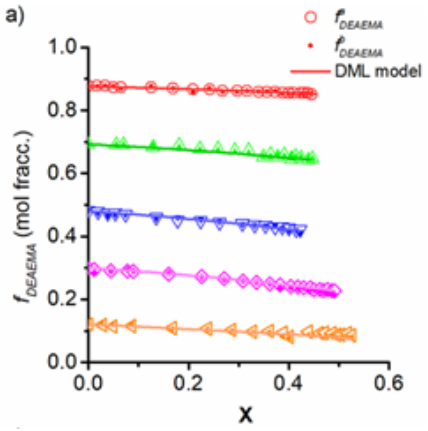


Fig. 3. Comparison of dynamic models (lines) and experimental (symbols) batch composition drifts for DEAEMA copolymerized with PEGMA9 at 65 °C using ACPA, with varying initial comonomer compositions.

CONCLUSIONS

PEGMA9 polymerization suffer depropagation for low initial macromonomer concentrations and moderate temperatures (T= 65°C), the polymerization rate presents and increase with the $[PEGMA]_0$. Both kinetic phenomena are related with the conformation of the brush molecules and the affectation on the enthalpy and entropy. However, the copolymerization of PEGMA with DEAEMA does not present a significant change in the remaining monomer composition and copolymer composition, the addition of short alkyl groups in the monomer units provides more flexibility to the backbone chains.

ACKNOWLEDGEMENTS

I. Zapata-González thanks CIQA for the financial support though project 6707.

REFERENCIAS

1. Cho, H. Y.; Krys, P.; Szcześniak, K.; Schroeder, H.; Park, S.; Jurga, S.; Buback, M.; Matyjaszewski, K. (2015) Synthesis of Poly(OEOMA) Using Macromonomers via "Grafting-

Through" ATRP. Macromolecules, 48 (18), 6385–6395, https://doi.org/10.1021/acs.macromol.5b01592.

2. Lutz, J. F. (2008) Polymerization of Oligo(Ethylene Glycol) (Meth)Acrylates: Toward New Generations of Smart Biocompatible Materials. *J Polym Sci A Polym Chem* **2008**, *46* (11), 3459–3470. https://doi.org/10.1002/pola.22706.
3. Martinez, M. R.; Krys, P.; Sheiko, S. S.; Matyjaszewski, K. (2020) Poor Solvents Improve Yield of Grafting-Through Radical Polymerization of OEO19MA. ACS Macro Lett, 9 (5), 674–679. https://doi.org/10.1021/acsmacrolett.0c00245.
4. Sunday, D. F.; Chremos, A.; Martin, T. B.; Chang, A. B.; Burns, A. B.; Grubbs, R. H. (2020) Concentration Dependence of the Size and Symmetry of a Bottlebrush Polymer in a Good Solvent. Macromolecules, 53 (16), 7132–7140. https://doi.org/10.1021/acs.macromol.0c01181.
5. Zhang, X.; Dai, Y. (2019) Recent Development of Brush Polymers via Polymerization of Poly(Ethylene Glycol)-Based Macromonomers. *Polym Chem*, *10* (18), 2212–2222. https://doi.org/10.1039/c9py00104.

CISQM-QPOL-PO04

(Co)polimerización controlada de monómeros metacrílicos empleando un tritiocarbonato simétrico conteniendo grupos difenilmetilo

Francisco Javier Enríquez Medrano* Hortensia Maldonado Textle, Alvaro Leonel Robles Grana, Ramón Díaz de León, Judith Cabello Romero, Hened Saade Caballero, Román Torres Lubian
Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Coahuila, Blvd. V. Carranza, S/N, Republica, 25280, Saltillo, México.
javier.enriquez@ciqa.edu.mx

RESUMEN

En este trabajo se reporta la síntesis y caracterización de un tritiocarbonato simétrico, el tritiocarbonato de di(difenilmetilo), el cual fue empleado como agente RAFT en la polimerización controlada de diversos monómeros de la familia de los metacrilatos. Dicho compuesto confirió un buen control sobre el metacrilato de metilo (MMA) y otros monómeros de la misma familia, es decir, se sintetizaron homopolímeros de MMA funcionalizados con el grupo tritiocarbonato, con distribuciones de pesos moleculares estrechas y con la ausencia del efecto de auto-aceleración en las reacciones. Sin embargo, se evidenciaron algunos comportamientos atípicos para una polimerización RAFT, como por ejemplo los pesos moleculares experimentales alejados de los teóricos. El tritiocarbonato de di(bencilo), un agente RAFT disponible comercialmente, fue también utilizado con fines comparativos. Las explicaciones de estos comportamientos se dan con el apoyo en caracterizaciones de los polímeros mediante técnicas como resonancia magnética nuclear y cromatografía por permeación en gel. La exitosa síntesis controlada de copolímeros en bloques en una segunda etapa de polimerización complementa este trabajo de investigación.

INTRODUCCIÓN

El proceso de polimerización RAFT es definido básicamente como una polimerización vía radicales libres llevada a cabo en presencia de agentes de transferencia del tipo ditiocompuestos. El éxito en las polimerizaciones RAFT depende principalmente en la correcta elección del agente RAFT de estructura general (Z–C(=S)S–R), en la cual los grupos Z y R tienen que ser elegidos tomando en cuenta el tipo de monómero con el que se va a trabajar ("more" or "less" activated monomers) y el medio de reacción (masa, VOC´s, agua, scCO2, etc.). El grupo R tiene que ser un buen grupo homolítico saliente, lo suficientemente estable y tiene que ser capaz de reiniciar la reacción de polimerización ($k_i > k_p$), mientras que el grupo Z actúa como activador o desactivador del grupo tiocarbonilo (C=S) en el agente RAFT y éste modifica la estabilidad de los radicales intermediarios Z–C•(–S–P_n)S–R y Z–C•(–S–P_n)S–P_m, de acuerdo al extensamente reportado mecanismo RAFT (Chiefari, 1998; Moad, 2000).

Para controlar las polimerizaciones del mayor número posible de monómeros una muy extensa variedad de grupos R y Z han sido estudiados en moléculas que poseen la estructura Z–C(=S)S–R y que son comúnmente conocidos como agentes RAFT. De acuerdo al grupo Z los agentes RAFT pueden clasificarse en ditioesteres, tritiocarbonatos, ditiocarbamatos y xantatos (Z=átomo de carbono, azufre, nitrógeno y oxígeno respectivamente) (Mayadunne 1999, Mayadunne, 2000, Jacquin, 2007). Los tritiocarbonatos en específico, (RS–C(=S)S–R), son los agentes RAFT de interés en esta investigación y una de las razones es que éstos pueden ser preparados de manera sencilla y económica. Los tritiocarbonatos orgánicos se pueden clasificar en simétricos RS–C(=S)S–R, los cuales presentan dos grupos sustituyentes idénticos y éstos tienen que ser buenos grupos homolíticos salientes; y los asimétricos RS–C(=S)S–R', quienes presentan tanto un buen grupo saliente como un pobre grupo saliente. Estos compuestos son considerados como agentes RAFT eficientes para controlar la polimerización de monómeros tales como el MMA, el acrilato de butilo (BuA) o el estireno (St).

El caso de los monómeros metacrílicos es muy particular en la polimerización RAFT, es decir, se debe elegir acertadamente principalmente el sustituyente R de los agentes RAFT, ya que éste debe ser mejor grupo saliente que los grupos metacrílicos (de las especies propagantes radicálicas), quienes precisamente se caracterizan por poseer un excelente carácter saliente en este tipo de reacciones. Por lo que, grupos R que generan radicales secundarios o incluso terciarios -que generalmente son adecuados para polimerizar vía RAFT una gran cantidad de monómeros- son totalmente ineficientes cuando se intenta polimerizar vía RAFT monómeros metacrílicos. Por lo tanto, una polimerización RAFT de un metacrilato requiere el uso de agentes RAFT con grupos R que rompan homolíticamente en radicales secundarios muy activos o de preferencia que sean terciarios. En este sentido, los tritiocarbonatos simétricos RS–C(=S)S–R han sido muy raramente reportados como moléculas que controlan la polimerización de monómeros metacrílicos, de hecho, solamente dos moléculas de esta familia han sido reportadas como agentes RAFT para la polimerización del MMA con parámetros medianamente controlados (pesos moleculares experimentales alejados de los teóricos y Đ > 1.7), siendo el tritiocarbonato de di(2-metil ácido propiónico) (Qu, 2009) y el tritiocarbonato de di(metil-2-isobutirato) (Chernikova, 2010) los agentes RAFT en mención. Todos los intentos de controlar la polimerización de MMA, y otros metacrilatos, con agentes RAFT del tipo tritiocarbonato simétrico con típicos grupos R generadores de radicales primarios o secundarios (como el bencilo o el (α-metil)bencilo) han resultado en polimerizaciones no controladas, amplias distribuciones de pesos moleculares y pesos moleculares no predecibles.
Se propuso el estudio del grupo difenilmetilo como grupo R en un tritiocarbonato simétrico, vaticinando que este nuevo grupo nunca antes reportado en agentes RAFT actuaría eficientemente en la polimerización RAFT del MMA y de otros monómeros metacrílicos de naturaleza más activa y más complejos de controlar. El control en la polimerización fue predicho por el excelente carácter saliente que presenta el grupo difenilmetilo favoreciendo la fragmentación de la molécula de acuerdo al mecanismo RAFT, así como a su gran estabilidad por la alta deslocalización del radical generado hacia dos grupos fenilos en el grupo R. Sin embargo, precisamente por esta gran estabilidad del radical eyectado se espera una disminución en la eficiencia de re-iniciación, la cual se pretende evitar o disminuir con el estudio de algunos factores decisivos en este tipo de polimerizaciones, como la temperatura o la concentración del iniciador.

MATERIALES Y MÉTODOS

Síntesis del tritiocarbonato de di(difenilmetilo) o TDDFM

30 g de la resina de intercambio iónico Amberlyst A-26 se secaron a 110 °C durante dos horas en una estufa y posteriormente la resina seca se introdujo en un matraz redondo de tres bocas provisto de agitación magnética y flujo de argón. En el matraz (o reactor) se añadieron 50.40 g (0.663 mol) de disulfuro de carbono y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Al sistema de reacción se agregaron 3.76 g (0.015 mol) de bromodifenilmetano y se mantuvo en agitación a reflujo del solvente (45 °C) durante 8 horas. Posterior a la etapa de síntesis se filtró la solución para eliminar las partículas de resina de intercambio Amberlyst-26, la solución resultante de color amarillo se lavó con THF para la remoción de impurezas, se eliminó el solvente bajo presión reducida con ayuda de un rota-evaporador. El producto resultante se disolvió en hexano, la solución se calentó y se almacenó en un congelador durante 72 h para inducir la cristalización, una vez formados los cristales, se decantaron y se secaron bajo presión reducida. La estructura del compuesto sintetizado se corroboró por resonancia magnética nuclear (RMN) de ^{1}H y ^{13}C. El compuesto se almacenó bajo condiciones de baja humedad y ausencia de luz para su posterior uso.

Homopolimerizaciones

El procedimiento a continuación descrito corresponde a polimerizaciones en masa (ausencia de disolvente). Se pesaron cantidades establecidas de monómero, agente RAFT e iniciador directamente en un tubo de vidrio de pared gruesa con un cuello previamente formado para facilitar su sellado. La solución preparada se desgasificó mediante tres ciclos de congelamiento-vacío-descongelamiento y el tubo se selló bajo vacío con ayuda de un soplete. Posteriormente se colocó en un baño de aceite con temperatura controlada a distintos tiempos y temperaturas según los

parámetros del experimento. Al término de la reacción el tubo se rompió de la punta y se tomaron muestras para el análisis de ^{1}H-RMN del crudo de reacción mediante el cual se determinó la conversión, y para cromatografía por permeación en gel (GPC) que permitió la determinación del peso molecular (M_n) y la dispersidad (Đ).

Instrumentación

los análisis de ^{1}H-RMN y ^{13}C-RMN, tanto del tritiocarbonato como de los polímeros, se llevaron a cabo en un espectrómetro de resonancia magnética nuclear marca Bruker de 400 MHz. Mientras que las muestras para GPC se analizaron en un cromatógrafo de líquidos Hewlett-Packard serie 1100, el cual consta de 3 columnas Ultrastyragel con tamaños de poro de 10^6, 10^5 y 10^3 Å. El equipo cuenta con un refractómetro diferencial (HP 1047 A) como detector, así como un detector UV.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En la reacción de síntesis del TDDFM, después de la recristalización, se obtuvieron 1.83 g ($4.13x10^{-3}$ mol) de un compuesto sólido de color amarillo (Fig. 1**(a)**) que corresponde a un rendimiento del 55.1 %. La reacción para la síntesis del tritiocarbonato simétrico consiste en una sustitución nucleofílica SN2 entre el anión tritiocarbonato (CS_3^{2-}) formado de la reacción entre el disulfuro de carbono y una base (Amberlyst A26) al bromuro de alquilo correspondiente (bromodifenilmetano en este caso).
La caracterización del compuesto para la comprobación de la estructura se realizó mediante espectroscopia de RMN, tanto de ^{1}H como de ^{13}C. Los espectros se muestran en las Fig. 1**(b)** y 1**(c)** 19 respectivamente. En el espectro de ^{1}H-RMN se pueden observan las señales características de los protones aromáticos de la molécula a un desplazamiento químico alrededor de 7.3 ppm. En este espectro también se observa claramente una señal (singulete) en 6.5 ppm correspondiente al protón del carbono terciario con dos sustituyentes fenilo y a su vez vecino a un átomo de azufre. La integración de ambas señales coincide con el número de protones esperados en la molécula del TDDFM, es decir, un valor de integral de 1 para la señal del metino y un valor de integral de aproximadamente 10 para los protones aromáticos. Por otro lado, en este tipo de compuestos la caracterización por ^{13}C-RMN es muy importante debido a que se puede confirmar la presencia (o ausencia en dado caso) del grupo tiocarbonilo (C=S) mediante la señal que aparece a campos bajos (220 ppm aproximadamente). En el espectro de la Fig. 1**(c)** se puede observar una señal en 218 ppm característica indiscutibles del grupo C=S. En este espectro además se confirma la presencia de carbonos aromáticos (125 a 140 ppm) y la señal del carbono del CH con sustituyentes fenilo y vecino al azufre en 58 ppm. La limpieza de ambos espectros es señal inequívoca de la eficiente etapa de purificación que se llevó a cabo para este compuesto.

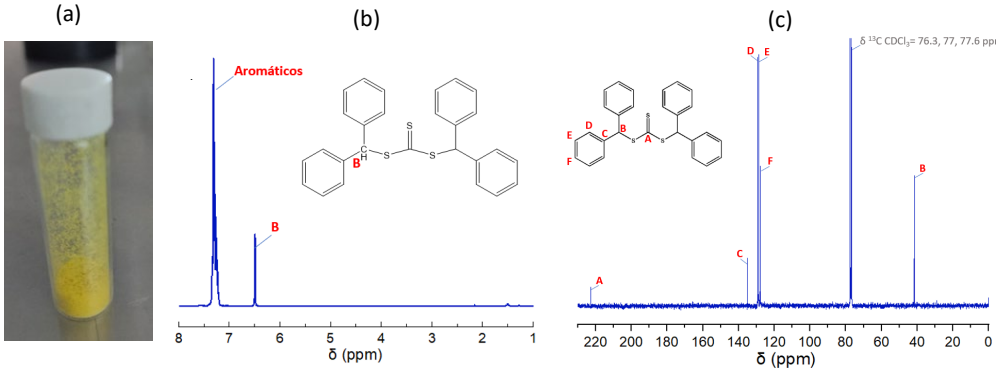


Fig. 1. (a) Apariencia física, **(b)** espectro de ^{1}H-RMN y, **(c)** espectro de ^{13}C-RMN; del TDDFM purificado por recristalización

En lo que respecta al barrido de polimerizaciones controladas con el TDDFM realizado con diferentes monómeros de la familia de los metacrilatos, así como con un monómero acrílico y un monómero estirénico, en la Tabla 1 se muestran las condiciones de reacción y algunos resultados de la

caracterización. En dicha Tabla también se presentan los experimentos ejecutados en presencia del agente RAFT de comparación, el tritiocarbonato de di(bencilo) o TDB.

Tabla 1. Condiciones de reacción y resultados de polimerizaciones de diferentes monómeros controladas por el TDDFM.

Exp.	Agente RAFT	Monómero	Relación molar [Monómero]/[RAFT]/[AIBN]	[A]Conversión (%)	[B] $M_{n,Th}$ (Kg/mol)	[C] $M_{n,GPC}$ (Kg/mol)	Đ
1	TDDFM	MMA	300:2:1	91	13.9	26.6	1.3
2	TDB	MMA	300:2:1	82	12.4	189.7	2.4
3	TDDFM	MMA	300:2:0.66	70	10.7	25.8	1.3
4	TDDFM	MMA	300:2:0.33	54	8.3	21.7	1.3
5	TDDFM	GMA	300:2:1	96	14.6	45.1	1.9
6	TDB	GMA	300:2:1	>95	[D] n.d.	[D] n.d.	[D] n.d.
7	TDDFM	EMA	300:2:1	79	13.5	30.5	1.3
8	TDB	EMA	300:2:1	>95	15.4	189.3	1.9
9	TDDFM	St	300:2:1	3	0.7	0.4	1.1
10	TDB	St	300:2:1	51	8.1	3.6	1.3
11	TDDFM	BuA	300:2:1	3	0.7	0.3	1.1
12	TDB	BuA	300:2:1	95	18.4	21.3	1.2

T=60 °C, t=15 h, [A] calculado por ^{1}H-RMN, [B] calculado por $M_{n,Th}$ = (masa de monómero)×(conversión fraccional)/((moles del agente RAFT)) + $M_{extremos\ de\ cadena}$ [$M_{extremos\ de\ cadena}$=fragmento del AIBN+fragmento del agente RAFT=235 g/mol], [C] calculado por GPC con estándares de PMMA, [D] no calculado por una pobre solubilidad. TDDFM: tritiocarbonato de di(difenilmetilo), TDB: tritiocarbonato de di(bencilo), GMA: metacrilato de glicidilo, EMA: metacrilato de etilo, St: estireno, BuA: acrilato de butilo

Como puede apreciarse en la Tabla 1, se utilizaron diferentes relaciones molares [TDDFM]/[AIBN] para las polimerizaciones de MMA y como una consecuencia la conversión de monómero alcanzada fluctuó entre 54 y 91 %, en concordancia con el incremento de la concentración del AIBN (iniciador de la polimerización). Además, la Đ de los diferentes PMMA´s fue 1.3, independientemente de la relación [TDDFM]/[AIBN] utilizada. En lo que respecta a la concordancia entre el peso molecular experimental con el teórico se puede ver por ejemplo en el Exp. 1 que se obtiene un PMMA con un M_n de 26,600 g/mol que duplica el M_n calculado a partir de la relación [monómero]/[RAFT], que en este caso fue de 13,900 g/mol. Sin embargo, al comparar este resultado con aquel obtenido a partir del Exp. 2 donde se utilizó el agente RAFT comercial (TDB) se puede concluir inequívocamente que el TDDFM si ejerció cierto grado de control en la polimerización del MMA, ya que el experimento testigo arrojó un PMMA con un peso molecular muy alto de 189,700 g/mol y una Đ de 2.4, representando ambos valores a una polimerización radicálica convencional, o lo que es lo mismo, no controlada.

Con base en la diferencia significativa entre el peso molecular experimental y el teórico en las polimerizaciones de MMA reguladas con el TDDFM se puede asumir que el agente RAFT no se vio consumido en su totalidad durante la reacción a las condiciones estudiadas, lo cual puede considerarse como un hecho atípico en una polimerización RAFT.

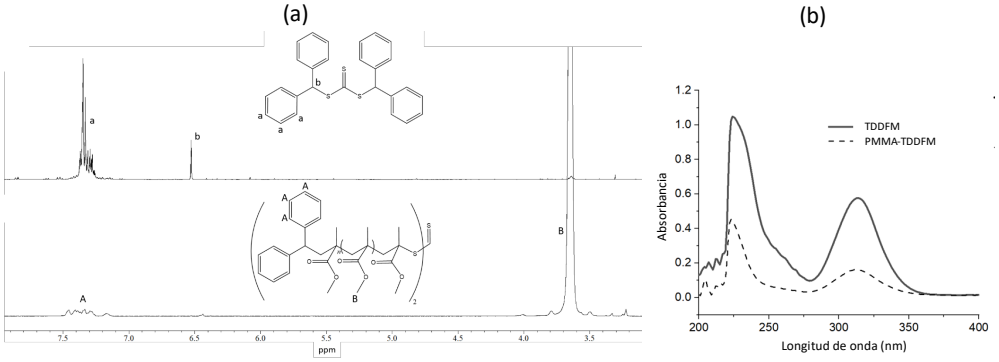


Fig. 2. (a) Espectros de ^{1}H-RMN de PMMA del Exp. 1 aislado por precipitación y de los residuos de la precipitación, y **(b)** espectro de UV del TDDFM y del PMMA del Exp. 1 aislado.

El consumo parcial del TDDFM a través de las polimerizaciones de MMA se comprobó en la Fig. 2**(a)**. El PMMA del Exp. 1 con una conversión del 91 % fue precipitado en hexano frio para aislar el polímero, después el hexano fue completamente evaporado y los residuos fueron analizados por ^{1}H-RMN. El espectro de arriba en la Fig. 2**(a)** corresponde a esos residuos y se pueden identificar con alta precisión las señales del TDDFM que no reaccionó, es decir, protones aromáticos y la señal del metino en 6.5 ppm. Por otro lado, el PMMA asilado por precipitación también fue analizado por la misma técnica, obteniéndose el espectro de abajo en la Fig. 2**(a)**, y la presencia de protones aromáticos inequívocamente derivados de los grupos difenilmetilo enlazados a las cadenas de PMMA indican que una fracción del TDDFM sí reaccionó de acuerdo a lo esperado para una polimerización RAFT. En este sentido, un análisis de UV tanto del TDDFM, como del PMMA aislado por precipitación confirman la presencia del grupo tritiocarbonato (-S-C(=S)S-) en las cadenas de PMMA. La Fig. 2**(b)** muestra esta comparación. La pregunta que surgió de este análisis es ¿cómo incrementar el consumo del TDDFM durante la polimerización del MMA y alcanzar una mejor concordancia entre el peso molecular experimental y teórico (control)?
La inesperada falta de correlación entre los pesos moleculares experimentales y teóricos para las polimerizaciones de MMA en presencia del TDDFM inspiraron la ejecución de cuatro experimentos adicionales, en los cuales la concentración del TDDFM fue incrementada y también reducida (las concentraciones de MMA y AIBN fueron mantenidas constantes) para estudiar las relaciones molares [TDDFM]/[AIBN] de 4:1, 1:1, 0.5:1 y 0.25:1, inesperadamente dando como resultado una mejor correlación (M_n experimental)/(M_n teórico) conforme la concentración del TDDFM iba decreciendo, alcanzando un valor de 1.16 para dicha correlación de pesos moleculares en el último experimento. Es importante resaltar que en todos estos experimentos la Đ se mantuvo en valores entre 1.3 y 1.4. La Fig. 3**(a)** muestra gráficamente este estudio.

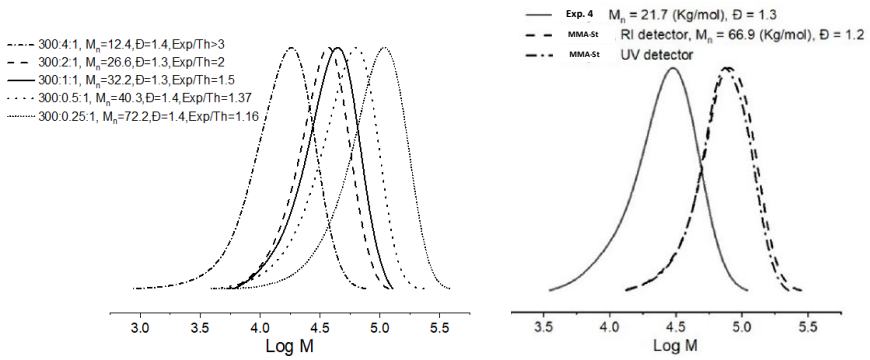


Fig. 3. (a) Cromatogramas de GPC para polimerizaciones de MMA a diferentes relaciones molares [TDDFM]/[AIBN], **(b)** caracterización por GPC de un copolímero en bloques PMMA-b-PSt

Para el caso de las polimerizaciones del GMA y del EMA también se puede apreciar el efecto positivo de utilizar el TDDFM como agente RAFT. El EMA (Exp. 7) se comportó de manera muy similar al MMA, mientras que el GMA polimerizado en presencia de TDDFM permitió la obtención de un polímero de peso molecular de 45,100 g/mol y una Đ de 1.9 (Exp. 5), las cuales son características muy diferentes a las del experimento testigo (Exp. 6) que en presencia el TDB produjo productos entrecruzados e insolubles por la alta reactividad de este monómero, por lo que no fue posible su caracterización.
Complementariamente, en la Tabla 1 se presentan los resultados de las polimerizaciones del St y el BuA en presencia del TDDFM, pero al ser estos monómeros menos reactivos (menor *kp*) no logran activarse y la alta estabilidad (por efecto de resonancia hacia dos anillos aromáticos) del radical difenilmetilo liberado del TDDFM no logra iniciar la polimerización de este tipo de monómeros, por lo que se obtienen conversiones menores al 4 % y valores de M_n menores de 400 g/mol.
Este trabajo de investigación es complementado con la síntesis de copolímeros en bloques en una segunda etapa de polimerización utilizando un PMMA funcionalizado con TDDFM como macro-

agente RAFT y un segundo monómero como lo es el St (ver Fig. 3**(b)**) o el BuA. Demostrando con este tipo de experimentos el carácter *pseudo*-viviente de las homopolimerizaciones aquí descritas.

CONCLUSIONES

Se sintetizó, purificó y caracterizó el tritiocarbonato de di(difenilmetilo). Este tritiocarbonato simétrico fue utilizado por primera vez como agente RAFT en polimerizaciones de monómeros metacrílicos, estireno y acrilato de butilo. La polimerización del MMA en presencia del agente RAFT en mención mostró baja dispersidad de pesos moleculares y un comportamiento *pseudo*-viviente. Bajas y atípicas (para un proceso RAFT) relaciones molares [RAFT]/[iniciador] fueron requeridas para tener acceso a pesos moleculares predecibles. El tritiocarbonato en mención inhibe las polimerizaciones del estireno y del acrilato de butilo debido a la gran estabilidad y efecto estérico del grupo saliente (radical difenilmetilo), el cual no re-inicia la etapa de propagación en la reacción.

AGRADECIMIENTOS

Al CONAHCYT por el apoyo financiero a través del proyecto Ciencia Básica A1-S-29092. A Maricela García por su apoyo en la caracterización por RMN.

REFERENCIAS

1. Chernikova, E. V., et al. (2010). *Polymer Science, Series B, 52*, 119–128.
2. Chiefari, J., et al. (1998). *Macromolecules*, *31*, 5559-5562.
3. Jacquin, M., et al. (2007). *Macromolecules, 40*, 2672-2682.
4. Mayadunne, R. T. A., et al. (2000). *Macromolecules, 33*, 243-245.
5. Mayadunne, R. T. A., et al. (1999). *Macromolecules, 32*, 6977-6980.
6. Moad, G., et al. (2000). *Polymer International*, *49*, 993-1001.
7. Qu, T., et al. (2009). *Colloids Surfaces B Biointerfaces, 72*, 94–100.

CISQM-QPOL-PO05

Síntesis de nanoacarradores intrínsecamente fluorescentes para estrategias teranósticas contra el cáncer

Iván Zapata-González [1*], Gabriela Ramos-Durán[1], Ricardo López-González[1], Adrián Ochoa-Terán[2], Karla Juárez-Moreno[3], Hened Sade-Caballero[1]
[1]Centro de Investigación en Química Aplicada (CIQA).
[2]Instituto Tecnológico de Tijuana.
[3]CFATA UNAM campus Juriquilla.
ivan.zapata@ciqa.edu.mx

RESUMEN

En ese trabajo se reporta la síntesis de nanogeles poliméricos tipo núcleo coraza, basados en metacrilato de poli(etilenglicol) metil éter de 1100 gr mol-1 (PEGMA1100), metacrilato de (N,N-dietilamino) etilo (DEAEMA) y metacrilato de tert-butilo, como monómeros principales. Dimetacrilato de etilenglicol (EGDMA), diacrilato de fluoresceína (DAF) o un derivador de basado en naftalendimida (NDI) como entrecruzantes fluorescentes. Se sintetizaron a diferentes relaciones molares de coraza/núcleo para analizar sus efectos en la reacción. También se estudió la variación de la composición del núcleo utilizando como variante metacrilato de tert-butilo (TBMA). Los nanogeles sintetizados fueron sometidos a un proceso de purificación para después ser liofilizados. Una vez purificados los nanogeles se caracterizaron por Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno (^{1}H-RMN), potencial Zeta y dispersión de luz dinámica (DLS). Los nanogeles sintetizados resultaron ser intrínsecamente fluorescentes y se reportan sus características fisicoquímicas principales.

INTRODUCCIÓN

Los nanogeles (NG) son redes tridimensionales de cadenas poliméricas hidrofílicas con cantidades masivas de cavidades internas capaces de retener agua, la estructura general es mostrada en la Fig. 5. Los enlaces entre cadenas poliméricas en los nanogeles pueden ser de tipos diversos, tales como enlaces covalentes o interacciones físicas como enlaces iónicos, puentes de hidrógeno, interacciones de van der Waals e interacciones electroestáticas. Dependiendo de la arquitectura y preparación, los NG pueden presentar una serie de beneficios sobre otros nanocarreadores, gracias a su estabilidad alta, flexibilidad y absorción celular buena (Zare et al. 2021). Además, tienen la capacidad de encapsular fármacos o agentes de formación de imágenes, y transportarlos dentro del torrente sanguíneo. Por lo que se considera que estos materiales pueden ser sistemas de diagnóstico, sistemas de liberación de fármacos o cumplir con una función dual como plataformas teranósticas, ya que están surgiendo como un enfoque para satisfacer la demanda clínica para el tratamiento del cáncer, donde la plataforma diagnóstica y terapéutica se integran para realizar múltiples funciones (Liu et al 2016).

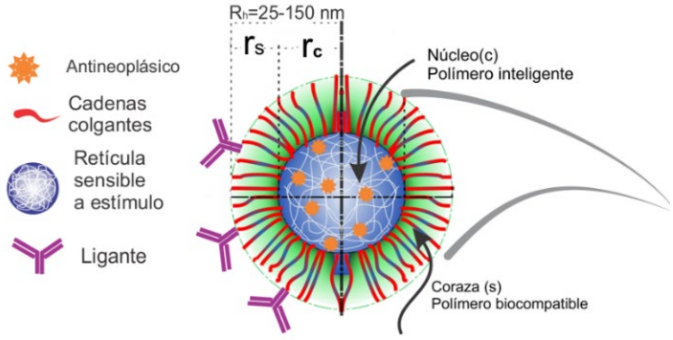


Fig. 1. Esquema de los componentes de un nanogel "inteligente" para el cargado de fármacos.

Otra característica importante que presentas estos nanogeles es que pueden ser diseñados para responder a estímulos diversos como al pH, temperatura, fuerza iónica, luz y campo eléctrico (Liu et al 2016). Los NG sensibles a un estímulo son más atractivos debido a que pueden conjugarse con agentes terapéuticos o de formación de imágenes para lograr un comportamiento de liberación controlada. Adicionalmente, se han utilizado para el cargado de fotosensibilizadores o enzimas para una terapia eficiente (Qui , X et al 2021). A diferencia de los nanoacarreadores típicos, esta propiedad permite que la liberación del fármaco sea de manera controlada, lo que los hace más atractivos en el tratamiento debido a las condiciones diferentes de cada tumor y el entorno fisiológico. Dado que la mayoría de los agentes de contraste (AC) para bioimágenes y sensibilizadores son de naturaleza metálica, la combinación efectiva de NG y moléculas inorgánicas puede mejorar significativamente la eficacia teranóstica. (Sierra Martín et al 2020; Xi et al 2020)

Partiendo de estos fundamentos, se propone sintetizar nanogeles tipo núcleo (pH sensible) coraza PEGilada (biocompatible) para el cargado y liberación controlada de fármacos (cisplatino) en células cancerosas. Gracias a la capacidad de fluorescencia que presentan nuevos entrecruzantes, podría ser benéfico para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades como el cáncer, creando nuevas plataformas teranósticas.

PARTE EXPERIMENTAL

Materiales

Para la síntesis de los nanogeles catiónicos se utilizaron los siguientes reactivos: metacrilato de (N,N-dietilamino) etilo (DEAEMA), Metacrilato de poli(etilenglicol) metil éter (PEGMA), Dimetacrilato de etilenglicol (EGDMA), Diacrilato de polietilenglicol (PEGDA),Persulfato de amonio (APS), Entrecruzante E3, Diacrilato de fluoresceína (DAF), membrana Spectra/Por® Dialysis Membrane MWCO: 12-14,000, ácido clorhídrico (HCl 0.1 M), hidróxido de sodio (NaOH 0.1M). La purificación del DEAEMA fue a través de un sistema de destilación con temperatura de 80°C y en atmosfera de nitrógeno-vació mientras que para el EGDMA fue a través de una columna con removedor de inhibidor, utilizando hidroquinona.

Síntesis de nanogeles fluorescentes

La síntesis de los nanogeles está basada en la metodología de Gonzalez-Urías et al.8 con modificaciones. Se utilizó el comonómero PEGMA como estabilizador en la reacción de los nanogeles vía SFEP, PEGMA de peso molecular (Mn= 950 g/mol), para la síntesis de los nanogeles (NEE, nanogeles con entrecruzante EGDMA), se emplearon diferentes composiciones porciento mol de alimentación PEGMA:DEAEMA (30:70 50:50 y 70:30, como iniciador térmico se utilizó el APS (3% mol respecto DEAEMA) y como entrecruzante EGDMA, Diacrilato de fluoresceína (DAF) o un compuesto basado en naftalendimida (NDI) (2% mol respecto al DEAEMA). Se mezclaron 0.35 g (1.889 mM) de DEAEMA con 2 mL de agua desionizada mili Q 18.3 mV, 0.15 g (0.1578 mM) de PEGMA y entrecruzante con 4 mL de agua desionizada y 0.0129 g (0.0585 mM) de APS con 4 mL de agua desionizada en viales de 10 mL cerrados y tapados con septa de hule y abrazaderas, para ser burbujeados con N_2 gaseoso, por un lapso de 15 min cada uno. Por otro lado, se colocaron 40 mL de agua desionizada en un reactor de 500 mL con temperatura a 85 °C y se burbujeó por 20 min con N_2 gaseoso. Una vez que el matraz schlenk alcanzó los 80 °C, se inyectó cada una de las mezclas los monómeros, posteriormente se adicionó el APS y se mantuvo una agitación constante de 290 rpm. La reacción procedió durante 30 min y al concluir, se coloca el matraz en un recipiente con agua fría y se deja entrar aire para finalizar la reacción.

Purificación

Para el proceso de purificación, se colocó la dispersión de material sintetizado a través de un embudo dentro de una membrana Spectra/Por® Dialysis Membrane MWCO: 12-14,000 Da previamente hidratada. Se realizó la diálisis, sumergiendo la membrana con el producto en 3 L de agua desionizada a la cual se le adicionó HCl 0.1 M hasta alcanzar un pH de 4-4.5, en agitación constante. El agua de diálisis ajustada a un pH de 4-4.5 se cambió mínimo 3 veces al día durante 7 días a

temperatura ambiente para eliminar cualquier monómero sin reaccionar y otras impurezas. Posteriormente el contenido de la membrana de diálisis se depositó en viales de 10 mL, y se congelaron por 12 horas en un refrigerador. Los nanogeles puros se obtuvieron mediante liofilización en un equipo Freecon Dry Free System 4.5 Labconco preenfriando a -52 °C (Kansas City, MI, EE. UU) a una presión de 0.02 mbar durante 24 h. Una vez liofilizados los nanogeles, fueron utilizados para la preparación de las diferentes caracterizaciones.

Caracterización

Los nanogeles purificados se caracterizarón por medio de dispersión de luz dinámica (DLS), para obtener el diámetro hidrodinámico (Dh) y su polidispersidad (PDI) en el equipo de Zetasizer Nano ZS, ZEN3690; Malvern Instruments, equipado con un láser rojo de 630 nm y con medición de retrodispersión con detector a 90° del láser. En el equipo Microtrac Zeta- Check, se midió el potencial zeta (ζ), en donde, las partículas positivas son atraídas al ánodo y las negativas al cátodo, lo que determina la movilidad de las partículas cargadas en un campo eléctrico alterno. El potencial zeta se calcula a partir de la movilidad a través de la ecuación de Henry o Smoluchowski. También se utilizó esprectroscopía de 1H-NMR en un equipo Bruker de 400 MHz y los datos se procesaron utilizando el software Mestrenova, para comprobar la incorporación de los monómeros principales y cuantificar la composición de los nanogeles.

RESULTADOS Y DISCUSIONES

Variación de la relación PEGMA y DEAEMA

En la Fig. 1**(a)** se muestran los perfiles de temperatura de los nanogeles sintetizados empleando EGDMA como entrecruzante para tres diferentes variaciones de relaciones de PEGMA:DEAEMA = 70:30, 50:50 y 30:70 % en peso. El control de la temperatura fue meticulosamente cuidado, como es mostrado en los valores cercanos a 80 °C, ya que su variación durante la reacción da lugar a distribuciones de tamaños de partículas (DTP) multimodales. En la Fig. 1**(b)** se muestran las DTPs obtenidas para las variaciones PEGMA y DEAEMA, resultado en un claro incremento de poblaciones de altos tamaños a medida que el contenido inicial de PEGMA se reduce, debido a que este macromonómero anfifílico también funge como estabilizador de las partículas nucleadas.

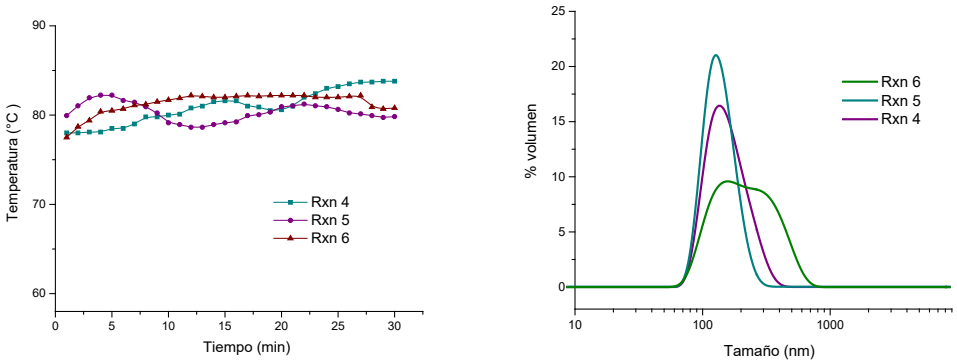


Fig. 2. (a) Perfil de temperatura de las polimerizaciones de nanogeles, **(b)** DTP de los nanogeles. Rxn 4: (DAEMA:PEGMA) = 30: 70 %peso, Rxn 5 = 50:50 % peso y RXN 6 = 70:30.

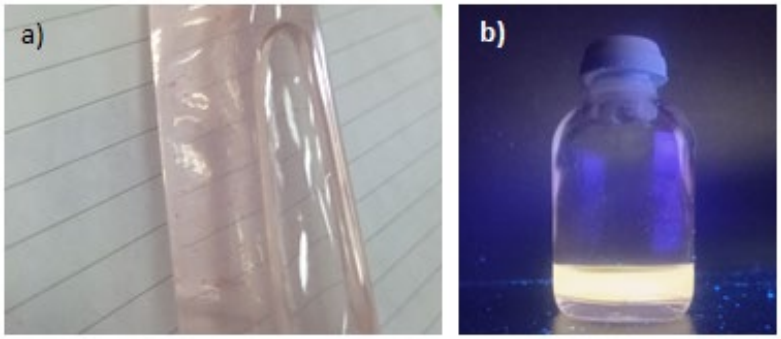
Variación de la relación DEAEMA y TBMA en el núcleo

El objetivo de adicionar el TBMA de basó en el trabajo de Kaewruethai et al. 2021 quienes reportan la copolimerización de DEAEMA y TBMA, con el fin de aumentar el carácter hidrofóbico a la retícula y su respuesta al estímulo en presencia de diferentes pH, también mencionan que los copolímeros libres se ensamblan en micelas de núcleo-envoltura a pH fisiológico. Estas micelas de copolímero poseen una actividad disruptiva de la membrana según la composición del polímero (Kaewruethai et al. 2021; Liechty et al 2013)

Las reacciones con modificación en la retícula del núcleo se realizaron conteniendo en el núcleo del nanogel las proporciones de DEAEMA y TBMA, utilizando el EGDMA como entrecruzante. Al analizar los materiales con DLS se observaron las distribuciones unimodales aun que se puede observar pequeñas poblaciones con D_h grandes, como se observa en la Fig. 10, indicando que solo existe en la mayoría de los casos, un tamaño de población en cada una de las reacciones. El D_h promedio ronda en los 200 nm, a manera de ejemplo la Rxn 1 TBMA presenta un PDI de 0.38 con un D_h de 191 nm, lo cual indica que la polimerización en emulsión libre de tensoactivo se llevó a cabo de manera exitosa, predominando la nucleación micelar así también como

Nanogeles fluorescentes

La síntesis de nanogeles fluorescentes se llevó a cabo con éxito para los dos tipos de entrecruzantes, DAF y NDI. En la Fig. 3**(a)** se muestra la solución de los nanogeles usando NDI, de color rosado, en presencia de luz ultravioleta los nanogeles presenta una fluorescencia en tonos amarillos como se muestra en la Fig. 3**(b)**.



CONCLUSIONES

El desarrollo de diversas metodologías para la obtención de los nanogeles catiónicos y sus diversas modificaciones han dado como resultado, materiales fluorescentes intrínsecamente con diámetros hidrodinámicos de partícula esperados y con dispersidades estrechas, los cuales resultan ser muy prometedores para el cargado y liberación de fármacos, de una manera específica y controlada. Teniendo un rendimiento de las reacciones mayores a 65% y obteniendo materiales puros.

AGRADECIMIENTOS

I. Zapata-González agradece al COECYT por el apoyo económico atreves del FONCYT COAH-2022-C19-C006.

REFERENCIAS

1. Kaewruethai T, Laomeephol C, Pan Y, Luckanagul JA. (2021) Multifunctional Polymeric Nanogels for Biomedical Applications. Gels.7(4):228.
2. Liechty, W. B., Scheuerle, R. L., & Peppas, N. A. (2013). Tunable, responsive nanogels containing t-butyl methacrylate and 2-(t-butylamino)ethyl methacrylate. Polymer, 54(15), 3784–3795.
3. Liu, W.; Zhang, W.; Yu, X.; Zhang, G.; Su, Z. (2016) Synthesis and biomedical applications of fluorescent nanogels. Polymer Chemistry, 7, 5749–5762. doi:10.1039/c6py01021k.
4. Qin, X.; Wu, C.; Niu, D.; Qin, L.; Wang, X.; Wang, Q.; Li, Y (2021) Peroxisome inspired hybrid enzyme nanogels for chemodynamic and photodynamic therapy. *Nature Communications.*. 12, 1–15.
5. Sierra-Martin, B.; & Fernandez-Barbero, A.; (2015). Multifunctional hybrid nanogels for theranostic applications. Soft Matter. 2015. 11, 8205–8216.

6. Shi, H.; Sadler, P. J. (2020) How promising is phototherapy for cancer? British Journal of Cancer.. 123, 871–873.
7. Zare, A.; Shamshiripour, P.; Lotfi, S.; Shahin, M.; Rad, F. V.; Moradi, R. A.; Hajiahmadi, F.; Ahamadvand, D.(2021) Clinical theranostics applications of photo-acustic imaging as a future prospect for cancer. Journal of Controlled Release. doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.09.016.

CISQM-QPOL-PO06

Caracterización y evaluación de películas híbridas para la extracción de compuestos lipofílicos por contacto directo con muestras sólidas

Ana Maribel Dzul Cocom, Alejandro Avila-Ortega, Jesús A. Barrón-Zambrano, David Muñoz-Rodríguez, Cristian Carrera-Figueiras, Yamile Pérez-Padilla*
Cuerpo Académico de Química Fundamental y Aplicada, Facultad de Ingeniería Química, Universidad Autónoma de Yucatán, Periférico Norte Km 33.5, Tablaje Catastral 13615, Col. Chuburná de Hidalgo Inn, C.P. 97203. Mérida, Yucatán, México.
Maribel.dcocom@gmail.com; yamile.perez@correo.uady.mx

RESUMEN

Mediante síntesis sol-gel se obtuvieron películas híbridas a partir de polidimetilsiloxano y compuestos alcoxisilados (3-cianopropiltrietoxisilano, trietoxifenilsilano y 3-aminopropiltrietoxisilano). Caracterizaciones de las películas mostraron valores de ángulo de contacto a partir de (3-APTES)-PDMS y (3-CNPrTEOS)-PDMS con características hidrofóbicas (97.9 ° ± 2.7 ° y 91 ° ± 1.66 °, respectivamente), y para la película con el precursor TEFS características hidrofílicas (88.69 ° ± 1.5 °). Pruebas de estabilidad frente a diversos solventes mostraron que los materiales desarrollados fueron más estables en condiciones de agitación en vórtex respecto al baño ultrasónico, ante los disolventes expuestos (EtOH, EtOH/H_2O 50 % V/V y MeOH). Las pruebas de absorción por UV a partir de TEFS-PDMS mostraron efectividad para la potencial adsorción de abamectina y otros analitos lipofílicos por contacto con muestras sólidas.

REFERENCIAS

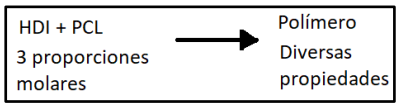
1. Burgos Tan, M. (2016) Desarrollo y evaluación de un recubrimiento polimérico para su aplicación potencial en la extracción por sorción en barra de agitación. [Tesis de Licenciatura, Universidad Autónoma de Yucatán].
2. Can Pool, W. (2019) Síntesis, caracterización y evaluación de membranas poliméricas híbridas a partir de polidimetilsiloxano y cianopropiltrietoxisilano con variación en espesor para su aplicación en extracción. [Tesis de Licenciatura, Universidad Autónoma de Yucatán].
3. Medina Cetina, A. (2016) Síntesis y caracterización de polímeros híbridos para su aplicación potencial en la extracción con barras de agitación. [Tesis de Licenciatura, Universidad Autónoma de Yucatán].
4. Su, D., Huang, C., Hu, Y., Jiang, Q., Zhang, L., & Zhu, Y. (2011). Preparation of superhydrophobic surface with a novel sol–gel system. Applied surface science, 258(2), 928-934.
5. Xix Novelo, F. (2019) Caracterización de películas híbridas preparadas a partir de polidimetilsiloxano y trietoxifenilsilano. [Tesis de Licenciatura, Universidad Autónoma de Yucatán].

CISQM-QPOL-PO08

Estudio del Impacto de las Proporciones Molares en la Síntesis y Propiedades de Poli(éster-uretano)s

Jaime Maldonado Estudillo[1*], José Eduardo Báez García[1], Gustavo Cruz Jiménez[1], Rodrigo Navarro Crespo[2]
[1]Universidad de Guanajuato, Guanajuato, Guanajuato Colonia Noria Alta S/N México.
[2]Instituto de Ciencia y Tecnología de Polímeros C/ Juan de la Cierva 3, 28006 Madrid, España.
j.maldonadoestudillo@ugto.mx

RESUMEN



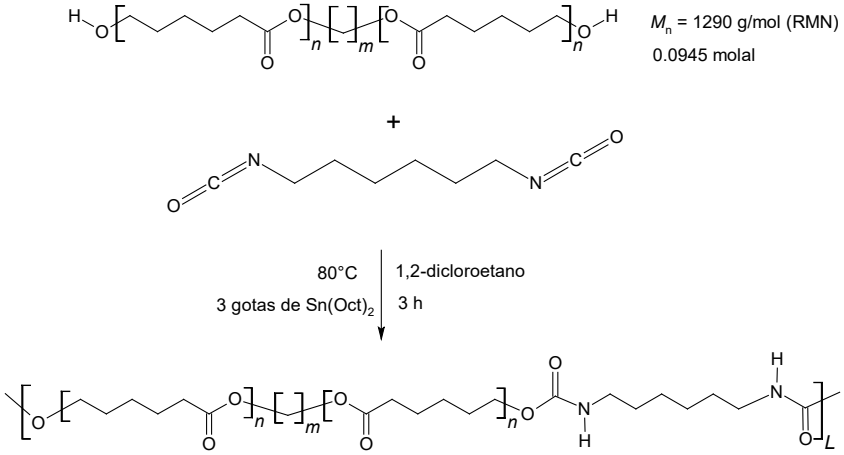
Se sintetizaron una serie de poli(éster-uretanos) (PEUs) dentro del marco de un diseño experimental estadístico. El objetivo fue comparar 3 proporciones molares de 1,6-hexametilendiisocianato (HDI) y α, ω-hidroxi poli(ε-caprolactona) (HOPCLOH) en la síntesis de poliéster uretanos. Se utilizaron diversas variables respuestas para medir el efecto de estas 3 proporciones molares (HDI/HOPCLOH: 1/1, 1.05/1 y 1.14/1). En la mayoría de las variables respuesta analizadas la proporción 1.14/1 de HDI respecto a la HOPCLOH dio las mejores propiedades. Se observa que las propiedades mecánicas dependen del peso molecular promedio en número (M_n) que a su vez depende de la proporción molar utilizada en la síntesis de PEUs. Se observó una decreciente tendencia de la entalpía de fusión (ΔH_m) de segmento suave del PEU cuando las proporciones molares son 1.14/1 y 1.05/1. El análisis de relación de integrales por resonancia magnética nuclear de hidrógeno (RMN ^{1}H) está, en general, en concordancia con los resultados obtenidos por el M_n como variable respuesta.

INTRODUCCIÓN

Los poliuretanos (PU) pueden tener una gran variedad de propiedades ya que se puede variar su composición, estructura, peso molecular (M_n), etc. (M. Szycher, 2013). Los poliuretanos generalmente se sintetizan a través de un macrodiol y un diisocianato. Los poliésteres alifáticos biodegradables, como la poli(ε-caprolactona) (PCL macrodiol, HOPCLOH), son un tema que se ha explorado en los últimos años debido a las propiedades intrínsecas como polímeros con un menor impacto ambiental y biomateriales (Jiang et al., 2019; Wang et al., 2021; Xu et al., 2018). Existen diversos disocianatos, se dividen principalmente en 2 grupos: disocianatos aromáticos y diisocianatos alifáticos. Los disocianatos aromáticos son usualmente utilizados en la síntesis de PUs con diversas aplicaciones como en espumas (Li et al., 2018) o recubrimientos (Rabnawaz et al., 2015), como elastómeros, como adhesivos (Gama et al., 2019) y, por lo tanto, tienen aplicaciones en PU comerciales. Por otra parte, los disocianatos alifáticos, aparte de tener aplicaciones en la síntesis de PUs comerciales, tienen aplicación en la síntesis de PUs con aplicaciones biomédicas (Chen et al., 2015; Lee et al., 2018; Wang et al., 2021). Esto último debido a que los PUs con diisocianatos aromáticos tienen el problema de que en la descomposición dentro del cuerpo humano pueden producir desechos perjudiciales como la metilendianilina (McGill Douglas & Motto Joseph, 1974). Existen diversos parámetros con los cuales controlar el M_n y las propiedades de un PU. Entre esos parámetros se encuentra la proporción molar entre el diisocianato y el macrodiol. Dependiendo de si hay un exceso molar de uno u otro reactivo se obtienen PUs con características diferentes (Haryńska et al., 2019; Kasprzyk & Datta, 2018). Se ha reportado que exceso de diisocianato favorece el entrecruzamiento químico a través de gupos alofanatos. Un exceso de macrodiol o grupos hidroxilo no favorecen la formación de alofanatos. Existen muy pocos trabajos publicados de síntesis de PU considerando diseños experimentales estadísticos. Por lo tanto, en este trabajo se aborda el tema de 3 diferentes proporciones molares a través de una metodología de diseños de experimentos estadísticos en la síntesis de PU.

MATERIALES Y MÉTODOS

Los siguientes materiales se adquirieron de Sigma Aldrich: ε-caprolactona (CL), 1,8-octanodiol, heptamolibdato de amonio ($(NH_4)_6Mo_7O_{24}\cdot 4H_2O$), 1,6-hexametilendiisocianato (HDI), octanoato de estaño ($Sn(Oct)_2$), y 1,2-dicloroetano (DCE) anhidro.
La síntesis de HOPCLOH se realizó por polimerización en masa, en un experimento regular ε-caprolactona (CL) (126.7992 g/1.1109 mol) como monómero, 1,8-octanodiol (15.0494 g/0.1029 mol) como iniciador y decamolibdato de amonio (obtenido *in situ* a partir de heptamolibdato de amonio 0.0688 g) como catalizador fueron alimentados a un matraz y posteriormente calentados a una temperatura de 150 °C.
La síntesis de los poli(éster-uretano)s (PEUs) (esquema 1), implica el uso de HDI y HO-PCL-OH como material de partida en tres relaciones molares: 1.14/1, 1.05/1 y 1/1 para HDI y HOPCLOH, respectivamente. Para el caso de la relación 1.14/1, se sintetizó PEU mediante este procedimiento: aproximadamente 1.991 g (0.00154 mol) de HOPCLOH con un M_n(RMN) de 1290 g/mol (un grado teórico de polimerización de 10) se colocó en un matraz de fondo redondo de 25 mL. Posteriormente se añadieron 0.2960 g (0.00176 mol) de HDI. A continuación, se añadieron tres gotas de $Sn(Oct)_2$ (27 mg) como catalizador, seguido de 13 mL de 1,2-dicloroetano como disolvente. La reacción se llevó a cabo a una temperatura de 80 °C durante 3 horas. Al final de la polimerización para formar una película, la solución de polímero se vertió sobre un teflón con un aro de vidrio. En la parte superior, se adaptó un papel de aluminio con pequeños orificios y se dejó evaporar el solvente lentamente durante al menos 12 horas.



Esquema 1. Síntesis de PEUs a partir de HDI y HO-PCL-OH con la relación molar 1.14:1, 1.05:1 y 1:1.

Respecto a la metodología estadística, todos los cálculos estadísticos se realizaron en el programa Minitab 19(R). Se utilizó un nivel de significancia de α = 0.05 para todas las pruebas estadísticas. Se propuso un diseño de bloques completos al azar (DBCA) para determinar la relación molar óptima de HDI y HOPCLOH para lograr buenas propiedades en la síntesis de PEUs. El principal factor estudiado en este DBCA fueron las tres relaciones molares: 1/1, 1/1.05 y 1/1.14, con un exceso molar adicional de HDI en dos casos. El factor de bloque es de dos tipos de placas calefactoras utilizadas para calentar el matraz de reacción, una placa calefactora de metal y una placa calefactora de baño de aceite de silicona.

RESULTADOS

Se realizó la caracterización de los PEUs por medio de las siguientes técnicas: Resonancia Magnética Nuclear de hidrógeno (RMN ^1H), espectroscopía de infrarrojo por transformada de Fourier (FT-IR), calorimetría diferencial de barrido (DSC), cromatografía de exclusión por tamaño (SEC). En la tabla 1 se resumen las variables respuestas utilizadas en este trabajo. La primera variable

respuesta analizada en el Diseño en Bloques Completo al Azar (DBCA) es el M_n obtenido por SEC. Se observó que no se cumplió el supuesto de homogeneidad de varianzas con los datos originales por lo tanto se realizó una transformación de los datos por el método de Box Cox. Los resultados obtenidos de los datos transformados son: tanto la proporción 1.05/1 como la proporción 1.14/1 fueron las mejores para obtener altos M_n de los PEUs. Respecto a la cantidad de precursor sin reaccionar (PCL) de acuerdo con RMN ^{1}H, se observó que con la proporción molar 1.14/1 fue la que dejó menor cantidad de precursor sin reaccionar. En las propiedades térmicas se observó que la proporción 1.05/1 y la proporción 1.14/1 fueron las que abaten más el ΔH_m del segmento suave (es decir el segmento de PCL) en los PEUs. Por otra parte, las propiedades mecánicas como el módulo elástico, punto de cedencia, tensión a rotura y elongación no son afectadas significativamente por las proporciones molares. Sin embargo, se observan correlaciones estadísticamente significativas entre todas las propiedades mecánicas y el M_n. A su vez el M_n depende (como se mencionó anteriormente) de las proporciones molares de HDI y HOPCLOH. Finalmente, las proporciones molares no tienen efecto sobre la polidispersidad.

Tabla 1. Resumen de resultados de las variables respuesta del DBCA.

Variable respuesta	Proporción molar 1/1	Proporción molar 1.05/1	Proporción molar 1.14/1
M_n (GPC)	La peor estadísticamente. media = 45 141 g/mol	La mejor estadísticamente media = 77 982 g/mol	La mejor estadísticamente media = 119 119 g/mol
Cantidad de precursor sin reaccionar (HO). Respuesta HO/ESTER	La peor estadísticamente Media = 0.01821	La peor estadísticamente Media = 0.00987	La mejor estadísticamente Media = 0.00405
Propiedades térmicas (la mejor proporción molar es la que tiene menos ΔH_m)	La peor estadísticamente Media = 43.23 J/g	La mejor estadísticamente media = 26.39 J/g	La mejor estadísticamente media = 24.80 J/g
Propiedades mecánicas (módulo elástico, punto de cedencia, tensión a rotura, elongación)	Igual	Igual	Igual
Polidispersidad	Igual media = 1.70872	Igual media = 1.67208	Igual media = 1.89543

Los resultados obtenidos se pueden explicar por las siguientes razones. Inicialmente sabemos que los diisocianatos alifáticos no son tan reactivos a los grupos hidroxilo como los diisocianatos aromáticos, por lo tanto, tardarán más en reaccionar debido que tienen mayor energía de activación en la formación de PEUs. Entonces, agregando un exceso de HDI por "la ley del equilibrio" se favorecerá la formación de los PEUs. Esto está de acuerdo con los resultados ya que en general las proporciones altas son las que favorecen M_n altos y baja presencia de grupos hidroxilos en el PEU. Además, los altos M_n fomentan que los ΔH_m disminuyan ya que para altos M_n el número de grupos uretano y, por lo tanto, los puentes de hidrógeno aumentan también. Los puentes de hidrógeno obstaculizan la cristalización del segmento de la PCL dentro de la matriz polimérica. Adicionalmente a lo anterior se sospecha que existe un ligero entrecruzamiento por alofanatos producido por el exceso de diisocianato en las proporciones mayores. Esto favorece la variabilidad de los datos. Sin

embargo, la principal razón de la variabilidad de los datos para altos M_n se encuentra en naturaleza del mecanismo de polimerización por pasos. Es decir, para altos M_n existe grandes variaciones en el M_n con pequeños incrementos de la conversión. Por esta razón no se encontró homogeneidad de varianzas en los datos originales del DBCA.

CONCLUSIONES

Se realizó un estudio sistemático del efecto de las proporciones molares del HDI y HOPCLOH en la síntesis y propiedades de PEUs. Para tal fin se utilizó un DBCA. Los resultados muestran que las proporciones 1.14/1 y 1.05/1 son las mejores proporciones para obtener PEUs con alto M_n. Además, se encontró un abatimiento del ΔH_{fus} de fusión del segmento de la PCL en el PEU para M_n altos. Los espectros de RMN ^1H muestran que la proporción 1.14/1 es la mejor para obtener PEUs con poca HOPCLOH sin reaccionar. Las propiedades mecánicas no dependen directamente de las proporciones molares estadísticamente hablando. Sin embargo, se demostró estadísticamente que las propiedades mecánicas dependen del M_n. Los resultados se explican en función de los puentes de hidrógeno de los grupos uretano, de "la ley de equilibrio" y de la naturaleza del mecanismo de polimierización.

BIBLIOGRAFÍA

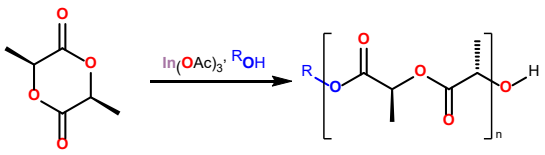
1. Chen, J., Dong, R., Ge, J., Guo, B., & Ma, P. X. (2015). Biocompatible, Biodegradable, and Electroactive Polyurethane-Urea Elastomers with Tunable Hydrophilicity for Skeletal Muscle Tissue Engineering. ACS Applied Materials and Interfaces, 7(51), 28273–28285. https://doi.org/10.1021/acsami.5b10829.
2. Gama, N., Ferreira, A., & Barros-Timmons, A. (2019). Cure and performance of castor oil polyurethane adhesive. International Journal of Adhesion and Adhesives, 95. https://doi.org/10.1016/j.ijadhadh.2019.102413.
3. Haryńska, A., Kucinska-Lipka, J., Sulowska, A., Gubanska, I., Kostrzewa, M., & Janik, H. (2019). Medical-grade PCL based polyurethane system for FDM 3D printing-characterization and fabrication. Materials, 12(6). https://doi.org/10.3390/ma12060887.
4. Jiang, L., Jiang, Y., Stiadle, J., Wang, X., Wang, L., Li, Q., Shen, C., Thibeault, S. L., & Turng, L. S. (2019). Electrospun nanofibrous thermoplastic polyurethane/poly(glycerol sebacate) hybrid scaffolds for vocal fold tissue engineering applications. Materials Science and Engineering C, 94, 740–749. https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.10.027.
5. Kasprzyk, P., & Datta, J. (2018). Effect of molar ratio [NCO]/[OH] groups during prepolymer chains extending step on the morphology and selected mechanical properties of final bio-based thermoplastic poly(ether-urethane) materials. Polymer Engineering and Science, 58, E199–E206. https://doi.org/10.1002/pen.24874.
6. Lee, S. Y., Wu, S. C., Chen, H., Tsai, L. L., Tzeng, J. J., Lin, C. H., & Lin, Y. M. (2018). Synthesis and Characterization of Polycaprolactone-Based Polyurethanes for the Fabrication of Elastic Guided Bone Regeneration Membrane. BioMed Research International, 2018. https://doi.org/10.1155/2018/3240571.
7. Li, H., Sinha, T. K., Oh, J. S., & Kim, J. K. (2018). Soft and Flexible Bilayer Thermoplastic Polyurethane Foam for Development of Bioinspired Artificial Skin. ACS Applied Materials and Interfaces, 10(16), 14008–14016. https://doi.org/10.1021/acsami.8b01026.
8. M. Szycher. (2013). Szycher'S handbook of PolyurethaneS Second edition.
9. McGill Douglas, & Motto Joseph. (1974). An Industrial Outbreak of Toxic Hepatitis Due to Methylenedianiline. The New England Journal of Medicine, 291(6), 278–282.
10. Rabnawaz, M., Liu, G., & Hu, H. (2015). Fluorine-Free Anti-Smudge Polyurethane Coatings. Angewandte Chemie, 127(43), 12913–12918. https://doi.org/10.1002/ange.201504892.
11. Wang, F., Yang, Z., Li, J., Zhang, C., & Sun, P. (2021). Bioinspired Polyurethane Using Multifunctional Block Modules with Synergistic Dynamic Bonds. ACS Macro Letters, 10(5), 510–517. https://doi.org/10.1021/acsmacrolett.1c00054.
12. Xu, W., Xiao, M., Yuan, L., Zhang, J., & Hou, Z. (2018). Preparation, physicochemical properties and hemocompatibility of biodegradable chitooligosaccharide-based polyurethane. Polymers, 10(6). https://doi.org/10.3390/polym10060580.

CISQM-QPOL-PO09

Exploración Catalítica del Acetato de Indio III en la Polimerización de la L-lactida por Apertura de Anillo

Oscar Francisco González Belman, J. Oscar C. Jiménez-Halla,* José E. Báez*
Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas, Noria Alta s/n 36050, Universidad de Guanajuato.
of.gonzalezbelman@ugto.mx

RESUMEN



En la actualidad, el consumo de materiales poliméricos ha incrementado y con ello el mal manejo de sus desechos, lo que ha ocasionado desastres naturales por acumulación de estos materiales en el medioambiente. Propuesta para prevenir este tipo de situaciones es el uso de poliésteres biodegradables tales como los que se pueden obtener a partir de la L-lactida, pues estos han mostrado las mejores propiedades mecánicas. En este trabajo nos enfocamos en el estudio teórico-experimental de la polimerización de la L-lactida por apertura de anillo catalizada por acetato de indio III, el cual es capaz de llevar a cabo la polimerización en presencia de agua, dioles o alcoholes como iniciadores con conversiones desde bajas a moderadas y generando materiales amorfos.

INTRODUCCIÓN

Actualmente, la necesidad de acceder a productos poliméricos con características específicas y la mejor relación costo-beneficio ha estimulado la producción de estos materiales a nivel global, pues en 2019 se alcanzó una producción de 368 millones de toneladas.[1] No obstante, el mal manejo de los residuos plásticos ha desencadenado una crisis medioambiental ocasionada por su fragmentación produciendo micro y nano plásticos que se acumulan en el medioambiente debido a su baja degradabilidad.[2] Debido a lo anterior, los expertos en el campo han propuesto a los poliésteres alifáticos biodegradables como una alternativa para aplicaciones industriales y biomédicas. De estos, los polímeros obtenidos a partir de L-lactida destacan por su buena procesabilidad, alta resistencia mecánica, baja expansión térmica, buena adhesión, alta resistencia al calor y buena biodegradabilidad.[3] La metodología más usada para la obtención de los polímeros de L-lactida es la de coordinación-inserción, en la cual el catalizador desempeña un papel crucial. En la literatura existen reportes que evidencian la eficiencia catalítica de compuestos de magnesio[4], bismuto[5], tierras raras[6], hierro[7], zinc[8], tinanio[9] y estaño[10]. De estos, el estaño en su forma del 2-etil-hexanoato de estaño (II) [$Sn(Oct)_2$], compuesto inorgánico que ha mostrado una actividad catalítica superior las demás especies.[10]

En este trabajo se presenta la exploración teórico-experimental de la actividad catalítica del acetato de indio III en la polimerización por apertura de anillo (ROP) de la L-lactida, usando diferentes iniciadores.

MATERIALES Y MÉTODOS

Metodología computacional

Los estudios computacionales se llevaron a cabo con el paquete Gaussian09. Los cálculos de optimizaciones de geometría y frecuencias armónicas se realizaron con funcional ωB97X-D,[10] el cual incorpora los efectos de dispersión de manera explícita en las energías electrónicas, con el conjunto base de Alhrichs def2-SVPP.[11]

Metodología experimental

La polimerización por apertura de anillo [de sus siglas en inglés Ring-Opening Polymerization (ROP)] de la L-lactida (20 mmol) se llevó a cabo usando iniciadores como agua, 1-octanol, etilenglicol, 1,2-octanodiol (2mmol) y $In(OAc)_3$ (0.03 mmol) como catalizador. Este proceso se llevó a cabo en masa a una temperatura de 140 °C con agitación de 220 rpm por un tiempo de 80 min.[5] Los espectros de RMN ^1H para el cálculo de conversión y grado de polimerización fueron obtenidos usando $CDCl_3$ como solvente en un equipo Bruker Avance III HD de 500 MHz. Los estudios de calorimetría diferencial de barrido (DSC) se llevaron a cabo en el instrumento Q200. Se realizaron tres escaneos que incluyeron dos calentamientos (25 a 190 °C y –30 a 190 °C) y un enfriamiento (190 a –30 °C) con incremento de 10 °C/min bajo purga de nitrógeno.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En la Tabla 1 se muestran los resultados de la actividad catalítica de acetato de indio III en la ROP de la L-lactida, en esta se puede observar que la conversión depende directamente de la concentración del iniciador, ya que las conversiones y grado de polimerización obtenidos al realizar la polimerización en ausencia de iniciador fueron bajas. La ausencia de iniciador evidenció el menor valor de conversión de toda la serie (Tabla 1, No. 1), esto es debido a que el agua (H_2O) en forma de trazas de humedad es el responsable de la iniciación, debido a la poca concentración de agua, la iniciación es lenta y esto se ve reflejado con una conversión más baja. Lo anterior fue corroborado por la adición de agua como iniciador (No. 2), donde podemos observar un incremento. Por otro lado, cuando se añadió el 1,8-octanodiol como iniciador se obtuvieron los mejores resultados, mientras que el 1-octanol mostro un 14 % menos de rendimiento. En cuanto al agua y etilenglicol, estos presentaron un comportamiento cercano al 1,8-octanodiol.

Tabla 1. Polimerización de la L-lactida usando diferentes alcoholes y $In(OAc)_3$ como catalizador.

No.	Iniciador	Conv. $\%_{RMN}$	GP_{RMN}	T_g (°C)
1	-	29	6.3	0
2	H_2O	53	6.1	–6
3	1-octanol	42	8.4	–22
4	Etilenglicol	48	9.4	-
5	1,8-octanodiol	56	10.9	–19

En cuanto a los análisis de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de los crudos de reacción, al analizar los resultados nos percatamos que los valores de la temperatura de transición vítrea (T_g) son valores bajos y característicos de materiales con cierta flexibilidad. Además del hallazgo anterior, tampoco se observaron valores T_c y T_m característicos de la PLLA, por lo que podemos inferir que el polímero es obtenido es amorfo.

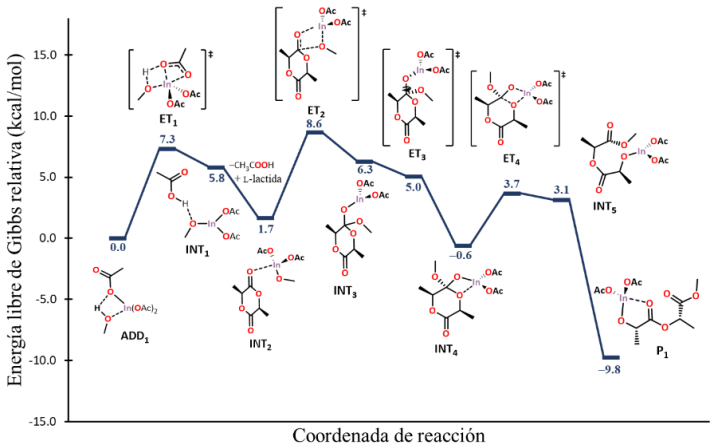


Fig. 1. Mecanismo de la etapa de iniciación de la ROP de la L-lactida usando metanol como iniciador (TA, fase gas).

En la Fig. 1 se muestra el perfil energético de la etapa de iniciación de la ROP de la L-lactida usando un alcohol más simple como el metanol (CH_3OH) con el fin de optimizar el costo computacional. En este se puede destacar que el paso de la transferencia de protón (ET_1) para formar el alcóxido tiene un costo energético bajo de 7.3 kcal/mol. Por otro lado, el ataque nucleofílico (ET_2) cuenta con una barrera de 8.6 kcal/mol, que lo convierte en la etapa determinante de la reacción. Al analizar los pasos posteriores, podemos darnos cuenta de que el paso de rotación del enlace O-In es un proceso sin barrera energética, por lo que este se lleva a cabo rápidamente. Una vez que rotó el enlace O-In, se debilita el enlace C-O endocíclico con un coste energético solo 4.3 kcal/mol para dar lugar al producto de apertura (P_1).

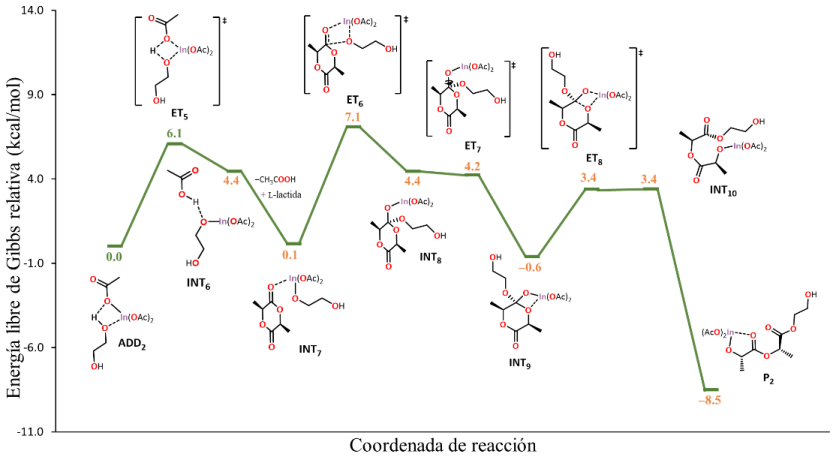


Fig. 2. Mecanismo de la etapa de iniciación de la ROP de la L-lactida usando etilenglicol como iniciador (TA, fase gas).

En la Fig. 2 se muestra el perfil energético para ROP de la L-lactida usando el diol más simple para optimizar el costo computacional. Una característica de este perfil es que sigue un patrón similar al de la Fig. 1 sin embargo, hay pequeñas diferencias energéticas como en el estado de transición para la transferencia de protón ET_5 que presenta una barrera energética 1.2 kcal/mol más baja que cuando se usa el metanol como iniciador. Al comparar el ataque nucleofílico nos podemos dar cuenta que sigue siendo la etapa determinante de la reacción, pero con una barrera 1.5 kcal/mol más baja que el sistema anterior. Al igual que el caso anterior, en este sistema se tiene una rotación sin barrera energética y la apertura (ET_8) con coste de 4.0 kcal/mol. Estas diferencias electrónicas se

correlacionan con las conversiones mostradas en la Tabla 1 pues, estas fueron más altas cuando se usaron el etilenglicol y 1,8-octanodiol

CONCLUSIONES

La exploración de la actividad catalítica de acetato de indio III reveló que es un catalizador con un rendimiento moderado en la ROP de la L-lactida. Además, la ausencia de cristalinidad en el material obtenido nos ayuda a inferir que el catalizador está epimerizando el polímero. Por otro lado, los datos computacionales de la etapa de iniciación nos ayudaron a comprender la razón del incremento de conversiones cuando se usan dioles como iniciadores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Plastics Europe. (2020). Plastics-the Facts 2020: An analysis of European plastics production, demand and waste data. Plastics Europe Brussels, Belgium. https://plasticseurope.org/knowledge-hub/plastics-the-facts-2020/.
2. MacLeod, M., Arp, H. P. H., and Jahnke A. (2021). The global threat from plastic pollution. *Science, 373*, 61-65. https://doi.org/10.1126/science.abg5433.
3. a) Kunduru, K. R., Hogerat, R., Ghosal, K., Shaheen-Mualim, M., and Farah, S. (2023). Renewable polyol-based biodegradable polyesters as greener plastics for industrial applications. *Chem. Eng. J.*, *459*, 141211. https://doi.org/10.1016/j.cej.2022.141211. b) Gupta, P. K., Gahtori, R., Govarthanan, K., Sharma, V., Pappuru, S., Pandit, S., Mathuriya, A. S., Dholpuria, S., Bishi, D. K. (2021). Recent trends in biodegradable polyester nanomaterials for cancer therapy, *Mater. Sci. Eng. C*,127, 112198. https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112198.
4. Yu, T.-L., Wu, C.-C., Chen, C.-C., Huang, B.-H., Wu, J., Lin, C.-C. (2005). *Polymer*, *46*, 5909-5917. https://doi.org/10.1016/j.polymer.2005.04.079.
5. Ortiz-Aldaco, M. G., Báez, J. E., and Jiménez-Halla, J. O. C. (2020). *RSC Advances*, *10*, 30815-30824. https://doi.org/10.1039/D0RA05413E.
6. Cai, C. X., Amgoune, A., Lehmann, C. W., Carpentier, J. F. (2004). *Chem Commun (Camb)*, 330-331. https://doi.org/10.1039/B314030J.
7. Gorczynski, J. L., Chen, J., and Fraser, C. L. (2005). *J Am Chem Soc*, *127*, 14956-14957. https://doi.org/10.1021/ja0530927.
8. Chen, H.-Y., Huang, B.-H., and Lin, C.-C. (2005). *Macromolecules*, *38*, 5400-5405. https://doi.org/10.1021/ma050672f.
9. Kim, Y., Jnaneshwara, G. K., and Verkade, J. G. (2003) *Inorg Chem*, *42*, 1437-1447. https://doi.org/10.1021/ic00024a032.
10. Zhang, X., MacDonald, D. A., Goosen, M. F. A., and McAuley, K. B. (1994). *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.*, *32*, 2965-2970. https://doi.org/10.1002/pola.1994.080321519. b). Storey, R. F, Mullen, B. D., Desai, G. S., Sherman, J. W., Tang, C. N. (2002) *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.*, *40*, 3434-3442. https://doi.org/10.1002/pola.10448. c) Jacobsen, S.H., Fritz, G., Degée, P., Dubois, P., Jérôme, R. (2000). *Industrial Crops and Products*, *11* (2 – 3), 265–275. https://doi.org/10.1016/S0926-6690(99)00053-9.
11. Chai, J.-D., and Head-Gordon, M. (2008) *Phys. Chem. Chem. Phys., 10*, 6615-6620. https://doi.org/10.1039/B810189B.
12. Weigend, F. and Ahlrichs, R. (2005). *Phys. Chem. Chem. Phys.*, *7*, 3297-3305. https://doi.org/10.1039/B508541A.

SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO, A.C.
"La química nos une"

UASLP
Universidad Autónoma de San Luis Potosí

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

CONAHCYT
CONSEJO NACIONAL DE HUMANIDADES CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS

Congreso Internacional de la
Sociedad Química de México 2023
Del 2 al 6 de octubre del 2023
"La Química: de México para el Mundo"

QSML Química Supramolecular

CENTENARIO DE LA AUTONOMÍA 2023

www.sqm.org.mx | congresos@sqm.org.mx

"La química nos une"

145 ANIVERSARIO FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

CISQM-QSML-CE01

Design and Structural Diversity of Zinc-Based Zwitterionic Metal–Organic Frameworks

Raúl Armando Juárez-Rosales[1,2], Laura Sofía Cruz-Nava[1,2], Diego Martínez-Otero[1,2], Edmundo Guzmán-Percástegui*[,1,2]
[1]Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto de Química, Ciudad Universitaria, Ciudad de México, 04510 México.
[2]Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable, UAEM-UNAM. Carretera Toluca-Atlacomulco Km 14.5, C.P.50200, Toluca, Estado de México, México.
*eguzper@unam.mx

ABSTRACT

Zwitterionic Metal–Organic Frameworks (ZW-MOFs) are a class of charged supramolecular materials with promising applications in chemical sensing, anion capture, and photochromic detection; however, their rational design remains poorly understood and is still underdeveloped. In order to gain greater insights into the factors that influence the structural features of this type of cationic MOFs, we present a design strategy to obtain two different ZW-MOFs from the self-assembly of Zn(II) ions with two different pyridinum-tricarboxylic ligands; both polymeric structures were characterized by FTIR, PXRD, and SC-XRD analyses. The **L^m-NO_3** and **L^p-NO_3** ligands are isomers that only differ in functionalization pattern and were synthesized and characterized as nitrate salts. Interestingly, the solvothermal reaction of $Zn(NO_3)_2$ with **L^m-NO_3** (*meta* substitution) afforded the 3D **ZW-MOF-1** that is virtually non-porous, whereas the use of the *para*-substituted **L^p-NO_3** yielded the **ZW-MOF-2** microporous array.

REFERENCES

1. Gropp, C., Canossa, S., Wuttke, S., Gándara, F., Li, Q., Gagliardi, L., Yaghi, O. M. (2020). Standard Practices of Reticular Chemistry. ACS Cent. Sci. 6, 1255–1273.
2. Shu-Na, Z., Yang, Z., Shu-Yan, S., Hong-Jie, Z. (2019). Design strategies and applications of charged metal organic frameworks. Coord. Chem. Rev. 398, 113007.
3. Aulakh, D., Nicoletta, A. P., Pyser, J. B., Varghese, J. R., Wriedt, M. (2017). Design, structural diversity and properties of novel zwitterionic metal–organic frameworks. Dalton Trans. 46, 6853–6869.
4. Valencia-Loza, S. J., López-Olvera, A., Martínez-Ahumada, E., Martínez-Otero, D., Ibarra, I. A., Jancik, V. Percástegui, E. G. (2021). SO2 Capture and Oxidation in a Pd6L8 Metal–Organic Cage. ACS Appl. Mater. Interfaces 13, 18658–18665.

SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO, A.C.
"La química nos une"

UASLP
Universidad Autónoma de San Luis Potosí

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

CONAHCYT
CONSEJO NACIONAL DE HUMANIDADES CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS

Congreso Internacional de la
Sociedad Química de México 2023
Del 2 al 6 de octubre del 2023
"La Química: de México para el Mundo"

QSUS
Química
Sustentable / Verde

CENTENARIO DE LA AUTONOMÍA 2023

www.sqm.org.mx | congresos@sqm.org.mx

"La química nos une"

145 ANIVERSARIO
FACULTAD DE
CIENCIAS QUÍMICAS

CISQM-QSUS-CE01

Síntesis y actividad antimicrobiana de análogos monobromados de la Amatamida G

Octavio Frias Aviña, Xiadani E. Gutiérrez Cazares, Mariana K. Hernández Escalante, Elizabeth González Escamilla, Andrés Salazar Téxco, Cristian Sarmiento Gómez, Rogelio Pérez-Cadena*
Ingeniería en Energía, Universidad Politécnica Metropolitana de Hidalgo, Boulevard Acceso a Tolcayuca No. 1009, ExHacienda de San Javier, C.P. 43860, Tolcayuca, Hidalgo, México.
roperez@upmh.edu.mx

RESUMEN

Como opción sostenible el biodiésel se puede producir en mayor cantidad a partir de aceites vegetales no comestibles y las grasas de origen animal de desecho. En este trabajo, dos muestras de grasa de ovino, una cruda y una cocida obtenidas de los residuos de la barbacoa se mezclaron en partes iguales. De la materia prima obtenida y del biodiesel se determinó la gravedad específica, índice de acidez, ácidos grasos libres e índice de saponificación. Se evaluó el efecto de la cantidad de catalizador (NaOH) y la temperatura de reacción sobre el rendimiento de la reacción de transesterificación. Para el biodiesel obtenido de la grasa de ovino, se observó una mayor producción de saponificables en las muestras con la menor cantidad de catalizador utilizado (0.5 % p/p) a 45 °C. El índice de acidez fue en promedio de 1.53 mg KOH/g de grasa, mientras que para muestras de biodiesel se encontraron índices de acidez más bajos comparados con la materia prima. El contenido de ácidos grasos libres obtenido en este trabajo representó 0.76 % para la materia prima, mientras que para el biodiesel los menores valores lo presentaron las pruebas a 45 y 60 °C con un 1 % de catalizador. Los resultados de viscosidad cinemática medida a 40 °C fueron de 11.83 mm^2/s. El mayor rendimiento (87 %) se obtuvo a menor cantidad de catalizador (0.5 %) con una mayor temperatura (75 °C).

BIBLIOGRAFÍA

1. Abdullahi, K., Ojonugwa, S. S., Yusuff, A. S., Umaru, M., Mohammed, I. A., Olutoye, M. A., & Aberuagba, F. (2023). Optimization of biodiesel production from Allamanda Seed Oil using design of experiment. Fuel Communications, 14(July 2022), 100081. https://doi.org/10.1016/j.jfueco.2022.100081.
2. Alajmi, F., Hairuddin, A. A., Adam, N. M., & Abdullah, L. C. (2018). Recent trends in biodiesel production from commonly used animal fats. International Journal of Energy Research, 42(3), 885–902. https://doi.org/10.1002/er.3808.
3. Castillo Fernández, K. (2018). Caracterización teórica de parámetros del biodiesel y estudio de algunas de sus emisiones [E.T.S.I. Industriales (UPM)]. https://oa.upm.es/53357/.
4. Cunha, A., Feddern, V., De Prá, M. C., Higarashi, M. M., de Abreu, P. G., & Coldebella, A. (2013). Synthesis and characterization of ethylic biodiesel from animal fat wastes. Fuel, 105, 228–234. https://doi.org/10.1016/j.fuel.2012.06.020.
5. Ezekannagha, C. B., Ude, C. N., & Onukwuli, O. D. (2017). Optimization of the methanolysis of lard oil in the production of biodiesel with response surface methodology. Egyptian Journal of Petroleum, 26(4), 1001–1011. https://doi.org/10.1016/j.ejpe.2016.12.004.
6. Hasan, N., & Ratnam, M. V. (2022). Biodiesel Production from Waste Animal Fat by Transesterification Using H2SO4 and KOH Catalysts: A Study of Physiochemical Properties. International Journal of Chemical Engineering, 2022, 1–7. https://doi.org/10.1155/2022/6932320.
7. Jayakumar, M., Karmegam, N., Gundupalli, M. P., Bizuneh Gebeyehu, K., Tessema Asfaw, B., Chang, S. W., Ravindran, B., & Kumar Awasthi, M. (2021). Heterogeneous base catalysts: Synthesis and application for biodiesel production – A review. Bioresource Technology, 331(January), 125054. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2021.125054.

8. Lafont, J. J., Páez, M. S., & Torres, Y. C. (2011). Análisis Químico de Mezclas Biodiesel de Aceite de Cocina Usado y Diesel por Espectroscopia Infrarroja. Información Tecnológica, 22(4), 35–42. https://doi.org/10.4067/S0718-07642011000400005.
9. Lobos, I., & Martínez, B. (2015). Calidad Nutricional De Los Cortes De Carne Del Cordero Chilote Con Identificación Geográfica. In I. R. : Iris Lobos O., Paula Pavez A. (Ed.), Valorización del cordero chilote I.G: Historia, calidad nutritiva y gastronomía de los cortes de carne del primer cordero con denominación de origen en Chile (p. 23). http://biblioteca.inia.cl/medios/biblioteca/boletines/NR40655.pdf.
10. Mamani-Linares, L. W., & Gallo, C. (2013). Perfil de ácidos grasos de arne de ovino y caballo criados bajo un sistema de producción extensiva. Rev Inv Vet Perú, 24(3), 257–263. http://www.scielo.org.pe/pdf/rivep/v24n3/a01v24n3.pdf. .
11. Moyo, L. B., Iyuke, S. E., Muvhiiwa, R. F., Simate, G. S., & Hlabangana, N. (2021). Application of response surface methodology for optimization of biodiesel production parameters from waste cooking oil using a membrane reactor. South African Journal of Chemical Engineering, 35(August 2020), 1–7. https://doi.org/10.1016/j.sajce.2020.10.002.
12. Muniyappa, P. R., Brammer, S. C., & Noureddini, H. (1996). Improved conversion of plant oils and animal fats into biodiesel and co-product. Bioresource Technology, 56(1), 19–24. https://doi.org/10.1016/0960-8524(95)00178-6.
13. Perez-Cadena, R., González-Escamilla, E., Delgadillo-López, A. E., & Hernandez, E. (2022). Physicochemical characterization of sheep fat and evaluation of the effect of pre-esterification and transesterification in biodiesel production. DIFU100ci@ Revista de Difusión Científica, Ingeniería y Tecnologías, 16(3), 96–102.
14. Rezania, S., Oryani, B., Park, J., Hashemi, B., Yadav, K. K., Kwon, E. E., Hur, J., & Cho, J. (2019). Review on transesterification of non-edible sources for biodiesel production with a focus on economic aspects, fuel properties and by-product applications. Energy Conversion and Management, 201(July), 112155. https://doi.org/10.1016/j.enconman.2019.112155.
15. Rojas-González, A., & Girón-Gallego, E. (2011). Variables de operación en el proceso de transesterificación de grasas animales: Una revisión. Ingenieria y Universidad, 15(1), 197–218.
16. Sander, A., Antonije Košćak, M., Kosir, D., Milosavljević, N., Parlov Vuković, J., & Magić, L. (2018). The influence of animal fat type and purification conditions on biodiesel quality. Renewable Energy, 118(March), 752–760. https://doi.org/10.1016/j.renene.2017.11.068.
17. SIAP. (2023). Servicio de Información Agroalimentaria y Pesquera. Anuario Estadístico de La Producción Ganadera. https://nube.siap.gob.mx/cierre_pecuario/.
18. Toldra-Reig, F., Mora, L., & Toldra, F. (2020). applied sciences Trends in Biodiesel Production from Animal Fat Waste. Applied Science, 10(3644), 1–17.
19. Xue, J., Grift, T. E., & Hansen, A. C. (2011). Effect of biodiesel on engine performances and emissions. Renewable and Sustainable Energy Reviews, 15(2), 1098–1116. https://doi.org/10.1016/j.rser.2010.11.016.

CISQM-QSUS-CE02

Estudio de la extracción verde de la plumbagina

Fernanda I. Calzada-González[1], Joel Martínez[1], Yolanda M. Vargas-Rodríguez[1], Luis B. Hernández-Portilla[2], M. Inés Nicolás-Vázquez[1], René Miranda[1,*]
[1]Departamento de Ciencias Químicas, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, Estado de México, 54740, México.
[2]Laboratorio Nacional en Salud, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México, Estado de México, 54090, México.
fitz.calzadagnz20@gmail.com; mirruv@yahoo.com.mx

RESUMEN

Se presenta un estudio aplicando el protocolo de la química verde, para extraer plumbagina, a partir del espécimen *Plumbago pulchella* Boiss. Al incidir en el Principio #5, se evaluaron cuatro disolventes: Me_2CO, *n*-C_6H_{14}, AcOEt y MeOH; el AcOEt resulto el más apropiado. Respecto al Principio #6, cuatro modos para activar la extracción se evaluaron comparativamente: dos irradiaciones electromagnéticas infrarrojo cercano (IRC) y microondas (MO), y dos técnicas mecánicas, ultrasonido (US) y triboquímica-mecano química (TQ). Los métodos MO y US con calentamiento (US-CT) fueron los mejores, de los disolventes AcOEt (verde) y el *n*-hexano (no verde) dieron los mejores rendimientos, 0.027 y 0.025 % respectivamente. El seguimiento de extracción y la cuantificación del metabolito se realizaron por CG-EM usando como referencia 8-hidroxiquinolina, validado con la norma-guía ICH Q2 R2 2022 y estadísticamente mediante ANOVA (triplicado cada evento), incidiendo así en el Principio #11. Otros Principios serán discutidos en la presentación.
Agradecimientos: DGAPA-PAPIIT IN-211023-UNAM y CONAHCYT I1200/051/2023 ayudante investigador SNI.

INTRODUCCIÓN

La plumbagina (5-hidroxi-2-metil-1,4-naftoquinona), Fig. 1, es un metabolito natural encontrado en el género *Plumbago*, actualmente ha atraído la atención de los investigadores debido a sus amplias actividades farmacológicas [Roy y Bharadvaja, 2017], resaltando las propiedades: anti-cáncer [Li *et al*., 2022], bactericida [Gammon *et al*., 2010], antioxidante [Tan *et al*., 2011], entre otras.

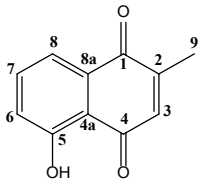


Fig. 1. Estructura de la plumbagina.

Al respecto, es apropiado resaltar que los métodos empleados para su extracción involucran procesos tales como maceración y sus variantes [Bothiraja *et al*., 2011; De Paiva *et al*., 2004; Muralidharan *et al*., 2018], calentamiento térmico y ultrasonido [Muralidharan *et al*., 2018; De Paiva *et al*., 2004]. Sin embargo, estos muestran algunas desventajas importantes, como el uso de cloroformo o su mezcla con diclorometano (ambos considerados tóxicos), *n*-hexano, MeOH, agua, AcOEt o el requerimiento de tiempos prolongados de extracción, de 24 horas hasta varios días [Bothiraja *et al*., 2011; De Paiva *et al*., 2004; Muralidharan *et al*., 2018].
Por otro lado, es importante conocer el paradigma que implica la química verde [Martínez *et al*., 2022], protocolizada por 12 Principios [Anastas y Warner, 1998]. Desde esta trinchera los químicos-investigadores diseñan, desarrollan o innovan en procesos, con ningún o un bajo riesgo para el ambiente y por ende para la salud humana; por ello, la química verde está considerada como una excelente vía hacia el Desarrollo Sostenible (DS), siendo obligado resaltar que dentro de los 17-Objetivos del DS hay beneficios de incidencia tanto en el Objetivo #4, referido a la educación de

calidad, así como el Objetivo #12, referido al consumo responsable y reducción de desechos, a través de la prevención, reducción, reciclaje y reúso [Naciones Unidas, 2015].
Finalmente, se hace necesario destacar el hecho de que el espécimen vegetal *Plumbago pulchella* Boiss es nativo de México y, que para él sólo se existen tres estudios, el primero es sobre su actividad citotóxica [Villareal *et al*., 1992], el segundo es una patente sobre una formulación para el cuidado de la piel [Sakata *et al*., 2002] y, el tercero sobre la hiperacumulación que se da en la vegetación ultrafamica [Navarrete *et al*., 2018]. En consecuencia, la información en la literatura sobre la química y extracción de la plumbagina en este espécimen es mínima. Como resumen importante de todo lo vertido anteriormente, el estudio aquí ofrecido, sobre la extracción es un aporte significativo tanto para el acervo de la química de la plumbagina como de la química verde.

MATERIALES Y MÉTODOS

La raíz de *Plumbago pulchella* Boiss fue colectada en enero del 2022 en el Parque Estatal Sierra de Guadalupe, Ecatepec de Morelos, México en las siguientes coordenadas: colina oeste 19.5917678, colina norte -99.0597134, altura 7767.98 pies. El espécimen fue identificado por las autoridades del Parque, el jefe de zona Luis Hernández Ramírez y la bióloga Montserrat Ramírez Hernández.

Extracción por maceración (M)

Tres experimentos independientes fueron realizados, usando 0.5, 1, 5, 10, 30 o 50 g de raíz seca y molida de plumbagina, las muestras fueron mezcladas con 10, 15, 30, 60, 90 o 120 mL de *n*-hexano, AcOEt, acetona o MeOH como disolventes, se maceró durante 2.5, 5, 7.5 o 12 h a temperatura ambiente. El seguimiento y cuantificación relacionados con la extracción se llevó a cabo mediante TLC (*n*-hexano/AcOEt 85:15) y CG-EM, empleando tanto una muestra comercial de plumbagina como 8-hidroxiquinolina como estándar interno para referenciar los eventos.

Extracción típica mediante calentamiento térmico convencional (CT)

Tres experimentos independientes fueron realizados, usando 1 g o 50 g de raíz seca y molida de *Plumbago pulchella* Boiss con 10 o 120 mL of AcOEt, *n*-hexano, MeOH o acetona como disolventes, y se reflujo por 2.5, 5 o 7.5 h entre 63-65 °C. El seguimiento y cuantificación relacionados con la extracción se llevó a cabo mediante TLC (*n*-hexano/AcOEt 85:15) y GC-EM, empleando tanto una muestra comercial de plumbagina como 8-hidroxiquinolina como estándar interno para referenciar los eventos.

Extracción usando fuentes de activación no convencionales

De manera general, en el empleo de las fuentes de activación para la extracción, infrarrojo cercano (NIR), microondas (MO), ultrasonido (US), ultrasonido con calentamiento térmico (US-CT) y triboquímica (TQ), se desarrollaron tres experimentos de manera independiente empleando, 1 o 50 g de raíz seca y molida de *Plumbago pulchella* Boiss con 10 o 120 mL de AcOEt como disolvente, durante 2.5, 5 o 7.5 h. Además, El seguimiento y cuantificación relacionados con la extracción se llevó a cabo mediante TLC (*n*-hexano/AcOEt 85:15) y GC-EM, empleando tanto una muestra comercial de plumbagina como 8-hidroxiquinolina como estándar interno para referenciar los eventos. Tomando en cuenta esta consideración, para NIR se empleó una temperatura 63-65 °C, para esta extracción, varias irradiaciones de 10 min cada una fueron llevadas a cabo, con un intervalo de 5 min sin irradiación entre cada irradiación, para evitar la proyección del disolvente por ebullición. En relación a la extracción con MO, las muestras fueron irradiadas con 300 W o con 1300 W de potencia a 60 °C. Respecto a la TQ las muestras fueron molidas en el equipo Intelli Mixer con una agitación y oscilación en modo UU a 80 rpm, empleando cinco bolas de acero de 3/16'' de diámetro, o molidas con mortero y pistilo a temperatura ambiente. Aquí, es importante mencionar, que debido a la evaporación del disolvente en el segundo método fue necesaria la adición de 100 mL de disolvente. Para la extracción con US y US-CT, las muestras fueron sonicadas a temperatura ambiente y a un intervalo 63-65 °C respectivamente.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La plumbagina (5-hidroxi-2-metil-1,4-naftoquinona), fue identificada por sus datos físicos y espectroscópicos, y comparada con datos de la literatura [Gammon *et al*., 2010; Tezuka *et al*., 1973]. En primera instancia, el método de CT fue llevado a cabo, considerando las cantidades de 1 o 50 g de raíz de *Plumbago pulchella* Boiss con cuatro disolventes: AcOEt, *n*-hexano, MeOH o acetona, a tres tiempos de extracción: 2.5, 5 o 7.5 h. El seguimiento y cuantificación relacionados con la extracción se llevó a cabo mediante TLC (*n*-hexano/AcOEt 85:15) y GC-EM, empleando tanto una muestra comercial de plumbagina como 8-hidroxiquinolina como estándar interno para referenciar los eventos, resultados mostrados de forma resumida en la Tabla 1. En general, los disolventes *n*-hexano y AcOEt, generan los mejores rendimientos de extracción (2.25 y 1.56 mg/50 g) a 7.5 h. La acetona, considerada verde, proporciono mínima detección de la molécula objetivo, el *n*-hexano y MeOH con considerados como tóxicos, en acuerdo con la TRI-list (2023), violando el Protocolo de la Química Verde, por lo que estos tres disolventes fueron descartados para el resto del estudio.

Tabla 1. Cuantificación de plumbagina usando 50 g de raíz.

Tiempo de extracción (h)	2.5	5	7.5
Disolvente	Rendimiento de extracción (mg/50g)		
MeOH	nd	nd	nd
Acetona	nd	nd	nd
AcOEt	1.22	1.25	1.57
n-hexano	1.61	1.78	2.25

nd = no detectado

De acuerdo al análisis estadístico (ANOVA), Tabla 2 y Fig. 2, las condiciones óptimas de extracción de plumbagina son 50 g de raíz con AcOEt como disolvente. Entonces, para el método CT se requirió un tiempo de 7.5 h de (11.18 mg/0.023%), para IRC un tiempo de 7.5 h (11.90 mg/0.024 %), para TQ un tiempo de 2.5 h (8.22 mg/0.016 %), para US un tiempo de 7.5 h (10.93 mg/0.022 %), para US-CT un tiempo de 7.5 h (12.42 mg/0.025 %) y para MO un tiempo de 7.5 h (13.35 mg/0.027%), Fig. 3. Aquí, es preciso resaltar que al emplear MO (1300 W, 65 °C y 0.5 bar) con un tiempo de 5 h y con 50 g de raíz y AcOEt como disolvente verde, proporciona el mejor rendimiento con 13.34 mg para un 0.027 % de plumbagina extraída de la raíz. También, es oportuno comentar, que el método de M, con excelente incidencia en el Principio 6 de la química verde, es descartado ya que después de 12 h (50 g/AcOEt) sólo se obtuvieron trazas de plumbagina. Los rendimientos presentados en Tabla 2 son producto de la cuantificación de los extractos mediante CG-EM, proceso validado aplicando la norma-guía ICH Q2 R2 2022.

Tabla 2. Resumen de los rendimientos de plumbagina.

Energía de activación	Masa de raíz empleada (g)	Rendimiento (mg plumbagina)	Rendimiento (% plumbagina)
CT	50	11.48	0.023
IRC	50	11.90	0.024
TQ	50	8.22	0.016
US	50	10.93	0.022
US-CT	50	12.42	0.025
MO	50	13.35	0.027

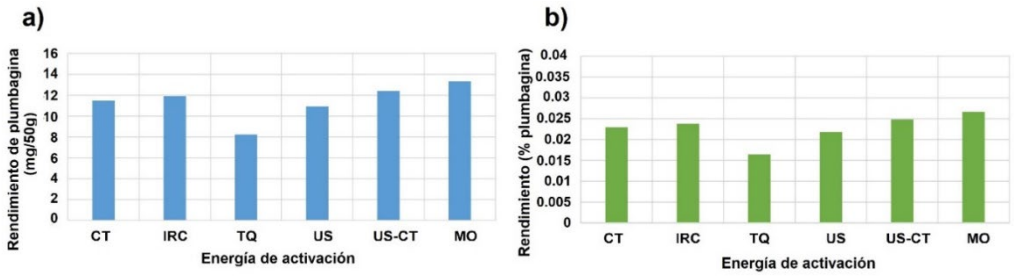


Fig. 2. Resumen de rendimiento de plumbagina usando 50 g de raíz: **(a)** rendimiento de plumbagina (mg) y **(b)** rendimiento (% de plumbagina).

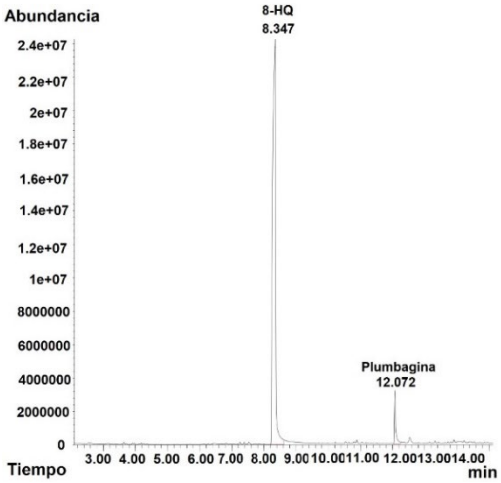


Fig. 3. TIC del extracto de plumbagina, empleando US-CT a 7.5 h, usando 1 g de raíz, como ejemplo representativo. 8-HQ: 8-hidroxiquinolina como estándar interno.

Discusión en el contexto de la química verde

El Protocolo de la Química Verde, es presentado como un eco-estudio de la extracción de plumbagina de las raíces de *Plumbago pulchella* Boiss. En este estudio, son sólo discutidos los principios con evidente incidencia hacia el Protocolo de la Química Verde [Anastas y Warner, 1998, Martínez *et al*., 2022]. a) Principio #1 (es mejor prevenir un residuo que tratarlo una vez que se ha formado) de acuerdo a lo obtenido en los datos de CG-EM y por información, complementaria, generada con los datos de RMN ^{1}H, la ausencia de otros metabolitos-residuos (fuera del interés de este estudio) es notable. b) El AcOEt, un disolvente verde [Morales *et al*., 2011; TRI-List, 2023], es la mejor opción, teniendo incidencia en el Principio #5 (el uso de sustancias auxiliares deberá ser innecesario y, si se emplean deberán ser lo más inocuos posible). c) Una alta prevalencia del Principio #6 (los requerimientos energéticos deberán tener un mínimo impacto ambiental y económico) se da al emplear los diferentes modos verdes de activación alterna (MO, US, IRC, TQ). d) El Principio #7 (el material de partida deberá ser renovable más que agotable, siempre y cuando sea técnica y económicamente viable) es involucrado al usar la raíz de *Plumbago pulchella* Boiss que es un material vegetal perenne y renovable. e) Significativa incidencia en el Principio #11 (el monitoreo se hará en tiempo real empleando metodologías analíticas) es ofrecida al emplear CG-MS y ocasionalmente como apoyo complementario con RMN ^{1}H. f) Finalmente, los Principios #3 (las metodologías sintéticas deberán ser diseñadas para usar y generar sustancias que posean poca o ninguna toxicidad tanto para el ser humano como para el ambiente) y el #12 (las sustancias y la forma de una sustancia en un proceso químico, deberán ser elegidas para minimizar los accidentes químicos) están implicados al usar AcOEt que es categorizado como disolvente verde debido a su baja toxicidad, explosividad, flamabilidad y buena degradabilidad [Morales *et al*., 2011; TRI-List, 2023].

Se hace obligado mencionar que los efectos de las fuentes de activación alterna (MO, US, IRC, TQ) serán discutidos con detalle durante la exposición del trabajo.

CONCLUSIONES

Se llevó a cabo un estudio con alta incidencia en el Protocolo de la química verde para la extracción de la plumbagina, una importante naftoquinona natural, de las raíces de *Plumbago pulchella* Boiss; al respecto, resalta el hecho de que, después de una profunda búsqueda en la literatura, este trabajo implica la primera contribución química para esta planta. Asimismo, es importante comentar que el espécimen estudiado es endémico de México. El AcOEt, resultó ser el mejor disolvente: es verde, ofrece los mejores rendimientos (tanto de cantidad como de % de extracción), siendo la extracción con MO el modo de activación más recomendado. También, el procedimiento US-CT resulta conveniente. La evaluación de la extracción de la plumbagina fue validada mediante el análisis estadístico y mediante la norma-guía ICH Q2 R2 2022 para la determinación con CG-EM. Finalmente, y de manera inequívoca, un acercamiento verde es dado a conocer aplicando una métrica; al respecto, los resultados obtenidos muestran una gran concordancia con el Protocolo de la Química Verde, que actualmente, es considerada como un excelente camino para contribuir al Desarrollo Sostenible, además, de atender tanto al llamado de la "*UNESCO*-Década para educar en la Sostenibilidad (2005-2014) (enseñanza, investigación y difusión)" así como a la Agenda 30-*ONU* (2015-2030).

AGRADECIMIENTOS

Se agradece al Proyecto DGAPA-PAPIIT IN-211023 por el apoyo otorgado. Fernanda I. Calzada-González, agradece la beca al CONAHCYT (Ayudante de Investigador-SNI, folio I1200/051/2023). Los autores agradecen a la Secretaría del Medio Ambiente del Estado de México por la autorización para colectar el espécimen.

REFERENCIAS

1. Anastas, P., y Warner, J. (1998). *Green Chemistry: Theory and Practice*. Oxford University.
2. Bothiraja, C., Joshi, P., Dama, G., y Pawar, A. (2011). Rapid method for isolation of plumbagin, an alternative medicine from roots of *Plumbago zeylanica*. *European Journal of Integrative Medicine*, *3*(1), 39-42. https://doi.org/10.1016/j.eujim.2011.02.008.
3. De Paiva, S., Lima, L., Figueiredo, M., y Auxiliadora, M. (2004). Plumbagin quantification in roots *Plumbago scandens* L. obtained by different extraction techniques. *Anais Da Academia Brasilera de Ciências*, *76*(3), 499-504. https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1590/S0001-37652004000300004.
4. Gammon, D. W., Steenkamp, D. J., Mavumengwana, V., Marakalala, M. J., Mudzunga, T. T., Hunter, R., y Munyololo, M. (2010). Conjugates of plumbagin and phenyl-2-amino-1-thioglucoside inhibits MshB a deacetylase involved in the biosynthesis of mycothiol. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, *18*(7), 2501–2514. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.02.049.
5. Li, Y-L., Zhu, X-M., Chen, N-F., Chen, S-T., Yang, Y., Liang, H., y Chen, Z-F. (2022). Anticancer activity of ruthenium(II) plumbagin complexes with polypyridyl as ancillary ligands via inhibiting energy metabolism and GADD45A-mediated cell cycle arrest. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *236*, 114312. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114312.
6. Martínez, J., Cortés, J., y Miranda, R. (2022). Green Chemistry metrics, a review. *Processes*, *10*(7), 1274. https://doi.org/10.3390/pr10071274.
7. Morales, L., Martínez, J., Reyes, S., Martín, O., Arroyo, G., Obaya, A., y Miranda, R. (2011). ¿Qué tan verde es un experimento? *Educación Química*, *22*(3), 240-248.
8. Muralidharan, K., Jayanthi, M., Surendran, R., Balasubramanian, M., y Girija, S. (2018). Effect of simple extraction, preparation methods on HPLC quantification of plumbagin in *in vivo* and *in vitro* plants of *Plumbago zeylanica* L. *African Journal Biotechnology*, *17*(33), 1021-1030. https://doi.org/ 10.5897/AJB2018.16561.

9. Naciones Unidas. Resolución Aprobada por la Asamblea General el 25 de septiembre de 2015. Septuagésimo Periodo de Sesiones. Tema 5 y 116 del Programa. A/RES/70/1. https://unctad.org/system/files/official-document/ares70d1_es.pdf.
10. Navarrete, D., Pons, M., Cuvas, J., y Echevarria, G. (2018). Is metal hyperaccumulation occurring in ultramafic vegetation of central and southern Mexico? *Ecological Research*, *33*(3), 641-649. https://doi.org/ 10.1007/s11284-018-1574-4.
11. Roy, A., y Bharadvaja, N. (2017). A review on multi-purpose medicinal plant *Plumbago zeylanica* and *in-vitro* production of plumbagin. *Scope of phytochemically unexplored medicinal plants* (pp. 129-139). Enriched Publications.
12. Sakata, O., Hoshino, H., Tabata, H., Yoshitani, S., y Yoshimi, F. (2002). Skin care preparation and skin care composition. (Patente de Japón JP2002020232A). Mitsui Chemicals Inc. Kose Corp. https://patents.google.com/patent/JP2002020232A/en.
13. Tan, M., Liu, Y., Luo, X., Chen, Z., y Liang, H. (2011). Antioxidant activities of plumbagin and its Cu (II) complex. *Bioinorganic Chemistry and Applications*, 2011, 1-5. https://doi.org/10.1155/2011/898726.
14. Tezuka, M., Takahashi, C., Kuroyanagi, M., Satake, M., y Yoshihira, K. (1973). New napthoquinones from *Diospyros*. *Phytochemistry*, *12*(1), 175-183. https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)84643-9.
15. Toxics Release Inventory (TRI-List). (2023, Mayo). Program. 2022. https://www.epa.gov/toxics-release-inventory-tri-program/tri-listed-chemicals.
16. Villareal, M., Alonso, D., y Melesio, G. (1992). Cytotoxic activity of Mexican plants used in traditional medicine. *Fitioterapia*, *43*, 518-521.

CISQM-QSUS-CE03

Efecto de las condiciones de reacción en la licuefacción hidrotermal de lirio acuático en condiciones subcríticas de reacción

Jazmín Pamela Armenta Lezama[1], Rogelio Cuevas García[2], Aline Villarreal Medina[1]
[1]Departamento de Fisicoquímica, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Cd. Universitaria, México DF 04510, México.
[2]Unidad de Investigación en Catálisis, Departamento de Ingeniería Química, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Cd. Universitaria, México DF 04510, México.
aline_vime@quimica.unam.mx

RESUMEN

Actualmente es necesaria la investigación de fuentes de energía no fósiles, que en un futuro puedan suplir o reducir el uso de las energías actuales que están dañando el medio ambiente; y con esto nuestra salud. Con este propósito, el presente trabajo Licuefacción Hidrotermal (HTL) de lirio acuático en condiciones subcríticas, analizando por separado el efecto de las variables de proceso temperatura y tiempo de reacción. En el presente trabajo se utilizó un diseño de experimentos para determinar el efecto de la temperatura y tiempo de reacción en el rendimiento hacía las distintas fases que se producen durante la HTL. Los resultados obtenidos indican que el rendimiento gaseoso se mantuvo constante, mientras que el rendimiento a productos en la fase líquida aumentó a temperaturas de reacción mayores. Además, el producto sólido obtenido disminuyó su proporción de O/C con el tiempo de reacción cuando la temperatura se mantuvo a 280 °C.

INTRODUCCIÓN

Los combustibles obtenidos a partir de biomasa son una alternativa para la obtención de combustibles que en el corto plazo nos permitan disminuir la dependencia de los combustibles fósiles (Singh et al., 2015). Su abundancia, bajo costo y regenerabilidad, además de su huella de carbono cero son algunas de las ventajas de esta materia prima. Una de las tecnologías que permite obtener combustibles a partir de biomasa es la licuefacción hidrotermal (por sus siglas en inglés, HTL, hydrothermal liquefaction). Las condiciones de trabajo de la HTL son temperaturas moderadas (250-400 °C) y presiones (10-35 MPa) autogeneradas por el vapor de agua. La característica crucial y destacable de HTL es el mayor rendimiento a biocrudo y la mayor eficiencia energética en comparación con la pirólisis tradicional (Castello et al., 2018).

Durante la licuefacción hidrotermal, la biomasa reacciona para producir gas, una fracción líquida acuosa, una fracción líquida orgánica y sólido. Todos los productos de esta reacción son susceptibles a ser utilizados (Liu et al., 2011; Yang et al., 2020). La fracción gaseosa está compuesta principalmente por CO_2 producido por reacciones de descarboxilación, además, otros productos, como CH_4, CO y H_2 (Adriano et al., 2021). Por su parte, el biocrudo se origina a partir de varias reacciones, como hidrólisis, descarboxilación, deshidratación, condensación y polimerización. Los compuestos que se encuentran en el biocrudo, como ácidos orgánicos, alcoholes, cetonas, fenoles, metoxi-fenoles, naftoles y benzofuranos le confieren un contenido de oxígeno de alrededor del 30% (Chacón-Parra et al., 2022; Singh et al., 2015).

En este trabajo se utilizó un diseño de experimentos para determinar el efecto de la temperatura y tiempo de reacción en el rendimiento hacía las distintas fases que se producen durante la HTL. Los productos de reacción se analizaron mediante cromatografía de gases y análisis elemental para determinar los compuestos obtenidos y su relación H/C y O/C. Los resultados obtenidos indican que el rendimiento gaseoso se mantuvo constante, mientras que el rendimiento a productos en la fase líquida aumentó a temperaturas de reacción mayores.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevaron a cabo reacciones de HTL de lirio acuático húmedo y molido en medio acuoso, a presión autogenerada y, además, variando por separado el tiempo de reacción y la temperatura; conservando siempre la relación biomasa/agua.
El lirio fue obtenido de la zona chinampera en Xochimilco, posteriormente se sometió a molienda y secado para su almacenamiento. Antes de iniciar la reacción, el lirio acuático se secó a 120 °C durante 20 min. Para llevar a cabo la reacción se colocó la masa deseada de lirio acuático seco y la cantidad correspondiente de agua destilada para obtener una relación biomasa:agua=1:10. El aire atrapado en el reactor se eliminó utilizando argón como gas de purga.
Las reacciones se llevaron a cabo variando la temperatura (280 y 290 °C) y el tiempo de reacción (15 y 120 min). Al finalizar el tiempo determinado para la reacción, se suspendió el calentamiento y se procedió a enfriar el reactor con una corriente de aire. Una vez que el reactor alcanzó la temperatura ambiente, los gases se recolectaron en bolsas de muestreo para su posterior análisis, la fase líquida acuosa y la sólida se separaron mediante centrifugación). El sólido obtenido fue extraído con acetona (Sigma Aldrich, 99.5 %) en un aparato Soxhlet. Al finalizar la extracción, el solvente fue evaporado del líquido resultante del lavado, al cual se denominará biocrudo. Finalmente, el sólido recuperado del lavado se secó a 40 °C durante 2 h en flujo de aire.
Para realizar una cuantificación másica de las fases producidas se determinó la masa del reactor a temperatura ambiente: antes del inicio de la reacción, al finalizar la reacción (estás dos mediciones se mantuvieron relativamente iguales) y después de recolectar la fase gaseosa.
Se obtuvo la composición elemental del lirio acuático seco y el sólido obtenido por análisis elemental utilizando un analizador elemental (Perkin Elmer 2400 Serie II CHNS/O). En el caso de la fase acuosa y el biocrudo, se trató de eliminar la mayor cantidad de solvente antes de realizar el análisis elemental. La fase acuosa y el biocrudo fueron analizados en un cromatógrafo de gases (GC Agilent Technologies 7890A) equipado con un detector FID acoplado a un espectrómetro de masas (MSD Agilent Technologies 5977A). Para el análisis se inyectó un volumen de 1 mL utilizando una temperatura de inyección de 250 °C y nitrógeno como gas acarreador.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El balance de masa nos permite conocer el rendimiento de la reacción para las distintas fases obtenidas. En la Fig. 1 se muestran los rendimientos hacía la fase gas, sólida y líquida.

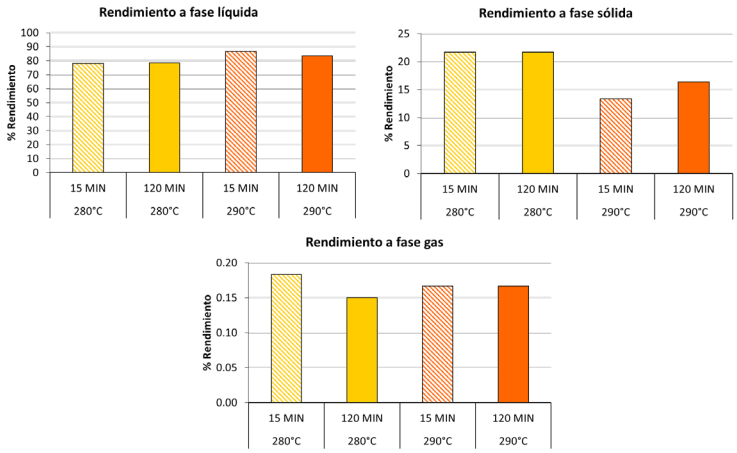


Fig. 1. Rendimiento hacía la fase líquida, sólida y gases obtenidos a partir del balance de masa.

La Fig. 1 muestra que la mayor cantidad de productos se encuentra en la fase líquida, seguida de la fase sólida y la producción de gas fue muy pequeña en las condiciones de reacción evaluadas. A pesar de que se evaluaron dos temperaturas relativamente cercanas, los resultados permiten ver diferencias en el rendimiento, especialmente de la fase sólida. Al aumentar la temperatura disminuyó la cantidad de sólidos formados en alrededor del 5 %, mientras que el rendimiento hacía la fase

líquida aumentó en la misma proporción. El rendimiento hacía la fase gaseosa prácticamente permaneció constante.
El efecto del tiempo de reacción es prácticamente nulo para las reacciones efectuadas. Debido a la complejidad de la alimentación, no podemos determinar la conversión de la biomasa, sin embargo, ya que se tiene el mismo rendimiento independientemente del tiempo de reacción podemos considerar que después de 15 min ya ha reaccionado toda la biomasa.
En la Fig. 2 se muestra el gráfico de superficie de respuesta utilizando el rendimiento hacía la fase sólida. Las condiciones de reacción que provocaron el mejor rendimiento fueron una temperatura de reacción de 280 °C y un tiempo de 15 min. Por otro lado, el menor rendimiento hacía la fase sólida se obtuvo cuando la reacción se llevó a cabo a 290 °C durante 120 min.

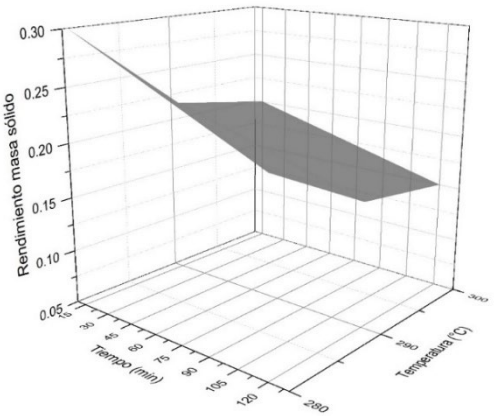


Fig. 2. Gráfico de superficie de respuesta para el rendimiento hacía la fase sólida de la HTL de lirio acuático.

El gráfico de van Krevelen (Adriano et al., 2021; do Couto Fraga et al., 2021) es un gráfico que utiliza las relaciones atómicas O/C y H/C para evaluar la conversión de biomasa a biocrudo. Utilizando los resultados obtenidos del análisis elemental elaboramos el gráfico correspondiente para el sólido obtenido y el lirio acuático antes de reacción (Fig. 3).

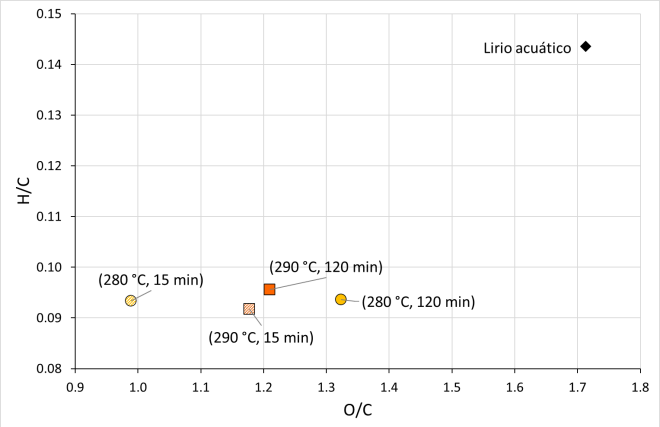


Fig. 3. Gráfico de van Krevelen para el producto sólido de la HTL de lirio acuático.

La variación de la relación H/C y O/C indica la ocurrencia simultánea de reacciones de deshidratación, descarbonilación y descarboxilación. Estos resultados también indican que el sólido obtenido no está compuesto únicamente de carbono, sino que contiene grupos funcionales oxigenados en su estructura. Al comparar las distintas temperaturas de reacción es claro que cuando la reacción se llevó a cabo a 290 °C el tiempo de reacción no tiene influencia en la relación H/C y O/C del sólido.

Por otro lado, al llevar a cabo la reacción a 280 °C el tiempo de reacción cambia sustancialmente la relación O/C del sólido. Un tiempo de reacción más grande aumenta la relación O/C la cual pasa de 1 para la reacción efectuada a 280 °C por 15 min a 1.3 para la reacción que duró 120 min. Tomando en cuenta que uno de los mecanismos de la formación de sólidos es la condensación aldólica (Heltzel et al., 2016), una posible explicación de este resultado es la presencia de una mayor cantidad de grupos aldehído en el sólido.

CONCLUSIONES

La licuefacción hidrotermal de biomasa es un proceso que puede contribuir a la producción de biocombustibles a partir de biomasa de alto contenido de humedad. Durante la reacción se obtienen varias fases (gas, líquido y sólido), de estas fases los compuestos presentes en la fase líquida y el sólido son más interesantes debido a su valor agregado como materias primas o combustibles.
En este trabajo, se realizó la HTL de lirio acuático variando la temperatura (280 ó 290 °C) y el tiempo de reacción. Los resultados indican que un aumento de la temperatura aumenta levemente el rendimiento de la fase líquida y la disminución de los sólidos. Para ambas temperaturas, el tiempo de reacción no afectó los rendimientos.
Al analizar la composición de los sólidos nos percatamos que, con respecto al lirio acuático antes de la reacción, la HTL es capaz de disminuir el contenido de oxígeno e hidrógeno. Para las reacciones efectuadas a 290 °C el tiempo de reacción no modifico la relación O/C y H/C del sólido, mientras que para la reacción efectuada a 280 °C un tiempo de reacción más grande provocó el aumento de la relación O/C para los sólidos recuperados.
Basados en el gráfico de respuesta se estableció el efecto que tienen las variables manejadas sobre la reacción. Así, podemos concluir que la cantidad de producto sólido tenderá a disminuir al aumentar el tiempo de residencia en la reacción. Lo anterior puede deberse a una despolimerización, que ocurre para formar una mayor cantidad de productos solubles en agua, favoreciendo así la reacción. También se observa que con una mayor temperatura de reacción el rendimiento del sólido disminuye, dicha condición se ve aún más favorecida con el aumento del tiempo de residencia. En todas las condiciones de reacción evaluadas los sólidos finales contienen oxígeno e hidrógeno.

REFERENCIAS

1. Adriano, do C. F., de Almeida, M. B. B., & Sousa-Aguiar, E. F. (2021). Hydrothermal liquefaction of cellulose and lignin: A new approach on the investigation of chemical reaction networks. *Cellulose*, *28*(4), 2003-2020. https://doi.org/10.1007/s10570-020-03658-w.
2. Chacón-Parra, A. D., Hall, P. A., Lewis, D. M., Glasius, M., & van Eyk, P. J. (2022). Elucidating the Maillard Reaction Mechanism in the Hydrothermal Liquefaction of Binary Model Compound Mixtures and Spirulina. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, *10*(33), 10989-11003. https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.2c03111.
3. do Couto Fraga, A., de Almeida, M. B. B., & Sousa-Aguiar, E. F. (2021). Hydrothermal liquefaction of cellulose and lignin: A new approach on the investigation of chemical reaction networks. *Cellulose*, *28*(4), 2003-2020. https://doi.org/10.1007/s10570-020-03658-w.
4. Heltzel, J., Patil, S. K. R., & Lund, C. R. F. (2016). Humin Formation Pathways. En M. Schlaf & Z. C. Zhang (Eds.), *Reaction Pathways and Mechanisms in Thermocatalytic Biomass Conversion II* (pp. 105-118). Springer Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-287-769-7_5.
5. Liu, Y., Sotelo-Boyás, R., Murata, K., Minowa, T., & Sakanishi, K. (2011). Hydrotreatment of Vegetable Oils to Produce Bio-Hydrogenated Diesel and Liquefied Petroleum Gas Fuel over Catalysts Containing Sulfided Ni–Mo and Solid Acids. *Energy & Fuels*, *25*(10), 4675-4685. https://doi.org/10.1021/ef200889e.
6. Singh, R., Balagurumurthy, B., Prakash, A., & Bhaskar, T. (2015). Catalytic hydrothermal liquefaction of water hyacinth. *Bioresource Technology*, *178*, 157-165. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2014.08.119.
7. Yang, C., Wang, S., Yang, J., Xu, D., Li, Y., Li, J., & Zhang, Y. (2020). Hydrothermal liquefaction and gasification of biomass and model compounds: A review. *Green Chemistry*, *22*(23), 8210-8232. https://doi.org/10.1039/D0GC02802A.

SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO, A.C.
"La química nos une"

UASLP
Universidad Autónoma de San Luis Potosí

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

CONAHCYT
CONSEJO NACIONAL DE HUMANIDADES CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS

Congreso Internacional de la
Sociedad Química de México 2023
Del 2 al 6 de octubre del 2023
"La Química: de México para el Mundo"

QTyC
Química Teórica y Computacional

CENTENARIO DE LA AUTONOMÍA 2023

www.sqm.org.mx | congresos@sqm.org.mx

"La química nos une"

145 ANIVERSARIO FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

CISQM-QTYC-CE01

Adsorción de moléculas aromáticas pequeñas sobre superficies de Grafeno y Nitruro de Boro con estructura tipo coroneno utilizando una metodología ONIOM

Daniela Alvarado González[1], Roberto Mejía Olvera[2], Sandy M. Pacheco Ortín[2], Esther Agacino Valdés[1,2]
[1]Centro de Investigaciones Teóricas.
[2]Departamento de Ciencias Químicas, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM, Av. 1ro de mayo sn, Col. Sta. Mªlas Torres, Cuautitlán Izcalli, Edo. México 54714, México.
316166386@cuautitlan.unam.mx; eagacino@unam.mx

RESUMEN

En los últimos años, han sido detectadas en diversas fuentes de agua, ciertas sustancias llamadas "contaminantes emergentes", ya que, aun en concentración muy baja, tienen efectos negativos en los organismos vivos, y porque las técnicas de tratamiento de aguas no las habían contemplado. Una solución han sido los procesos de oxidación avanzada, que combinados con radiación UV pueden degradarlos o desmineralizarlos; pero recientemente se ha propuesto, incorporar superficies adsorbentes. En este trabajo, aplicando la Teoría de Funcionales de la Densidad se estudió la adsorción de pequeñas moléculas cuyos grupos funcionales están presentes en fármacos de uso frecuente, para estudiar su interacción con superficies de Grafeno, Nitruro de Boro y Nitruro de Boro dopado con carbonos, encontrándose que en las dos últimas, se favorece más la adsorción; también, que ésta ocurre a través de los Hidrógenos de los grupos -OH, -COOH, -CH_2, H-C= y del oxígeno del carbonilo, de la molécula adsorbida.

INTRODUCCIÓN

Una de las principales problemáticas ambientales que están siendo atendidas a nivel internacional es la referente al agua, realizándose grandes esfuerzos multidisciplinarios por mejorar su calidad. Entre las soluciones encontradas está el desarrollo de plantas de tratamiento, para las aguas residuales que provienen de su uso doméstico, en industrias y hospitales. Sin embargo, en estas aguas han comenzado a detectarse ciertos contaminantes que, aunque en baja concentración ya comienzan a tener efectos negativos en los organismos vivos y se les ha denominado "contaminantes emergentes" (CE), pues las técnicas existentes no los habían contemplado antes. Estos contaminantes aparecen debido al uso excesivo de pesticidas, desinfectantes, antibacteriales y fármacos, entre otros. (Feizizadeh, 2021). De particular importancia podemos señalar a los fármacos que, junto con la urbanización y el envejecimiento de la población, está aumentando el consumo de medicamentos en el mundo. (Sandre, 2023). Una solución muy efectiva ha sido, la incorporación de procesos de oxidación avanzada (POAs), que combinados con la irradiación con luz UV han constituido las llamadas metodologías híbridas para la degradación de los CE (Patel, 2019); en este contexto, ha surgido la propuesta de incorporar, además, superficies adsorbentes, como una técnica prometedora que puede complementar y hacer más efectivo los POAs, debido a su alta eficiencia, simplicidad del proceso, bajo costo y factibilidad ecológica. Entre las superficies adsorbentes que se están estudiando se encuentran el grafeno u otros materiales tipo grafeno como las superficies de nitruro de boro.

En este trabajo, aplicando la teoría de funcionales de la densidad (DFT), se estudió la adsorción de pequeñas moléculas con ciertos grupos funcionales presentes en una variedad de fármacos, particularmente los tipos AINEs de uso muy frecuente, con el objetivo de evaluar su interacción con superficies adsorbentes tipo grafeno. Las superficies estudiadas fueron cúmulos de grafeno-prístino (G-P), de Nitruro de boro (G-NB) y de Nitruro de boro dopado en el hexágono central con átomos de carbono (G-NBC).

METODOLOGÍA Y DETALLES COMPUTACIONALES

Todos los cálculos se ejecutaron con el paquete computacional G09. Las optimizaciones de geometría se desarrollaron con el formalismo de la Teoría de Funcionales de la Densidad, utilizando la combinación de funcional y base M06-2X/6-31G. Se realizaron análisis de frecuencias, para confirmar que las geometrías optimizadas encontradas eran mínimos en las correspondientes superficies de energía potencial. Los procesos de optimización incluyeron una primera etapa en fase gas y una segunda etapa que es la reportada en este trabajo, con efecto de solvente (H_2O), en el cual fue utilizado el modelo SMD basado en la densidad; este es un modelo muy utilizado en diversos tipos de solutos y solventes y con la base 6-31G* se han obtenido errores menores a 1 kcal mol^{-1} en el cálculo de parámetros de solvatación, utilizando funcionales de la misma serie que el M06-2X, por lo que se consideró una buena opción en este estudio exploratorio (Marenich, 2009). Las moléculas utilizadas fueron benceno, 1,3-diclorobenceno, fenilamina, 2-feniletanol y ácido fenilacético, que como ya fue mencionado, poseen grupos funcionales muy comunes sobre todo en los fármacos tipo AINES.

Para modelar la hojas o superficie de G-P, se utilizó como referencia inicial a la molécula de coroneno ($C_{24}H_{12}$) un hidrocarburo aromático policíclico, muy semejante a un fragmento de una hoja de grafeno y utilizado por muchos autores por esta razón (Rohini, 2015); ésta molécula fue crecida siguiendo su forma circular, hasta la obtención de una estructura de policircumcoroneno de 54 átomos de C, con el propósito de que puedan utilizarse como análogo del grafeno para estudiar la adsorción de fármacos de 10 a 12 Å de longitud. Con el objetivo de minimizar efectos de borde no deseados, se modeló alrededor de esta estructura un entorno químico de carbonos e hidrógenos ($C_{96}H_{30}$), tomando como referencia la metodología ONIOM (Chung, 2015), para obtener un cúmulo formado por dos capas: una primera capa interna (high), sobre la que se modela el proceso de adsorción y otra segunda capa externa (low), la cual representa el entorno químico; los hidrógenos se adicionaron con la finalidad de saturar la valencia de los carbonos situados en el borde de la capa "low". Esta estructura ya fue utilizada anteriormente en el grupo de trabajo (Olmedo y Agacino, 2022). Las superficies de tipo grafeno G-NB y G-NBC dopado con un hexágono central de carbonos fueron modeladas a partir de la superficie de G-P ya construída.; en el caso de la optimización de geometría del complejo de absorción con efecto de solvente, la superficie fue congelada. Para caracterizar los procesos de adsorción se calcularon los siguientes descriptores: (1) las energías de adsorción (E_{ads}); (2) la variación del gap al formarse el complejo de adsorción ($\Delta(\Delta_{HOMO\text{-}LUMO})$) y (3) las distancias de adsorción *Molécula-Superficie;* además, se realizó el mapeo de los orbitales frontera y potenciales electrostáticos. El primer descriptor, la energía de adsorción, se calculó con la siguiente ecuación:

$$E_{ads}(M-Sup) = E_T(M) + E_{extrap}(Sup) - E_{extrap}(M-Sup)$$

Donde $E_t(M)$ es la energía total de las moléculas de adsorbato; las energías E_{extrap}(***Sup***) y E_{extrap}(***M-Sup***) son las correspondientes a los cúmulos tipo ONIOM de las superficies libres (G-P, G-NB y G-NBC) y formando el complejo de adsorción, para las 5 moléculas consideradas.

En el segundo descriptor, $\Delta(\Delta_{HOMO\text{-}LUMO})$, se determinó la energía del gap (E_g) tanto para las superficies libres como para para los complejos absorbidos (*M-Sup*) y posteriormente se halló la diferencia de gap entre el complejo de adsorción y la superficie libre; la variación del gap, puede también relacionarse con la magnitud de la adsorción, en la medida en que se producen cambios importantes en la estructura electrónica. Las geometrías optimizadas de los complejos de adsorción nos dieron las distancias *Molécula-Superficie*, por los centros de adsorción más cercanos, lo que permitió analizar la fortaleza de la interacción. Finalmente, el mapeo de los orbitales frontera HOMO-LUMO y de los potenciales electrostáticos de las superficies libres y de los complejos de adsorción también fueron obtenidos, lo que permitió evaluar las regiones de probabilidad para los orbitales frontera y la distribución de la carga antes y después de la adsorción respectivamente.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La tabla 1, muestra los 3 descriptores utilizados para caracterizar la adsorción *Molécula-Superficie* y que ya fueron mencionados en la sección anterior. Puede observarse en primer lugar, que para las 5 moléculas estudiadas, las mayores energías de adsorción se encuentran en las superficies G-NB y G-NBC, en un rango entre 10-16 kcal mol^{-1}, siendo el benceno el que presenta la menor energía de adsorción; por otra parte, el 2-feniletanol y el ácido fenilacético fueron los de mayor energía de

adsorción; esto se corrobora si tenemos en cuenta como se muestra en la tabla 1, estas dos moléculas presentan la mayor cantidad de sitios de anclaje con la superficie a través de los hidrógenos de la molécula y los Carbonos, Boros y Nitrógenos de la superficie. En el caso de la superficie G-NBC, se observó también la participación de los carbonos C3 y C4 del hexágono central. Como se aprecia en la tabla, las moléculas de fenilamina, ácido fenilacético y 2-feniletanol, presentaron distancias de adsorción menores a 3 Å, cuando se adsorbieron sobre las superficies de G-NB y G-NBC, lo que indica una tendencia a la quimisorción principalmente, cuando hay heteroátomos en la molécula y están unidos a hidrógenos. En resumen, los átomos de hidrógeno de los grupos -OH, -COOH, $-CH_2$ y H-C= fueron los que contribuyeron mayormente al proceso de interacción *Molécula- Superficie*, además del oxígeno del grupo carbonilo.
Como dato importante, la superficie G-NB fue la única en la que se pudo reportar una energía de adsorción para el 1,3-diclorobenceno, pues fue el único caso en que se logró la convergencia; por ello, debemos esperar que los sustituyentes -Cl en un anillo aromático, sean más afines a adsorberse sobre estas superficies.
Con respecto a la brecha de energía HOMO-LUMO, a diferencia del G-P, donde el $\Delta_{H\text{-}L}$ se abre, como resultado de la adsorción de las moléculas de adsorbato, lo cual disminuye su conductividad, en las superficies G-NB y G-NBC, ambas brechas se cierran, aumentando la conductividad del sistema y favoreciendo la transferencia de carga.

Tabla 1. Energías de adsorción (kcal mol-1), variación del gap(L-H) (eV) y distancias de adsorción (Å) para las 5 moléculas y las tres superficies en estudio.

Superficie	Molécula	E_{ads} / kcal/mol	$\Delta(\Delta_{H\text{-}L})$ (eV)	*d* (adsorción) /Å
G-P	Benceno	8.97	1.76	C_{186}-C_5 (3.211), H_{188}-C_{10} (3.170), H_{193}-C_4(2.788)
	Fenilamina	10.895	1.74	H_{193}-C_4 (2.788), H_{194}-C_7 (2.788).
	Ác. Fenilacético	12.997	1.75	O_{196}-C_3 (3.107), H_{198}-C_1 (2.894), H_{194}-C_{19} (2.900), H_{194}-C_{23} (2.999).
	2-Feniletanol	13.319	1.75	H_{196}-C_{24}(2.849), H_{196}-C_{25} (2.993), H_{199}-C_{25} (2.726), H_{199}-C_{28} (2.757), H_{193}-C_4 (2.764), H_{193}-C_3 (2.795).
G-NB	Benceno	10.682	-0.53	C_{183}-B_2 (3.169), H_{191}-B_7 (3.158).
	1,3-Diclorobenceno	13.428	-0.94	Cl_{191}-B_{20} (3.241), H_{190}-C_{17} (3.086), C_{181}-B_{18} (3.149).
	Fenilamina	12.763	-1.66	H_{193}-B_2 (2.829), H_{193}-N_5 (2.902), H_{194}-B_2 (2.848), H_{194}-N_4 (2.901), H_{194}-N_5 (2.972).
	Ác. Fenilacético	15.293	-0.77	O_{196}-B_3 (2.928), H_{198}-B_{17} (2.807), H_{198}-N_{19} (2.869), H_{194}-B_{14} (2.851).
	2-Feniletanol	16.019	-0.87	H_{196}-N_{31} (2.815), H_{196}-B_{18} (2.932), H_{199}-B_{18} (2.697), H_{199}-N_{19} (2.702), H_{193}-N_4 (2.815), H_{193}-B_3 (2.861)
G-NBC	Benceno	10.304	-0.18	C_{181}-B_{23} (3.163), H_{190}-B_{32} (3.071).
	Fenilamina	13.041	-0.33	H_{193}-C_2 (2.894), H_{193}-N_9 (2.877), H_{194}-C_2 (2.837).
	Ác. Fenilacético	15.424	-0.09	O_{196}-C_3 (3.086), H_{198}-B_{17} (2.842), H_{198}-N_{40} (2.940), H_{194}-B_{14} (2.906)
	2-Feniletanol	16.383	-0.10	H_{196}-N_{21} (2.846), H_{196}-B_{18} (2.938), H_{199}-N_{19} (2.721), H_{199}-B_{18} (2.728), H_{199}-B_{17} (2.733), H_{193}-C_4 (2.836), H_{193}-C_3 (2.844)

La Fig. 1**(a)**, muestra la geometría optimizada del complejo de adsorción [G-P···ácido fenilacético] y la Fig. 1**(b)** la del [G-NB···ácido fenilacético], ambos como ejemplo. Nótese lo comentado anteriormente acerca de la participación de ciertos hidrógenos de las moléculas en el proceso de adsorción; por otra parte, mientras que para el ácido fenilacético adsorbido sobre G-P se observan

distancias de adsorción muy cercanas a 3Å, cuando la adsorción fue sobre la superficie de G-NB, las distancias fueron cercanas a 2.8Å, es decir, menores que en G-P. Comparando las distancias *Molécula-Superficie* en las tres superficies en estudio, las menores distancias se encontraron casi siempre en las superficies G-NB y G-NBC.

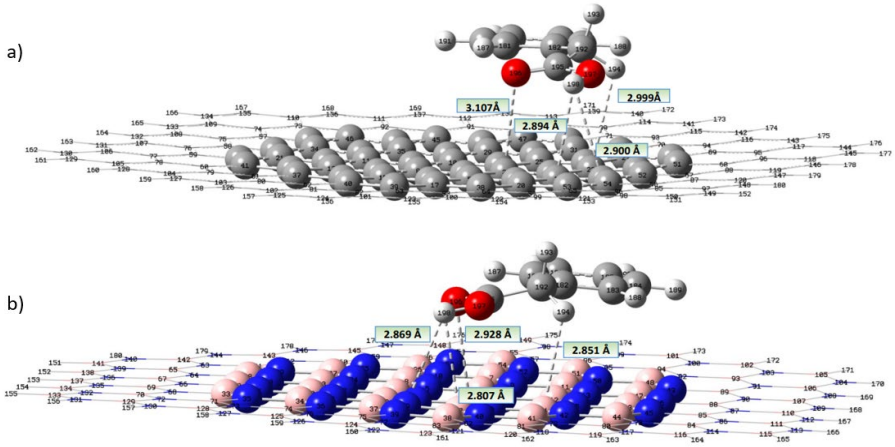


Fig. 1. Geometrías optimizadas de los complejos **(a)** GP-ácido fenilacético y **(b)** NB- ácido fenilacético

La Fig. 2 presenta un mapeo de los orbitales frontera HOMO y LUMO para los mismos complejos de adsorción, [G-P···ácido fenilacético] y [G-NB···ácido fenilacético]. Nótese cómo en la adsorción sobre la superficie G-NB estos orbitales presentan contribuciones de ambos, la molécula y la superficie, a diferencia del caso de la superficie de G-P, indicando un proceso de adsorción más favorecido sobre la superficie G-NB.
Finalmente, la Fig. 3 muestra igualmente, los potenciales electrostáticos moleculares (MEP) de las superficies G-P y G-NB, así como sus respectivos complejos de adsorción con el ácido fenilacético. Se observa que en las superficies libres los patrones de carga son diferentes, debido a que en el G-P todos son enlaces C-C mientras que en el G-NB hay zonas negativas (color rojo) discontinuas que corresponden al enlace polar N-B, donde la carga negativa, aunque sobre los enlaces, está ligeramente polarizada hacia el nitrógeno. En los complejos de adsorción se observan zonas electrodonoras (color rojo) y zonas electroaceptoras (color azul-verde), indicando transferencias de carga *M→Superf* y *Superf →M*; sin embargo, estas zonas están más definidas cuando la superficie es G-NB, indicando en este caso una transferencia de carga más efectiva acorde con un aumento de la conductividad.

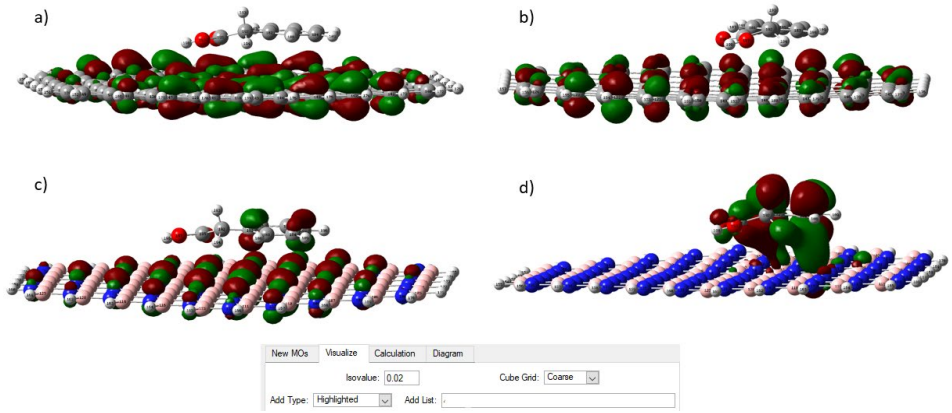


Fig. 2. Mapeo de orbitales frontera en **(a)** G-P-ácido fenilacético y **(b)** G-NB- ácido fenilacético. Los orbitales HOMO están a la izquierda y los orbitales LUMO a la derecha. Considerando el isovalue como 0.02 electron/bohr^3.

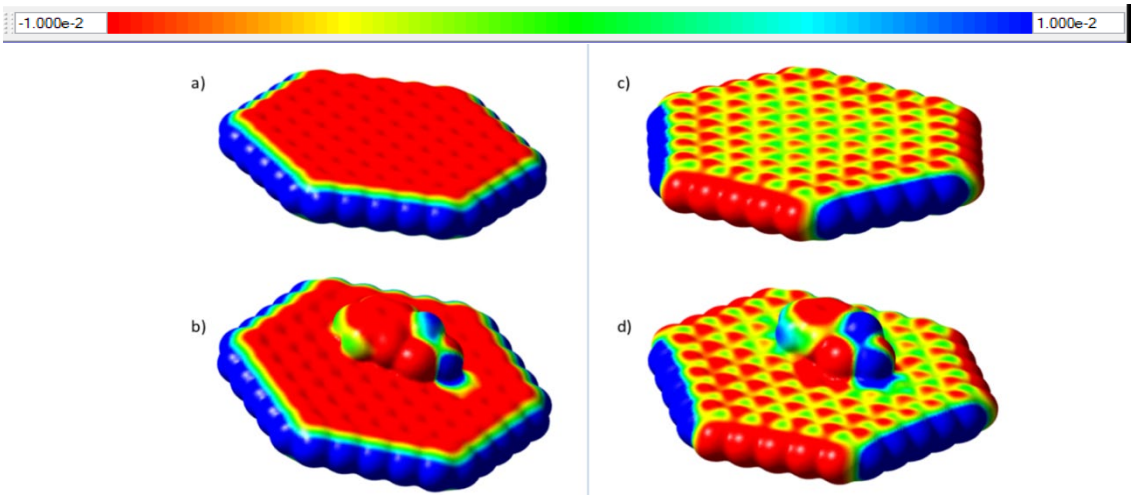


Fig. 3. Potenciales Electrostáticos moleculares de **(a)** G-P, **(b)** [G-P···ácido fenilacético], **(c)** G-NB y **(d)** [G-NB···ácido fenilacético. Las superficies MEP están definidas por el contorno de la densidad electrónica (isoval=0.0004 electrón/bohr^3) y una escala de colores la cual indica la región de la superficie rica en electrones (rojo) a deficiente en electrones o carga parcialmente negativa (azul) a carga parcialmente positiva respectivamente (− 0.01 a.u. a 0.01 a.u).

CONCLUSIONES

Se estudió la adsorción de 5 moléculas pequeñas (con grupos funcionales frecuentes en los fármacos), sobre superficies tipo grafeno de nitruro de boro (G-NB) y nitruro de boro dopado con carbonos (G-NBC), tomando el grafeno prístino (GP) como referencia. El proceso de adsorción fue caracterizado a través de tres descriptores: Energía de adsorción, variación de la brecha HOMO-LUMO y distancias de adsorción *Molécula-Superficie*, encontrándose que las superficies G-NB y G-NBC favorecen más la adsorción que el G-P. Las moléculas con mayor energía de adsorción fueron el ácido fenilacético y el 2-feniletanol con grupos funcionales -OH y -COOOH y los sitios de adsorción involucran átomos de Hidrógeno de las moléculas.
En el mapeo de los orbitales frontera (HOMO y LUMO) tomando como ejemplo la adsorción del ácido fenilacético, para la superficie G-NB, las zonas de probabilidad incluían a la molécula y a la superficie, en consonancia con los resultados de los 3 descriptores analizados, mientras que en G-P solo se observaron contribuciones de la superficie. Los mapeos del MEP permitieron corroborar los cambios en el gap(H-L), donde se encontró que este se abre (tendencia a disminuir la conductividad) cuando la superficie es de G-P y se cierra (aumento de la conductividad y del flujo de cargas) en las superficies de G-NB y G-NBC.

AGRADECIMIENTOS

Los autores, agradecen los recursos de supercómputo recibidos de la DGTIC-UNAM a través del Proyecto LANCAD-UNAM-DGTIC-156 y el soporte financiero de la cátedra de investigación -FESC CI-62202.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chung, L. W., Sameera, W. M. C., Ramozzi R., Page A. J., Hatanaka, M., Petrova G. P., Harris T. V., X. Li, X., Ke, Z., Liu, F., Li, H-B., Ding, L., Morokuma, K. (2015). The ONIOM method and its applications. Chem. Rev. 115, 5678-5796.
2. Feizizadeh, B., Omarzadeh, D., Ronagh, Z., Sharifi, A., Blaschke, T., Lakes, T., 2021. A scenario-based approach for urban water management in the context of the COVID-19 pandemic and a case study for the Tabriz metropolitan area. Iran. Sci. Total Environ. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.148272.

3. Sandre, F., Huynh, N., Caupos, E., El-Mrabet, L., Partibane, C., Lachaise, I., Pommier, C., Rivard, M., Morin, C., Moilleron, R., Roux, J. L., & Garrigue-Antar, L. (2023). Occurrence and fate of an emerging drug pollutant and its by-products during conventional and advanced wastewater treatment: Case study of furosemide. Chemosphere, 322, 138212(1-11). https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2023.138212.
4. Patel, M., Kumar, R., Kishor, K., Mlsna, T., Pittman Jr, Ch. U., Mohan, D. (2019). Pharmaceuticals of Emerging Concern in Aquatic Systems: Chemistry, Occurrence, Effects, and Removal Methods. Chem. Rev. 2019, 119, 3510−367. DOI: 10.1021/acs.chemrev.8b00299.
5. Olmedo-Martinez C. S., Hernandez-Duarte, J. M., Mejia-Olvera, R., Pacheco-Ortin, S. M., Esther Agacino-Valdes, E., (2022). A Density Functional Study of the Coroneno-Pyrrole system in relation to its possible application as NO2 and NH3 sensors. European Journal of Chemistry" 13(4), 371-380. https://dx.doi.org/10.5155/eurjchem.13.4.371-380.2316.
6. Rohini, K., Daniel, M. R., Sylvinson, R., Swathi, R. S. (2015). Intercalation of HF, H2O, and NH3 Clusters within the Bilayers of Graphene and Graphene Oxide: Predictions from Coroneno-Based Model Systems, Phys. Chem. A, 119, 10935−10945. DOI: 10.1021/acs.jpca.5b05702.
7. Yu, S., Wang, X., Pang, H., Zhang, R., Song, W., Fu, D., Hayat, T., Wang, X. (2018) Boron nitride-based materials for the removal of pollutants from aqueous solutions: A review. Chem Eng. Journal 333, 343-360. http://dx.doi.org/10.1016/j.cej.2017.09.163.
8. V. Marenich, C. J. Cramer, and D. G. Truhlar, "Universal solvation model based on solute electron density and a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions," J. Phys. Chem. B, 113 (2009) 6378-96. DOI: 10.1021/jp810292n.

CISQM-QTYC-CE03

Diseño y caracterización computacional de propiedades químicas y farmacológicas de derivados bioactivos de aril tiazol

Francisco Jesús Gil Cruz[1*], Astin Cruz Maza[1], Fernando Mejía Zárate[1], Marco Antonio García Revilla[2], Juan Luis Bautista Martinez[1]
[1]Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma "Benito Juárez" de Oaxaca, Oaxaca 68000, México.
[2]División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato, Guanajuato 36050, México.
gil03957@gmail.com

RESUMEN

14 derivados de aril tiazol fueron modelados mediante la Teoría de los Funcionales de la Densidad (DFT) a nivel B3LYP/DZP. Se obtuvieron las geometrías de mínima energía y se calcularon descriptores de reactividad global, como: dureza (η), potencial químico (μ), blandura(S) y electronegatividad (χ). Posteriormente se obtuvieron las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas mediante la plataforma SwissADME. Finalmente, se realizó un estudio de acoplamiento molecular empleando la proteína tirosina hidroxilasa (código PDB: 1TOH) para predecir posible actividad biológica frente a *toxoplasma gondii*. En cuanto a los resultados, los valores de descriptores muestran que los compuestos sustituidos con el grupo nitro tienden a presentar mayor reactividad, por otro lado, la evaluación en SwissADME predice que todos los derivados mostrarían buena absorción gastrointestinal a excepción de la serie 5. Finalmente, el acoplamiento molecular mostro que **6b** presentó la mejor afinidad de unión.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de fármacos es un proceso complejo, el cual inicia con la búsqueda de moléculas biológicamente activas, la síntesis orgánica es una de sus principales herramientas, no obstante, este método tiene desventajas, las principales son una gran inversión en dinero y tiempo de trabajo. Según (Gonzáles Díaz et al., 2021) el costo desde la obtención de un nuevo medicamento en laboratorio hasta su venta en farmacia es de aproximadamente 2600 millones de dólares, y un tiempo superior a 12 años. Esto se debe principalmente a que la gran mayoría de compuestos fallan en una o varias etapas del proceso, a tal grado que solo 1 de 9000 moléculas prospecto llega a tener uso clínico (Saldívar-González et al., 2017). Por lo tanto, se han explorado alternativas para realizar búsqueda de nuevos fármacos, una de ellas es el uso de computadoras para el cálculo de propiedades electrónicas, fisicoquímicas, farmacocinéticas, e interacciones entre moléculas con potencial actividad biológica y blancos biológicos de interés clínico.

Se ha centrado mucho interés en la química y actividad biológica de tiazoles debido a su amplio espectro farmacológico como: antineoplásicos, antibióticos, antiinflamatorios, antiulcerosos, anti-VIH, antimicrobianos, antifúngicos entre otros (Ali & Sayed, 2021). Este anillo de tiazol lo podemos encontrar en algunos medicamentos importantes, como: ceftriaxona, cefotaxima, ritonavir, nitazoxanidina, isavuconazol entre otros.

La Teoría de los Funcionales de la Densidad (DFT) es un método químico-cuántico y su importancia radica en su capacidad para predecir propiedades químicas y analizar la reactividad de moléculas, que lo ha llevado a establecerse como una valiosa herramienta de investigación tanto en aplicaciones independientes como complemento de las investigaciones experimentales (Makkar & Ghosh, 2021; Orio et al., 2009). La DFT se utiliza para calcular propiedades como la energía de enlace, la geometría molecular, la polarizabilidad, la carga atómica, la reactividad química, entre otras (Te Velde et al., 2001), esto puede ayudar a los químicos a diseñar y sintetizar nuevos compuestos con propiedades específicas.

Se ha demostrado en la literatura que es posible correlacionar la estructura electrónica con el comportamiento químico, a través del cálculo de descriptores químicos de resultados mecano cuánticos (Chakraborty & Chattaraj, 2021). Para ello, se calcula la energía de las moléculas a estudiar

en su estado neutro, catiónico y aniónico para calcular el potencial de ionización **(I = $E^+ - E^0$)** y afinidad electrónica **(A = $E^0 - E^-$)**, donde **E^+ y E^-** son las energías del catión y del anión, respectivamente, y **E^0** corresponde a la energía de la especie en estado neutro (Arulmozhiraja & Fujii, 2001) y sobre la base de diferencias finitas se establece que el potencial químico $\boldsymbol{\mu} = \frac{1}{2}(I + A)$ y dureza $(\boldsymbol{\eta} = \frac{1}{2}(I - A))$ se establecen en términos del potencial de ionización y afinidad electrónica. Por otro lado, la suavidad (S) es un parámetro recíproco a la dureza $S = 1/\eta$, mientras que la electronegatividad (χ) corresponde al negativo del $\boldsymbol{\mu}$ (Parr & Pearson, 1983).

Además de calcular descriptores de reactividad, el desarrollo de fármacos implica la evaluación de propiedades fisicoquímicas y parámetros ADME (Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción) entre otros. En este contexto los modelos informáticos como la plataforma SwissADME son una alternativa fiable, esta es una herramienta web gratuita que brinda acceso a un conjunto de modelos predictivos rápidos y precisos, lo que nos ayuda a generar aproximaciones de parámetros fisicoquímicos, farmacocinéticos y semejanza con drogas. Entre los que destacan el diagrama del huevo cocido, iLOGP y el radar de biodisponibilidad (Daina et al., 2017).

La tirosina hidroxilasa (1TOH) se asocia con diversos trastornos afectivos como la enfermedad maníaco-depresiva y la esquizofrenia, así como con trastornos neurológicos como el Parkinson (Goodwill et al., 1997).

Cabe resaltar que ya se han estudiado sistemas análogos con la base conceptual DFT como los realizados por Mehmood et al., (2021) y Mejìa Zarate et al., (2022).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se utilizó un ordenador portátil, marca Apple modelo iMac 12.3, con procesador Intel Core i5 6-Core de 3 GHz, memoria RAM de 32 GB 2667 MHz, gráficos Radeon Pro 560X 4GB con sistema operativo macOS Monterey, lo cual nos permitió realizar y visualizar los cálculos. Para la construcción de moléculas se empleó el Avogadro (D. Hanwell et al., 2012), mientras que para ejecutar los cálculos se usó el paquete computacional ADF 2014 (Amsterdam Density Functional) (Te Velde et al., 2001) con el nivel de teoría B3LYP/DZP. Los parámetros fisicoquímicos y farmacocinéticos se calcularon a través de la plataforma web SwissADME (Daina et al., 2017). Finalmente, el acoplamiento molecular se efectuó en USCF CHIMERA (Pettersen et al., 2004), AutoDock Vina (Eberhardt et al., 2021) y para la visualización en 2D se utilizó Discovery Studio Visualizer (3ds, 2019).

METODOLOGÍA

Construcción de estructuras

El diseño de moléculas se hizo en base al núcleo de tiazol, los cuales son de gran importancia en farmacología por su presencia en agentes terapéuticos y los sustituyentes fueron elegidos por sus diversas propiedades farmacológicas. Además de que el grupo de trabajo tiene bien establecida la ruta de síntesis de aril tiazoles mediante síntesis de Hantzsch. Las estructuras evaluadas en el presente estudio se muestran en la Fig. 1:

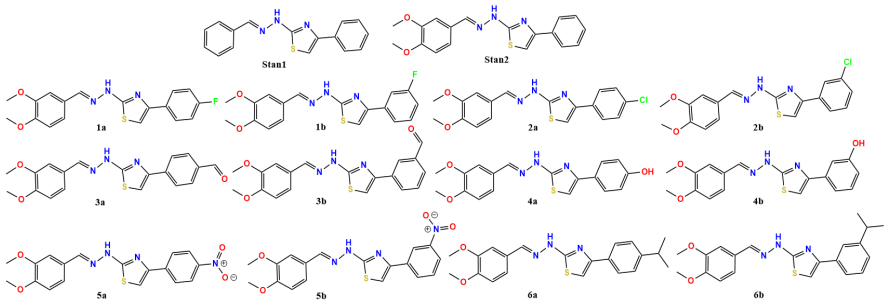


Fig. 1. Estructuras de aril tiazol evaluadas en el presente estudio.

La construcción de estructuras se realizó en Avogadro, donde se realizó una pre-optimización de geometría con mecánica molecular a nivel de "Campo de Fuerza Universal" por sus siglas en inglés (UFF).

Optimización de estructuras

La optimización de geometrías se realizó con el método DFT a nivel B3LYP con el conjunto base DZP, se realizó una exploración de la Superficie de Energía Potencial partiendo de diversas geometrías de inicio, de donde se obtuvieron las estructuras de mínima energía, los cuales fueron confirmados por análisis de frecuencias. Finalmente, se calcularon las energías de las especies catiónicas y aniónicas como puntos simples utilizando las geometrías de equilibrio de las estructuras neutras al mismo nivel de teoría.

Cálculo de descriptores de reactividad global

Se aplicó el método de diferencias finitas para obtener el potencial de ionización (I) y la electroafinidad (A), ya con estos valores se calcularon los descriptores de la reactividad global como: dureza ($\boldsymbol{\eta}$), potencial químico (μ), blandura(S) y electronegatividad ($\boldsymbol{\chi}$). Todos estos cálculos se realizaron ocupando las ecuaciones ya mencionadas anteriormente.

Cálculo de parámetros fisicoquímicos y farmacocinéticos

El estudio predictivo de propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas se llevó a cabo utilizando la herramienta web SwissADME.

Acoplamiento molecular

Para la simulación de acoplamiento proteína-ligando se descargó la proteína tirosina hidroxilasa (1TOH) de la plataforma web "Protein Data Bank". En primer lugar, se preparó la enzima eliminando las moléculas de agua, posteriormente se le agregaron átomos de hidrógeno y se asignaron cargas mediante el esquema AM1-BCC y se asignó carga al átomo de hierro (Fe) de +3 manualmente. La preparación de ligandos se llevó a cabo con las geometrías optimizadas de los derivados de aril tiazol del cálculo DFT obtenidas en el presente estudio y se le asignaron cargas mediante el sistema Gasteiger.
Para determinar el sitio activo de la enzima se ejecutó un docking ciego. Una vez hallado el sitio de unión de la proteína usamos los siguientes valores: 72.02, 60.28 y 42.19, y el tamaño fue de 20 puntos para las direcciones "X", "Y" y "Z".

RESULTADOS

Descriptores de reactividad global

Los valores de descriptores de reactividad de los derivados evaluados se muestran en la tabla 1, estos dan información sobre la estabilidad, transferencia de carga y reactividad química (Haroon et al., 2021).

Tabla 1. Valores calculados para los orbitales frontera (ΔE=HOMO-LUMO), afinidad electrónica (A), potencial de ionización (I) y descriptores de reactividad global como: electronegatividad (χ), dureza (η), Suavidad (S) y potencial químico (μ) para derivados de aril tiazol.

	ΔE	I	A	X	η	S	μ
STAN1	3.7367	7.1334	0.5786	3.8560	3.2774	0.3051	-3.8560
STAN2	3.7530	6.7496	0.3819	3.5658	3.1838	0.3141	-3.5658
1a	3.7830	6.8228	0.4094	3.6161	3.2067	0.3118	-3.6161
1b	3.7710	6.8468	0.4790	3.6629	3.1839	0.3141	-3.6629
2a	3.7770	6.8215	0.4795	3.6505	3.1710	0.3154	-3.6505
2b	3.7800	6.8478	0.4944	3.6711	3.1767	0.3148	-3.6711
3a	3.4530	6.9530	0.9058	3.9294	3.0236	0.3307	-3.9294
3b	3.5370	6.9354	0.8162	3.8758	3.0596	0.3268	-3.8758
4a	3.7410	6.6619	0.2941	3.4780	3.1839	0.3141	-3.4780
4b	3.7490	6.7582	0.4063	3.5822	3.1760	0.3149	-3.5822
5a	3.0120	7.0628	1.2423	4.1526	2.9103	0.3436	-4.1526
5b	3.0050	6.9936	1.1218	4.0577	2.9359	0.3406	-4.0577
6a	3.7520	6.6645	0.3167	3.4906	3.1739	0.3151	-3.4906
6b	3.7640	6.7016	0.3311	3.5163	3.1853	0.3139	-3.5163

Podemos definir al potencial químico (**μ)** como la primera derivada de la energía **(E)** respecto al número de electrones **(N)** manteniendo el potencial externo **v(r)** constante y se estableció el siguiente orden decreciente **4a** > **6a** > **6b** > **Stan2** > **4b** > **1a** > **2a** > **1b** > **2b** > **Stan1** > **3b** > **3a** > **5b** > **5a**. Al tener todas las estructuras un valor negativo nos indica que la densidad electrónica de los sistemas puede variar espontáneamente (Fernández Vega et al., 2018) sobre todo la estructura **4a** por ser el valor más negativo. De igual manera podemos inferir que los grupos donadores de electrones incrementan el **μ**, mientras que los aceptores disminuyen su valor. Por otro lado, la electronegatividad (χ) es el negativo del **μ** y físicamente se puede definir como la capacidad que tiene una molécula para atraer electrones hacia el sistema y dependerá en gran medida de los grupos que conformen la molécula. En cuanto al efecto del sustituyente es posible establecer la tendencia en el siguiente orden decreciente de electronegatividad: **5a** (-NO_2) > **5b** (-NO_2) > **3a** (-COH) > **3b** (-COH) > **Stan1** > **2b** (-Cl) > **1b** (-F) > **2a** (-Cl) > **1a** (-F) > **4a** (-OH) > 4**b** (-OH) > **Stan2** (-H) > **6b** (-$CH(CH_3)_2$) > **6a** (-$CH(CH_3)_2$) > **4a** (-OH), siendo los grupos atractores de electrones (nitro y formilo) los que presentan la electronegatividad más grande. La dureza se define como la segunda derivada de la energía (**E)** con respecto al número de electrones **(N)** manteniendo el potencial externo **v(r)** constante y a mayor dureza, el sistema electrónico tendrá poca tendencia a donar o recibir electrones y por el contrario la suavidad **(*S*)** es el inverso a la η, es decir, a mayor valor en la suavidad de una molécula más se incrementará su reactividad química. Con estos parámetros de ***S*** y η predecimos que el **Stan1** será la menos reactiva, ya que presenta el valor más alto de dureza y el más bajo en suavidad. Por el contrario, la molécula **5a** sustituida con un grupo nitro, la más reactiva de entre todos los derivados evaluados, esto concuerda con lo reportado por (Mehmood et al., 2021; Mejía Zarate et al., 2022) en estudios DFT de derivados de aril tiazol en donde las moléculas con un grupo nitro son las más reactivas.

Propiedades fisicoquímicas

Los derivados de aril tiazol cumplieron con al menos 5 parámetros fisicoquímicos, el Stan1 y 2 así como las series 1, 2, 3, 4 y 5 tienen una fracción Csp3 de 0.11, lo cual se encuentra por debajo del límite permisible del índice de insaturación que es de 0.25, mientras que las moléculas de la serie 6 que contienen el grupo isopropil tienen un valor de 0.24, sin embargo, cabe resaltar que este sustituyente, si bien mejoró el índice de insaturación al ser una cadena hidrocarbonada sp3, propició a que excediera el limite permisible para el parámetro de lipofilicidad, el cual debe estar en un rango de entre -0.7 y +5.0. Sin embargo, cabe resaltar que se cumplen las reglas establecidas por Lipinski para que una molecula pueda ser candidata a administrarse por via oral, entre las cuales estan: peso molecular menor a 500 g/mol, menos de 5 donadores de puente H, menos de 10 aceptores de puente de H y logP < 5 (Lipinski et al., 1997).

Propiedades farmacocinéticas

Los datos obtenidos nos muestran que todos los compuestos tienen alta absorción gastrointestinal a nivel teórico, con excepción de la serie 5, la cual está sustituida con el grupo nitro. Por otro lado, todos los compuestos son inhibidos por al menos 3 isoformas del CYP450, indicando que estos serían metabolizados más lentamente, por lo que aumentaría la acumulación del fármaco y el riesgo de toxicidad. Finalmente, ningún compuesto parece tener interacción con la glicoproteína (P-gp).

Acoplamiento molecular

Los acoplamientos se analizaron sobre la base de valores mínimos de energía y patrones de interacción de unión. Todas las estructuras optimizadas se unieron en la región activa de la proteína diana (1TOH) con diferentes poses conformacionales. Los resultados de acoplamiento revelaron interacciones relevantes y las energías de unión indicaron que **6b,** la cual está sustituida con un grupo isopropilo mostró la mejor afinidad de unión con un valor de -9.8 Kcal/mol, seguida por **5b** con un sustituyente nitro con un valor de -9.3 Kcal/mol, el modelo en 2D donde se muestran las interacciones de las estructuras con los aminoácidos más importantes de 1TOH se muestran en la figura 2. Por el contrario, el **Stand1** mostró la menor afinidad con una energía de -8.4 kcal/mol.

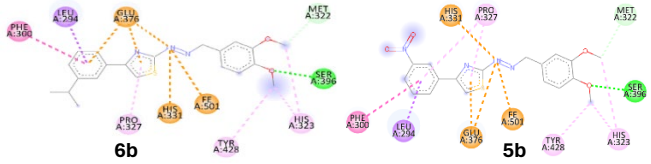


Fig. 2. Interacciones de aminoácidos de 1TOH con las estructuras de 6b y 5b.

CONCLUSIONES

Las estructuras sustituidas con grupo nitro muestran la mayor reactividad, basándonos principalmente en los parámetros de suavidad y dureza, seguidas de las que contienen el sustituyente formilo.
De acuerdo con los estudios de parámetros farmacológicos, concluimos que todos los derivados de aril tiazol presentan propiedades farmacocinéticas y fisicoquímicas adecuadas, ya que no fueron sustrato de la glicoproteína P-gp. Además, todas las estructuras presentan alta absorción gastrointestinal, con excepción de la serie 5 sustituidas con el grupo nitro, todos los derivados fueron inhibidores de por lo menos 3 isoformas de la proteína P450. Aunado a esto, todos los derivados cumplen con las reglas de Lipinski.
Finalmente, el estudio de acoplamiento molecular mostró que la estructura **6b** sustituida con isopropilo en meta, presentó la mejor afinidad de unión contra 1TOH, seguida de **5b** con grupo nitro en meta, lo que nos indica que la posición del sustituyente juega un papel fundamental al momento de la interacción proteína-ligando. Esto nos permite proponer la síntesis de 6b y 5b como candidatos a drogas inhibidoras de la Tirosina Hidroxilasa.

PERSPECTIVAS

Sintetizar mediante técnica de Hantzsch los compuestos que presentaron mayor reactividad en este estudio y evaluar actividad biológica *in vitro*.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 3ds. (2019). BIOVIA discovery studio.
2. Ali, S. H., & Sayed, A. R. (2021). Review of the synthesis and biological activity of thiazoles. In Synthetic Communications (Vol. 51, Issue 5, pp. 670–700). Bellwether Publishing, Ltd. https://doi.org/10.1080/00397911.2020.1854787.
3. Arulmozhiraja, S., & Fujii, T. (2001). Torsional barrier, ionization potential, and electron affinity of biphenyl - A theoretical study. Journal of Chemical Physics, 115(23), 10589–10594. https://doi.org/10.1063/1.1418438.
4. Chakraborty, D., & Chattaraj, P. K. (2021). Conceptual density functional theory based electronic structure principles. In Chemical Science (Vol. 12, Issue 18, pp. 6264–6279). Royal Society of Chemistry. https://doi.org/10.1039/d0sc07017c.
5. D. Hanwell, M., E. Curtis, D., C. Lonie, D., Vandermeersch, T., Zurek, E., & R. Hutchison, G. (2012). Avogadro: una plataforma de análisis, visualización y editor químico semántico avanzado. http://www.jcheminf.com/content/4/1/17.
6. Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017a). SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. Scientific Reports, 7. https://doi.org/10.1038/srep42717.
7. Eberhardt, J., Santos-Martins, D., Tillack, A. F., & Forli, S. (2021). AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings. Journal of Chemical Information and Modeling, 61(8), 3891–3898. https://doi.org/10.1021/acs.jcim.1c00203.
8. Fernández Vega, L. V., Pérez Gamboa, A., Ruidiaz Buelvas, M. A., & Pérez Hincapié, L. (2018). Propiedades estructurales, espectroscópicas y ópticas de 4-(6-(dimetilamino)benzo[d]tiazol-2-il)benzonitrilo como modelo de sistema D-E-A por métodos computacionales. Prospectiva, 16(1), 114–123. https://doi.org/10.15665/rp.v16i1.1548.
9. Gonzáles Díaz, H., Cañizares Carmenate, Y., Torrens, F., Phan-The, H., Martínez López, Y., & Diéguez Santana, K. (2021). Aplicaciones y potencialidades de los métodos de diseño

computacional en estudios ambientales y farmacocinéticos. Anales de La Academia de Ciencias de Cuba, 11(1).

10. Goodwill, K. E., Sabatier, C., Marks, C., Raag, R., Fitzpatrick, P. F., & Stevens, R. C. (1997). Crystal structure of tyrosine hydroxylase at 2.3 A and its implications for inherited neurodegenerative diseases. Nat Struct Mol Biol, 4, 578–585.
11. Haroon, M., Akhtar, T., Khalid, M., Ali, S., Zahra, S., Ul Haq, I., Alhujaily, M., C. H. De B. Dias, M., Cristina Lima Leite, A., & Muhammad, S. (2021). Synthesis, antioxidant, antimicrobial and antiviral docking studies of ethyl 2-(2-(arylidene)hydrazinyl)thiazole-4-carboxylates. Zeitschrift Fur Naturforschung - Journal of Biosciences, 76(11), 467–480. https://doi.org/10.1515/znc-2021-0042.
12. Lipinski, C. A., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (1997). drug delivery reviews Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. Advanced Drug Delivery Reviews, 23, 3–25. DOI: 10.1016/s0169-409x(00)00129-0.
13. Makkar, P., & Ghosh, N. N. (2021). A review on the use of DFT for the prediction of the properties of nanomaterials. In RSC Advances (Vol. 11, Issue 45, pp. 27897–27924). Royal Society of Chemistry. https://doi.org/10.1039/d1ra04876g.
14. Mehmood, H., Khalid, M., Haroon, M., Akhtar, T., Ashfaq, M., Tahir, M. N., Khan, M. U., Imran, M., Braga, A. A. C., & Woodward, S. (2021). Synthesis, characterization and DFT calculated properties of electron-rich hydrazinylthiazoles: Experimental and computational synergy. Journal of Molecular Structure, 1245. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.131043.
15. Mejía Zarate, F., Carranza, M. A., Miquel, H. T., Bazán-Jiménez, A., García-Revilla, M. A., & Martínez, J. L. B. (2022). Synthesis and computational characterization of aryl-fluorinated thiazoles: Experimental, DFT and molecular coupling studies. Journal of Fluorine Chemistry, 261–262. https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2022.110024.
16. Orio, M., Pantazis, D. A., & Neese, F. (2009). Density functional theory. In Photosynthesis Research (Vol. 102, Issue 2, pp. 443–453). https://doi.org/10.1007/s11120-009-9404-8.
17. Parr, R. G., & Pearson, R. G. (1983). Absolute Hardness: Companion Parameter to Absolute Electronegativity. In J. Am. Chem. Soc (Vol. 105). https://pubs.acs.org/sharingguidelines.
18. Pettersen, E., Goddard, T., Huang, C., Couch, G., Greenblatt, D., Meng, E., & Ferrin, T. (2004). UCSF Chimera--a visualization system for exploratory research and analysis (pp. 1605–1612). https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15264254/#:~:text=DOI%3A-,10.1002/jcc.20084,-Free%20article.
19. Saldívar-González, F., Prieto-Martínez, F. D., & Medina-Franco, J. L. (2017). Descubrimiento y desarrollo de fármacos: un enfoque computacional. Educacion Quimica, 28(1), 51–58. https://doi.org/10.1016/j.eq.2016.06.002.
20. Te Velde, G., Bickelhaupt, F. M., Baerends, E. J., Fonseca Guerra, C., Van Gisbergen, S. J. A., Snijders, J. G., & Ziegler, T. (2001). Chemistry with ADF. In Journal of Computational Chemistry (Vol. 22, Issue 9). http://www.scm.com.

CISQM-QTYC-CE04

Estudio de Acoplamiento Molecular Para Actividad Anticancerígena Con Fluoroquinolona Tricíclica En Topoisomerasa IIa Humana

Alejandra Rodríguez Villalpando[1], Hiram Hernández López[1], Socorro Leyva Ramos[2], Jesús Adrián López[3]
[1]Unidad Académica de Ciencias Químicas, Campus UAZ Siglo XXI, Carretera Zacatecas-Guadalajara, Km 6, Ejido la Escondida, C.P. 98160, Zacatecas, Zacatecas.
[2]Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Av. Salvador Nava No. 6, Zona Universitaria. C.P. 78210, San Luis Potosí, SLP.
[3]Unidad Académica de Ciencias Biológicas, Campus II, Av. Preparatoria s/n. C.P. 98066, Zacatecas, Zacatecas.
38197815@uaz.edu.mx

RESUMEN

Las fluoroquinolonas son agentes antimicrobianos comúnmente utilizados en la consulta hospitalaria, este uso se debe principalmente a la farmacocinética que presentan. Gracias al mecanismo de acción de las fluoroquinolonas se puede aplicar en otras terapias, un ejemplo es que actúen como agentes anticancerígenos. En este trabajo de investigación se tiene la tarea de dar a conocer las interacciones de las fluoroquinolonas utilizadas como agentes anticancerígenos y compararlas con la fluoroquinolona tricíclica propuesta a través de un estudio *in silico*.

INTRODUCCIÓN

El cáncer, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se define como aquella enfermedad que ocasiona la multiplicación de células anormales que se extienden más allá de los límites habituales y pueden emigrar a órganos principales generando lo que se conoce como metástasis. El cáncer es la principal causa de fallecimientos a nivel mundial a la cual se le atribuyen casi 10 millones de muertes[1], por lo que esta afección es de gran interés para la síntesis de nuevos fármacos. Hoy en día existen múltiples tratamientos quimioterapéuticos paliativos que ayudan a darle una buena calidad de vida al paciente, así mismo se encuentran nuevos fármacos que tienen un gran potencial para la inhibición de enfermedades cancerígenas.

Las quinolonas fueron sintetizadas en 1962; cinco años más tarde es introducida como uso terapéutico. La primera quinolona en ser descubierta fue el ácido nalidixidíco (molécula derivada de la 1,8-naftiridina) con una estructura no halogenada y que actúa como agente antibacteriano frente a organismos Gramnegativos. A partir de la segunda generación de quinolonas se modificó la estructura química, tal es el caso que se les agregó un flúor en C-6, esto permitió mejorar la actividad antimicrobiana y su farmacocinética fue perfeccionada. Según la literatura estos medicamentos se dirigen al ADN girasa y a la topoisomerasa IV de las bacterias grampositivas, las fluoroquinolonas inhiben el superenrollamiento del ADN mediado por la enzima girasa lo que evitara la replicación de la bacteria ocasionando muerte celular[2]. Las fluoroquinolonas han tenido un gran impacto gracias a su mecanismo de acción ya que llama la atención y este puede ser útil para otras terapias, ya sea actuando como agentes anticancerígenos, agentes antifúngicos, agente auxiliar para el tratamiento del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), entre otros.

En la actualidad hay distintas instituciones que se encuentran en una búsqueda implacable para erradicar el cáncer y generar una calidad de vida al paciente, siendo Pfizer un pionero en proponer una terapia con uso de fluoroquinolonas para el cáncer. Las tres quinolonas que destacan para actuar como agentes anticancerígenos y son utilizadas en la clínica: Voreloxin (causa una rotura selectiva de la cadena del ADN, pues interactúa intercalándose entre las hebras e inhibiendo la topoisomerasa II[3]), Tiazoloquinolona (puede actuar inhibiendo la enzima topoisomerasa de células procariotas y eucariotas[3]), Gemifloxacino (esta fluoroquinolona es utilizada para el cáncer de colon y sus derivados ya que no permite la migración e invasión a otras células[2]).

Por ello es necesario la constante búsqueda de nuevos medicamentos pueden ser los estudios *in silico, in vitro* e *in vivo*, fases clínicas que permiten clasificar a los posibles fármacos como seguros y garantía en su eficacia. En este trabajo de investigación se plantea el estudio de acoplamiento molecular para predecir el uso de la fluoroquinolona fusionada a la quinoxalina como agente anticancerígeno, mediante las energías de interacción con la topoisomerasa IIa proveniente del Homo Sapiens (PDB: 4FM9).

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio se realizó con los siguientes programas informáticos que permitieron la preparación del ligando y receptor:

- Chimera: preparación las energías del receptor, minimizar la energía de la enzima, corregir y optimizar la estructura cristalizada.
- ChemDraw: formulación y esquematización del compuesto en dimensión plana.
- Avogadro: optimización de las energías de fuerza del ligando.
- AutoDockTools: alista al receptor de tal forma que el ligando tenga facilidad de unión.
- Vina AutoDock: dirección de los archivos y generación de los cálculos del docking.
- Discovery Studio: diseño y representación de las interacciones calculadas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Fig. 1. Topoisomerasa IIa, Homo Sapiens (PDB:4FM9)[3].

El cálculo de predicción mediante el acoplamiento molecular se basa en dos algoritmos, el muestreo que pronóstica las conformaciones estructurales mediante las posiciones que el ligando puede tomar en el sitio activo y la función que predice las energías de interacción ligando-receptor expresada por ΔG (energía libre de Gibbs), la cual representa la energía de un sistema que tiene disponible en su entorno[3].

Este valor calculado de ΔG brinda información sobre los tipos de enlaces de mayor probabilidad de formar, por ejemplo, puentes de hidrógeno de -5 a -30 kcal/mol, enlace con halógeno entre -1 a -7 kcal/mol, o bien enlace covalente, valor mayor a -37 kcal/mol. Para las predicciones *in silico*, es conveniente obtener valores de interacción menor a la energía de los enlaces covalentes, puesto que se busca la posibilidad de que la molécula lleve a cabo la interacción en el sitio de acción y luego se separe, esto supone mayor oportunidad de interacciones con varias enzimas sin la necesidad de incrementar el número de moléculas, mayor acción a menor dosis.

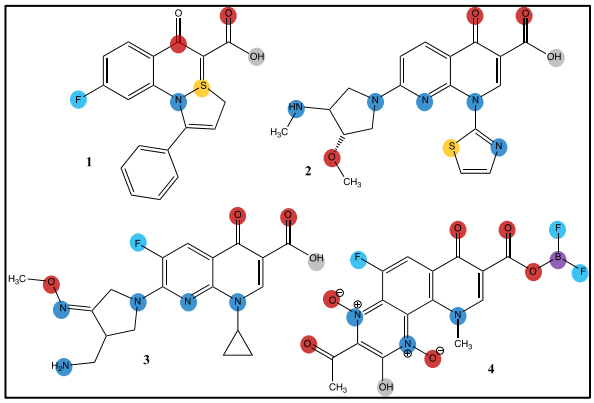


Fig. 2. Estructura lineal de ligandos.

Para este estudio se empleó la enzima topoisomerasa IIa proveniente del *Homo Sapiens* (PDB: 4FM9, Fig. 1), como ligando control se utilizaron la Tiazoloquinolona **1**, Voreloxin **2**, Gemifloxacino **3** y la fluoroquinolona tricíclica **4** (Fig. 2); obteniendo la mejor interacción con el compuesto **4** (ΔG -9.7 kcal/mol), superando a las quinolonas de control VOR de -9.3 kcal/mol, además de mostrar interacciones con Lisina, Triptofano, Adenina, Guanina y Arginina, como se muestra en la Fig. 3.

Tabla 1. Interacción ligando-receptor.

Enzima Topoisomerasa IIa *Homo Sapiens* (PDB:4FM9)		
Compuesto	ΔG (kcal/mol)	Interacción
4	-9.7	APH-DA;DG;DC;LYS;THR, DPH-DA;TYR;THR,H-THR, PA-ARG
VOR	-9.3	APH-DC;DG;LYS;THR, DPH-DA; THR, PS-DA
GEM	-8.8	APH-DC;DT;LYS;THR, DPH-DA;DC;GLU;THR
TIA	-8.1	APH- LYS, DPH-DA;DC;GLU;THR, PAA-GLU

APH = aceptor de puente de hidrógeno, DPH = donador de puente de hidrógeno, H = halógeno, PC = catión-pi, PA = pi-alquino, PS = pi-sulfuro, PAA = pi-anión

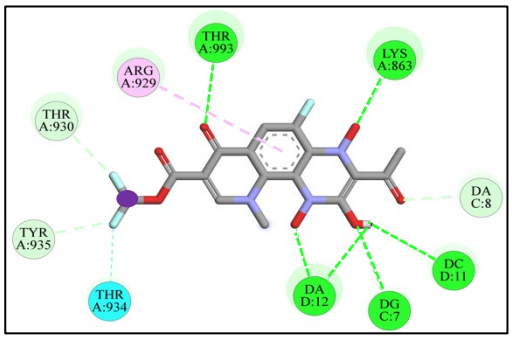


Fig. 3. Interacción de ligando-receptor.

La combinación quinoxalina y el grupo difluoroborilo unido a la quinolona, sugiere ser un buen candidato para la inhibición de la Topoisomersa IIa, mejorando la interacción ligando receptor en comparación con los controles. El átomo de boro por un lado, brinda la capacidad de incrementar las interacciones con los aminoácidos en el sitio activo de la enzima gracias, sumado a ello, el flúor contribuye a la formación de puentes de Hidrógeno brindando de mayor estabilidad en el sitio activo y, finalmente, el grupo hidroxilo localizado en C-3 de la quinoxalina interacciona con nucleótidos de ADN (adenina, guanina y citocina) mediante la formación de puentes de hidrógeno bastante estables, incrementando la posibilidad de inhibir la replicación y transcripción de la topoisomerasa. Se muestra que la interacción de las fluoroquinolonas con la topoisomerasa IIa Humana es favorable y sugiere continuar con la síntesis y su evaluación *in vitro*.

CONCLUSIÓN

Los cálculos docking obtenidos, permiten situar al compuesto **4**, quinoxalina fusionada con la fluoroquinolona-boro, como una alternativa prometedora para su uso como compuesto anticancerígeno. Sin embargo, es necesario la evaluación *in vitro* para confirmar las predicciones obtenidas. En este sentido, ya se encuentra trabajando en ello.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. (2022, Febrero). *Cáncer*. https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer.
2. Burton L. L., Hilal-Dandan R., Knollmann B. C., (2019). *Goodman and Gilman Las Bases Farmacológicas de la terapéutica* 13(1015).
3. Leyva-Ramos, S. y Hernández-López, H., (2017). Fluoroquinolonas: perspectivas no antibacterianas. *Rev Esp Quimioter*, 30(1): 01-08. http://ricaxcan.uaz.edu.mx/jspui/handle/20.500.11845/2511
4. Protein Data Bank (2012, Julio). *Human topoisomerase II alpha bound to DNA.* PDB:4FM9. https://www.rcsb.org/structure/4FM9.

CISQM-QTYC-CE05

Acoplamiento Molecular Para la Síntesis de Boro-Fluoroquinolona-(4-sustituido-1*H*-1,2,3-Triazol)

Saira Esperanza Rivera Hernández[1], Hiram Hernández López[1], Socorro Leyva-Ramos[2], José Antonio Varela Silva[1]
[1]Unidad Académica de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Zacatecas, Universidad Autónoma de Zacatecas, Ejido La Escondida, km 6, CP. 98160, Zacatecas, Zac.
[2]Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Av. Salvador Nava No. 6, Zona Universitaria. C.P. 78210, San Luis Potosí, SLP.
35164387@uaz.edu.mx

RESUMEN

El docking es una herramienta computacional útil para predecir las interacciones entre una enzima y un ligando y ayuda en el desarrollo de nuevos compuestos orgánicos con posible actividad biológica. El triazol unido a la fluoroquinolona ofrece una alternativa para la exploración farmacológica debido a sus características estructurales, así como tener la capacidad de formar puentes de hidrógeno, o bien, interacciones π-π. Los resultados preliminares de docking muestran que el uso del ciclopropil como sustituyente en el triazol, permite situarlo como el mejor candidato para inhibir la Topoisomerasa IV de *Kliepsiella pneumoniae*; por comparación de sustituyentes como el acetilo o el hidroximetilo. Sin embargo, no se observaron diferencias en las interacciones con la Topoisomerasa IIa *Homo sapiens* con respecto al control.

INTRODUCCIÓN

El acoplamiento molecular se ha utilizado ampliamente desde la década de 1980. Estos cálculos *in silico* tienen como objetivo el de proponer posibles interacciones entre el ligando (Molécula en estudio) y el blanco (usualmente sitio de acción), haciendo uso de los diferentes tipos de unión, así como el de predecir la afinidad con la que se vincula desde un punto de vista energético (ΔG). Por su gran utilidad sus aplicaciones han crecido y por esto en las últimas dos décadas se han desarrollado más de 60 herramientas de acoplamiento molecular, generando una mayor ventana de oportunidad para la exploración de posibles nuevas moléculas, con lo que se disminuyen los tiempos y costos de producción que normalmente se llevan a cabo en la síntesis de compuestos orgánicos (Stanzione, Giangreco, Cole, 2021). Así mismo, es una herramienta que permite priorizar la síntesis entre varios compuestos candidatos, o bien, discernir la síntesis ahorrando tiempo y costos de producción.

Las fluoroquinolonas, por otro lado, son compuestos orgánicos usados tradicionalmente como antibióticos para el tratamiento de diversas enfermedades causadas por microorganismos Gram-positivos y/o Gram-negativos (Suaifan, Mohammed, 2019). Así como útil para otras terapias, ya sea como agentes anticancerígenos, antifúngicos, o auxiliar para el tratamiento del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), entre otros; por lo que sus las actuales investigaciones en las fluoroquinolonas, no se han enfocado solamente como agentes antimicrobianos, gracias a el mecanismo de acción que presentan: inhibición de la a la ADN girasa y ADN topoisomerasa IV (Abdel-Aal, Abdel-Aziz, Shaykoon, et al. 2019). Siendo la posición C-7 del anillo quinolínico la responsable de controlar la potencia y espectro de acción antimicrobiano de la fluoroquinolona. Por lo que, la introducción de heterociclos amínicos de 5 miembros se ve favorecida (Suaifan, Mohammed, 2019).

El triazol, es un heterociclo de cinco miembros con características estructurales de interés farmacológico entre ellas la de actuar como un bioisóster de los grupos funcionales amida, éster y ácido carboxílico; además de tener la capacidad de formar enlaces de hidrógeno así como interacciones π-π y de coordinar iones metálicos (Bender, Gahbauer, Luttens, *et al.* 2021). Impacta en la farmacocinética de la molécula a la que se integre ya que, son estables a la degradación metabólica, condiciones óxido/reductoras e interacciones dipolo-dipolo. También se conoce que los

derivados con base en el triazol tienen una amplia aplicación médica en la cual se conoce como anticancerígeno, antitumoral, anti-VIH, antipalúdico, antituberculoso, antileishmanial, antifúngico, antibacteriano, antimicrobiano, antidiabético, antihipertensivo, antiinflamatorio, anti-Alzheimer, antiepiléptico, y anticonvulsivo (Agalave, Maujan, Pore, 2011).
La Formación de triazoles se lleva a cabo a partir de azidas y alquinos terminales, catalizados por Cu(I), es una reacción extraordinaria en la cual es posible efectuarla bajo una gran variedad de condiciones y con casi cualquier fuente de Cu(I) solvatado (Bock, Hiemstra, Van Maarseveen, 2006). Su alto grado de fiabilidad, completa especificidad, biocompatibilidad de los reactivos, uso de protocolos sencillos de purificación (filtración del producto y lavado), y su baja sensibilidad a efectos estéricos, ha hecho de esta reacción uno de los métodos más poderosos para llevar a cabo la unión irreversible de dos bloques moleculares de distinta naturaleza de una forma rápida y eficiente, por lo que su incorporación al anillo quinolínico, ofrece un método sencillo de efectuar (Lee, Mitchell, Huang, et al. 2003). Sin embargo, es necesario evaluar su potencial como agente antimicrobiano mediante predicciónes Docking, por lo que en el presente trabajo, se ha enfocado en el análisis de triazol-fluoroquinolona-boro y las interacciones en el sitio de acción, a fin de verificar su posible acción antibiótica o anticancerígena.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para llevar a cabo el acoplamiento molecular se utilizaron los siguientes programas de libre acceso: ChemDraw on Line, Avogadro, Chimera, AutoDock Tools, Discovery Studios. Así mismo, se utilizaron las enzimas co-cristalizadas disponibles en la plataforma Proteín Data Bank (www.rcsb.org/) para la Topoisomerasa IV de *Kliepsiella pneumoniae*: con clave 5EIX y la Topoisomerasa IIa *Homo sapiens* con clave: 4FM9.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Los resultados obtenidos por los cálculos docking relizados a los derivados triazol-fluoroquinolona-boro **1** (4-ciclopropil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il), **2** (4-acetyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-il) y **3** (4-hidroximetil-1*H*-1,2,3-triazol-1-il), muestran diferencias en la energía de interacción con la Topoisomerasa IV de *Kliepsiella pneumoniae* debido al sustituyente en C-4 del anillo triazolínico. Sin embargo, poseen valores semejantes al levofloxacino, utilizado como molécula control (tabla 1). Siendo el ciclopropil el sustituyente que favorece la interacción y, por tanto, el mejor candidato como antibiótico para ser sintetizado.

Tabla 1. Energías de interacción entre ligandos y la Topoisomerasa IV de *Kliepsiella pneumoniae* (5EIX).

Ligando	Interacción (kcal/mol)
Levofloxacino	-9.9
Compuesto 1 (4-ciclopropilo)	-10
Compuesto 2 (4-acetil)	-9.5
Compuesto 3 (4-hidroximetil)	-9.8

Por otro lado, las interacciones con la Topoisomerasa IIa de *Homo sapiens* y los diferentes ligandos **1**-**3**, mostraron valores semejantes al moxifloxacino (control) como se muestra en la tabla 2. Sin observarse una mejoría de la interacción en el sitio de acción, por lo que se sugiere que existe una preferencia como posibles agentes antimicrobianos que anticancerígenos.

Tabla 2. Energías de interacción entre ligandos y la Topoisomerasa IIa *Homo sapiens* (4FM9).

Ligando	Interacción (kcal/mol)
Moxifloxacino	-9.2
Compuesto 1 (4-ciclopropil)	-9.1
Compuesto 2 (4-acetil)	-9.0
Compuesto 3 (4-hidroximetil)	-8.8

Así mismo, existen interacciones del heterociclo triazolínico con la lisina-863 con el sitio de acción, así como interacciones con la cadena del ADN mediante el ciclopropilo unido al triazol, lo que lo convierte en un potencial agente derivado de fluoroquinolonas-triazol (Fig. 1).

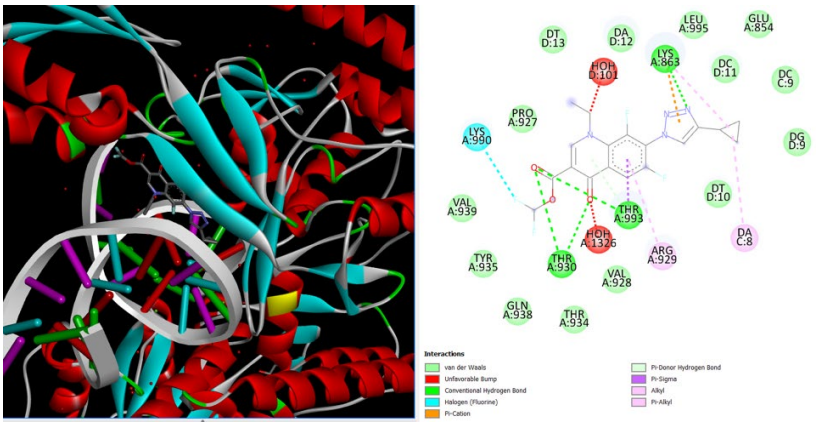


Fig. 1. Interacciones del compuesto **1** con la Topoisomerasa IV de *Kliepsiella pneumoniae* (5EIX).

CONCLUSIÓN

El sustituyente ciclopropil unido a C-4 de triazol-fluoroquinolona, es un candidato potencial como molécula antimicrobiana. Para el uso como anticanceríegno, no hay una especificidad de los derivados fluoroquinolona-triazol, ya que mostraron poseer un ΔG similar al moxifloxacino control.

REFERENCIAS

1. Abdel-Aal, M.A.A., Abdel-Aziz, S.A., Shaykoon, M.S.A., Abuo-Rahma, G.E.-D.A. (2019). Towards anticancer fluoroquinoles: A review article. *Arch Pharm*, 352(7):1800376. https://doi.org/10.1002/ardp.201800376.
2. Agalave, S.G., Maujan, S.R. and Pore, V.S. (2011). Click chemistry: 1,2,3-triazoles as pharmacophores. *Chemistry an Asian Journal*, 6(10): 2696-2718. https://doi.org/10.1002/asia.201100432.
3. Bender, B.J., Gahbauer, S., Luttens, A. *et al.* (2021). A practical guide to large-scale docking. *Nat Protoc,* 16, 4799-4832. https://doi.org/10.1038/s41596-021-00597-z.
4. Bock, V.D., Hiemstra, H. and Van Maarseveen, J.H. (2006). CuI-Catalyzed Alkyne-Azide "Click" Cycloadditions from a Mechanistic and Synthetic Perspective *Eur. J. Org. Chem.* 2006(1):51-58. https://doi.org/10.1002/ejoc.200500483.
5. Lee, L.V., Mitchell, M.L., Huang, S.-J., Fokin, V.V., Sharpless, K.B. and Wong, C.-H. (2003). A potent and highly selective inhibitor of human alpha-1,3-fucosyltransferase via click chemistry. *Journal of the American Chemical Society*, 125(32): 9588-9589. https://doi.org/10.1021/ja0302836.
6. Suaifan, G.A.R.Y., Mohammed, A.A.M. (2019). Fluoroquinolones structural and medicinal developments (2013-2018): where are we now? *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 27(14):30005-3060. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.05.038.
7. Stanzione, F., Giangreco, I. and Cole, J. (2021). Use of molecular docking computational tools in drug discovery, Progress in Medicinal Chemistry, 60: 273-343. https://doi.org/10.1016/bs.pmch.2021.01.004.

CISQM-QTYC-CE06

Cálculos de predicción Docking para N-metil fluoroquinolona-boro fusionado a Benzimidazol 2 sustituidos en los receptores 5eix (*Kliepsiella pneumoniae*) y 4fm9 (*Homo sapiens*)

Andrea Mauricio Barrios [1], Hiram Hernández López[1]*, Socorro Leyva Ramos[2], Jesús Adrián López[3]
[1]Unidad Académica de Ciencias Químicas, Campus UAZ Siglo XXI, Carretera Zacatecas-Guadalajara, Km 6, Ejido la Escondida, C.P. 98160, Zacatecas, Zacatecas.
[2]Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Av. Salvador Nava No. 6, Zona Universitaria. C.P. 78210, San Luis Potosí, SLP.
[3]Unidad Académica de Ciencias Biológicas, Campus II, Av. Preparatoria s/n. C.P. 98066, Zacatecas, Zacatecas.
38191199@uaz.edu.mx

RESUMEN

La herramienta Docking en el diseño de nuevas moléculas con posible actividad biológica, permite la evaluación teórica de potenciales candidatos a través de sus propiedades moleculares, permitiendo un enfoque seguro y eficiente, optimizando tiempo y recursos en los métodos de síntesis. En este trabajo de investigación se propone la evaluación docking de nuevos derivados de fluoroquinolonas fusionados de imidazoles susituidos como potenciales antimicrobianos o anticancerígenos. Los resultados obtenidos, muestran buena interacción legando-receptor; donde **17** es el mejor candidato para la inhibición de la Topo IV de *Klepsiellla pneumonae* (5EIX) mostrando un ∆G de -10.3 kcal/mol, en comparación con la levofloxacina (-9.9 kcal/mol); por otro lado, **16** mostró la mejor interacción con la Topo IIa de *Homo sapiens* con GOL (4FM9), en comparación con la morfloxacina, obteniendo valores de -10.2 y -9.1 kcal/mol, respectivamente. Por tanto, son buena opción para la síntesis y evaluación *in vitro*.

INTRODUCCIÓN

Las fluoroquinolonas son agentes sintéticos con un amplio espectro de actividad antibiótica contra bacterias Gram-positivas y Gram-negativas que actúan por la inhibición de ADN girasa o topoisomerasa IV. Estos compuestos son ampliamente usados en la práctica clínica en el tratamiento de infecciones bacterianas que incluyen infecciones respiratorias y del tracto urinario. Las fluoroquinolonas se descubrieron en el año de 1960 como un derivado del fármaco antipalúdico cloroquina (Pallo-Zimmerman, Bayron y Graves, 2010). Estudios recientes afirman que al realizar modificaciones a la estructura de las fluoroquinolonas ha conducido a mejoras en cuanto a la farmacocinética aumentando la biodisponibilidad y volumen de distribución; así mismo, se observó la reducción de la toxicidad de las fluoroquinolonas y disminución de las interacciones con otros fármacos, propiciando una amplia difusión de su uso, ya que, al modificar la estructura se ha logrado combatir microorganismos resistentes y también ampliar cada vez más el espectro de actividad de estos compuestos (Leyva y Leyva, 2008).

Por otro lado, el núcleo de benzimidazol es un componente de muchos heterocíclicos bioactivos que son de gran interés debido a sus diversas aplicaciones biológicas y clínicas. Además, los derivados de benzimidazol son isósteres estructurales de nucleótidos naturales, lo que les permite interactuar fácilmente con los biopolímeros del sistema vivo (Narasimhan, Sharma y Kumar, 2012). El benzimidazol se ha utilizado en el tratamiento clínico desde 1944 gracias a que D. W. Woolley observó que tiene una estructura muy similar a la de las purinas (bases nitrogenadas que son parte del ADN) esto conlleva una buena respuesta biológica y tener una baja toxicidad (Tejada-Rodríguez, 2021). Lo que resulta interesante efectuar la fusión entre ellos. Por tal motivo, es necesario evaluar la interacción ligando-receptor, como primer paso en la posible evaluación de actividad del nuevo compuesto, así como la influencia que pudieran tener los diversos sustituyentes en en ciclo del

imidazol. Y en base a estos resultados, continuar con la síntesis y evaluación biológica de los nuevos derivados de fluoroquinolona.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para llevar a cabo el acoplamiento molecular se utilizaron los siguientes programas de libre acceso: ChemDraw on Line, Avogadro, Chimera, AutoDock Tools, Discovery Studios. Así mismo, se utilizaron las enzimas co-cristalizadas disponibles en la plataforma Proteín Data Bank (www.rcsb.org/) para la Topoisomerasa IV de *Kliepsiella pneumoniae*: con clave 5EIX y la Topoisomerasa IIa *Homo sapiens* con clave: 4FM9.

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

Al realizar predicción de la actividad antimicrobiana y antitumoral los nuevos derivados quinolínicos **16**, **17** y **18**, mostraron una buena actividad para ambas enzimas, en comparación con compuestos químicos de referencia Morfloxacina y Levofloxacina[1,2], ya que se obtuvieron menores valores de ΔG (expresadas en kcal/mol) como se muestran en la Tabla 1 y 2.

Tabla 1. Interacciones de derivados **16**, **17**, **18** y morfloxacina con la enzima Topoisomerasa IIa *Homo sapiens*:(PDB:4FM9).

Enzima Topoisomerasa IIa Homo sapiens (PDB:4FM9)		
Compuesto	**ΔG (kcal/mol)**	**Interacción**
MFX	-9.1	APH-RG;THR, PPT-HIS;TYR, H-GLN
16	-10.2	APH-ARG, H-PRO, PPT-TYR, PC-LYS
17	-9.6	APH-ARG, PPT-TYR, DPH-DG;DT, H-PRO
18	-8.4	APH-ILE;ARG, DPH-DG;DT, H-DT;PRO, PA-PRO
APH = aceptor de puente de hidrógeno, DPH = donador de puente de hidrógeno, H = halogeno, PPT = pi-pi T-shaped, PC = cation pi, PA = pi alquino		

Tabla 2. Interacciones de derivados **16**, **17**, **18** y levofloxacina con la enzima Topoisomerasa IV *Kliepsiella pneumoniae*: (PDB:5EIX).

Enzima Topoisomerasa IV *Kliepsiella pneumoniae* (PDB:5EIX)		
Compuesto	**ΔG (kcal/mol)**	**Interacción**
LFX	-9.9	APH-RG;THR, PPT-HIS;TYR, H-GLN
16	-10.2	APH-ARG, H-PRO, PPT-TYR, PC-LYS
17	-10.3	APH-ARG, PPT-TYR, DPH-DG;DT, H-PRO
18	-9.8	APH-ILE;ARG, DPH-DG;DT, H-DT;PRO, PA-PRO
APH = aceptor de puente de hidrógeno, DPH = donador de puente de hidrógeno, H = halogeno, PPT = pi-pi T-shaped, PC = cation pi, PA = pi alquino		

Los derivados quinolínicos fusionados a benzimidazol **16** y **17**, presentaron una mayor interacción con las proteínas del sitio activo de la topoisomerasa IIa 4FM9 que el control moxifloxacina (Fig. 1**(C)**), por tanto, mejores valores de ΔG (-10.2, -9.6 y -9.1 kcal/mol, respetivamente). Así mismo, el sustituyente unido al anillo del imidazol promueve una mejor interacción con el sitio activo de la enzima (Fig. 1**(D)**), el cual se ve reflejado con la Topoisomerasa IV 5EIX, incrementando los valores de interacción de -9.9 kcal/mol de la LFX a -10.2 y -10.3 kcal/mol para los compuestos **16** y **17**, respectivamente.

CONCLUSIÓN

El compuesto fluoroquinolona-benzimidazol resulta ser una buena alternativa ya que la modificación en sus sustituyentes aquí propuestas, ayudan a incrementar la actividad antimicrobiana y con posible actividad antitumoral, generando respuestas bioactivas con mayor eficiencia. El derivado quinolínico **17** es el mejor candidato para la inhibición de la enzima Topoisomerasa IV de *Klepsiellla pneumonae* (5EIX) de -10.3 kcal/mol, en comparación con la levofloxacina (-9.9 kcal/mol), actuando como buen agente antimicrobiano; por otro lado, el compuesto **16** mostró la mejor interacción con la Topoisomerasa IIa de *Homo sapiens* con GOL (4FM9), en comparación con la morfloxacina, obteniendo valores de -10.2 y -9.1 kcal/mol, respectivamente; indicando ser un potencial agente anticancerígeno. Sin embargo, es necesario la evaluación *in vitro* de estos compuestos para corroborar la actividad, el cual se encuentra en proceso.

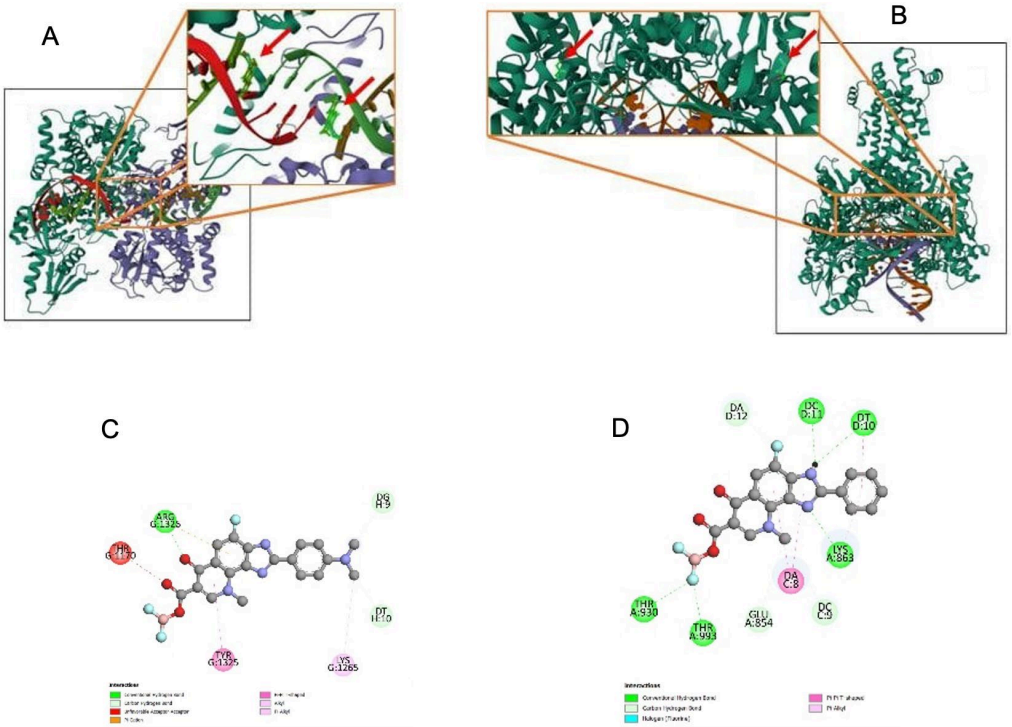


Fig. 1(A). Sitio de acción de LFX con la Topoisomerasa IV de *Klepsiellla pneumonae* (5EIX). **(B)** Sitio de acción de GOL con la Topoisomerasa IIa de *Homo sapiens* (4FM9). **(C)** Calculos Docking del derivado **17** con 5EIX. **D.** Calculos Docking dol derivado **16** con 4FM9.

BIBLIOGRAFÍA

1. Leyva, S. y Leyva, E. (2008). Fluoroquinolonas. Mecanismos de acción y resistencia, estructura, síntesis y reacciones fisicoquímicas importantes para propiedades medicinales. *Bollletin de la Sociedad Química de México*, 2(1), 1-13. https://bsqm.org.mx/pdf-boletines/V2/N1/1.%20SocorroLeyva%5B1%5DREV.pdf.
2. Narasimhan, B., Sharma, D. y Kumar, P. (2012). Benzimidazol: A Medicinally Important Heterocyclic Moiety. *Medicinal Chemistry Research*, 21(3), 269-283. https://doi.org/10.1007/s00044-010-9533-9.
3. Pallo-Zimmerman, L.M., Byron, J.K. y Graves, T.K. (2010). Fluoroquinolones: then and now. *Compendium: Continuing Education for Veterinarians, CE*. 32(7): E1-9. PMID: 20957609.
4. Tejada-Rodríguez, C.J. (2021). Síntesis y evaluacion doking de complejos 1-(etil/metil)-6-fluoroquinolona-boro con modificaciones en C-7 y/o C8. [Tesis de maestría en Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí]. https://repositorioinstitucional.uaslp.mx/xmlui/handle/i/7432.

CISQM-QTYC-CP01

Análisis teórico de la estructura electrónica de azidas aromáticas

Charcas Lara Luis Abraham, Vega Rodríguez Saraí*, Rodríguez Gutiérrez Irving Rubén
Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Manuel Nava #6
San Luis Potosí, S.L.P.
A313796@alumnos.uaslp.mx; sarai.vega@uaslp.mx

RESUMEN

Las azidas aromáticas son precursores de una gran cantidad de moléculas diferentes que se utilizan en la vida cotidiana, como los 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos, compuestos de uso emergente cuya principal propiedad y uso se debe a su actividad biológica como tratamiento anticancerígeno, antioxidante, antimicrobiano, entre otras. La síntesis de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos se lleva a cabo entre un alquino terminal y una azida mediante una reacción de química clic, se ha observado de forma experimental y por revisiones bibliográficas que los rendimientos de síntesis de los triazoles varían en función de las diferencias estructurales de las azidas utilizadas. En el presente trabajo se analiza la reactividad de las azidas aromáticas con diferentes sustituyentes para evaluar los efectos de estos sobre la estructura electrónica, mediante el descriptor dual de Fukui, calculado al nivel de teoría B3LYP/6-311G(d, p) empleando el programa de química computacional Gaussian09. Los resultados muestran que la presencia de grupos nitro disminuye la densidad electrónica del grupo azida, lo que indica, que es posible que se dificulte la cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen catalizada por Cu (I), factor que repercute en los bajos rendimientos de síntesis del triazoles, en contraste con grupos electroatractores que muestran rendimientos de regulares a buenos.

EXTENSO

Las azidas son compuestos constituidos por tres átomos de nitrógeno enlazados de manera lineal, debido a una elevada reactividad existen riesgos en su manejo ya que son explosivas; sin embargo, esto sólo se presenta en estructuras alifáticas, ya que al formar parte de un anillo aromático se evita este inconveniente. Las azidas orgánicas se emplean como precursores de una amplia variedad de moléculas: aminas mediante la reducción con fosfina en la reacción de Staudinger, iminas a partir de la reacción con compuestos carbonílicos, nitrenos como resultado de degradaciones térmicas y triazoles (Bozorov, 2019; Nayl, 2022), estos últimos compuestos han adquirido gran importancia por su amplia versatilidad en actividad biológica ya que actúan como anticancerígenos, antioxidantes, antimicrobianos (Bozorov, 2019), por mencionar algunas y cuya síntesis involucra la cicloadicion 1,3-dipolar de Huisgen (Huisgen, 1963).

El uso del modelado molecular como sistemas predictivos se reconoce en 2013 con el premio Nobel de Química entregado a Martin Karplu, Michael Levitt y Arie Warshel por el desarrollo de modelos multiescala de sistemas químicos complejos, la aplicación de estos programas permite establecer si una reacción va a ocurrir, que supone un ahorro de tiempo e insumos en el desarrollo experimental (Sanchez, 2016).

El descriptor dual de Fukui proporciona información sobre los sitios reactivos en una molécula, cuáles son los átomos que concentran la densidad electrónica y que pueden realizar un ataque nucleofílico; de la misma forma en la que indica cuáles son los átomos más electrofílicos, la ventaja es la precisión y la capacidad de describir el carácter nucleofílico o electrofílico de los átomos en una molécula sin la ambigüedad resultante de las funciones de Fukui (Martinez-Araya, 2014).

En este trabajo se evaluó la reactividad de las siguientes azidas aromáticas (ver Fig. 1), mediante el cálculo del descriptor dual de Fukui.

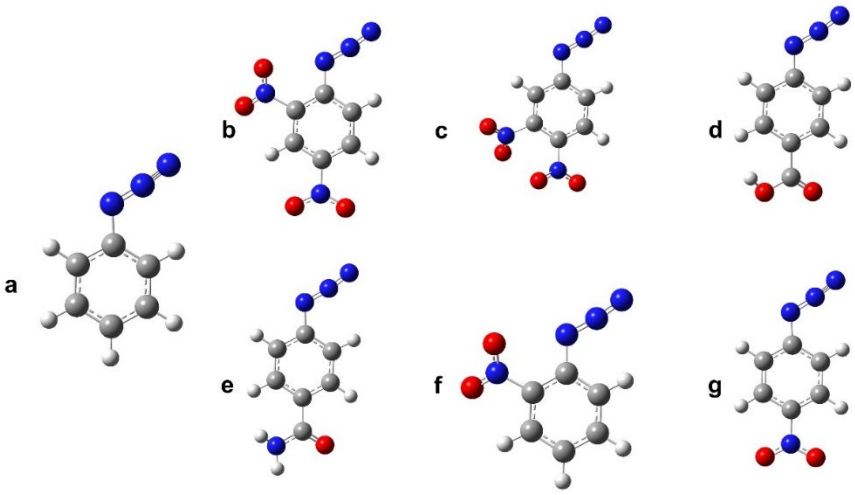


Fig. 1. Moléculas optimizadas al nivel de teoría B3LYP/6-311G(d, p). a. fenilazida. b. 2,4-dinitrofenilazida. c. 3,4-dinitrofenilazida. d. Ácido-4-azido-benzoico. e. 4-azido-benzamida. f. o-nitrofenilazida. g. p-nitrofenilazida.

METODOLOGÍA

1. Se dibujaron las estructuras a analizar con el visualizador GaussView5.0.
2. Se realizaron cálculos de optimización y frecuencias de vibración al nivel de teoría B3LYP/6-311G(d, p).
3. A partir de las estructuras optimizadas, se calculó la energía de las especies catiónica, aniónica y neutra de cada molécula, al mismo nivel de teoría.
4. Se generó el archivo .cub de cada especie.
5. A continuación, a través de la ecuación del descriptor dual de Fukui (ecuación 1),

$$\boldsymbol{f^{(2)}(r) \approx f^{+}(r) - f^{-}(r) = \rho_{N+1}(r) - 2\rho_{N}(r) + \rho_{N-1}} \quad (1)$$

Donde:

$\boldsymbol{f^{(2)}(r)}$ es el descriptor dual de Fukui, $\boldsymbol{f^{+}(r)}$ es la función de Fukui nucleofílica, $\boldsymbol{f^{-}(r)}$ es la función de Fukui electrofílica, $\boldsymbol{\rho_{N+1}(r)}$ es la densidad electrónica de la molecula en estado aniónico, $\boldsymbol{\rho_{N}(r)}$ es la densidad electrónica de la molecula en estado neutro y $\boldsymbol{\rho_{N-1}}$ es la densidad electrónica de la molecula en estado catiónico.

Se realizan las operaciones con las densidades electrónicas aniónica y catiónica contenidas en los cubos generados, cuya diferencia y resultado total, simultáneamente indica los átomos viables para realizar un ataque nucleofílico, o las zonas que funcionan como centros de ataques electrofílicos. (2-4).

$$\boldsymbol{C_A - C_N = C_{AN}} \quad (2)$$

$$\boldsymbol{C_{AN} - C_N = C_{A2N}} \quad (3)$$

$$\boldsymbol{C_{A2N} + C_C = C_R} \quad (4)$$

Donde:

$\boldsymbol{C_A}$ es el cubo de la estructura aniónica, $\boldsymbol{C_N}$ es el cubo de la estructura neutra, $\boldsymbol{C_C}$ es el cubo de la estructura catiónica y $\boldsymbol{C_R}$ es el cubo de la estructura que integra el descriptor dual de Fukui.

6. Para finalizar, se visualiza el cubo resultante.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En una escala donde los mapas presentados contienen zonas moradas y azules (Ver Fig. 2), se establece que las regiones moradas corresponden a zonas nucleofílicas con un exceso de densidad electrónica, por el contrario, el área que ocupan los lóbulos azules son zonas o elementos con deficiencia de la misma. Se observa que el nitrógeno terminal del grupo azida de la fenilazida sin sustituyentes (a) presenta un carácter nucleofílico, mismo que disminuye considerablemente con los grupos nitro (b, c, f, g) donde la densidad electrónica se concentra en los átomos de oxígeno. Los

grupos amida (e) y ácido carboxílico (d) también disminuyen la densidad electrónica del grupo azida, pero en menor medida que los grupos nitro.

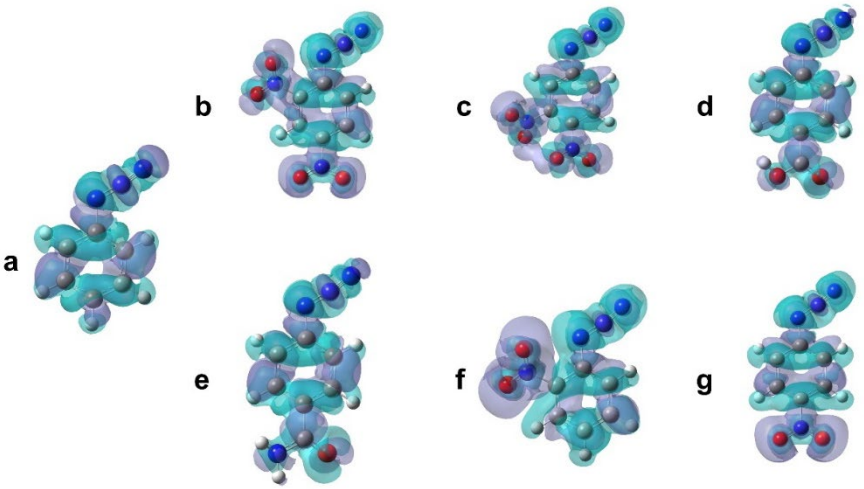


Fig. 2. Descriptor dual de Fukui calculado.

CONCLUSIONES

Los mapas calculados podrían indicar qué tan favorable es llevar a cabo la síntesis de triazoles dependiendo de la densidad electrónica en las azidas empleadas. Un factor importante es la consideración de los sustituyentes, donde los grupos nitro afectan directamente al nitrógeno terminal de la azida disminuyendo densidad electrónica, lo que dificultaría la reacción con el alquino terminal. Caso contrario al uso de grupos amida y ácido carboxílico donde se mantiene cierta densidad electrónica en dicho átomo de nitrógeno, que indicaría la viabilidad de la síntesis de triazoles. Esto explica y complementa los resultados experimentales del rendimiento de triazoles obtenidos en el grupo de investigación, donde los grupos nitro en posición *orto* a la azida generan bajos rendimiento, los grupos nitro en posición *para* presentan rendimientos regulares, y los triazoles con grupos amida y ácido carboxílico se han sintetizado con rendimientos de regulares a buenos.

REFERENCIAS

1. Bozorov, K., Zhao, J. & Aisa, H. A. (2019). 1,2,3-Triazole-containing hybrids as leads in medicinal chemistry: A recent overview. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 27(16), 3511-3531. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.07.005.
2. Huisgen, R. (1963). 1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 2(10), 565-598. https://doi.org/10.1002/anie.196305651
3. Martinez-Araya, J. (2014). Why is the dual descriptor a more accurate local reactivity descriptor than Fukui functions? *J Math Chem,* 53(2), 451-465. https://doi.org/10.1007/s10910-014-0437-7.
4. Nayl, A. A., Aly, A. A., Arafa, W. A. A., Ahmed, I. M., Abd-Elhamid, A. I., El-Fakharany, E. M., Abdelgawad, M. A., Tawfeek, H. N., & Bräse, S. (2022). Azides in the Synthesis of Various Heterocycles. *Molecules*, 27(12), 3716. https://doi.org/10.3390/molecules27123716.
5. Sanchez, J.M. (2016). Molecular modeling methodologies in the design, synthesis and rational explanation of results. *An. R. Acad. Farm., 82(2): 168-174,*
6. Smith, P. A. S. & Brown, B. B. (1951). The Reaction of Aryl Azides with Hydrogen Halides. *Journal of the American Chemical Society*, 73(6), 2438-2441. https://doi.org/10.1021/ja01150a009.
7. Soundararajan, N., Liu, S. H., Soundararajan, S. & Platz, M. S. (1993). Synthesis and binding of new polyfluorinated aryl azides to α-chymotrypsin. New reagents for photoaffinity labeling. *Bioconjugate Chemistry*, 4(4), 256-261. https://doi.org/10.1021/bc00022a002.

CISQM-QTYC-CP03

Efecto de la temperatura en la tensión interfacial de sistemas parcialmente miscibles utilizando Dinámica de Partículas Disipativas (DPD)

Jesús Alonso Cruz Valdez[1,*], Juan de Dios Hernández Velázquez[2], José Gabriel Gómez Avilés[3], Rosalba Patiño Herrera[4], Elías Pérez[5]

[1]Centro de Investigación y Estudios de Posgrado (CIEP), Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Av. Dr. Manuel Nava #6 – Zona Universitaria, San Luis Potosí, S.L.P., 78210, México.

[2]Posgrado en Ingeniería Química, División de Ingeniería Química y Bioquímica, Tecnológico de Estudios Superiores de Ecatepec/Tecnológico Nacional de México, Ecatepec de Morelos, Estado de México, 55210, México.

[3]Facultad de Ciencias Físico-Matemáticas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Mich. México.

[4]Departamento de Ingeniería Química, Instituto Tecnológico de Celaya/Tecnológico Nacional de México, Antonio García Cubas Pte. #600 esq. Av. Tecnológico, Celaya, Guanajuato., 38010, México.

[5]Instituto de Física, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Álvaro Obregón #64, San Luis Potosí, S.L.P., 78000, México.

[*] jesusalonsocruzvaldez@gmail.com

RESUMEN

La tensión interfacial (IFT) entre solventes orgánicos polares (etilenglicol, formamida, glicerol y sulfolano) e hidrocarburos no polares (benceno, hexano y ciclohexano) a diferentes temperaturas desde 298.15 a 338.15 K fue calculada a escalas mesoscópicas, utilizando la técnica de simulación llamada Dinámica de Partículas Disipativas (DPD). El efecto de la temperatura externa fue introducido en la estimación de los parámetros de interacción DPD, a_{ij}, los cuales están directamente relacionados con los parámetros de solubilidad de Flory-Huggins, χ_{ij}. Las tensiones interfaciales obtenidas en este trabajo fueron comparadas con diferentes simulaciones numéricas, correlaciones matemáticas y metodologías experimentales; encontrando un excelente ajuste. El estudio del efecto de la temperatura en la tensión interfacial de sistemas parcialmente miscibles (solvente orgánico polar-hidrocarburo no polar) es importante en el desarrollo y aplicación de procesos de destilación extractiva en la purificación de hidrocarburos.

INTRODUCCIÓN

Cuando dos líquidos inmiscibles o parcialmente miscibles se mezclan en un sistema, existe una fuerza atractiva entre las moléculas de la interface, conocida como tensión interfacial, γ. En la interface líquido-líquido interactúan fuerzas fundamentales como Van der Waals, electrostáticas y puentes de hidrogeno; debido a esto, resulta complicada la estimación de la tensión interfacial utilizando metodologías experimentales. La tensión interfacial (IFT) es una propiedad termodinámica importante en los procesos de extracción y recuperación de hidrocarburos; determinando la hidrodinámica y morfología de sistemas multifásicos (Alasiri, 2017). Cómo la temperatura varía dentro de una columna de recuperación, y a lo largo de todo un proceso de extracción; estudiar el efecto de la temperatura en la tensión interfacial de sistemas parcialmente miscibles, resulta adecuado en el diseño de procesos de extracción (Mayoral, 2014). En los últimos años se han desarrollado técnicas de grano grueso, sirviendo como enlace entre las escalas atomísticas y macroscópicas. Los modelos de grano grueso tienden a reducir los grados de libertad en comparación con simulaciones de Dinámica Molecular (DM), permitiendo un decrecimiento en los tiempos de computo (Groot, 2001). La Dinámica de Partículas Disipativas (DPD) es una técnica de simulación de grano grueso que alcanza escalas de longitud y tiempo mesoscópicas, teniendo cómo principales características; la agrupación de un conjunto de átomos o partículas en una partícula DPD, la facultad de elegir los parámetros de interacción entre partículas de diferente tipo, así como el uso de parámetros de solubilidad de los componentes líquidos (Groot, 2001). Algunos grupos de

investigación han utilizado la DPD en la estimación de tensiones interfaciales de sistemas inmiscibles o parcialmente miscibles (Mayoral, 2014; Goel, 2014; Alasiri, 2017). Un sistema es parcialmente miscible, cuando un líquido polar se mezcla con otro líquido no polar, y estos forman dos fases líquidas; donde cada fase contiene alguna fracción de cada componente (Logan, 1998).

MATERIALES Y MÉTODOS

La estructura básica de una simulación DPD consiste en resolver la Segunda Ley de Newton del movimiento, utilizando pasos de tiempos finitos para obtener las posiciones y velocidades de las partículas a partir de la fuerza total, $d\vec{r}_i/dt = \vec{v}_i$ and $m_i\, d\vec{v}_i/dt = \vec{f}_i$. Donde, $\vec{r}_i$ y $\vec{v}_i$ son los vectores de posiciones y velocidades de la i-ra partícula, y $\vec{f}_i$ es la fuerza total ejercida en la i-ra partícula DPD con masa $m_i = 1$. La fuerza total, $\vec{f}_i$, es expresada en la Ec. (1); donde, $\vec{F}_{ij}^{C}$, $\vec{F}_{ij}^{D}$ y $\vec{F}_{ij}^{R}$ son las fuerzas conservativas, disipativas y aleatorias, respectivamente; las cuales actúan entre la i-ra y j-ra partículas DPD.

$$\vec{f}_i = \sum_{j \neq i} \left(\vec{F}_{ij}^{C} + \vec{F}_{ij}^{D} + \vec{F}_{ij}^{R}\right) \tag{1}$$

La fuerza conservativa, $\vec{F}_{ij}^{C} = a_{ij}\omega^{C}(r_{ij})\hat{r}_{ij}$, es una fuerza de corto alcance; donde, a_{ij}, es un parámetro de fuerza repulsiva, el cual representa la fuerza de interacción entre la i-ra y j-ra especie de partículas DPD del sistema. En la fuerza disipativa, $\vec{F}_{ij}^{D} = -\theta\omega^{D}(r_{ij})(\vec{v}_{ij}\cdot\hat{r}_{ij})\hat{r}_{ij}$, θ es el coeficiente de disipación y $\vec{v}_{ij}$ es el vector de velocidad relativa de las partículas i y j. Por otro lado, en la fuerza aleatoria, $\vec{F}_{ij}^{R} = \sigma\omega^{R}(r_{ij})\phi_{ij}\Delta t^{-(1/2)}\hat{r}_{ij}$, σ controla la fuerza de amplitud aleatoria, ϕ es un número que fluctúa aleatoriamente con propiedades Gaussianas, y Δt es el paso de tiempo (Groot, 1997). Las funciones $\omega^{C}(r_{ij})$, $\omega^{D}(r_{ij})$ y $\omega^{R}(r_{ij})$ son funciones de peso dependientes de la distancia, las cuales tienden a cero cuando $r_{ij} \geq r_c$; donde, r_c es el rango de interacción o distancia de corte, teniendo un valor de 1 en unidades DPD (Groot, 1997). Para muestrear la distribución del ensamble canónico (NVT); las funciones de peso $\omega^{R}(r_{ij})$ y $\omega^{D}(r_{ij})$, así como el coeficiente de disipación, y la amplitud de la fuerza aleatoria; deben satisfacer el teorema de fluctuación-disipación dado por $k_B T = \sigma^2/2\theta$, el cual funciona como un termostato (Groot, 1997). El procedimiento para determinar el parámetro de interacción entre partículas de diferente tipo, a_{ij}, existiendo un enlace con el parámetro de Flory-Huggins, χ_{ij}, está determinado por $a_{ij} = a_{ii} + 3.27\chi_{ij}$ (Groot, 1997). En este caso, el parámetro de la fuerza conservativa entre partículas del mismo tipo tiene un valor de $a_{ii} = 78.3$; el cual se obtiene al ocupar un grado de refinamiento de tres molecúlas de agua para formar una partícula DPD, $N_m = 3$, y utilizar la compresibilidad adimensional inversa del agua, $\kappa^{-1} \approx 16$, a condiciones estandar de presión y temperatura. Para mayor información consultar la literatura mencionada (Groot, 1997). El parámetro χ_{ij} es una propiedad dependiente de la temperatura; así mismo, está asociado con el calor de mezclado de una mezcla líquida binaria, representando las interacciones energéticas entre los vecinos más cercanos (Flory, 1941; Huggins, 1941). El calor de mezclado de un sistema líquido binario puede ser obtenido mediante la Teoría de la Solución Regular (Hildebrand, 1933; Scatchard, 1931); donde, el parámetro χ_{ij} a diferentes temperaturas puede ser calculado utilizando los parámetros de solubilidad de los components puros, δ.

$$\chi_{ij}(T) = \frac{v_{ij}}{RT}\left[\delta_i(T) - \delta_j(T)\right]^2 \;\; ; \;\; \delta_i(T) = \sqrt{\frac{\Delta E_{Coh}}{V_i^0}} = \sqrt{\frac{\Delta H^{Vap} - RT}{V_i^0}} \tag{2}$$

De acuerdo con las Ecs. (2); v_{ij} es el volumen molar parcial, R es la constante universal de los gases, T es la temperatura, ΔH^{Vap} es la entalpía de vaporización y V_i^0 el volumen molar. El parámetro de solubilidad es una propiedad dependiente de la temperatura; y es calculada con la raíz cuadrada de la densidad de energía de cohesion, representando la fuerza de las fuerzas moleculares. Nuestras simulaciones DPD fueron desarrolladas en FORTRAN, utilizando un ensamble NVT. Así mismo, empleamos unidades adimensionales denotadas con asterisco; donde la densidad adimensional del sistema fue obtenida por $\rho^* = \rho r_c^3$, siendo $\rho^* = 3$, y los pasos de tiempo fueron $\Delta t^* = 0.01$. Los coeficientes de disipación y amplitud fueron definidos como $\theta = 4.5$ y $\sigma = 3.0$; respectivamente, con

el objetivo de mantener la temperatura del sistema fija a un valor de $k_BT = 1.0$. El algoritmo de Verlet fue usado para la integración numérica de la ecuación de movimiento. Simulamos 11 sistemas binarios constituidos por solvente orgánico polar-hidrocarburo no polar con una relación 50:50, y 6000 partículas DPD. En cada simulación se utilizaron 25 bloques de 10,000 pasos de tiempo; promediando los últimos 10 bloques para obtener las propiedades de interés. Se utilizó una caja de simulación rectangular con dimensiones $Lx^* = Ly^* = 10.0$ y $Lz^* = 20$. Se consideró que los parámetros de interacción de las partículas del mismo tipo son iguales, $a_{ii}(T) = a_{jj}(T)$, y manteniéndose fijo $a_{ii}(T) = 78.3$. La nomenclatura utilizada en este trabajo es la siguiente: hexano (HX), ciclohexano (CHX), benceno (BZ), etilenglicol (EG), sulfolano (SF), formamida (FM) y glicerol (GL).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la Fig. 1 se muestran los resultados de las tensiones interfaciales de nuestros 11 sistemas binarios estudiados desde 298.15 a 338.15 K. En todos los casos podemos observar que la IFT decrece al incrementar la temperatura; esto se debe a que la solubilidad de los sistemas aumenta, haciendo que la miscibilidad sea mayor. Por otra parte, la alta solubilidad del benceno en los solventes orgánicos es relacionada por su alta polaridad; y la baja solubilidad del ciclohexano y el hexano en los solventes orgánicos es relacionada con su baja polaridad. Esto nos indica que el etilenglicol y el sulfolano son solventes potenciales para la destilación extractiva de sistemas aromáticos-alcanos y aromáticos-cicloalcanos.

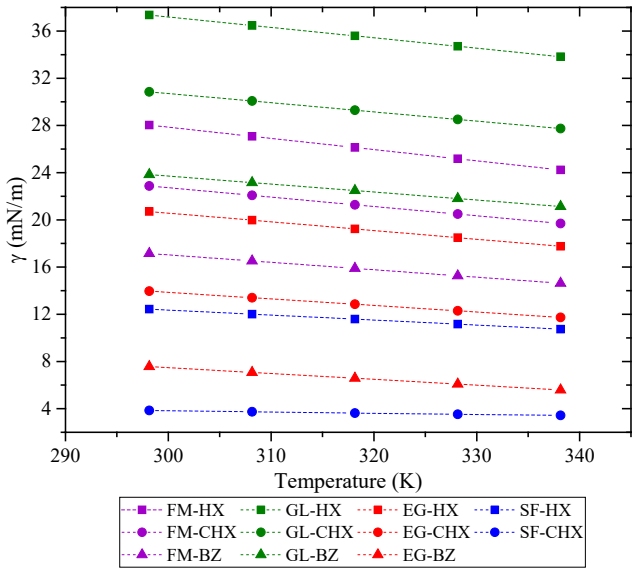


Fig. 1. Efecto de la temperatura en la IFT de sistemas parcialmente miscibles.

Para comprobar la dependencia lineal de la IFT respecto de la temperatura de nuestros resultados generados por DPD, utilizamos la ecuación $\gamma(T) = \gamma_0(1 - T/T_C)^{\mu}$; donde, γ_0 es una constante dependiente del sistema, T es la temperatura, T_C es la temperatura critica a la cual el sistema se convierte inestable, y μ es un exponente critico (Guggenheim, 1945). En la Fig. 2 se muestra un ajuste de las tensiones interfaciales de los sistemas etilenglicol-hexano y sulfolano-hexano, usando la ecuación propuesta por Guggenheim, (1945); recientemente, se ha aceptado para varios calculos un valor de $\mu = 1.26$ (Le Guillou, 1980). Utilizando los valores de nuestras tensiones interfaciales reportadas en la Fig. 1, extrapolamos dichos valores a $T = 0$ K; siendo γ_0. El valor de μ obtenido de ajustar los valores de nuestros dos sistemas binarios seleccionados fue $\mu = 1.15 \pm 0.041$, representado por la línea punteada; el cual está dentro del error estadístico (Le Guillou, 1980). Para los sistemas sulfolano-hexano y etilenglicol-hexano, los valores obtenidos fueron $\mu = 1.22 \pm 0.074$ y $\mu = 1.13 \pm 0.0504$, respectivamente. Cuando existe un decrecimiento abrupto en la tensión

interfacial, el exponente μ presenta valores superiores a 1.26; tal y como ocurre para el sistema dodecanol-agua (Mayoral, 2014).

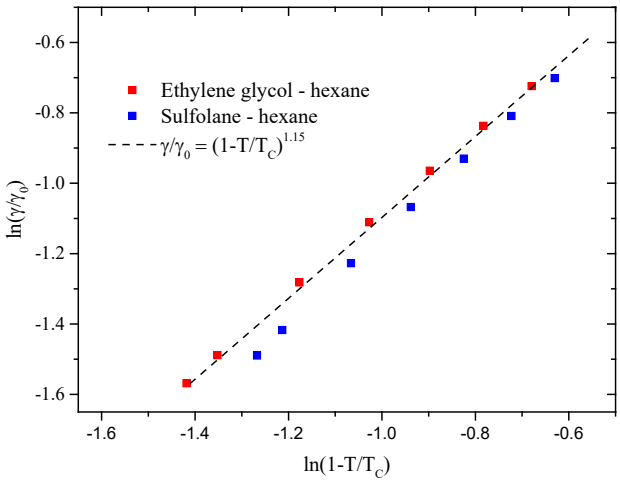


Fig. 2. IFT normalizada como función de la temperatura reducida para los sistemas SF-HX y EG-HX.

Como se ha mencionado, a mayores temperaturas la tensión interfacial decrece. Esto indica que la miscibilidad del sistema incrementa; por lo tanto, la interface se vuelve inestable. Debido a esto, se ha expresado a la longitud de correlación de fases, ζ, como una función de la temperatura, siendo definida por $\zeta(T) = \zeta_0(1 - T/T_C)^{-\nu}$; donde, ζ_0 es una constante dependiente del sistema, y ν es el exponente critico de la longitud de correlación (Mayoral, 2014). La longitud de correlación de fases, ζ, es definida como la anchura de la region interfacial entre dos fluidos inmiscibles o parcialmente miscibles, la cual se vuelve inestable cuando se acerca a la temperatura critica del sistema. Una de forma de obtener el exponente critico de correlación de fases, ν, es relacionando el exponente μ, y la dimensionalidad del sistema, d; utilizando la siguiente relación $\mu = (d-1)\nu$ (Widom, 1972). Para el caso de los sistemas sulfolano-hexano y etilenglicol-hexano obtenemos valores de $\nu = 0.612 \pm 0.01$ y $\nu = 0.567 \pm 0.04$, respectivamente. Para esto, se toman como base los exponentes criticos μ representados en la Fig. 2, y una dimensionalidad de $d = 3$.

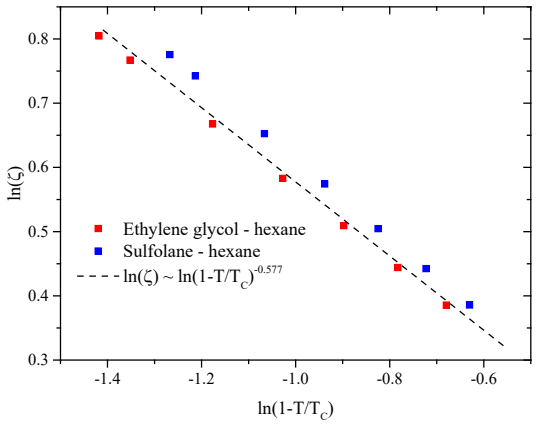


Fig. 3. Longitud de correlación (ζ) como función de la temperatura reducida para los sistemas SF-HX y EG-HX.

CONCLUSIONES

En este trabajo, podemos concluir que al asumir un grado de refinamiento de $N_m = 3$, y considerando que los parámetros de interacción de las partículas del mismo tipo son iguales, obtenemos un excelente ajuste de nuestros resultados de las tensiones interfaciales a diferentes temperaturas. Por otro lado, la alta solubilidad del benceno y la baja solubilidad del hexano y ciclohexano en los solventes orgánicos polares; propicia a la formación de los mejores sistemas parcialmente miscibles; siendo estos los sistemas que generan menores tensiones interfaciales. Por lo tanto, el etilenglicol y el sulfolano son solventes orgánicos potenciales en la aplicación de procesos de destilación extractiva constituidos por benceno-hexano y benceno-ciclohexano.

REFERENCIAS

1. Alasiri, H., y Chapman, W. G. (2017). Dissipative particle dynamics (DPD) study of the interfacial tension for alkane/water systems by using COSMO-RS to calculate interaction parameters. *Journal of Molecular Liquids*, *246*, 131-139. https://doi.org/10.1016/j.molliq.2017.09.056.
2. Mayoral, E., y Goicochea, A. G. (2014). Hyperscaling relationship between the interfacial tension of liquids and their correlation length near the critical point. *Soft Matter, 10*(45), 9054-9058. https://doi.org/10.1039/C4SM01981D.
3. Groot, R. D., y Rabone, K. L. (2001). Mesoscopic simulation of cell membrane damage, morphology change and rupture by nonionic surfactants. *Biophysical Journal, 81*(2), 725-736. https://doi.org/10.1016/S0006-3495(01)75737-2.
4. Goel, H., Chandran, P. R., Mitra, K., Majundar, S., y Ray, P. (2014). Estimation of interfacial tension for immiscible and partially miscible liquid systems by dissipative particle dynamics. *Chemical Physics Letters, 600*, 62-67. https://doi.org/10.1021/je800091s.
5. Logan, S. R. (1998). The behavior of a pair of partially miscible liquids. *Journal of Chemical Education, 75*(3), 339-342. https://doi.org/10.1021/ed075p339.
6. Groot, R. D., y Warren, P. B. (1997). Dissipative particle dynamics: bridging the gap between atomistic and mesoscopic simulation. *The Journal of Chemical Physics, 107*(11), 4423-4435. https://doi.org/10.1063/1.474784.
7. Flory, P. J. (1941). Thermodynamics of high polymer solutions. *The Journal of Chemical Physics, 10*(1), 51-61. https://doi.org/10.1063/1.1723621.
8. Huggins, M. L. (1941). Solutions of long chain compounds. *The Journal of Chemical Physics, 9*(5), Article 440. https://doi.org/10.1063/1.1750930.
9. Hildebrand, J. H., y Wood, S. E. (1933). The derivation of equations for regular solutions. *The Journal of Chemical Physics, 1*(2), 817-822. https://doi.org/10.1063/1.1749250.
10. Scatchard, G. (1931). Equilibria in non-electrolyte solutions in relation to the vapor pressures and densities of the components. *Chemical Reviews, 8*(2), 321-333. https://doi.org/10.1021/cr60030a010.
11. Guggenheim, E. A. (1944). Statistical thermodynamics of mixtures with non-zero energies of mixing. *Proceedings of the Royal Society of London, Series A, 183*(993), 213-227. https://doi.org/10.1098/rspa.1944.0033.
12. Le Guillou, J. C., y Zinn-Justin, J. (1980). Critical exponents from field theory. *Physical Review B, 21*(9), Article 3976. https://doi.org/10.1103/PhysRevB.21.3976.
13. Widom, B. J. (1972). Phase transitions and critical phenomena. En Domb, C., Green, M. S. (Eds.), *Academic.*

CISQM-QTYC-CP04

Comparación de tres posibles rutas de oxidación del sulfametoxazol mediante la Teoría de Funcionales de la Densidad

Gabriela Selene García Mendoza, Víctor Daniel Domínguez Soria, Isaías Hernández Pérez, Raúl García Cruz, Julio González Torres*
Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Azcapotzalco. Av. San Pablo Xalapa, No. 180, Col. Reynosa Tamaulipas, Azcapotzalco, C.P. 02200, Azcapotzalco, Ciudad de México, México.
gsgm@azc.uam.mx; jcgt@azc.uam.mx

RESUMEN

En este trabajo se estudian —utilizando la Teoría de Funcionales de la Densidad— tres posibles rutas de degradación del sulfametoxazol a través radicales hidroxilo •OH, para determinar la ruta más probable y los posibles subproductos tóxicos que pudieran derivar de ellas. Los resultados revelaron una fuerte tendencia a la desprotonación del nitrógeno unido al azufre, la cual, puede propiciarse bajo condiciones de pH básico. Todas las reacciones aquí presentadas son termodinámicamente probables. Se confirmó la presencia de tres compuestos que habían sido previamente especulados y se identificó dióxido de azufre como posible subproducto en una de las rutas. El modelo fue validado al comparar los resultados obtenidos teóricamente con datos experimentales.

INTRODUCCIÓN

El sulfametoxazol es una sulfonamida comúnmente utilizada tanto en medicina humana como en veterinaria para el tratamiento de enfermedades infecciosas y, en ganadería, como promotor del crecimiento (Baran et al., 2011). Debido a su consumo desmedido y a su naturaleza recalcitrante, es considerado como uno de los antibióticos de mayor recurrencia en ecosistemas acuáticos; ocasionando problemas como: resistencia microbiana, mutaciones genéticas, y afecciones al crecimiento de peces y algas (Baran et al., 2011; JIACRA, 2017; Martínez-Alcalá et al., 2020).
Con el fin de reducir al máximo la presencia del sulfametoxazol y de otros fármacos en el ambiente, se ha optado por la aplicación de procesos de oxidación avanzada (POA) en el tratamiento de aguas residuales (Prasannamedha & Kumar, 2020). En estos procesos, los radicales hidroxilo (•OH) libres —que se generan previamente a través de una serie de reacciones—, atacan los fármacos hasta su mineralización, es decir, lo degradan en agua, iones y dióxido de carbono. A pesar de que los POA son ampliamente utilizados para la eliminación de componentes orgánicos en agua, la comprensión de los mecanismos de reacción involucrados constituye un reto debido a las dificultades propias de la implementación para identificar a los intermediarios de la reacción. Es así, como las rutas propuestas han sido en su mayor parte especuladas, basándose en los productos principales de la degradación. Al esclarecerlas, se podrá comprender mejor la degradación del sulfametoxazol y otras sulfonamidas en el ambiente, su cinética, y con esto, proponer posibles estrategias que mejoren la eficacia del proceso de remediación.
En ese sentido, la utilización de la Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT, por sus siglas en inglés) por medio de programas computacionales permite estudiar los mecanismos de reacción con exactitudes similares a la mayoría de las determinaciones empíricas (Tentscher et al., 2019; Wacławek, 2021); a partir del cálculo de la distribución de la densidad electrónica en las moléculas y la solución aproximada de la ecuación de Schrödinger. De esta forma, se puede evaluar la viabilidad termodinámica de los mecanismos propuestos proporcionando un método de discriminación entre las posibles vías de reacción, incluyendo aquellas que involucran compuestos con un tiempo de vida muy corto y que, por lo tanto, son difíciles de observar experimentalmente. En este trabajo, se estudian tres posibles rutas de oxidación del sulfametoxazol mediante radicales •OH.

MATERIALES Y MÉTODOS

Las moléculas fueron construidas y visualizadas con el programa wxMacMolPlt (Bode & Gordon, 1998). Los cálculos se realizaron utilizando la DFT implementada en el código computacional ORCA 5.0.3 (Neese, 2022). Se utilizó la funcional de intercambio-correlación PBE (Perdew et al., 1996) junto con la base def2-TZVP (Weigend & Ahlrichs, 2005). En todos los cálculos se tomó en cuenta el efecto solvente —en este caso, agua— del sistema molecular bajo el modelo C-PCM.
Para modelar el ataque de los radicales hidroxilo, estos se situaron a una distancia inicial de 2.5 Å al átomo más cercano del fármaco, y luego se realizó la optimización de geometría sin restricciones de todo el sistema. Para proponer el sitio del ataque, se tomaron en cuenta las cargas atómicas de Mulliken y las rutas de degradación reportadas en literatura (Feng et al., 2022). Dependiendo del número de radicales en el sistema, se varió la multiplicidad del sistema, para números impares de •OH la multiplicidad del sistema se fijó a doblete y para números pares a singlete.
Se evaluaron las energías totales de cada una de las reacciones y se calcularon las frecuencias de vibración para confirmar que los estados fueran de menor energía y con el fin de identificar posibles estados de transición.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Para determinar los sitios de ataque, se calculó la estructura de mínima energía del sulfametoxazol, ver Fig. 1. y las cargas atómicas de Mulliken, sin ninguna restricción y considerando el efecto del agua en el sistema.

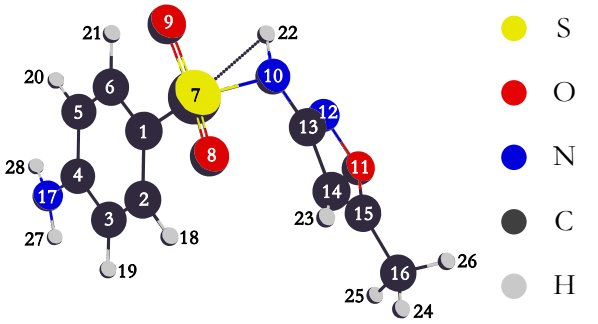


Fig. 1. Estructura molecular del sulfametoxazol. Se indican el tipo y número de átomo para su identificación en el texto.

Las cargas atómicas parciales de Mulliken pueden utilizarse para caracterizar la distribución de carga en una molécula (Marahatta, 2019). Si bien, los valores obtenidos por este método son muy sensibles al tipo de base utilizada, resulta una buena alternativa, en su aspecto cualitativo, al análisis de las poblaciones naturales, más preciso, pero de mayor costo computacional.
En la Tabla 1, se muestran las cargas de Mulliken calculadas. A partir de ellas, y considerando el carácter altamente electrófilo de los radicales •OH, se propusieron los sitios de ataque. En este caso, aunque los átomos C3, C5, O8, O9, N10, C14, C16, y N17 son los más ricos en electrones, el O8 y O9 pueden descartarse debido a la fuerza atribuida a su enlace con el azufre, además de que repelen otros electrones. El C16 no puede considerarse propenso a los ataques del radical, pues es muy estable debido a la saturación de sus enlaces. Así es como las zonas correspondientes a la anilina y al nitrógeno de la sulfonamida pueden suponerse las más susceptibles a interactuar con los radicales.

Tabla 1. Cargas atómicas de Mulliken para los átomos de la molécula Sulfametoxazol.

Átomo	Carga	Átomo	Carga	Átomo	Carga	Átomo	Carga
C1	0.079460	O8	-0.432932	C15	0.173999	H22	0.272780
C2	-0.156047	O9	-0.441896	C16	-0.405161	H23	0.162290
C3	-0.267904	N10	-0.218553	N17	-0.398501	H24	0.161798
C4	0.257322	O11	-0.098125	H18	0.149100	H25	0.154026
C5	-0.260376	N12	-0.170915	H19	0.152527	H26	0.161031
C6	-0.191815	C13	0.047289	H20	0.136613	H27	0.274712
S7	0.661087	C14	-0.236052	H21	0.153858	H28	0.280386

Para la primera ruta, se propone el ataque de un radical •OH al anillo aromático de la anilina, en concordancia con las cargas de Mulliken. Además, considerando que el grupo amino actúa como activador de las posiciones orto, se identificó el primer ataque en torno al carbono C3. La adición del •OH en el anillo aromático produce un compuesto radical. Después, la reacción con otro radical hidroxilo genera la formación de agua a partir de la lisis de un hidrógeno, lo que conlleva una liberación considerable de energía (4.16281 eV), como se observa en el Gráfico 1, describiendo así una sustitución electrofílica aromática para formar el compuesto no radical TP270 que ha sido identificado experimentalmente (Feng et al., 2022). A partir de ello, los ataques fueron propuestos en las cercanías del azufre con el objetivo de lograr la ruptura del enlace S-N, tal y como se tiene reportado en literatura (Feng et al., 2022). Sin embargo, se encontró que es más probable la ruptura del enlace S-C; provocando, de manera simultánea, la ruptura heterolítica del enlace S-N. Así, se obtiene la forma desprotonada del compuesto especulado S99 y dióxido de azufre SO_2 (Feng et al., 2022).

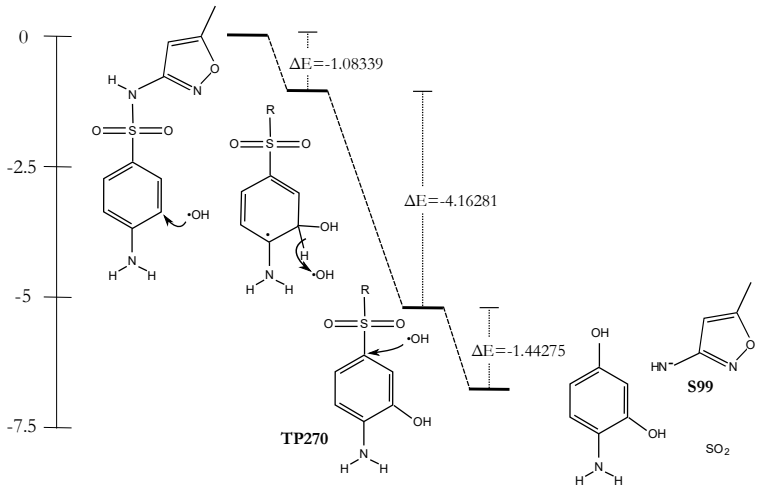


Gráfico 1. Ruta I de la degradación del sulfametoxazol. Energías dadas en electronvolts [eV].

En el caso de la Ruta II, la secuencia se inicia con la adición de un •OH sobre el átomo C14, resultando un radical terciario centrado en el carbono, ver Gráfico 2. Después, mediante adición electrofílica, y con una energía de (-4.00640 eV) ver Fig. 3, se une otro •OH; formando así, el compuesto especulado S288 (Feng et al., 2022). Finalmente, una transferencia de hidrógeno provoca la ruptura del anillo heterocíclico en el enlace O-C, presentando una tendencia a la formación de una oxima. Este resultado coincide con el trabajo realizado por Hu et al., donde se reporta la posibilidad de un rearreglo vía equilibrio hemicetálico (Hu et al., 2007).

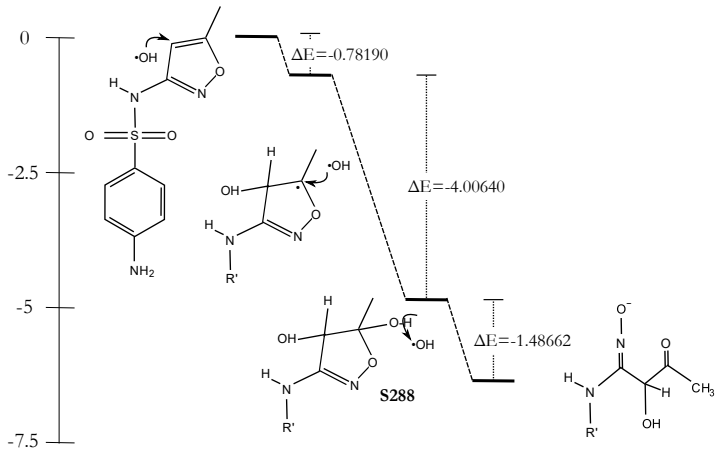


Gráfico 2. Ruta II de la degradación del sulfametoxazol. Energías dadas en electronvolts [eV]

Para la Ruta III, primero ocurre la desprotonación del nitrógeno de la sulfonamida, ver Gráfico 3. Dicha transferencia del hidrógeno es la misma que toma lugar cuando el sulfametoxazol se encuentra bajo pH básico, transformando al nitrógeno en un radical débilmente nucleófilo (Hai et al., 2020). Sobre este último, se une un •OH, devolviéndole su forma no radical a la molécula. Inmediatamente, la adición de un segundo •OH sobre el mismo nitrógeno, provoca la ruptura del enlace S-N. Después de dos transferencias de hidrógeno a los radicales se llega al compuesto especulado S128 (Feng et al., 2022).

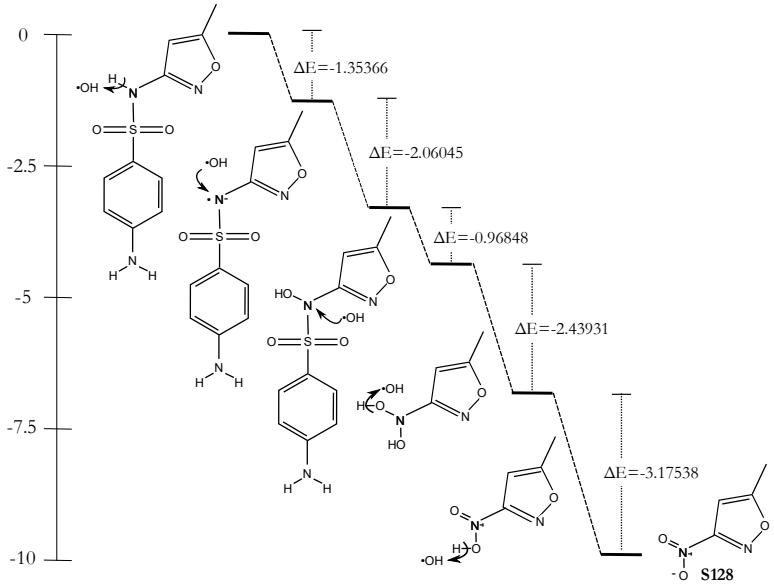


Gráfico 3. Ruta III de la degradación del sulfametoxazol. Energías dadas en electronvolts [eV]

CONCLUSIONES

Se realizó un estudio con DFT de tres rutas propuestas para la degradación del sulfametoxazol vía radicales hidroxilo •OH. Todas las reacciones fueron exotérmicas y no se identificó ningún estado de transición, lo que concuerda con que experimentalmente se puede conseguir la mineralización de los compuestos a condiciones suaves de presión y temperatura.

Se confirmaron tres compuestos especulados (S99, S288 y S128) y se identificó un posible subproducto tóxico (SO_2) en la primera ruta. A partir de la comparación de las energías asociadas a los primeros ataques de cada propuesta, se pudo determinar a la Ruta III como la más viable. Cabe

mencionar que la desprotonación ocurrida en el primer paso de esta última, puede propiciarse bajo condiciones de pH básico.

REFERENCIAS

1. Baran, W., Adamek, E., Ziemiańska, J., & Sobczak, A. (2011). Effects of the presence of sulfonamides in the environment and their influence on human health. Journal of Hazardous Materials, 196, 1–15. https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2011.08.082.
2. Bode, B. M., & Gordon, M. S. (1998). MacMolPlt: A graphical user interface for GAMESS. Journal of Molecular Graphics and Modelling, 16, 133–138. https://doi.org/10.1016/s1093-3263(99)00002-9.
3. Feng, J., Tao, Q., Lan, H., Xia, Y., & Dai, Q. (2022). Electrochemical oxidation of sulfamethoxazole by nitrogen-doped carbon nanosheets composite PbO2 electrode: Kinetics and mechanism. Chemosphere, 286. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.131610
4. Hai, H., Xing, X., Li, S., Xia, S., & Xia, J. (2020). Electrochemical oxidation of sulfamethoxazole in BDD anode system: Degradation kinetics, mechanisms and toxicity evaluation. Science of the Total Environment, 738. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.139909.
5. Hu, L., Flanders, P. M., Miller, P. L., & Strathmann, T. J. (2007). Oxidation of sulfamethoxazole and related antimicrobial agents by TiO2 photocatalysis. Water Research, 41(12), 2612–2626. https://doi.org/10.1016/j.watres.2007.02.026.
6. JIACRA. (2017). ECDC/EFSA/EMA second joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals Report. EFSA Journal, 15(7). https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4872.
7. Marahatta, A. B. (2019). A DFT Analysis for the Electronic Structure, Mulliken Charges Distribution and Frontier Molecular Orbitals of Monolayer Graphene Sheet. International Journal of Progressive Sciences and Technologies (IJPSAT), 16(1), 51–65. http://ijpsat.ijsht-journals.org.
8. Martínez-Alcalá, I., Soto, J., & Lahora, A. (2020). Antibiotics as emerging pollutants. Ecotoxicological risk and control in wastewater and reclaimed water. Ecosistemas, 29(3). https://doi.org/10.7818/ECOS.2070.
9. Neese, F. (2022). Software update: The ORCA program system—Version 5.0. Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science, 12(5). https://doi.org/10.1002/wcms.1606.
10. Perdew, J. P., Burke, K., & Ernzerhof, M. (1996). Generalized Gradient Approximation Made Simple. Physical Review Letters, 77(18), 3865–3868. https://doi.org/https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.77.3865.
11. Prasannamedha, G., & Kumar, P. S. (2020). A review on contamination and removal of sulfamethoxazole from aqueous solution using cleaner techniques: Present and future perspective. Journal of Cleaner Production, 250. https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2019.119553.
12. Tentscher, P. R., Lee, M., & Von Gunten, U. (2019). Micropollutant Oxidation Studied by Quantum Chemical Computations: Methodology and Applications to Thermodynamics, Kinetics, and Reaction Mechanisms. Accounts of Chemical Research, 52(3), 605–614. https://doi.org/10.1021/acs.accounts.8b00610.
13. Wacławek, S. (2021). Do we still need a laboratory to study advanced oxidation processes? A review of the modelling of radical reactions used for water treatment. Ecological Chemistry and Engineering S, 28(1), 11–28. https://doi.org/10.2478/eces-2021-0002.
14. Weigend, F., & Ahlrichs, R. (2005). Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy. Physical Chemistry Chemical Physics, 7(18), 3297–3305. https://doi.org/10.1039/b508541a.

CISQM-QTYC-CP05

Muestreo del espacio conformacional del péptido PP-50 por simulación computacional

Edgar López Pérez[1,*], Gerardo Pérez Hernández[2], Salomón J. Alas Guardado[2]
[1]Posgrado en Ciencias Naturales e Ingeniería, UAM Cuajimalpa, Ciudad de México 05300.
[2]Departamento de Ciencias Naturales e Ingeniería, UAM Cuajimalpa, Ciudad de México 05300.
edgarlopezperez07@gmail.com

RESUMEN

En este trabajo se determina la estructura y los cambios conformacionales del péptido PP-50 mediante simulaciones dinámica molecular pH-constante. A través de estos cálculos se analizan factores estructurales locales, así como las estructuras terciarias de PP-50. Los resultados sustentan que la estructura de PP-50 fluctúa entre dos principales conformaciones, lo cual se relaciona con su capacidad de unir ATP. También se encontró un estado parcialmente desplegado, que está de acuerdo con lo reportado experimentalmente, sin embargo, este proceso es poco favorable.

INTRODUCCIÓN

La ATP sintasa es una enzima multimérica que se encarga de sintetizar adenosín trifosfato (ATP) acoplando un gradiente electroquímico de protones. La ATP sintasa consiste en dos grandes sectores discretos: F_O y F_1. Por una parte, el sector F_O transmembranal se compone de las subunidades a, b, y c. Este sector funciona como un anillo que rota gracias a la energía del gradiente de protones. Por otra parte, el sector F_1, que es la porción catalítica de la ATP sintasa, consiste en $a_3b_3$gde subunidades, las cuales aprovechan la energía rotatoria del sector F_O para llevar a cabo su función. La catálisis de la ATP sintasa se lleva a cabo en las subunidades b, donde se encuentra la mayor parte de los sitios activos. Si bien las subunidades b son las únicas proteínas catalíticas dentro del complejo enzimático, las subunidades a también son capaces de unir nucleótidos trifosfatados, esto es gracias a homología que tienen con otras proteínas capaces de unir nucleótidos en el sitio activo. De hecho, las ATP sintasas pertenecen a la superfamilia de P-loop nucleósido trifosfatasas (NTPasas), las cuales realizan diferentes funciones como: síntesis de proteínas, interacción con ADN/ARN, síntesis de ATP y señalización celular. (Vyas et al., 2022) El nombre de la familia de P-loop NTPasas proviene de un fragmento de su estructura que se ha conservado a través de la evolución debido a su importancia funcional: el P-loop. El P-loop o motivo de Walker A se puede definir en términos de estructura primaria como $GX_4GK(T/S)$ o GX_2GXGK. (Walker et al., 1982) Estructuralmente, el P-loop está rodeado una hebra beta y una a-hélice (b-Ploop-a) (Fig. 1**(a)**) y en conjunto este patrón se repite en las diferentes proteínas de la familia P-loop NTPasas.

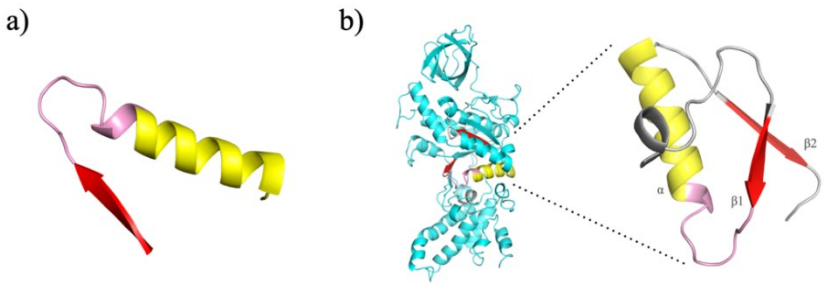


Fig. 1. (a) Estructura b-Ploop-a o motivo de Walker A, común en la familia de proteínas P-loop NPTasas. b. Estructura de la subunidad b de la ATP sintasa de la cual se extrajo el péptido PP-50, que se muestra a la derecha. Se encuentran marcados los elementos de estructura secundaria que componen a PP-50 (a, b1, b2). Se muestran en color rojo, amarillo y rosado las hebras beta, a-hélice y el P-loop, respectivamente.

La estructura b-Ploop-a puede unir nucleótidos gracias a la flexibilidad que le confieren los residuos de glicina en el P-loop y a la interacción de la lisina con los fosfatos, (Allen y Dunaway-Mariano, 2016) mientras que para llevar a cabo la catálisis se necesita la interacción con otros motivos, dependiendo de la función de cada proteína. Este hecho está de acuerdo con el postulado de que las proteínas se originaron por la duplicación o fusión de péptidos semilla que al combinar sus estructuras llegaron a formar maquinarias tan complejas como la ATP sintasa. (Vyas et al., 2022) Entonces, estudiar la funcionalidad e integridad de estructuras ancestrales como la de b-Ploop-a puede ayudar a entender la forma en la que han evolucionado las proteínas modernas. En particular, existen estudios de un péptido conocido como PP-50, el cual se compone de los residuos 141 – 190 de la subunidad b de la ATP sintasa mitocondrial. El péptido PP-50 contiene la estructura b-Ploop-a y es capaz de unir ATP, como se observó en los experimentos de Chuang, (Chuang, 1992) por lo que se considera un buen modelo para estudiar el sitio activo en las proteínas de síntesis de ATP. A pesar de lo anterior, en otros experimentos se mostró que al igual que distintos péptidos en solución, PP-50 no adoptaba un solo plegamiento. De hecho, se encontraron dos principales conformaciones de PP-50 que difieren una de otra en el porcentaje de estructura terciaria, esto es, una de las conformaciones pierde parte de su plegamiento. (Chuang, 1992) Para determinar la estructura del péptido PP-50 en este trabajo se realizan simulaciones computacionales a partir de su estructura cristalizada, aislada de la subunidad b de la ATP sintasa de la bacteria termófila *Bacillus PS3* (Tb) (Fig. 1**(b)**).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizaron simulaciones de dinámica molecular pH constante (MD-CpH). Este tipo de simulaciones son una combinación de dinámica molecular clásica (MD) con simulaciones de Monte Carlo (MD). Por un lado, la MD se basa en la resolución de las ecuaciones clásicas de Newton mediante el uso de una ecuación de energía potencial (campo de fuerza). La MD se puede utilizar para predecir el comportamiento de una proteína respecto al tiempo y así muestrear su espacio conformacional. Por otra parte, el objetivo de usar MC es describir el equilibrio entre los estados protonado y desprotonado de los aminácidos a un pH dado. Como punto de inicio se utilizan las coordenadas estructurales del péptido PP-50, las cuales se obtuvieron de la estructura cristalográfica de Tb (PDB ID:1sky). Las simulaciones se realizaron a pH = 7.0 durante un tiempo total de 1 ms, a una temperatura de 300 K. Se utilizó un solvente de agua explícita TIP3P (Jorgensen et al., 1983) y el campo de fuerza AMBER FF10. (Hornak et al., 2006) Para controlar la temperatura se implementa el termostato de Langenvin (Schneider y Stoll, 1978) y para regular la presión el baróstato de Berendsen. (Berendsen et al., 1984) Por último, las interacciones no enlazantes se abordan con el método de la malla de partículas de Ewald, (Darden et al., 1993) con un radio de corte de 1nm. Para los análisis estructurales (RMSD, radio de giro, mapa de Ramachandran y RMSF) se eliminan los factores de rotación y traslación del péptido PP-50, por lo que solo se toman en cuenta los movimientos internos. En dichos cálculos únicamente se consideran las posiciones de los átomos del esqueleto principal (Ca, C, N, O) de PP-50. Por otra parte, se construye un paisaje de energía libre (FEL) definiendo la probabilidad de encontrar al sistema en un estado particular. Para lograr lo anterior, se consideran las coordenadas estructurales RMSD y Radio de giro (Rg). El FEL se determina mediante la distribución de probabilidad conjunta (P(%RMSD,Rg)) a partir de la ecuación (1):

$$\Delta G(RMSD,Rg)=-k_B T[\ln P(RMSD,Rg)-\ln P_{max}] \quad (1)$$

donde P_{max} es la probabilidad máxima de la distribución P(RMSD,Rg), la cual se resta para asegurar que $\Delta G = 0$, para el mínimo energético más profundo, k_B es la constante de Boltzman y T es la temperatura absoluta de simulación en K.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

A pesar de que el péptido PP-50 tiene capacidad para unir ATP en solución, se ha observado que PP-50 cambia de conformación con facilidad, e incluso partes de su estructura se despliegan. (Chuang, 1992) Esto es de esperarse dado que al estar fuera del contexto de la subunidad b, PP-50 pierde muchas de sus interacciones terciarias que podrían estabilizar su estructura. Al encontrarse

libre para interaccionar con el solvente la estructura de PP-50 debe tener la suficiente flexibilidad para reacomodarse con otra disposición tridimensional. Para explorar la flexibilidad de PP-50 durante las MD se calculó el RMSF como se muestra en la Fig. 2.

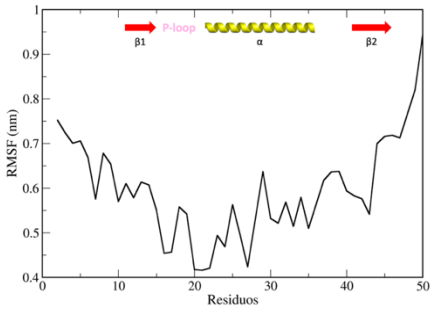


Fig. 2. RMSF del péptido PP-50 respecto a cada residuo de los que está formado. En la parte superior se muestran los elementos de estructura secundaria, con el mismo código de colores de la Fig. 1.

En la Fig. 2 se puede observar el RMSF de PP-50 respecto a los residuos que lo componen. Este parámetro puede brindar una idea de la flexibilidad que tuvo cada zona de PP-50 durante la trayectoria de MD, los valores más grandes de RMSF indican las zonas con mayor flexibilidad. La Fig. 2 ayuda a analizar la estructura de PP-50 de forma local, esto es, aunque se espera que la estructura terciaria exhiba cambios, como se puede observar la magnitud de estos no se refleja de forma uniforme en toda la estructura. Como es de esperarse los valores de RMSF son más grandes en los extremos N y C terminal en comparación con el core del péptido. Sin embargo, dentro de la parte central de PP-50 siguen existiendo diferencias importantes. Se puede ver que las zonas de las hebras beta son más flexibles que la a-hélice y el P-loop. El RMSF de la b1, que comprende de los residuos 11-15, es de ≈ 0.6 nm, mientras que la estructura b2 (residuo 41-46) tiene valores entre 0.6 y 0.71 nm. La a-hélice que cuenta con los residuos 22-36 tiene distintos valores de RMSF, pero prácticamente todos los residuos están por debajo de 0.6 nm. En el caso del P-loop se puede considerar como la estructura menos flexible del péptido PP-50 dado que sus valores de RMSF son menores a 0.56 nm. El hecho de que la estructura b2 exhiba mayor flexibilidad que la b1 se debe probablemente a que se encuentra más alejada del core de PP-50 (ver Fig. 1), por lo que tiene menores interacciones intra-proteína y mayores interacciones con el solvente. Por otra parte, parece contraintuitivo que el P-loop sea la zona menos flexible, siendo que no tiene una estructura secundaria (SS) regular (a-hélice o hoja b) y que además cuenta con cinco residuos de glicina, aminoácido que ante la carencia de carbono b, tiene menos restricciones estéricas. No obstante, esto puede explicar parcialmente la capacidad que tiene PP-50 de unir ATP a pesar de estar separado de la subunidad b. Es decir, controlar la flexibilidad estructural del P-loop debe ser un factor esencial para conservar la habilidad de unir ATP en PP-50 y quizá en otros péptidos de la familia P-loop NTPasas. Con los análisis anteriores se pudo explorar la flexibilidad interna del péptido PP-50 pero el RMSF no brinda información sobre la geometría estructural. Una de las características más importantes en las proteínas son los ángulos diedros phi y psi, los cuales describen las rotaciones en el esqueleto principal. Además, los ángulos phi y psi son importantes para determinar las SS dado que existen valores que favorecen la formación de cada tipo de estas, para muchos grupos de proteínas. Para ahondar más en lo anterior, se realizó la gráfica de los ángulos diedros phi y psi (también conocida como mapa de Ramachandran) que se obtuvieron con las MD de PP-50 (Fig. 3).

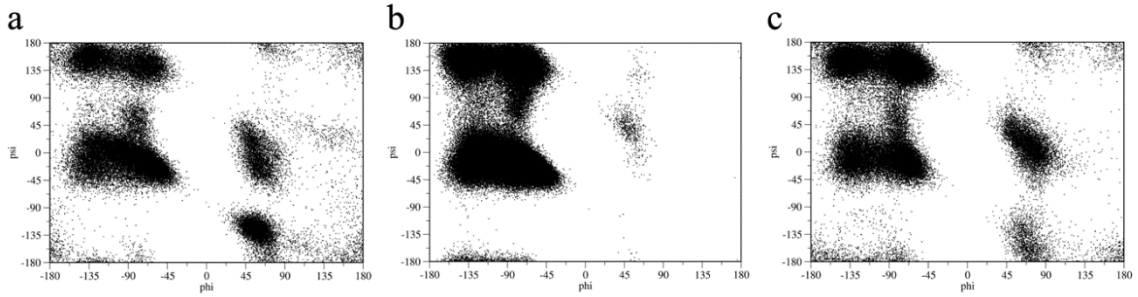


Fig. 3. Mapa de Ramachandran de a. hebra b1, b. a-hélice y c. hebra b2.

En la Fig. 3 se observa el mapa de Ramachandran de la diferentes SS de PP-50 (b1, a y b2) construido con los ángulos phi y psi obtenidos durante la MD. El mapa de la SS b1(Figura 3a) exhibe que hay una agrupación importante en la zona favorable a la SS hoja b (esquina superior izquierda). Sin embargo, también existen cúmulos de puntos en las zonas de a-hélice (parte central a la izquierda), giros (parte central a la derecha) y en zonas desfavorables debido a restricciones estéricas, como por ejemplo la agrupación que se entre 45°-90° y -180°-100° de phi y psi, respectivamente. La SS b2 (Fig. 3**(c)**) tiene un Ramachandran parecido al de la b1 aunque con una dispersión de puntos distinta. Por otro lado, la SS a-hélice (Fig. 3**(b)**) tiene dos cúmulos principales en las zonas de a-hélice y hoja b, además existen pequeños grupos dispersos en otras zonas. Los resultados del Ramachandran para b1 y b2 (Fig. 3**(a)** y 3**(c)**, respectivamente) indican sus geometrías no permanecieron ordenadas en el patrón de hoja b, sino que se pudieron convertir fácilmente a SS a-hélice. Además, las poblaciones en zonas desfavorables y la alta dispersión de sus ángulos diedros sugiere que PP-50 pierde fácilmente, sus SS hoja b que pasan a ser estructura irregular o desordenada. Contrario a esto, los diedros de la a-hélice (Fig. 3**(b)**) tienen menor dispersión en comparación con b1 y b2, indicando que existe mayor estabilidad en la geometría helicoidal para PP-50. Aún así, la a-hélice adopta SS tipo hoja b y por momentos también se desordena. Los hallazgos anteriores se relacionan con el RMSF (Figura 2), dado que las hebras beta son las estructuras que exhiben mayor flexibilidad en PP-50. Una posible explicación es que las SS b provengan de un sitio interno, oculto al solvente en Tb, por lo tanto, es difícil que se mantengan estables al cambiar su ambiente de plegamiento. La exposición al solvente de dichas cadenas puede crear una competencia de los puentes de hidrógeno intraproteína contra los puentes que forma la proteína con el agua. Aun así, toda la SS en general tiene cambios importantes, esto sugiere que la integridad de la SS no tiene un papel tan relevante como la flexibilidad estructural para que PP-50 mantenga unido al ATP. Los dos análisis anteriores (RMSF y Ramachandran) proveen información de la estructura local de PP-50 pero se sabe que PP-50 tiene cambios relevantes en los que su estructura terciaria se ve afectada, (Chuang, 1992) por lo que se esperaría que la conformación de PP-50 difiera de la que se encuentra en el contexto de la subunidad b. Para explorar las conformaciones que PP-50 puede adoptar, se construyó un paisaje de energía libre. Los FEL construidos a partir de coordenadas estructurales han sido eficaces para describir el espacio conformacional de las proteínas (Papaleo et al., 2009) En este caso se realizó en función del RMSD y el radio de giro de PP-50 (ver Materiales y Métodos). En la Fig. 4 se puede observar el espacio conformacional de PP-50 representado con un mapa de contornos coloreado por la energía libre, siendo las conformaciones de menor energía (azul fuerte) las que se estabilizaron de mayor forma durante la MD. Las coordenadas estructurales utilizadas (RMSD y Rg) son adecuadas para describir la estructura terciaria de PP-50, por una parte, el RMSD brinda información qué tanto se parece o difiere una proteína respecto a una referencia, en este caso la estructura cristalizada; mientras que el Rg mide la distribución de la proteína alrededor de su centro de masa, por lo que da una medida del nivel de expansión o compactación de la estructura.

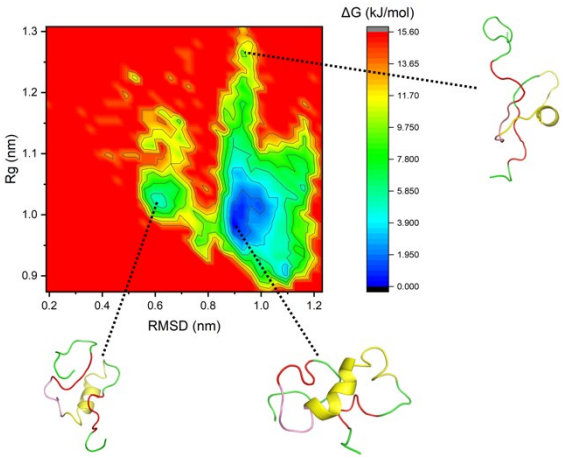


Fig. 4. FEL de PP-50 construido a partir de RMSD y Rg. Estan señaladas las estructuras representativas de algunos mínimos energéticos del paisaje, con el código de colores utilizado en las figuras anteriores.

La conformación de menor energía en PP-50 (Fig. 4) se encuentra alrededor de 0.9 y 0.97 nm de RMSD y Rg, respectivamente (zona color azul fuerte). De acuerdo con esto, se puede comprobar que dicha conformación difiere de la que se encuentra en la subunidad Tb, como era de esperarse. Este hecho también se puede verificar en la estructura representativa que se señala de ese mínimo energético global. Existe otro mínimo energético señalado en el mapa (color azul cielo) y difiere con la primera conformación, ya que exhibe valores alrededor de 0.6 y 1.01 nm de RMSD y Rg, respectivamente. Por último, en la parte superior del FEL se señala otra estructura representativa de un mínimo local de mayor energía que los dos anteriores (zona color verde claro). Este último está alrededor de 0.95 y 1.28 nm de RMSD y Rg, respectivamente. Si bien el RMSD es parecido al del mínimo energético global, el valor de Rg aumenta considerablemente, lo que se traduce como una expansión estructural. De estos resultados, se puede reconocer que en un solvente acuoso PP-50 adopta dos principales conformaciones, muy diferentes a la conformación en el contexto de Tb (Fig. 1), pero con similitudes entre sí. Ambas conformaciones mantienen su plegamiento y la misma orientación del P-loop, que se encuentra expuesto al solvente, lo cual es una característica que probablemente influye en la habilidad de PP-50 de unir ATP. La diferencia en los valores de RMSD entre estas estructuras (0.3 nm) se debe al reacomodo de las cadenas alrededor del P-loop y la a-hélice contigua. Mientras que las diferencias en el Rg (0.04 nm) son despreciables, lo que se refleja como dos conformaciones que se mantienen compactas. Por otro lado, la conformación extrema en la parte superior del FEL se encuentra desplegada casi en su totalidad, esto concuerda con las observaciones de Chuang (Chuang, 1992) acerca de la pérdida de estructura terciaria de PP-50. No obstante, está conformación es de mayor energía que las anteriores, por lo que la estructura plegada de PP-50 debe favorecerse. Es probable que en la conformación más extendida de PP-50 se dificulte la unión de ATP, aunque son necesarias simulaciones con este nucleótido para tener certeza.

CONCLUSIONES

Las simulaciones del péptido PP-50 libre en un solvente acuoso permiten concluir que la flexibilidad local de las hebras b (b1 y b2), aumenta en comparación con la a-hélice. Lo anterior se relaciona con la integridad de la SS, ya que b1 y b2 intercambian sus conformaciones y por momentos se desordenan. Mientras que la a-hélice exhibe fluctuaciones de menor magnitud. Por otra parte, PP-50 controla la flexibilidad estructural del P-loop, lo que indica, que este sector tiene mayor relevancia que la geometría de SS, para la unión de ATP. En cuanto a la estructura terciaria, se estabilizan conformaciones diferentes a la que se encuentra en la subunidad b pero manteniendo un plegamiento compacto. Si bien se identificaron conformaciones en las que PP-50 se despliega, estas son poco favorables.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue financiado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), a través del proyecto A1-S-46202. También se agradece a la beca de doctorado (798732) otorgada a Edgar por el CONACYT.

BIBLIOGRAFÍA

1. Allen K.N., Dunaway-Mariano D., (2016). Catalytic Scaffolds for Phosphoryl Group Transfer. *Curr Opin Struct Biol*, 41:172. http://pmc/articles/PMC5154885/.
2. Berendsen H.J.C., Postma J.P.M., Van Gunsteren W.F., Dinola A., Haak J.R., (1984). Molecular dynamics with coupling to an external bath. *J Chem Phys*, 81:3684–3690. http://aip.scitation.org/doi/10.1063/1.448118.
3. Chuang W.J., Abeygunawardana C., Pedersen P.L., Mildvan A.S., (1992). Two-dimensional NMR, circular dichroism, and fluorescence studies of PP-50, a synthetic ATP-binding peptide from the beta-subunit of mitochondrial ATP synthase. *Biochemistry*, 31:7915–7921. http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1387322.
4. Darden T., York D., Pedersen L., (1993). Particle mesh Ewald: An N·log(N) method for Ewald sums in large systems. *J Chem Phys*, 98:10089–10092. http://aip.scitation.org/doi/10.1063/1.464397.
5. Hornak V., Abel R., Okur A., Strockbine B., Roitberg A., Simmerling C., (2006). Comparison of multiple amber force fields and development of improved protein backbone parameters. *Proteins: Structure, Function and Genetics*, 65:712–725. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16981200.
6. Jorgensen W.L., Chandrasekhar J., Madura J.D., Impey R.W., Klein M.L., (1983). Comparison of simple potential functions for simulating liquid water. *J Chem Phys*, 79:926–935. https://doi.org/10.1063/1.445869.
7. Papaleo E., Mereghetti P., Fantucci P., Grandori R., De Gioia L., (2009). Free-energy landscape, principal component analysis, and structural clustering to identify representative conformations from molecular dynamics simulations: The myoglobin case. *J Mol Graph Model*, 27:889–899. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19264523/.
8. Schneider T., Stoll E., (1978). Molecular-dynamics study of a three-dimensional one-component model for distortive phase transitions. *Phys Rev B*, 17:1302. https://journals.aps.org/prb/abstract/10.1103/PhysRevB.17.1302.
9. Vyas P., Malitsky S., Itkin M., Tawfik D.S., (2022). On the Origins of Enzymes: Phosphate-Binding Polypeptides Mediate Phosphoryl Transfer to Synthesize Adenosine Triphosphate. *J Am Chem Soc*, 145. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36951643/.
10. Walker J.E., Saraste M., Runswick M.J., Gay N.J., (1982). Distantly related sequences in the alpha- and beta-subunits of ATP synthase, myosin, kinases and other ATP-requiring enzymes and a common nucleotide binding fold. *EMBO J*, 1:945–951. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6329717/.

CISQM-QTYC-CP06

Elucidación del mecanismo de reacción de la síntesis de la β–nerolina

León Daniel Ponce Pérez[1], Emir Alejandro Galván García[1], César Omar Nevares Negrete[1], José Guadalupe García Estrada[2], José Guillermo Penieres Carrillo[2], Luis Antonio Martínez Arellano[2], Lino Joel Reyes Trejo[3], Rodolfo Gómez Balderas[1,*]

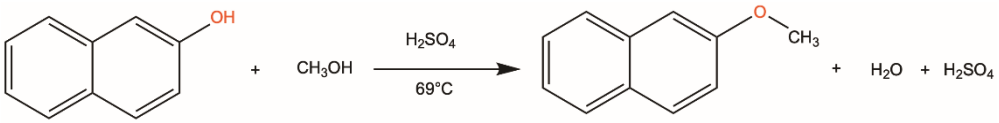
[1]Lab. Fisicoquímica Analítica, UIM, FES Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, Cuautitlan Izcalli, 54714, Edo. Méx., México.

[2]Lab. Quimica Verde L–121, FES Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, Cuautitlan Izcalli, 54714, Edo. Méx., México.

[3] Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, Delegación Coyoacán, 04510 Mexico City, Mexico.

rodolfo.gomez@unam.mx; ponceperezleon@gmail.com

RESUMEN

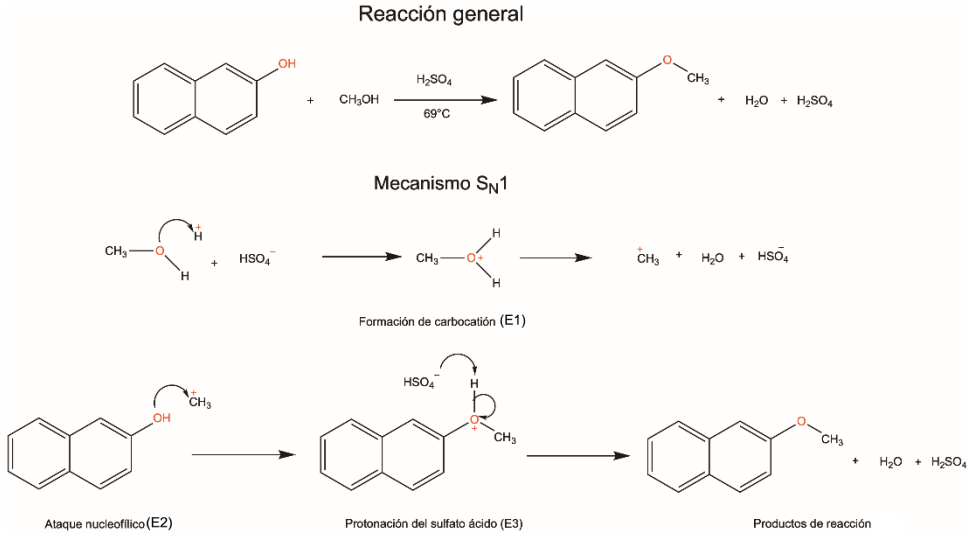


El método clásico en la preparación de éteres es la síntesis de Williamson, en el cual un alcóxido reacciona con un haluro de alquilo primario o un tosilato en una reacción de Sustitucion Nucleofílica bimolecular (S_N2); donde, el alcóxido se obtiene por la reacción de un alcohol en medio básico fuerte o en medio ácido. Por otro lado, la sìntesis de β–nerolina se lleva a cabo a partir de naftol y metanol a reflujo de 69 °C con H_2SO_4. Las condiciones ácidas favorecerían un mecanismo S_N1, vía el carbocatión correspondiente, en contraste con el mecanismo S_N2, propuesto en las condiciones básicas de la síntesis de Williamson. Con el fin de elucidar el mecanismo de reacción de la formación de la β–nerolina, se realizaron cálculos, en el marco de DFT, de los perfiles energéticos S_N1 y S_N2 con un nivel de teoría MP2/6–311G(d,p)//B3LYP/6–311G(d,p) considerando la temperatura de reaccion experimental. Los resultados indican que la participación del sulfato ácido de metilo favorece la vía S_N2.

INTRODUCCIÓN

En química orgánica, un éter es un grupo funcional del tipo R–O–R', en donde R y R' son grupos alquilo o arilo, iguales o distintos, presentando el átomo de oxígeno unido a estos. Los éteres tienen un rango amplio de aplicaciones; por ejemplo, el difenil éter y sus derivados halogenados tienen aplicaciones agroquímicas, tales como herbicidas y fungicidas. (Prasad, *et al.*, 2011; Nallu, *et al.*, 1999). Similarmente, varios éteres fenólicos encuentran aplicaciones en ingeniería química (Moroz, Russian, 1974), como fármacos o en la industria alimentaria (Kahn, *et al*. 1957). La síntesis de éteres es una reacción con amplia variedad de procedimientos que se han desarrollado en los últimos cien años. La reacción de Williamson descubierta en 1850 sigue siendo el método general para la preparación de éteres simétricos y asimétricos. En la síntesis de Williamson se forman éteres a partir de un haluro orgánico y un alcohol (March, 1992). Por otro lado, la formación de éteres mediante la deshidratación de alcoholes se lleva a cabo en medio acido y es especialmente adecuada para la preparacion de éteres mixtos. El 2–metoxinaftaleno, es un sólido blanco con punto de fusión de 73 °C que se comercializa con el nombre de β–nerolina y es utilizado en perfumería por su aroma floral, como estabilizador de polvos cosméticos y como intermediario en la síntesis de fármacos antiinflamatorios no esteroidales. Éste se puede obtener por tratamiento de metanol y β–naftol con ácido sulfúrico a temperatura de ebullición del metanol (69 °C), Esquema 1. Por las condiciones ácidas de reacción se esperaría que la transformación ocurra mediante un mecanismo de Sustitucion

Nucleofilica Unimolecular (S_N1) vía el carbocatión CH_3^+ (Esquema 1), en contraste con el mecanismo S_N2 regularmente propuesto en las condiciones básicas de la síntesis de Williamson.

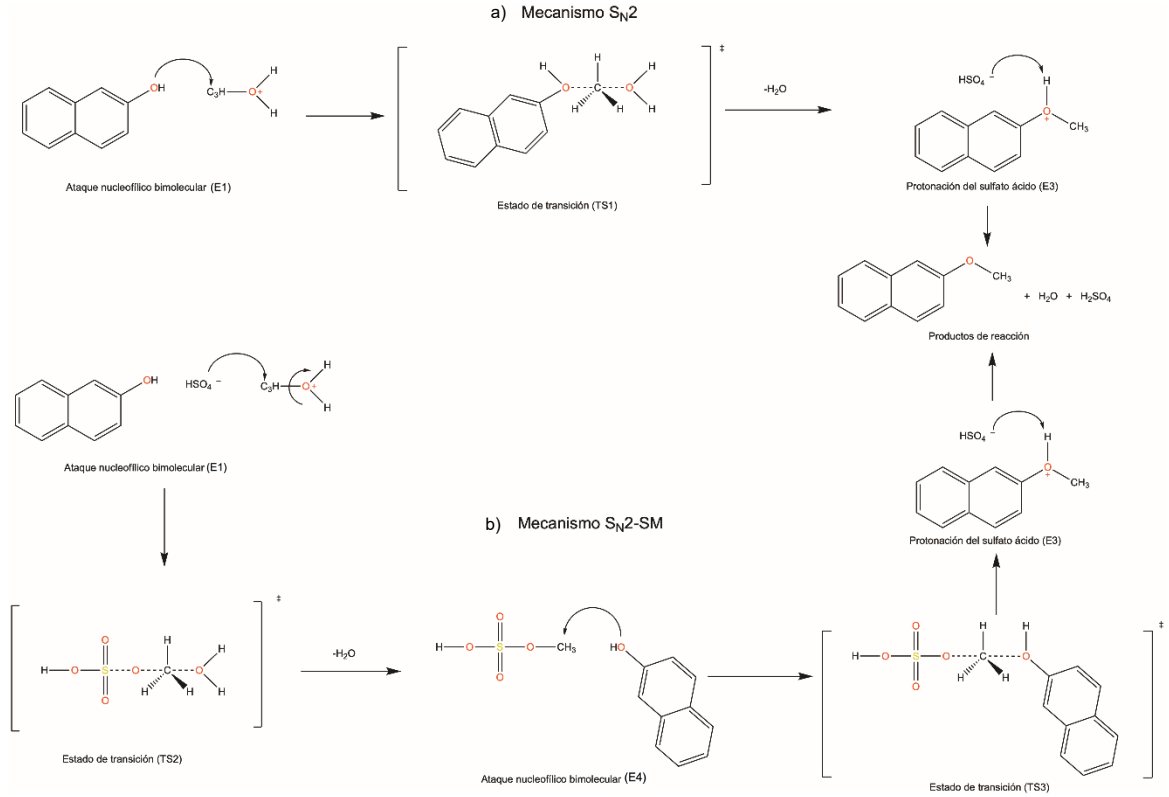


Esquema 1. Propuesta de mecanismo S_N1.

En otra propuesta mecanística, el medio ácido convierte al grupo hidroxilo del alcohol en un grupo saliente, mediante la formación del ión metiloxonio; posteriormente, el éter se formaría por el ataque nucleofílico del β–naftol vía estado de transición; es decir, se sigue un mecanismo S_N2, Esquema 2a. Finalmente, en la preparación de β–nerolina a partir de β–naftol en las condiciones ácidas de reacción, es incierto si el ácido funciona solo como catalizador o si se forma, *in situ,* un intermediario sulfato ácido de metilo que mediante un ataque nucleofílico subsecuente del β–naftol genera el éter β–nerolina, mecanismo S_N2–SM, Esquema 2b. Con el fin de proponer un mecanismo de reacción para la formación de la β–nerolina, se realizaron cálculos de química cuántica, en el marco de la teoría de los funcionales de la densidad, de los perfiles energéticos asociados con los mecanismos de reacción S_N1, S_N2 y S_N2–SM considerando las especies reactivas, intermediarios propuestos, estados de transición y productos involucrados.

MÉTODOS TEÓRICOS

Los métodos de la química cuántica permiten calcular las energías de reactivos, intermediarios de reacción, estados de transición y productos de una transformación química. Dichas energías se pueden utilizar para discriminar entre diferentes propuestas de mecanismos de una reacción. En este trabajo se calcularon las energías de todas las especies moleculares al nivel de teoría MP2/6–311G(d,p), sobre geometrías B3LYP/6–311G(d,p), el efecto del disolvente (metanol) se incluyó implícitamente mediante la aproximación SMD. Todos los puntos estacionarios sobre las superficies de energía potencial, correspondientes a mínimos de energía y estados de transición, se caracterizaron mediante el cálculo de frecuencias correspondiente. El efecto de la temperatura (69 °C) se incluyó en la energía libre de Gibbs dentro de la aproximación de gas ideal, rotor rígido y oscilador armónico. Todas las frecuencias vibracionales reales se trataron de la siguiente manera: para el cálculo de la energía vibracional de punto cero se empleó un factor de escala de 0.9887, para el cálculo de la contribución entálpica se usó un factor de 1.0102 y para la contribución entrópica un factor de escalamiento de 1.0161 (Merrick, *et al*. 2007).



Esquema 2. Propuesta de mecanismos **(a)** S_N2 y **(b)** S_N2–SM.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La Tabla 1 compila las energías de Gibbs de las entidades químicas involucradas en los tres mecanismos de reacción analizados. Los perfiles de energía para los mecanismos de reaccion propuestos se presentan en la Figura 1. En primera instancia observamos que la reacción es exergónica, se liberan –5.78 kJ/mol en el cambio de reactivos a productos. Los tres mecanismos tienen en común como paso inicial la protonación del metanol (CH_3–OH_2^+ , E1) en un medio ácido, el protón adicional proviene de la primera disociación del ácido sulfúrico; cuyo pK_{a1} en metanol es de 1.5 (Reyes, *et al.* 2013).

En el mecanismo S_N1 (linea roja puntada), el ataque nucleofílico del β–naftol al carbocatión (E2) necesita 151.00 kJ/mol relativos a E1, siendo esta la barrera más alta comparada con los otros dos mecanismos propuestos. A partir de E2 el sistema se estabiliza en E3, el cual también es un paso en común en los tres mecanismos estudiados, que corresponde a la recuperación del catalizador ácido (protonación del sulfato ácido) y la desprotonación del sustrato para la obtención de los productos.

El mecanismo S_N2 (línea azul punteada) procede vía la formación del estado de transición TS1 del ataque nucleofílico bimolecular del β–naftol a la especie metiloxonio ($CH_3OH_2^+$), la formación del estado de transición representa una barrera de reacción de 70 kJ/mol; siguiendo este mecanismo S_N2 el sistema llega a E3, la recuperación del catalizador ácido, para finalizar en la obtención de los productos.

Tabla 1. Energías libres de Gibbs totales y relativas (kJ/mol) MP2/6–311G(d,p)// B3LYP/6–311G(d,p) de las especies involucradas en los mecanismos estudiados; calculadas a T= 69 °C en metanol.

	Especie	Energía de Gibbs Total	Energía de Gibbs relativa
Reactivos	Metanol	–303036.47	0.00
	Ácido sulfúrico	–1835492.76	
	Naftol	–1207144.76	
E1	$CH_3OH_2^+$	–304060.98	85.87
	HSO_4^-	–1834382.39	
	Naftol	–1207144.76	
E2	Naftol	–1207144.76	236.87
	CH_3^+	–103645.71	
	Agua	–200264.27	
	HSO_4^-	–1834382.39	
E3	HSO_4^-	–1834382.39	55.15
	Agua	–200264.27	
	$C_{11}H_{11}O^+$	–1310972.18	
E4	Naftol	–1207144.76	–15.31
	Agua	–200264.27	
	Sulfato de metilo	–1938280.28	
TS1	HSO_4^-	–1834382.39	155.86
	TS1	–1511135.74	
TS2	Naftol	–1207144.76	129.63
	TS2	–2138399.60	
TS3	Agua	–200264.27	143.21
	TS3	–3145266.51	
Productos	Ácido sulfúrico	–1835492.76	–5.78
	Nerolina	–1309922.74	
	Agua	–200264.27	

Finalmente, cuando la reacción procede vía el mecanismo S_N2–SM (linea verde punteada), el primer estado de transición TS2, que corresponde al ataque nucleofílico bimolecular del sulfato ácido al metiloxonio, el cual requiere apenas 57.34 kJ/mol, respecto de E1; en este paso se forma un intermediario de sulfato de metilo E4 con una energía de –15.31 kJ/mol respecto de los reactivos. Luego, este intermediario recibe el ataque nucleofílico del β–naftol, formando el estado de transición TS3, el cual forma una geometría ciclica de ocho miembros entre las especies involucradas, con una barrera energética de 143.21 kJ/mol (respecto de los reactivos) para producir E3, donde se desprotona el sustrato para la formar los productos de reacción.

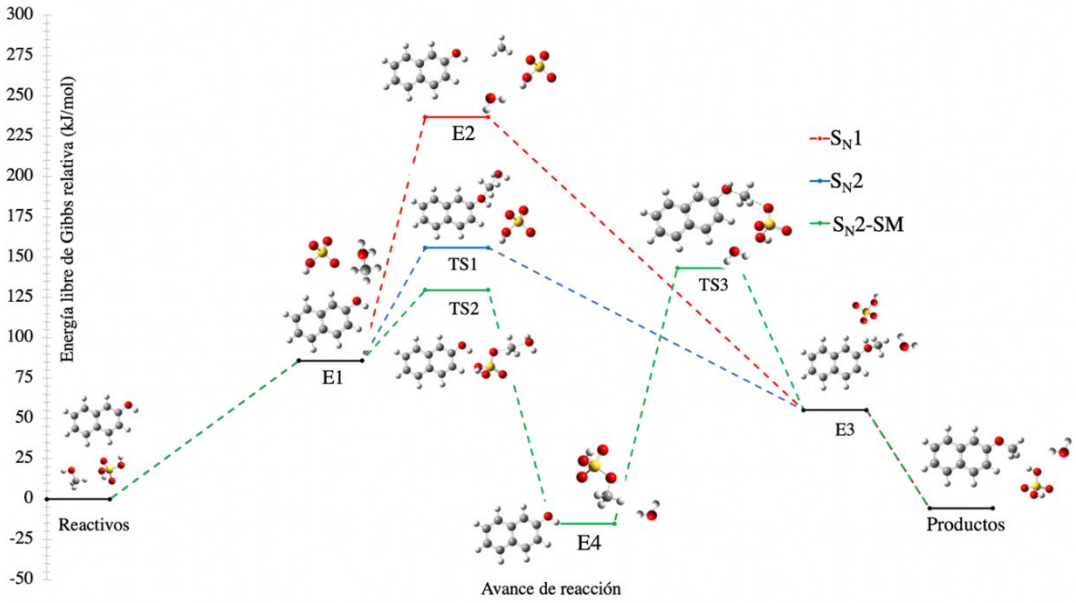


Fig. 1. Perfiles energéticos MP2/6–311G(d,p)//B3LYP/6–311G(d,p) de la reacción de formación de β–nerolina, en metanol a 69 °C.

CONCLUSIONES

En este trabajo se investigaron tres rutas de reacción S_N1, S_N2 y S_N2–SM para la síntesis de la β–nerolina a partir de naftol y metanol a reflujo de 69 °C con H_2SO_4, y se caracterizaron todas las especies moleculares involucradas en las propuestas. Los resultados apuntan a que la reacción procede mediante el mecanismo S_N2–SM, con la participación de un intermediario de sulfato de metilo (E4), cuyo mecanismo presenta las barreras de reacción menos pronunciadas (TS2 y TS3 de 129.63 y 143.21 kJ/mol, respectivamente) en comparación con los otros dos mecanismos investigados. Además, se demostró que la participación de la especie molecular E4 es relevante para estabilización energética del sistema a través del mecanismo S_N2–SM.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece al proyecto LANCAD–UNAM–DGTIC–058 por el tiempo de cómputo asignado. LDPP (CVU: 1218329) y EAGG (CVU: 932880) agradecen al CONACyT por las becas de posgrado. Se agradece al proyecto PAPIME PE–213223 por el apoyo financiero otorgado.

REFERENCIAS

1. Kahn, R.; Low, I.; Trishman, H. Chem. Ber., 1957, 90, 296.
2. March, J., Advanced Organic Chemistry; Wiley: New York, 1992, p. 386.
3. McMurry, J.; Organic Chemistry; Thomson/Brooks/Cole Pub. Co.: Monterey, Calif., 1984.
4. Merrick, J. P.; Moran, D.; Radom, L. J. Phys. Chem. A 2007, 111, 11683.
5. Moroz, A. A.; Russian, M. S. S. Chem. Rev., 1974, 43, 679
6. Nallu, M.; Selvakumar, R.; Krishnapillai, M. Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem., 1999, 38, 71.
7. Prasad, A.; Nimavat, K. S.; Vyas, K. B. Chem. Sin., 2011, 2, 26.
8. Reyes, L.; Nicolaś, I.; Mora–Diez, N.; Alvarez–Idaboy, J. R. J. Org. Chem. 2013, 78, 2327
9. Swamy, K. C. K.; Kumar, N. N. B.; Balaraman, E.; Kumar, K. V. P. P. Chem. Rev., 2009, 109, 2551.

CISQM-QTYC-CP08

Estudio teórico de la inclusión de compuestos antiacné en ciclodextrinas

César Iván Zaragoza González, León Daniel Ponce Pérez, Didier Nivón Ramírez, Emir Alejandro Galván García, Rodolfo Gómez Balderas*
Laboratorio de Fisicoquímica Analítica, Unidad de Investigación Multidisciplinaria, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, Cuautitlán Izcalli, Estado de México, 54714, México
419073871@cuautitlan.unam.mx; rodolfo.gomez@unam.mx

RESUMEN

Se realizó el estudio teórico de la inclusión del ácido azeláico y la isotretinoína, dos fármacos con actividad antiacné, en γ–ciclodextrina. La inclusión fue estudiada modelando diferentes estructuras de complejos binarios con estequiometrias fármaco:ciclodextrina 1:1, 2:1 y ternarios con estequiometría 2:1. Estos modelos se optimizaron y se calcularon sus frecuencias armónicas tanto fase gaseosa como en fase acuosa usando el funcional M06–2X y la base 6–311G(d,p); para simular el efecto del disolvente se utilizó el modelo SMD. A partir de dichos cálculos se obtuvieron las energías libres de Gibbs de todas las especies libres y los complejos. Con éstas se calcularon las entalpías, las entropías y las energías libres de Gibbs para cada sistema a 298 K. La obtención de dichos parámetros indica que la formación los complejos es exotérmica y espontánea. Además, se encontró que los compuestos de inclusión ternarios son más estables que los binarios.

INTRODUCCIÓN

El acné es un trastorno de la piel que afecta al 80% de la población mundial, según datos de la Fundación Mexicana para la Dermatología (FMD) (FMD, 2014). Sus efectos van más allá de las lesiones cutáneas, quienes lo padecen ven mermada su autoestima y llegan a presentar ansiedad, enojo, desempleo y rechazo social (Ultate–Gómez, 2008). En este sentido, para combatir estos problemas, es necesaria la investigación científica básica tendiente al desarrollo de alternativas para combatir este padecimiento.

Si bien, existe una gran cantidad de compuestos utilizados para reducir la gravedad de la enfermedad, la mayoría tienen efectos indeseados, como la producción de irritación o la afectación a la función barrera de la piel (Fitzpatrick, 2008). Estos efectos pueden reducirse al administrar los fármacos en ciclodextrinas, en los llamados "compuestos de inclusión". Tales compuestos, además ayudarían a mejorar su biodisponibilidad de los fármacos (Anadolu, et al., 2004; Bilensoy, 2011).

Los estudios teóricos y el modelado molecular permiten reducir el universo de búsqueda en el diseño de nuevos complejos, pues ayudan a saber *a priori* si es posible que un proceso químico ocurra (Valles–Sánchez et al., 2014; Mó & Yáñez, 2011).

MATERIALES Y MÉTODOS

Los siguientes puntos resumen la aproximación metodológica empleada:

1. A partir de la investigación documental se estableció cuales fármacos son buenos candidatos para ser incluidos en ciclodextrinas con base en su estructura química, su efectividad y sus efectos secundarios.
2. Se determinó cual ciclodextrina sería utilizada para formar los compuestos de inclusión en función sus dimensiones y las de los fármacos.
3. Tomando en cuenta el tamaño de la ciclodextrina y de los fármacos seleccionados, además de las interacciones que podrían ocurrir entre estos compuestos, se establecieron criterios para la elección del nivel de teoría a usar en el estudio.
4. Se tomaron las estructuras de los compuestos usados para el estudio de las bases de datos PubChem y ChemSpider.

5. Con ayuda de GaussView 06 se construyeron dos modelos moleculares de los compuestos de inclusión variando la posición de los fármacos en la ciclodextrina, tomando en cuenta las diferentes interacciones que podrían ocurrir.
6. Para cada modelo molecular se realizaron cálculos de optimización y frecuencia utilizando Gaussian 16, en fase gaseosa.
7. A partir de las estructuras optimizadas en fase gaseosa y aplicando un modelo de solvatación implícito, se reoptimizaron las estructuras para obtener las geometrías en disolución acuosa.
8. Se calcularon las cantidades termodinámicas para cada uno de los complejos a partir de las ecuaciones siguientes.

$$\Delta H_{inc} = \Delta H_{comp} - (\Delta H_{CD} + \Delta H_{huésped}) \quad (1)$$

$$\Delta S_{inc} = \Delta S_{comp} - (\Delta S_{CD} + \Delta S_{huésped}) \quad (2)$$

$$\Delta G_{inc} = \Delta G_{comp} - (\Delta G_{CD} + \Delta G_{huésped}) \quad (3)$$

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En la Fig. 1 se aprecian los compuestos seleccionados para el estudio. Se estableció que los fármacos que a utilizar serían la (a) isotretinoína y (b) el ácido azeláico debido a que su estructura permite que interactúen con la ciclodextrina mediante interacciones no covalentes y de puentes de hidrógeno, además de que ambos han demostrado ser de los fármacos de uso tópico más eficaces (Brzezinski et al., 2017; Chernyshov et al., 2018; Kaminski, 2020; Nelson et al., 2013; Restrepo, 2013; Searle, 2020). Además, se eligió a (c) γ–ciclodextrina como la molécula hospedera porque esta tiene una cavidad suficientemente amplia para formar compuestos ternarios con ambos fármacos, lo que mejoraría los efectos contra el acné, (Bilensoy, 2011; Mavranezouli et al., 2022; Zheng–Yu, 2013).

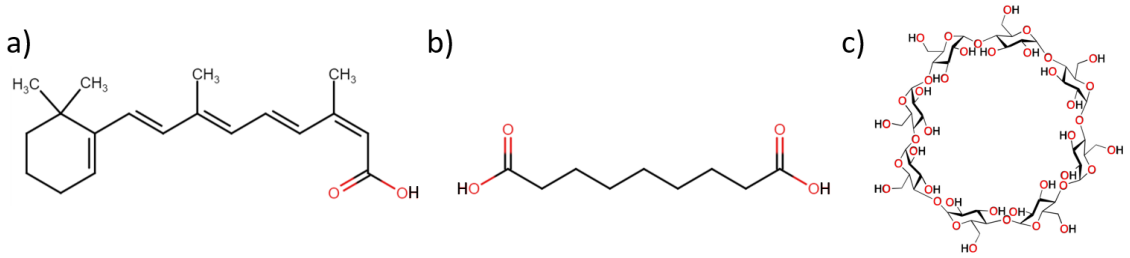


Fig. 1. Estructuras de los compuestos utilizados en el estudio. En esta imagen **(a)** isotretinoína, **(b)** ácido azelaico, **(c)** γ–ciclodextrina

El estudio teórico de la inclusión fue realizado usando el funcional M06–2X, ya que este destaca por su efectividad al trabajar con ciclodextrinas y en sistemas donde las moléculas tienen una elevada masa molar y donde ocurren interacciones no covalentes y enlaces de hidrógeno (Mazurek & Szeleszczuk, 2022; Singh et al., 2019; Valencia–Gil, 2023). Se utilizó la base 6–311G(d,p) porque esta base es ideal para moléculas con pares de electrones libres, una característica que presentan todos nuestros compuestos (Foresman, 1996). Para simular el efecto del disolvente se utilizó el modelo SMD porque también describe con precisión sistemas donde ocurren interacciones de puentes de hidrógeno y no covalentes (Mazurek & Szeleszczuk, 2022; Zhang et al., 2017).
Las estructuras de algunos de los compuestos de inclusión optimizados se aprecian en la Fig. 2. Luego de realizar el estudio, se encontró que la formación de todos ellos es exotérmica ($\Delta H<0$), genera entropía ($\Delta S>0$) y exergónica ($\Delta G<0$), para todas las combinaciones propuestas tanto en fase gaseosa como en fase acuosa (Tabla 1). Cabe destacar que, de acuerdo con estos parámetros, tendieron a ser más estables los compuestos ternarios. Esto se justifica por una mayor cercanía entre las moléculas con la ciclodextrina, una mayor cantidad de interacciones de no covalentes y de hidrógeno y una mayor salida de moléculas de agua al formar la inclusión.

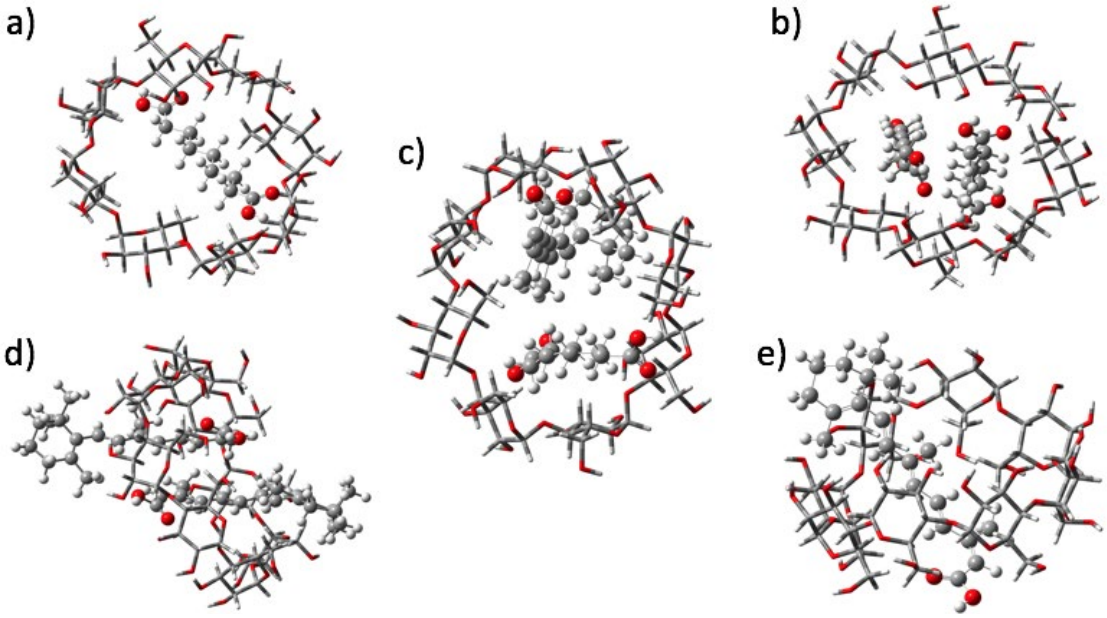


Fig. 2. Estructura de los compuestos de inclusión optimizados, **(a)** Azel/ γ–CD, **(b)** 2Azel/ γ–CD, **(c)** Azel/Isot/ γ–CD, **(d)** 2Isot/ γ–CD, **(e)** Isot/ γ–CD.

Tabla 1. Cantidades termodinámicas calculadas para los complejos de inclusión investigados.

Complejo de inclusión	Azel/ γ–CD		Isot/ γ–CD		2Azel/ γ–CD		2Isot/ γ–CD		Azel/Isot/ γ–CD	
Estructura	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
Fase gaseosa										
ΔG (kJ/mol)	–23.1	–46.76	–28.97	–24.48	–31.72	–55.37	–130.14	–99.11	–19.92	–118.69
ΔH (kJ/mol)	–98.09	–125.71	–122.25	–105.95	–206.86	–209.55	–311.42	–268.27	–175.38	–277.06
ΔS (kJ/molK)	0.25	0.26	0.31	0.27	0.59	0.53	0.61	0.57	0.52	0.53
Fase acuosa										
ΔG (kJ/mol)	–9.56	–25.08	–32.25	–12.87	–33.88	–41.07	–90.28	–82.04	–45.36	–72.00
ΔH (kJ/mol)	–87.23	–99.8	–121.26	–109.07	–189.92	–196.54	–280.21	–263.59	–199.88	–235.32
ΔS (kJ/molK)	0.26	0.25	0.30	0.32	0.52	0.52	0.64	0.61	0.52	0.55

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en esta investigación indican que el ácido azeláico y la isotretinoína pueden formar complejos con γ–ciclodextrina, tanto binarios como ternarios, siendo estos últimos los más estables. Los valores termodinámicos de entalpía, entropía y energía libre de Gibbs muestran que todos los procesos de inclusión para los compuestos analizados son exotérmicos, entrópicos y espontáneos, respectivamente. Por otro lado, la estabilidad de los complejos de inclusión es debida a puentes de hidrógeno, formados a partir de los electrones de los átomos de oxígeno del ácido azeláico y/o isotretinoína y de hidrógenos de los grupos hidroxilo de la γ–ciclodextrina.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece al proyecto LANCAD-UNAM-DGTIC-058 por el tiempo de cómputo asignado. LDPP (CVU: 1218329) y EAGG (CVU: 932880) agradecen al CONACyT por las becas de posgrado. Se agradece al proyecto PAPIME PE-213223 por el apoyo financiero otorgado.

REFERENCIAS

1. Anadolu, R.Y.S¸T., Tarimci, N., Birol, A., *et al*. (2004). Improved efficacy and tolerability of retinoic acid in acne vulgaris: a new topical formulation with cyclodextrin complex. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol., 18*(4), 416–421.
2. Bilensoy, E. (2011). *Cyclodextrins in pharmaceutics, cosmetics, and biomedicine.* (s.n). Wiley
3. Brzezinski, P., Borowska, K., Chiriac, A., et al. (2017). Adverse effects of isotretinoin: A large, retrospective review. *Dermatologic therapy, 30*(4).
4. Chernyshov, P. V., Tomas–Aragones, L., Manolache, L., *et al*. (2018). Which acne treatment has the best influence on health–related quality of life? Literature review by the European Academy of Dermatology and Venereology Task Force on Quality of Life and Patient Oriented Outcomes. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV, 32*(9), 1410–1419.
5. Fitzpatrick, T. (2008). Dermatología en Medicina General. (7a. ed.). Panamericana
6. FMD. (2014, 6 de marzo). Boletín: El Acné Afecta A 8 De Cada 10 Personas. *Fundación Mexicana para la Dermatología. A.C.* https://fmd.org.mx/boletin–el–acne–afecta–a–8–de–cada–10–personas/.
7. Foresman, J.B., Frisch, A. (1996) *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*. Gaussian Inc.
8. Kaminski, I. (2020). *Acné: causas y tratamiento.* Davidson Institute. https://davidson.weizmann.ac.il/es/online/maagarmada/acn%C3%A9–causas–y–tratamiento.
9. Mavranezouli, I., Daly, C. H., Welton, N. J., *et al*. (2022). A systematic review and network meta–analysis of topical pharmacological, oral pharmacological, physical and combined treatments for acne vulgaris. *Br. J. Dermatol.* 187(5), 639–649.
10. Mazurek, A. H., & Szeleszczuk, Ł. (2022). Current Status of Quantum Chemical Studies of Cyclodextrin Host–Guest Complexes. *Molecules (Basel, Switzerland),* 27(12), 3874.
11. Mó, O., Yáñez, M. (2011). La química computacional en la nueva frontera. Arbor, 187(Extra_1), 143–155.
12. Nelson, A. M., Cong, Z., Gilliland, K. L., et al. (2011). TRAIL contributes to the apoptotic effect of 13–cis retinoic acid in human sebaceous gland cells. *Br. J. Dermatol 165*(3), 526–533.
13. Restrepo, C., Escobar Valencia, C., García García, H. I., *et al*. (2013). Instrumentos de evaluación de la calidad de vida en dermatología. *Iatreia, 26*(4), 467–475.
14. Searle, T., Ali, F. R., & Al–Niaimi, F. (2020). The versatility of azelaic acid in dermatology. *Journal of Dermatological Treatment*, 1–31.
15. Singh, I., El–Emam, A. A., Pathak, S. K. et al. (2019). *Experimental and theoretical DFT (B3LYP, X3LYP, CAM–B3LYP and M06–2X) study on electronic structure, spectral features, hydrogen bonding and solvent effects of 4–methylthiadiazole–5–carboxylic acid. Molecular Simulation, 1–15.*
16. Ulate–Gómez. (2010). *El acné en los adolescentes. Programa de Atención Integral para la Adolescencia.* BINASSS https://www.binasss.sa.cr/revistas/ays/7n1–2/art5.pdf.
17. Valencia–Gil, M. E. (2023). *Modelado molecular de las interacciones de Ibuprofeno y Naproxeno con ciclodextrinas en distintos solventes.* [Tesis]. UNAM
18. Valles–Sanchez, A., Rosales–Marines, L., Serrato–Villegas, L., Farías–Cepeda, L. (2014). Métodos y Usos de la Química Computacional. Revista Científica de la Universidad Autónoma de Coahuila, 6(11). http://www.actaquimicamexicana.uadec.mx/articulos/AQM11/11–3QuimicaComputacional.pdf.
19. Zhang, J., Zhang, H., Wu, T., et al. (2017). Comparison of Implicit and Explicit Solvent Models for the Calculation of Solvation Free Energy in Organic Solvents. *Journal of Chemical Theory and Computation,* 13(3), 1034–1043.
20. Zheng–Yu, J. (2013). *Cyclodextrin chemistry. Preparation and Application*. (s.n.). World Scientific.

CISQM-QTYC-CP09

Estudios de bicapas de fosfolípidos, DPPC, con colesterol para el transporte de un monómero de insulina. Un análisis de estabilidad por dinámica molecula

Sofía del Carmen Torres-Revuelta, Héctor Domínguez Castro*
Instituto de Investigaciones en Materiales, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Ciudad Universitaria, Circuito Exterior s/n., Coyoacán D. F. 04510, México.
sofiatr.98@gmail.com; hectordc@unam.mx

RESUMEN

En el presente trabajo se realizaron simulaciones computacionales, por dinámica molecular atomística "all atom", con el campo de fuerzas gromos53a6 en arreglos de bicapas y vesículas formadas a partir de fosfolípidos de dipalmitoil fosfatidilcolina (DPPC) campo de fuerzas de Berger y colesterol (campo de fuerzas de ATB), para acarrear un monómero de insulina en un medio acuoso (modelo spc). Las vesículas y las bicapas fueron realizadas variando la concentración de colesterol. La estabilidad de la membrana se analizó utilizando los perfiles de densidad de los grupos funcionales de la cabeza polar (grupos fosfato y colina), del grupo glicerol éster y la cadena de acilos además de la cola hidrofóbica. Se usaron diferentes concentraciones de colesterol por membrana de DPPC, los resultados del radio de giro y de la excentricidad, muestran que al aumentar la concentración de colesterol en los sistemas, con y sin proteína, ambos disminuían, obteniendo sistemas esféricos a mayores cantidades de colesterol. Atribuimos este fenómeno a la rigidez que confiere el colesterol, orientándose en las colas hidrofóbicas del fosfolípido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Berger, O., Edholm, O., & Jähnig, F. (1997). Molecular dynamics simulations of a fluid bilayer of dipalmitoylphosphatidylcholine at full hydration, constant pressure, and constant temperature. *Biophysical journal*, *72*(5), 2002-2013.
2. Guimarães, D., Cavaco-Paulo, A., & Nogueira, E. (2021). Design of liposomes as drug delivery systems for therapeutic applications. *International journal of pharmaceutics*, *601*, 120571.
3. Malde, A. K., Zuo, L., Breeze, M., Stroet, M., Poger, D., Nair, P. C., ... & Mark, A. E. (2011). An automated force field topology builder (ATB) and repository: version 1.0. *Journal of chemical theory and computation*, *7*(12), 4026-4037.
4. Starke-Peterkovic, T., Turner, N., Vitha, M. F., Waller, M. P., Hibbs, D. E., & Clarke, R. J. (2006). Cholesterol effect on the dipole potential of lipid membranes. *Biophysical journal*, *90*(11), 4060-4070.

CISQM-QTYC-PO01

Aplicaciones de inteligencia artificial al estudio de compuestos utilizados como fragancias en la industria cosmética

Atzimba Ayari Gomez Valdez*, Diana Lorena Prado Romero[1], José Luis Medina Franco[*]
Grupo de investigación DIFACQUIM, Departamento de Farmacia, Facultad de Química,
Universidad Nacional Autónoma de México
atziagv@gmail.com; pradodiana93@gmail.com; medinajl@unam.mx

RESUMEN

La creciente industria de cosméticos siempre se encuentra en proceso de innovación y desarrollo. Una de las áreas más atractivas es la parte enfocada a los perfumes y fragancias ya que, alrededor del mundo se pueden encontrar distintos compuestos químicos o mezclas de ellos que deleitan a la nariz. Hoy en día los perfumistas han optado por utilizar herramientas como la quimioinformática para optimizar procesos relacionados con el desarrollo de perfumes y fragancias, por lo cual, uno de los principales objetivos de esta investigación es recopilar la información que se encuentra disponible en la actualidad sobre el uso de la quimioinformática en esta área para generar una base de datos molecular robusta y de acceso libre al público.

Palabras clave: Inteligencia artificial; ciencia abierta; cosméticos; fragancias; quimioinformática; relaciones estructura-propiedad.

INTRODUCCIÓN

Desde el nacimiento de la química misma, el ser humano ha tenido la curiosidad de conocer la estructura, composición y funcionamiento de las moléculas. Actualmente, con ayuda de herramientas computacionales, se está logrando determinar qué parte de la estructura de una molécula es la responsable de proveer sus características.

El uso de la quimioinformática en el área de los cosméticos tiene como propósito acelerar y mejorar el desarrollo de nuevos productos, ya que facilita la organización, almacenamiento de datos y la búsqueda de compuestos útiles. Esto contribuye al mejor entendimiento de sus propiedades y mecanismos de acción. En este sentido y enfocándonos en los olores, fragancias y perfumes, la quimioinformática ha brindado un enfoque diferente mediante el desarrollo de bases de datos moleculares que permiten desde comparar estructuras y desarrollar nuevas moléculas, hasta analizar la manera en cómo el cerebro del ser humano reconoce e interpreta dichas moléculas. Se espera que, contando con un modelo robusto capaz de predecir y clasificar el olor de una fragancia, sea posible reducir significativamente el tiempo y dinero invertido en la formulación, extracción y producción de nuevas fragancias.

OBJETIVO

Crear y analizar una base de datos de moléculas empleadas en la industria cosmética particularmente en fragancias y/o perfumes.

HERRAMIENTAS Y MÉTODOS

1. Revisión bibliográfica exploratoria de artículos científicos disponibles con palabras clave relacionadas a las fragancias y perfumes.
2. Revisión exhaustiva de las bases de datos PubMed (PM) y Web of Science (WOS) de artículos publicados del 2017 al 2023.
3. Visualización y análisis bibliométrico utilizando el software Vosviewer.

4. Revisión y clasificación de los artículos encontrados para evaluar su relevancia para el trabajo.
5. Revisión de los artículos seleccionados para:
    a) Recolección de estructuras presentes que darán origen a la base de datos.
    b) Lectura y síntesis de los últimos artículos relacionados a estructura-olor.

Uso del software Vosviewer

A continuación se enlistan las combinaciones de palabras clave utilizadas, así como el número de resultados encontrados para cada búsqueda en WOS y PM.
En el caso de WOS, los resultados se exportaron en formato *Plain Text File* y *Full Record and Cited References*. En total se descargaron trece archivos debido a que en la plataforma no se obtuvieron resultados para la combinación "*fragrance and chemoinformatics*" y "*molecule odors and chemoinformatics*".
De igual modo, en la *Tabla 1* se enlistan el número de resultados arrojados para cada búsqueda utilizando la base de datos PM. Se exportaron las entradas resultantes, seleccionando la opción de Citation manager, cuidando abarcar todos los resultados. En total se descargaron quince archivos:

Tabla 1. Resultados preliminares obtenidos.

Palabras clave	Web Of Science	PubMed
fragrance*	1,963	9,700
fragrance and computational biology	16	185
fragrance and models and simulation	28	157
fragrance and computer applications	20	65
fragrance and artificial intelligence	9	114
fragrance and computational chemistry	23	65
fragrance and chemoinformatics	0	9
fragrance and cheminformatics	3	4
fragrance and molecule odors	52	647
molecule odors*	1,093	1,122
molecule odors and computational biology	13	35
molecule odors and models and simulation	28	27
molecule odors and computer applications	3	10
molecule odors and artificial intelligence	6	24
molecule odors and computational chemistry	11	23
molecule odors and chemoinformatics	0	3
molecule odors and cheminformatics	4	1

*no se consideran para descarga ya que es una búsqueda muy general.

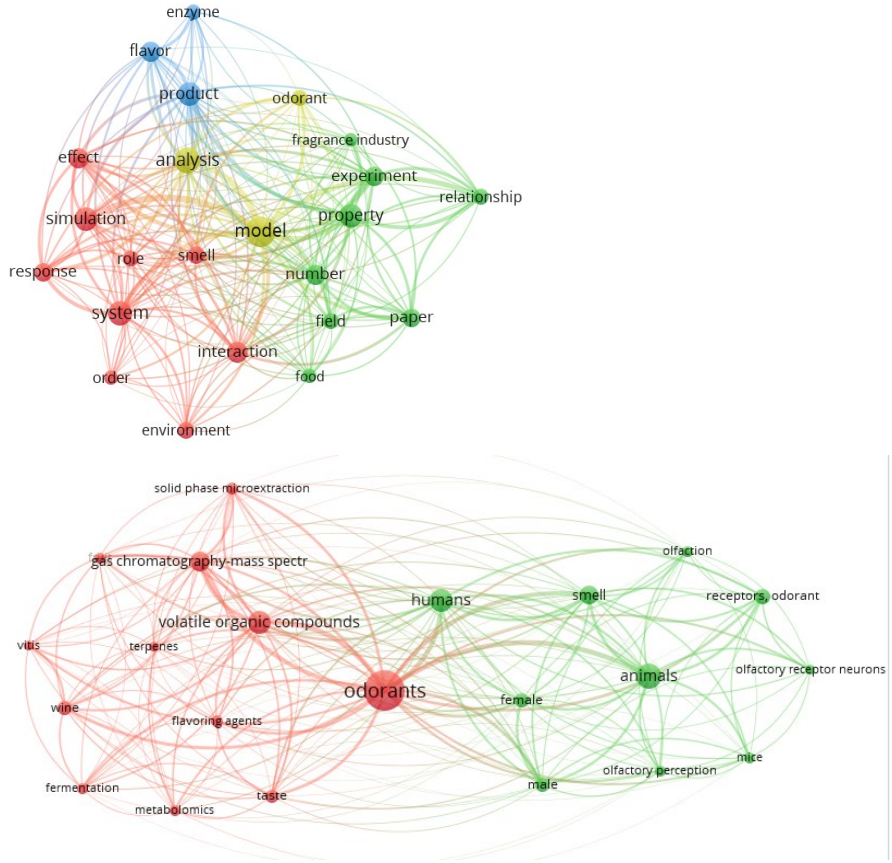


Fig. 1. Mapas de visualización de datos. A la izquierda, resultados de Web of Science. A la derecha, resultados de PubMed.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En todas las búsquedas la cantidad de resultados obtenidos en WOS es menor que los resultados obtenidos en las búsquedas de PM. Esto puede deberse a la accesibilidad que tienen ambas bases de datos: en PM existen menos requerimientos para subir y publicar artículos que en WOS. De un total de 687 artículos recopilados entre WOS y PM, 35 resultaron repetidos en ambas bases de datos, 526 no guardan relación con el tema de interés. También se encontró que 73 artículos pueden relacionarse con el tema de investigación o bien, resultan útiles por la cantidad de estructuras químicas que manejan para incorporarlas a la base de datos. 53 artículos se centran en la relación estructura-olor o bien, utilizan la quimioinformática en compuestos de fragancias. Estos resultados resaltan la importancia de recopilar la información en una sola base de datos.

CONCLUSIONES

Con la elaboración de los mapas de Vosviwer es posible visualizar los temas en tendencia desde el año 2017 al 2023, los conceptos como análisis, sistemas, modelos, propiedades, odorantes, compuestos orgánicos volátiles y fragancias, presentan mayor recurrencia en los artículos, esto es posible de visualizar ya que poseen una circunferencia mayor a los demás. De los 687 títulos y resúmenes revisados 526 fueron clasificados como aquellos que no guardan relación con el tema de investigación, se descartaron por abordar el tema de fragancias desde una perspectiva de seguridad o hacer referencia a compuestos con olores que no corresponden a fragancias, muchos estudios que abordaban la relación olor-estructura se encontraban dirigidos a aspectos fisiológicos del cerebro de varias especies. Aquellos más ligados al área quimioinformática abordan conceptos

relacionados al desarrollo e implementación de una nariz artificial. La base de datos molecular sigue en construcción.

REFERENCIAS REPRESENTATIVAS

1. Engel T. and Gasteiger J. (2018) Chapter 11 Computational Approaches to Cosmetics Products Discovery pp. *Applied Chemoinformatics. Achievements and Future Opportunities.* (527-546) Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Boschstr. 12, 69469 Weinheim, Germany
2. Sharma, A., Kumar, R., Ranjta, S., & Varadwaj, P. K. (2021). *SMILES to Smell: Decoding the Structure-Odor Relationship of Chemical Compounds Using the Deep Neural Network Approach.* Journal of chemical information and modeling, 61(2), 676–688. https://doi.org/10.1021/acs.jcim.0c01288.
3. Chastrette, M. (2002). *Classification of Odors and Structure–Odor Relationships*. In C. Rouby, B. Schaal, D. Dubois, R. Gervais, & A. Holley (Eds.), Olfaction, Taste, and Cognition (pp. 100-116). Cambridge: Cambridge University Press. doi:10.1017/CBO9780511546389.012.
4. Saini, K., Ramanathan, V. (2022) *Predicting odor from molecular structure: a multi-label classification approach*. Sci Rep 12, 13863 . https://doi.org/10.1038/s41598-022-18086-y.

CISQM-QTYC-PO02

El uso de moléculas surfactantes como removedores de contaminantes en soluciones acuosas y en superficies sólidas: Un estudio por simulaciones por computadora

Ana Beatriz Salazar, Edith Cedillo, Edwin Chávez, **Hector Dominguez***
Instituto de Investigaciones en Materiales, Universidad Nacional Autónoma de México. Cd, Mx. México, C.P. 04510.
hectordc@unam.mx

RESUMEN

Mediante simulaciones por computadora usando la técnica de dinámica molecular se estudia el uso de moléculas surfactantes como agentes removedores de contaminantes en superficies sólidas y en disoluciones acuosas. Mediante la formación de micelas del surfactante dodecil sulfato de sodio (SDS), se estudia la retención de sales metálicas en agua. Diferentes sales, de plomo, aluminio, mercurio, zinc, a diferentes concentraciones se estudian y se analiza la eficiencia de las micelas para su captura. El análisis se muestra en términos de perfiles de densidad, funciones de distribución e isotermas de adsorción y los resultados indican que la retención de las partículas metálicas aumenta con la concentración de SDS. La eficiencia en la retención de los surfactantes también se muestra para desadsorber contaminantes de superficies sólidas. Usando diferentes concentraciones del surfactante SDS se estudia la remoción de una mezcla de hidrocarburos depositadas en superficies de grafito y dolomita.

REFERENCIAS

1. Srinivas, G., Nielsen, S. O., Moore, P. B. and Klein, M. L. (2006) J. Am. Chem. Soc. 128, 848.
2. Michel, D., Benjamin, I. (1998) J. Phys. Chem. B. 102, 5145.
3. Dominguez, H., Berkowitz, M. L. (2000) J. Phys. Chem. B. 104, 5302.
4. Dominguez, H., (2002). J. Phys. Chem. B. 106, 5915.
5. Peredo-Mancilla, D., Dominguez, H. (2016) J. Molec. Graph. Modelling, 65, 1081
6. Pacheco-Blas M., Dominguez, H., Rivera. M. (2017) Chem. Phys., 13, 485.
7. Allen, M. P., and Tildesley, D.J. (1993) Computer simulation of Liquids. Oxford publications, 2 edition.
8. Berendsen H. J. C., Grigera J. R., Straatsma T. P. (1987) J. Phys. Chem., 91, 6269.
9. Essmann, U., Perera, P., Berkowitz, M. L. Darden, T., Lee, H., Pedersen, L. G. (1995). J. Chem. Phys. 103, 8577.
10. Cedillo-Cruz, E., Garcia-Ramos, D., Dominguez, H. (2021) Chem. Phys. Lett. 767, 138340.

CISQM-QTYC-PO03

Modelación molecular de la adsorción de iones Ca^{2+} y Mg^{2+} en la interfase magnetita (Fe_3O_4)/solución acuosa

N.G. Mendoza-Llamas[1*], A. López-Valdivieso[1], G.R. Quezada-Escalona[2]
[1]Universidad Autónoma de San Luis Potosí.
[2]Universidad del Bio Bio.
nairallamas@gmail.com

RESUMEN

Se estudiaron los mecanismos de la adsorción de iones Ca^{2+} y Mg^{2+} en la interfase Fe_3O_4/solución acuosa mediante estudios de dinámica molecular y potencial zeta. Se calculó la distancia mínima entre los sitios superficiales eléctricamente neutros, -FeOH, de Fe_3O_4 y los iones Ca^{2+} y Mg^{2+}; asimismo, se determinó el potencial zeta de Fe_3O_4 en función del pH sin y con la presencia de estos iones. Los iones Mg^{2+} revierten el signo negativo del potencial zeta a positivo, en el intervalo de pH 9-12. Los estudios de dinámica molecular revelan que los iones Mg^{2+} forman complejos -FeO-Mg^{2+}, entretanto, los iones Ca^{2+} se aproximan a los sitios FeOH a una mayor distancia, con aguas de hidratación de por medio. Por tanto, la interacción de iones Mg^{2+} con los sitios -FeOH, es mayor que la de los iones Ca^{2+}, causando que el potencial zeta de Fe_3O_4 sea menos negativo con iones Mg^{2+} que con iones Ca^{2+} a pHs < 9. La reversibilidad del potencial zeta de Fe_3O_4 está asociada a la interacción de los iones $MgOH^+$ y del precipitado $Mg(OH)_2$(s) con la superficie de Fe_3O_4.

INTRODUCCIÓN

La adsorción de iones Ca^{2+} y Mg^{2+} juega un papel importante en la concentración de óxidos de hierro. Reacciones de disolución y lixiviación de minerales carbonatados, así como el uso de olivino y dolomita añaden concentraciones significativas de Ca^{2+} y Mg^{2+} al agua de proceso. La magnetita (Fe_3O_4) es un óxido de hierro ferromagnético concentrado mediante tambores magnéticos de baja intensidad o flotación (Xiong et al., 2015), donde estas especies iónicas se adsorben sobre la superficie de magnetita modificando la carga eléctrica interfacial Fe_3O_4/solución acuosa. No obstante, los iones Mg^{2+} presentan una mayor interacción con la superficie que los iones Ca^{2+} (Westerstrand & Öhlander, 2010).

Diversos estudios han demostrado la influencia de Ca^{2+} y Mg^{2+} en las propiedades electrocinéticas de diversos minerales. De acuerdo con la teoría de atracción electrostática, una superficie cargada negativamente puede atraer especies cargadas positivamente. La adsorción de Ca^{2+} y Mg^{2+} hace menos negativo el potencial eléctrico en la interfase mineral/solución acuosa. Asimismo, se ha estudiado el efecto de estos iones en la adsorción de tensioactivos aniónicos en magnetita utilizando espectroscopía ATR-FTIR in situ, así como, valoraciones potenciométricas y modelación de complejación superficial, obteniéndose que, los iones Ca^{2+} se adsorben electrostáticamente mientras que los iones Mg^{2+} puede formar hidroxi-complejos mono y bidentados en la superficie del mineral (Jolsterå et al., 2012; Potapova et al., 2011).

Para profundizar en los mecanismos de interacción de iones con la superficie de minerales, una de las técnicas de simulación que más se emplea es la dinámica molecular (DM), la cual es una herramienta determinista basada en la física newtoniana para predecir matemáticamente la evolución de las energías de interacción de un sistema interactuante en función del tiempo (Quezada et al., 2020). En una simulación DM, el requisito más importante es el campo de fuerza utilizado para describir la energía potencial del sistema. La energía de interacción para un conjunto de átomos que conforman una molécula o red cristalina se describe mediante el potencial interatómico generado por el campo de fuerza. Esta energía potencial se obtiene en función de variables geométricas como el ángulo y la distancia de separación de los átomos (Cisternas et al., 2019).

MATERIALES Y METODOLOGÍA

Se empleó un concentrado de magnetita de Colima, México. La muestra fue pulverizada hasta alcanzar un D_{80} de 20 µm, con un contenido de magnetita del 97 % y 3 % de ganga, con cuarzo como principal contaminante. Se utilizó $CaCl_2•H_2O$ y $MgCl_2•6H_2O$ como fuentes de Ca^{2+} y Mg^{2+}, respectivamente. Se usaron NaOH y HCl como reguladores de pH y NaCl como electrolito de soporte para las pruebas electrocinéticas. Todos los reactivos químicos utilizados fueron de grado analítico de Sigma Aldrich. Las mezclas mineral-solución acuosa se prepararon con agua desionizada con una resistividad de 18.2 MΩ*cm. También se estudió la electrocinética de $Mg(OH)_2$ (s). Para estos estudios se empleó $Mg(OH)_2$ (s) obtenido a través de la precipitación de iones Mg^{2+} con NaOH.
La movilidad electroforética se determinó en un Zetámetro Riddick ZM-75, Zeta-meter Inc, con una celda electroforética N° S-2479 del tipo-II UVA tamaño 0.0 y K:71, empleando 0.2 gr de magnetita en 100 mL de solución con una fuerza iónica de 0.01 M de NaCl. La mezcla mineral-solución acuosa se acondicionó al pH deseado por 15 min. La movilidad electroforética (υ) y el potencial zeta (ζ) se relacionaron mediante la ecuación Helmholtz- Smoluchowski, $\zeta=\eta\upsilon/\varepsilon$, considerando la viscosidad (η) y constante dieléctrica del medio (ε) (Lin et al., 2009). Se evaluó una serie de concentraciones desde 0.001 M hasta 0.01 M de Ca^{2+} y Mg^{2+}. El potencial zeta de $Mg(OH)_2$ (s) se obtuvo siguiendo la misma metodología.

Dinámica molecular

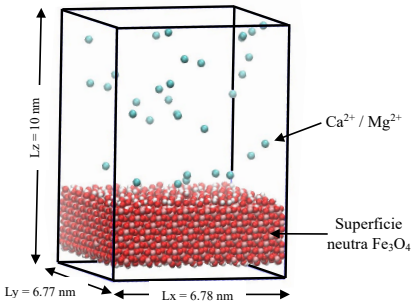


Fig. 1. Sistema de simulación. Superficie de magnetita en parte inferior de la caja de simulación, iones dispersos a lo largo de la dirección Z. Moléculas de agua no presentadas para mayor ilustración.

Se construyó una superficie de magnetita empleando el campo de fuerza CLAYFF, el cual considera la superficie principalmente con sus parámetros intramoleculares de Lennard-Jones y sus cargas parciales. Los parámetros intramoleculares solo describen el movimiento de los grupos hidróxido. Para los iones Ca^{2+} y Mg^{2+} se utilizaron los parámetros reportados por Li & Merz (2014). En el caso del agua se utilizó el modelo flexible SPC/E.
El ensamble del sistema consistió, primeramente, en construir la superficie neutra de mineral a partir de una celda unitaria, la cual se replicó para formar una supercelda 6.78 x 6.77 x 2.03 nm en la caja de simulación de dimensiones Lx, Ly, Lz de 6.78 nm, 6.77 nm y 10 nm, respectivamente. En la dirección Z, la se caja se extendió hasta 10 nm para colocar las moléculas de agua y los iones de Ca^{2+} o Mg^{2+} (Fig. 1). La caja de simulación posee condiciones periódicas en todas sus direcciones. Se empleó el software Gromacs 2020.3, incorporando aceleración CUDA, para llevar a cabo las simulaciones moleculares. Los archivos iniciales de configuración y topología se generaron con su propio programa en Matlab. La dinámica molecular se realizó en 4 pasos: 1) Minimizar las fuerzas para eliminar átomos con una alta presión de energía mediante el método de descenso más pronunciado, 2) Simulación NVT (partículas, volumen y temperatura constantes) a 300 K para generar las capas de hidratación de Ca^{2+}/ Mg^{2+} , mientras estos permanecen fijos, 3) Simulación NVT de recocido con un aumento de temperatura de 300 a 430 K, seguido de la simulación NPT (partículas, presión y temperatura constante) con un descenso de la temperatura a 300 K y 1 bar de presión para eliminar estados metaestables y 4) Finalmente, una simulación NPT para generar los resultados. Los resultados se obtuvieron mediante programas post-procesamiento de Gromacs, específicamente el *mindist* y *density* para cuantificar la adsorción de los iones posicionados a menos de 0.6 nm de la superficie y el perfil de densidad de iones en la dirección Z. Las concentraciones de iones Ca^{2+} y Mg^{2+} evaluadas fueron: 0.001 M, 0.005 M, 0.01 M y 0.05 M.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

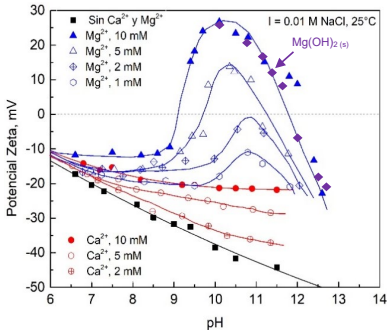


Fig. 2. Potencial zeta de Fe_3O_4 y $Mg(OH)_{2\,(s)}$ en función del pH.

La Fig. 2 presenta el potencial zeta de magnetita en función del pH en ausencia y presencia de varias concentraciones de Ca^{2+} y Mg^{2+}. El valor de potencial zeta es crucial para determinar la estabilidad del sistema coloidal y la adsorción de iones en la interfase óxido metálico/solución acuosa. La presencia de los iones Ca^{2+} y Mg^{2+} hace menos negativo el potencial zeta de magnetita. Los iones Mg^{2+}, tienen un mayor efecto en la disminución del potencial zeta, indicando una mayor afinidad con la superficie de magnetita. Con los iones Ca^{2+} se observa una disminución de la magnitud del potencial zeta, sin embargo, no se observa que el potencial zeta revierta su signo, tal como acontece con los iones Mg^{2+}. A las dos más altas concentraciones de Mg^{2+}, se tienen dos puntos isoeléctricos (IEP), donde uno se desplaza hacia un pH más acido conforme aumenta la concentración. El segundo IEP se observa a pH básicos y se desplaza a valores de pH más básicos con el incremento de la concentración hasta llegar a tener un valor similar al IEP del $Mg(OH)_2$ (s), tal como se nota en la figura. Esta similitud de IEP entre la magnetita y el $Mg(OH)_2$ (s) indica la presencia de ésta especie en la superficie de Fe_3O_4.

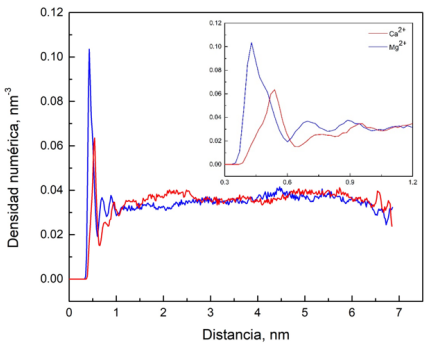


Fig. 4. Densidad numérica de Ca^{2+} y Mg^{2+} a lo largo de la dirección Z de la caja de simulación. Lz = 0 corresponde a el hierro de los sitios Fe-OH en la superficie de la magnetita. $[Ca^{2+}] = [Mg^{2+}] = 0.05$ M.

Potapova et al., (2011) y Dobryden et al., (2015) reportan efectos similares de los iones Ca^{2+} en la disminución del potencial zeta de Fe_3O_4. En la Fig. 2, se observa que, el perfil de potencial zeta de magnetita cambia respecto al pH, debido al cambio de la especie predominante de magnesio y su adsorción en la magnetita. A pH inferiores a 9.3 la especie predominante son los iones Mg^{2+} con una muy baja concentración de iones $Mg(OH)^+$. A valores de pH superiores a 9.3, los iones Mg^{2+} precipitan como $Mg(OH)_{2\,(s)}$ el cual heterocoagula en las partículas de magnetita modificando las características eléctricas de la superficie del mineral. El efecto de la adsorción de estos iones y su precipitado se refleja independientemente de la concentración de Mg^{2+}. El valor máximo en la curva de potencial zeta refiere a la heterocoagulación del $Mg(OH)_{2\,(s)}$ y su posterior decaimiento deriva de la formación de $Mg(OH)_{3\,(s)}^-$ en la superficie del $Mg(OH)_{2\,(s)}$.

Con la finalidad de comprender aún más las interacciones de los iones Ca^{2+} y Mg^{2+} en magnetita, se consideró una superficie eléctricamente neutra de magnetita en un medio acuoso con diversas concentraciones de iones Ca^{2+} y Mg^{2+}. La electroneutralidad de superficie permitió descartar fuerzas de interacción de largo alcance derivadas de la interacción entre la carga eléctrica superficial provenientes de las reacciones de protonación y desprotonación de los sitios Fe-OH en la superficie de magnetita y la carga eléctrica de los cationes.

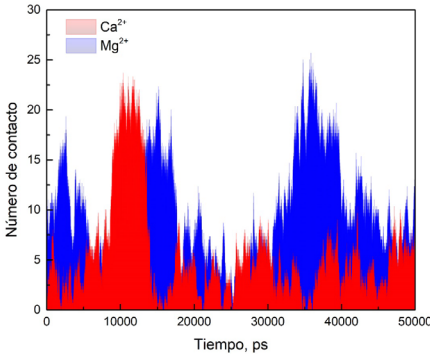


Fig. 3. Interacciones de iones Ca^{2+} y Mg^{2+} con magnetita en función del tiempo. $[Ca^{2+}] = [Mg^{2+}] = 0.05$ M.

Tabla 1. Radios iónicos de Ca^{2+} y Mg^{2+}, sin capa de hidratación y con una y dos capas de hidratación.

Especie iónica	Ca^{2+}	Mg^{2+}
Sin capa de hidratación	0.94 Å	0.65 Å
Con una capa de hidratación	0.242 nm	0.209 nm
Con dos capas de hidratación	0.460 nm	0.410 nm

Mediante el comando *mindist* se cuantifico la interacción entre los pares de moléculas, los de la superficie de magnetita y los cationes. Las interacciones se definen como el número de veces que un ion entró en contacto con la superficie. Estableciendo como contacto cuando un ion se posiciona a una distancia menor a 0.6 nm de la superficie. Los cálculos se realizaron para las distintas concentraciones de iones Ca^{2+} y Mg^{2+}.

Se observó un mayor número de acercamientos de los iones Mg^{2+}, independientemente de su concentración. La Figura 3 ilustra los números de contacto de los iones Ca^{2+} y Mg^{2+} en función del tiempo para 0.05 M. A mayor concentración, mayor es el número de iones que se cuantifican, obteniéndose un perfil más exacto. La fluctuación en el número de contactos en función del tiempo se relaciona con la movilidad de los iones en el medio. Si el ion tiende al seno de solución el número de contactos con la superficie disminuye. La distancia de corte igual a 0.6 nm se seleccionó dado que los iones Ca^{2+} y Mg^{2+} se mueven con sus respectivas capas de hidratación con radios de 0.46 y 0.41 nm cuando viajan con una doble capa de hidratación, respectivamente (Tabla 1) (Quezada et al., 2020).

Mindist no proporciona información acerca de la densidad de los iones en función de la distancia entre el ion y la superficie, por tanto, se empleó el comando *density*, para calcular el promedio del número de iones por volumen a lo largo de la dirección Z, hacia la solución acuosa. La Fig. 4 reporta los perfiles de densidades de los iones Ca^{2+} y Mg^{2+} en función de la distancia, que están relacionados con al número de contactos presentados en la Fig. 3.

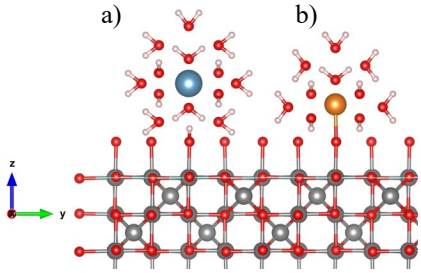


Fig. 5. Representación de la interacción de los iones **(a)** Ca^{2+} y **(b)** Mg^{2+} con la superficie de magnetita.

La caja de simulación posee 10 nm de longitud en su dirección Z, de los cuales la estructura que conforma la magnetita ocupa 2.03 nm. Para determinar la densidad de iones a partir de la superficie, el comando *density* se normalizó de tal manera que los átomos de hierro de los sitios Fe-OH correspondieran a una distancia igual a cero (Lz = 0), así los grupos OH se posicionan a Lz = 0.3 nm. Tanto los iones Ca^{2+} como Mg^{2+} presentan un perfil de densidad con incrementos notorios en la proximidad de la superficie de magnetita, y una densidad mucho menor, y con relativa homogeneidad, a lo largo del seno de solución. Esta uniformidad de densidad refleja la capacidad del catión de habitar en igual manera en el seno de la solución. Sin embargo, la mayor concentración de iones se observa a distancias menores a 1 nm.

La Fig. 4 indica que los iones Mg^{2+} se posicionan a una distancia menor (0.423 nm) a la superficie de magnetita que los iones Ca^{2+}, los cuales se aproximan a una distancia de 0.543 nm. Esta mayor aproximación de los iones Mg^{2+} indica una mayor interacción especifica de los iones Mg^{2+} con la superficie de magnetita, confirmando los resultados reportados por Westerstrand & Öhlander (2010). Se ha propuesto que los iones Mg^{2+} se adsorben como complejos superficiales FeO-Mg^{+} mono y bidentados, dependiendo de la concentración del ion (Jolsterå et al., 2012). Los iones Ca^{2+} se aproximan a la superficie de magnetita con dos capas de hidratación, donde los grupos OH de los sitios Fe-OH reemplazan una molécula de agua (Fig. 5).

CONCLUSIONES

La simulación de dinámica molecular ha demostrado una interacción preferencial entre la superficie de magnetita y iones Mg^{2+}, los cuales se posicionan a 0.423 nm de los átomos de hierro superficiales, permitiendo una interacción específica del tipo FeO-Mg^{2+}. Mientras que, los iones Ca^{2+} se posicionan 0.12 nm más alejados en comparación que los iones Mg^{2+}. Esta diferencia permite que el ion Ca^{2+} migre más rápido que el ion Mg^{2+} al seno de la solución. El ion Ca^{2+} interactúa con la superficie mediante los grupos OH de los sitios Fe-OH superficiales. La mayor interacción entre los iones Mg^{2+} y la superficie de magnetita hace que el potencial zeta de magnetita sea menos negativo que el potencial zeta obtenido con la adsorción de iones Ca^{2+}. El ion Mg^{2+} vuelve menos negativo el potencial zeta a pH menores de 9.3. A pH mayores, el magnesio precipita y heterocoagula como $Mg(OH)_2$ (s) sobre la magnetita.

REFERENCIAS

1. Cisternas, L. A., Lucay, F. A., & Botero, Y. L. (2019). Trends in Modeling, Design, and Optimization of Multiphase Systems in Minerals Processing. Minerals 2020, Vol. 10, Page 22, 10(1), 22. https://doi.org/10.3390/MIN10010022.
2. Dobryden, I., Potapova, E., Holmgren, A., Weber, H., Hedlund, J., & Almqvist, N. (2015). Force interactions between magnetite, silica, and bentonite studied with atomic force microscopy. Physics and Chemistry of Minerals, 42(4), 319–326. https://doi.org/10.1007/s00269-014-0722-9.
3. Jolsterå, R., Gunneriusson, L., & Holmgren, A. (2012). Surface complexation modeling of Fe 3O 4-H + and Mg(II) sorption onto maghemite and magnetite. Journal of Colloid and Interface Science, 386(1), 260–267. https://doi.org/10.1016/j.jcis.2012.07.031.
4. Li, P., & Merz, K. M. (2014). Taking into Account the Ion-Induced Dipole Interaction in the Nonbonded Model of Ions.
5. Lin, A. G., Zhang, G. Z., & Liu, G. (2009). Electrokinetic Phenomena of Modified Polytetrafluoroethylene Membranes in the Oily Sewage from Oil Field. Journal of Water Resource and Protection, 2009(6), 66–69. https://doi.org/10.4236/JWARP.2009.12012.

6. Potapova, E., Yang, X., Grahn, M., Holmgren, A., Forsmo, S. P. E., Fredriksson, A., & Hedlund, J. (2011). The effect of calcium ions, sodium silicate and surfactant on charge and wettability of magnetite. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 386(1–3), 79–86. https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2011.06.029.
7. Quezada, G. R., Saavedra, J. H., Rozas, R. E., & Toledo, P. G. (2020). Molecular dynamics simulations of the conformation and diffusion of partially hydrolyzed polyacrylamide in highly saline solutions. Chemical Engineering Science, 214, 115366. https://doi.org/10.1016/j.ces.2019.115366.
8. Westerstrand, M., & Öhlander, B. (2010). Transport of Ca, Mg, Na, sulfate and other components of pellet production at the Kiirunavaara iron mine by process water and magnetite surfaces: A quantification. Minerals and Metallurgical Processing, 27(4), 224–231. https://doi.org/10.1007/BF03402447/METRICS.
9. Xiong, D., Lu, L., & Holmes, R. J. (2015). Developments in the physical separation of iron ore: Magnetic separation. In Iron Ore: Mineralogy, Processing and Environmental Sustainability (pp. 283–307). Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/B978-1-78242-156-6.00009-5.

SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO, A.C.
"La química nos une"

UASLP
Universidad Autónoma de San Luis Potosí

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

CONAHCYT
CONSEJO NACIONAL DE HUMANIDADES CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS

Congreso Internacional de la
Sociedad Química de México 2023
Del 2 al 6 de octubre del 2023
"La Química: de México para el Mundo"

ÍNDICE ONOMÁSTICO

CENTENARIO DE LA AUTONOMÍA 2023

A

Acevedo-Betancur, Yunuen, 705
Acosta Chávez, Itzel, 881
Acosta Rodríguez, Ismael, 250, 255
Agacino Valdés, Esther, 1044
Aguilar Campos, Edgar Eduardo, 823
Aguilar Corrales, Rubén, 429
Aguilar Costilla, Francisca Johana, 755, 762, 840
Aguilar Morales, Cesia Manuella, 863
Aguilar-Martínez, Milagros del Rosario, 834
Aguilera Granja, Juan Faustino, 4, 131
Aguiñaga Plata, Axel, 460
Aguiñaga-Plata, Axel, 411
Aguirre Contreras, Eleazar Shael, 528
Aguirre Hernández, Gerardo, 872, 890
Aguirre, Gerardo, 287
Agustina Vila, María, 265
Alarcón Gonzales del valle, Joseph Anderson, 853
Alarcón Herrera, María Teresa, 216
Alas Guardado, Salomón J., 181, 187, 1078
Albores Flores, Víctor Jesús, 912, 915
Alcántara Quintana, Luz Eugenia, 609
Alcántara-Concepción, Víctor, 516
Alcatara Quintana, Luz Eugenia, 590
Alejandre Castañeda, Viridiana, 863
Alejo Guerra, Diana, 713
Alfredo-Toscano, Rubén, 789
Aliaga Paucar, Christian, 641
Aliaga Paucar, Christian Melecio, 640
Alonzo González-González, 655
Alpizar Juárez, Elizabeth, 304
Alvarado González, Daniela, 1044
Alvarado-Huayhuaz, Jesús, 641
Álvarez Almazán, Samuel, 634
Álvarez Alvarado, Sara Andrea, 319
Álvarez González, Isela, 309, 314
Álvarez Hernández, Alejandro, 837
Álvarez y Toledano, Cecilio, 5, 72, 73
Álvarez-Toledano, Cecilio, 789
Amador Hernández, Judith, 540
Amador-Hernández, Judith, 319
Ancer Arellano, Adriana, 918
Ancer Rodríguez, Jesús, 918
Andraca Ayala, Gema L., 499
Andraca Ayala, Gema Luz, 400, 406, 409, 416
Anrango-Camacho, Cinthya A., 322
Aranda-Barradas, María E., 634
Arce Martínez, Melisa Denise, 485
Arcos-Ramos, Rafael, 579
Arellano García, María Evarista, 649
Argumedo-Castrejón, Paola Alejandra, 777
Armendáriz Vidales, Georgina María Elena, 337
Armenta Lezama, Jazmín Pamela, 1039
Arredondo-Palacios, Thania Elizabeth, 416
Arroyo, Maribel, 701
Avila Cruz, Hibels Rafael, 958
Ávila Jiménez, Miguel, 598
Avila-Ortega, Alejandro, 1019
Ayala García, Víctor Manuel, 216, 238
Ayala-García, Víctor M., 212

B

Báez García, José Eduardo, 982, 985, 1020
Báez, José E., 988, 1024
Baeza Reyes, José Alejandro, 478
Ballinas-Indili, Ricardo, 789
Barcelona Cazanave, Liliette, 611
Barraza Salas, Marcelo, 238, 672
Barraza-Salas, Marcelo, 212
Barrios-Villa, Edwin, 834
Barrón-Zambrano, Jesús A., 1019
Bass Lozoya, Jessica Aileen, 443
Batina, Nikola, 309, 314
Bautista Martinez, Juan Luis, 1050
Bautista Nava, Jocelyn, 767
Bautista Ramírez, Brenda, 466
Bautista Redonda, Francisco Elihú, 4, 61
Bautista, Elihú, 894
Becerra-Martínez, Elvia, 394
Bedolla-García, Brenda Y., 894
Benitez-Puebla, Luis J., 789
Bernal Martínez, Anel Karina, 939
Bocanegra Zapata, Alondra, 814
Bravo Alfaro, Diego A., 208
Brito, Alhelí, 494
Brito-Mendoza, Desiree, 411

C

Caballero Chávez, José Efraín, 899, 906
Cabello Romero, Judith, 966, 972, 1008
Cabello-Romero, Judith, 1003
Cabrera Briseño, Miguel Ángel, 622, 730
Calva Cano, Karla Elsa, 350
Calzada, Fernando, 894
Calzada-González, Fernanda I., 1033, 1037
Camarena-Díaz, Juan P., 287
Campoy Ramírez, Jorge Alfredo, 309
Cano Guerrero, José Eduardo, 988
Cañizares Macías, María del Pilar, 3, 4, 108, 109
Cárdenas González, Juan Fernando, 255
Cárdenas González, Oswaldo Eliécer, 332
Cardoso Ortiz, Jaime, 630
Carpio-Granillo, Mariana, 722
Carranza Álvarez, Candy, 504
Carrasco Ortega, Omar F., 809
Carreón-Castro, María del Pilar, 579
Carrera-Figueiras, Cristian, 1019
Carrillo Vega, Cristian Rafael, 762
Casillas-Santanana, Miguel, 977

Castañeda Facio, Adalí Oliva, 455
Castañeda González, Samantha Krystel, 542
Castañeda Serrano, María del Pilar, 400
Castellar Arroyo, Edinson, 511
Castillo Blum, Silvia E, 573
Castillón Piña, Yulissa, 625
Castro Castro, Diana, 837
Cedillo, Edith, 1098
Cervantes Flores, Maribel, 238, 912, 915
Cervantes Valencia, Hugo, 863
Cervantes Villagrana, Alberto Rafael, 654, 814
Cervantes Villagrana, Rodolfo Daniel, 814
Cervantes-Flores, Maribel, 212
Cervantes-Reyes, Eric, 977

Ch

Chacón García, Luis, 4, 126, 127, 155, 863, 867
Chagoya Pio, Norma Andrea, 314
Charcas Lara, Luis Abraham, 1065
Chávez Briones, María de Lourdes, 918
Chávez Martínez, Margarita, 592, 598
Chávez, Daniel, 287
Chávez, Edwin, 1098
Chicas Baños, Diego F., 790

C

Cisneros Ontiveros, Hilda Guadalupe, 504
Clark Montoya, Isabel, 941
Colindres Díaz, Edgar A., 790
Compean González, Leonardo Fabian, 755
Contreras Briones, Dalila, 250
Contreras Delgadillo, Cristofer Ulises, 660
Cordero-Vargas, Alejandro, 89, 90, 155, 861
Córdova Espíritu, Rubén R., 208
Coronado Tovar, Sandra P., 703
Corpus-Mendoza, César Iván, 894
Correa Basurto, José, 700
Correa-Ayala, Erick, 287
Correa-Padilla, Erick, 705
Cortés Benítez, Juan Francisco, 634
Cortés García, Carlos Jesús, 863, 867
Cortes Llamas, Sara Angélica, 622, 730
Cortezano-Arellano, Omar, 894
Cortez-Mazatan, Gladis, 585
Cortez-Mazatan, Gladis Y., 783
Cruz Briano, Sergio Armando, 504
Cruz Colín, María del Rocío, 592
Cruz Gaona, Roel, 4, 143, 144
Cruz Gregorio, Silvano, 828
Cruz Jiménez, Gustavo, 1020
Cruz López, María del Carmen, 901
Cruz Maza, Astin, 1050
Cruz Valdez, Jesús Alonso, 1068
Cruz-Jiménez, Alicia Elvira, 777, 803
Cruz-Nava, Laura Sofía, 1029
Cuevas García, Rogelio, 1039
Cuevas González Bravo, Gabriel Eduardo, 664
Cuevas, Gabriel, 705, 819
Curiel Quesada, Everardo, 703

D

DÁVILA RODRÍGUEZ, MARÍA JOSÉ, 4, 42
De Anda Ramírez, Luis Fernando, 952
de la Cruz Durán, Fabiola N., 823
De la Cruz Martínez, Ledy C., 634
De la cruz Salazar, Itzany Janet, 487
de Loera Carrera, Denisse Atenea, 609, 654, 923
de Loera Carrera, Denisse Atenea, 842
De Loera Méndez, Abrham Ismael, 923
de Loera, Denise, 894
del Río, Rosa E., 867
Delgado Maldonado, Timoteo, 221
Delgado-Lamas, Eduardo G., 322
Delgado-Maldonado, Timoteo, 655, 670
Díaz de León, Ramón, 1008
Díaz Flores, Paola Elizabeth, 504
Diaz Ramos, Leticia Itzel, 934
Díaz-Batalla, Luis, 244
Domínguez Castro, Héctor, 350
Domínguez Castro, Héctor, 1093
Domínguez Quintero, Gloria Alicia, 929
Domínguez Soria, Víctor Daniel, 1073
Dominguez, Hector, 1098
Doyle, Michael, 899
Dudek, Karol, 264
Duperou Luna, Paulina, 634
Durán-Moreno, Alfonso, 506
Dzul Cocom, Ana Maribel, 1019

E

Emiliano Ramos, Isael, 506
Enríquez Izazaga, Yaritza, 337
Enríquez Medrano, Francisco Javier, 966
Enríquez Medrano, Javier, 972, 1008
Enríquez-Medrano, Javier, 1003
Erika Sosa, Laura, 521
Escobedo Hinojosa, Wendy Itzel, 948
Escobedo-Hinojosa, Wendy, 202, 265, 275, 276, 881, 886, 929, 934, 958
Espinoza Vázquez, Araceli, 339
Esquivel-Guadarrama, Fernando, 705
Estrada Flores, Sofía, 421
Estrada Ramírez, Ricardo Manuel Antonio, 351, 357
Esturau Escofet, Nuria, 535
Eugenia Ochoa, María, 561
Evangelista Hernández, Daniel, 202

F

Farfán Paredes, Mónica, 561
Farfán, Norberto, 561, 798
Farfán-Paredes, Mónica, 829
Farías Cepeda, Lorena, 421
Faz Treviño, Axel Emiliano, 960, 964
Felix Serrano, Isaura, 611
Fernández-Bolaños, José G., 698
Fiala, Radovan, 193
Fierro-Gonzalez, Juan Carlos, 129
Figueroa Saldívar, Mario Alberto, 4, 65, 157
Figueroa, Mario, 952
Flores Avila, Amador, 727
Flores Galaviz, Luis Arturo, 733
Flores Peña, Susan Abigail, 966
Flores Ramirez, Rogelio, 609
Flores Ramírez, Rogelio, 504, 590
Flores-Álamo, Marcos, 789
Flores-Díaz, Esmeralda, 886
Flores-Juárez, Cyntia R., 193
Frias Aviña, Octavio, 872, 890, 1031
Frías López, América Anahí, 863
Frontana Uribe, Bernardo A., 790
Frontana Vázquez, Carlos Eduardo, 4, 136, 138, 337
Frontana-Uribe, Bernardo A., 322
Fuentes Parra, María Isabel, 876
Fuerte Gómez, Teresa, 634

G

G.R. Quezada-Escalona, 1099
Galano Jiménez, Annia, 664
Galano, Annia, 792
Gallardo Espinoza, Ricardo, 455
Gallegos Díaz, Iván, 842
Gallegos Ibarra, Daniela Liliana, 630
Galván García, Emir Alejandro, 1084, 1089
Galván Romero, Vanessa Sarahí, 590
Gálvez-Ruíz, Juan Carlos, 834
García Aguilar, Karol, 918
García Aguilera, Martha Elena, 535
Garcia Areola, Daniel, 282
García Betanzos, Claudia Idalid, 378
García Cerda, Luis Alfonso, 960
García Chávez, Erika, 923
García Cruz, Raúl, 1073
García Estrada, José Guadalupe, 1084
García Figueroa, Arturo Antonio, 399
García Luis, María Fernanda, 250, 255
García Márquez, Alfonso Ramón, 624
García Mendoza, Arturo de Jesús, 472, 478, 528
García Mendoza, Gabriela Selene, 1073
García Nava, Xitlalick, 894
García Ramos, Juan Carlos, 649
García Revilla, Marco Antonio, 1050
García Rivero, Mayola, 260
García Saldaña, Elba, 506
García Vázquez, Juan Benjamín, 700
García Villanueva, Luis Antonio, 406
García, Hugo S., 208
Garcia-Melo, Luis Fernando, 314
García-Merinos, Juan-Pablo, 798
García-Nieto, Edelmira, 516
Garduño Albino, Carlos E., 792, 847
Garduño-Ramírez, María Luisa, 943
Garrido González, Flor Paulina, 686
Gázquez Mateos, José Luis, 4, 100
Gil Cruz, Francisco Jesús, 1050
Gómez Avilés, José Gabriel, 1068
Gómez Balderas, Rodolfo, 1084, 1089
Gómez Castro, Juan José de Jesús, 187
Gómez Flores, Ana K., 181
Gómez Sánchez, Ángela, 972
Gómez Simental, Manuel Alejandro, 216
Gomez Valdez, Atzimba Ayari, 1094
Gomez Valeta, Luis, 299
Gomez-Lopez, Jessica L., 287
Gómez-Tagle, Paola, 304, 567
González Andrade, Martin, 634
González Araoz, Martha Patricia, 429
González Belman, Oscar Francisco, 1024
González Chávez, Rodolfo, 492
González Cruz, Ricardo, 622, 730
González Escamilla, Elizabeth, 244, 1031
González Fernández, Lázaro Adrián, 504
González González, Alonzo, 221
González Martínez, Ignacio, 4, 135, 159
González Ortiz, Víctor Manuel, 492
González Rivera, Amii Sharon, 351
González Rojas, José Ignacio, 485
Gonzalez Salazar, Luis Fernando, 609
González Torres, Julio, 1073
González, Ignacio, 992
González-Cardoso, Griselda, 411
González-Félix, Mayra Lizett, 834
González-González, Alonzo, 670
González-Gutiérrez, Linda V., 424, 428
González-Morales, Luis Donaldo, 655
González-Mosquera, Dulce María, 834
González-Olvera, Julio C., 193
González-Tenorio, Diana, 264, 506
González-Zamora, Eduardo, 792, 847
Goñi Cedeño, Hermilo, 592, 598
Gracia Fadrique, Jesús, 399
Grajales Conesa, Julieta, 912, 915
Grotjahn, Douglas B., 287
Grutter de la Mora, Michel Alexandre, 416
Guerrero Analco, José A., 63, 64
Guerrero Quinard, Gabriela, 400
Guerrero-Hernández, Lluvia Azhalea, 783

Guevara García, Néstor, 438
Guevara-Vela, José M., 789
Guido Gómora, Dacia Sharaí, 934
Gutiérrez Arzaluz, Mirella, 466
Gutiérrez Barroso, Itzel Nohemi, 982, 985
Gutiérrez Cazares, Xiadani E., 1031
Gutiérrez Sánchez, Juan Antonio, 238
Gutierrez Vega, Henrry, 641
Gutierrez-Alvarado, Jesús Manuel, 212
Gutiérrez-Islas, M.F., 232
Guzmán Velasco, Antonio, 485
Guzmán-Percástegui, Edmundo, 1029

H

Hachity-Ortega, José A., 977
Härterich, Natalie, 265
Hauer, Bernhard, 265
Hernández Carmona, Karen, 540
Hernández Escalante, Mariana K., 1031
Hernández Fontes, Carlos, 610
Hernández Garces, Paulina, 314
Hernández Gutiérrez, Brandon, 901
Hernández Juárez, Jesús, 939
Hernández López, Daniel, 604
Hernández López, Hiram, 654, 814, 1056, 1059, 1062
Hernández Martínez, Jenifer, 918
Hernández Martínez, Leonardo, 592, 598
HERNÁNDEZ ORDÓÑEZ, ALFONSO, 43
Hernández Paniagua, Iván Y., 400, 499
Hernández Paniagua, Iván Yassmany, 406
Hernández Pérez, Isaías, 1073
Hernández Ramírez, Jonathan Mauricio, 250
Hernández Rodríguez, Maricarmen, 664, 681
Hernández Sánchez, Iván Humberto, 604
Hernández Segura, Gerardo Omar, 351, 357
Hernández Uscanga, Daniela, 881
Hernández Velázquez, Juan de Dios, 1068
Hernandez-Cano, Alejandro, 705
Hérnández-Elizárraga, Víctor Hugo, 199
Hernández-Pérez, Julio M., 749
Hernández-Portilla, Luis B., 1033
Hernández-Rodríguez, Maricarmen, 738
Herrera-Jurado, Erick Alejandro, 394, 924
Herrera-Zúñiga, Leonardo David, 847
Heyer Rodríguez, Lorenzo, 438
Hilerio Flores, Fernando, 53
Hipólito Peralta, Anggy Dabeth, 424
Horz, Philip, 265
Hutchinson, Robin, 1003

I

Ibarra Alonso, María Cristina, 455
Ibarra-Alvarado, César, 199
Iglesias, Ana L., 287
Iglesias, César, 265
Imitola Garcia, Jaime, 617
Islas Jácome, Alejandro, 863
Islas-Jácome, Alejandro, 792, 847

J

Jaramillo Rangel, Gilberto, 918
Jerezano-Dominguez, Alberto V., 977
Jiménez Escobar, Amayrani, 276
Jimenez Mondragon, Alfredo, 604
Jiménez Montejo, Fabiola E., 901
Jiménez-Halla, J. Oscar C., 1024
Jiménez-Vera, Verónica, 364, 369
Juárez Flores, Bertha Irene, 941
Juárez Saldivar, Alfredo, 221
Juárez, Ismael, 977
Juárez-Moreno, Karla, 1014
Juárez-Rosales, Raúl Armando, 1029

K

Karen Meza, Dana, 649

L

Lagunez Rivera, Luicita, 939
Larios López, Leticia, 611
Larreta Betancourt, Lizeth Adriana, 216
Lemus Rojero, Obed, 941
Lemus Urzúa, Andres, 997
León Cedeño, Fernando, 809
León-Juárez, Yatzaret Fernanda, 364, 369
Lewin Wissner, Julian, 276
Leyva López, Miguel Angel, 672
Leyva Ramos, Elisa, 4, 120, 124, 165, 168, 733, 762
Leyva Ramos, Socorro, 1056, 1062
Leyva, Elisa, 840
Leyva-Peralta, Mario Alberto, 834
Leyva-Ramos, Socorro, 1059
Loera García, Brenda Virginia, 630
López Cervantes, José Luis, 399
López Cortés, José Guadalupe, 4, 79, 80
López García, José Alfonso, 912, 915
López Mendoza, Pedro, 767
Lopez Ortiz, S., 584
López Pacheco, Alejandra Pilar, 567
López Pérez, Edgar, 181, 1078
López Valdivieso, Alejandro, 713
López Vega, Zurisadai, 929
López Zamarrón, Hannia Eloisa, 542
López, Jesús Adrián, 1056, 1062
López, Óscar, 698

López, Yliana, 798
López-Cázares, María Irene, 326
López-González, Ricardo, 1014
López-Mendoza, Pedro, 749, 861
López-Valdivieso, A., 1099
Loredo Carrillo, Silvia Elena, 733, 762, 840
Loredo Tovias, Marcos, 485
Lozano Guzmán, Eduardo, 912, 915
Luján Montelongo, Jesús Armando, 3, 4, 93
Luján-Montelongo, J. Armando, 803
Luján-Montelongo, Jesús Armando, 777, 856
Luna Bárcenas, Gabriel, 208

M

Maceda-Sosa, José D., 977
Machuca-Rojas, Vanessa, 977
Macías Pérez, Martha E., 738
Macías Pérez, Martha Edith, 686
Madariaga-Mazon, Abraham, 705
Madrid Hernández, Mcthaell Izabyuth, 260
Madrigal Bujaidar, Eduardo, 309, 314
Maldonado Estudillo, Jaime, 988, 1020
Maldonado Textle, Hortensia, 1008
Maldonado-Domínguez, Mauricio, 579
Mancilla Percino, Teresa, 681, 686
Mancilla-Percino, Teresa, 718
Mares Medrano, Estefanía, 406
Márquez García, Benjamín, 630
Márquez-Velázquez, Norma Angélica, 275
Martínez Arellano, Luis Antonio, 1084
Martínez Barrita, Valeri, 761
Martínez Ferrer, Tania Lizet, 400
Martínez Flores, Sebastian, 836
Martínez Gutierrez, Fidel, 590
Martínez Lara, Rosa Isela, 698
Martínez Luévanos, Antonia, 421
Martínez Mares, Jacqueline Paola, 309
Martínez Mora, Eder I., 772
Martínez Pérez, Ricardo Galdino, 472, 478
Martínez Reyes, Claudia Adriana, 460
Martínez Romero, Aurora, 238
Martínez Sánchez, Carolina, 492
Martínez, Joel, 664, 738, 1033
Martínez, Joel Omar, 744
Martínez-Manrique, Enrique, 364, 369
Martinez-Mayorga, Karina, 705
Martínez-Nava, Cristina, 676
Martínez-Otero, Diego, 1029
Mata Essayag, Rachel, 4, 57, 63, 65
Matadamas Martínez, Félix, 634
Matías Ko, Nahuel, 934
Mauricio Barrios, Andrea, 1062
Maycotte, Paola, 701
Mayrén Gutiérrez, Alfonso, 992
Maza Martínez, Ana Beatriz, 573
Mazari-Hiriart, Marisa, 516
Medellín Castillo, Nahum Andrés, 504
MEDELLÍN GARIBAY, SUSANA EDITH, 45
Medellín Luna, Mitzzy, 654
Medina Franco, José Luis, 643, 692, 1094
Medina-Franco, José L., 389
Mejía Olvera, Roberto, 1044
Mejía Zárate, Fernando, 1050
Meléndez Balbuena, Lidia, 521
Meléndez-Ortiz, H. Iván, 783
Meléndez-Ortiz, Héctor I., 585
MENDEZ MANCILLA, LUCERO, 4, 45
Méndez Ruiz, Francisco, 4, 133
Méndez-Cuesta, Carlos Alberto, 676
Méndez-Molina, Brayan Leonardo, 655
Mendieta Moctezuma, Aarón, 901
Mendoza Anaya, D., 584
Mendoza Espinosa, Daniel, 727
Mendoza Sáenz de Buruaga, Maitane Itzel, 535
Mendoza Sánchez, Pablo Iván, 744
Mendoza-Llamas, N.G., 1099
Menes Arzate, Martha, 809
Meneses Hernández, Fernanda Angélica, 881
Meneses Sagrero, Salvador Enrique, 649
Mera Jiménez, Elvia, 681, 686
Mera-Jiménez, Elvia, 718, 738
Mercado Márquez, Crisóforo, 634
Merino Montiel, Penélope, 698
Meza Carmen, Victor, 863
Meza Fuentes, Edgardo, 299
Meza-Fuentes, Edgardo, 293, 511, 617
Milán Segovia, Rosa del Carmen, 941
Millán Vázquez, Fernando, 448, 460
Millán, Fernando, 494
Millán-Vázquez, Fernando, 411
Minor-Pérez, H., 227, 232
Miranda Castro, Susana Patricia, 634
Miranda Gutiérrez, Luis Demetrio, 91
Miranda Maldonado, Ivett, 918
Miranda Ruvalcaba, Rene, 664
Miranda Ruvalcaba, René, 744
Miranda, René, 738, 1033
Miranda-Soto, Valentín, 287
Moctezuma, Edgar, 840
Molina Pérez, Alfredo, 722
Montaño Osorio, Carlos, 345
Montes Ávila, Julio, 872, 890
Montes Gorgua, Yatziry, 448, 460
Montes Rojas, Antonio, 332
Montes-Enríquez, Paulina, 792, 847
Montiel Smith, Sara, 698
Montoya Balbas, Iris J., 547
Morales Rodríguez, Miguel, 314
Morales-Salazar, Ivette, 792, 847
Morelos-Batista, Javier, 293
Mugica Álvarez, Violeta, 448, 547

Mugica, Violeta, 494
Mugica-Alvarez, Violeta, 411
Mugica-Álvarez, Violeta, 466
Muñoz-Rodríguez, David, 1019
Murillo Tovar, Mario A., 547
Muzquiz Ramos, Elia Martha, 625

N

Narro Cespedes, Rosa Idalia, 455
Navarrete Carriola, Diana, 906
Navarrete Carriola, Diana Victoria, 899
Navarrete Gutiérrez, Angélica, 872, 890
Navarrete-Vázquez, Gabriel, 643, 692
Navarro Cetina, Fatima, 276
Navarro Crespo, Rodrigo, 1020
Navarro Frómeta, Amado Enrique, 504
Navarro Mendoza, Ricardo, 4, 115, 117
Navarro Rodríguez, Dámaso, 611
Navarro Tovar, G., 584
Navarro Tovar, Gabriela, 654
Navarro Tovar, Gabriela, 842
Navarro, Maribel, 640
Navarro-Tito, Napoleón, 847
Nava-Tapia, Dania A., 847
Negrón Silva, Guillermo E., 339
Neri Ramírez, Efraín, 438
Neria Hernández, Alma Angélica, 448
Nevares Negrete, César Omar, 1084
Nicolás Vázquez, María Inés, 664, 744
Nicolás-Vázquez, M. Inés, 738, 1033
Nivón Ramírez, Didier, 1089
Nolasco-Hernández, Ángel Alejandro, 828
Novelo Torres, Alma Miriam, 399

O

Obaya Valdivía, Adolfo Eduardo, 345
Ochoa, Abraham, 952
Ochoa, Ma. Eugenia, 798
Ochoa-Terán, Adrián, 1014
Ojeda Piedra, Sergio Arturo, 384
Olazarán Santibáñez, Fabián Eliseo, 906
Olguín Contreras, Luis Fernando, 952
Olguín-López, Norma, 199
Olvera Garcia, Myrna Elena, 554
Olvera Granados, María Fernanda, 760
Orozco Cruz, Ricardo, 339
Orozco Mosqueda, Ma. del Carmen, 876
Ortega Alfaro, María del Carmen, 4, 82
Ortega Martínez, Marta Graciela, 918
Ortiz Morales, Alma Alicia, 700
Ortiz Pérez, Eyra, 906
Ortiz Pérez, Eyra Liliana, 221
Ortiz Vieyra, Rodrigo, 499
Ortiz-Marcial, Karla, 886
Ortiz-Pérez, Eyra, 670
Osuna Martínez, Lorenzo Ulises, 221
Oyervides Muñoz, Ernesto, 966, 972

P

Pacheco Ortín, Sandy M., 1044
Padilla Mendiola, Adolfo, 672, 912, 915
Padrón, José M., 698
Paez Vázquez, Cynthia Daniela, 399
Palacios–Espinosa, Juan Francisco, 634
Palomar Pardavé, Manuel Eduardo, 4, 111, 139
Parada-Fabián, José Carlos, 275
Parra-Hake, Miguel, 287
Parra-Solar, Karla A., 977
Patiño Herrera, Rosalba, 1068
Paz González, Alma Delia, 906
Paz-González, Alma D., 655, 670
Pazos-Rojas, Laura A., 977
Pedraza Reyes, Mario, 216
Pedraza-Reyes, Mario, 212
Pedroza Escobar, David, 540
Peláez-Taborda, Édgar, 293
Penieres Carrillo, José Guillermo, 1084
Peña Baños, José Antonio, 406
Peralta-Rodríguez, Rene D., 585
Peralta-Rodríguez, René D., 783
Pérez Berumen, Catalina M., 823
Pérez Hernández, Gerardo, 1078
Pérez Sereno, Diego Yahir, 351
Pérez Valdespino, Abigail, 703
Pérez Villanueva, Jaime, 634
Pérez, Elías, 1068
Pérez-Cadena, Rogelio, 244, 1031
Pérez-González, Cuauhtémoc, 676
Pérez-Padilla, Yamile, 1019
Pérez-Velázquez, Martín, 834
Pfeiffer, Heriberto, 610
Pineda Cruces, Rosa Natali, 309, 314
Piña Gordillo, Mitzi Nohemí, 867
Plascencia Hernández, Oscar Fernando, 610
Pless, Reynaldo C., 193
Polindara García, Luis Angel, 836
Polindara García, Luis Ángel, 760, 761
Ponce Pérez, León Daniel, 1084, 1089
Porras-Santos, Luis F., 749, 861
Prado Romero, Diana Lorena, 1094
Prieto-Davó, Alejandra, 202, 275, 276, 886, 929, 958
Puente Luna, Laura Ivone, 485
Puente Urbina, Bertha Alicia, 960
Puente-Urbina, Bertha, 585
Puerta, Adrián, 698

Q

Quezada Mendoza, Manuel de Jesús, 918
Quijano, Ramiro, 819
Quintanar-Guerrero, David, 374
Quintero Cortes, Leticia, 767
Quintero Cortés, Leticia, 828
Quintero Solano, José Miguel, 221
Quintero-Cortés, Leticia, 749, 861

R

Ramírez Campoy, Jorge Alfredo, 314
Ramírez Domínguez, Elsie, 339
Ramírez Esquivel, María José, 934
Ramirez Gualito, Karla, 819
Ramírez Monroy, Armando, 701
Ramirez Panti, Rocio, 641
Ramirez Panti, Rocio Isabel, 640
Ramírez Vargas, María del Rocío, 244
Ramírez Villegas, Ana Daniela, 929
RAMÍREZ-GUALITO, KARLA, 4, 52
Ramírez-Hernández, Alicia Evelyne, 943
Ramírez-Lozano, Claudia M., 798
Ramos Arteaga, Alejandra, 250, 255
Ramos de León, Ana María, 876
Ramos Rosales, Daniel, 672
Ramos Sánchez, Guadalupe, 992
Ramos-Durán, Gabriela, 1014
Rangel Salas, Irma Idalia, 622, 730
Rangel Tenorio, Rey David, 351
Reyes Arellano, Alicia, 703
Reyes Arellano, Romualda Alicia, 660
Reyes Domínguez, Iván Alejandro, 321, 711
Reyes Escobedo, Fuensanta del Rocío, 654
Reyes Trejo, Lino Joel, 1084
Reyes-Bravo, Ramón Enrique, 718
Rheingold, Arnold L., 287
Rico Rodriguez, Miguel Angel, 485
Rios Donato, Nely, 443, 997
Ríos Hurtado, Jorge Carlos, 625
Rios Vargas, Ashley Donnet, 400
Rivera Chávez, José Alberto, 4, 59
Rivera Hernández, Alejandro, 542
Rivera Hernández, Saira Esperanza, 1059
Rivera Martínez, María Guillermina, 282
Rivera Mayorga, José Antonio, 997
Rivera Sánchez, Gildardo, 221, 906
Rivera, Gildardo, 655, 670, 899
Robledo Cabrera, Aurora, 713
Robles Grana, Alvaro Leonel, 1008
Rocha-Rinza, Tomas, 789
Rodríguez Cortés, Octavio, 686
Rodriguez Flores, Crescencio, 51
Rodríguez González, Rosa Julia, 611
Rodríguez Gutiérrez, Irving Rubén, 1065
Rodríguez Hernández, Aurea Carolina, 339
Rodríguez Jasso, J.A., 584
Rodríguez Laguna, Norma, 528
Rodríguez Mayor, A-Verónica, 561
Rodríguez Nañez, José Alfonso, 625
Rodríguez Pérez, Adriana, 255
Rodriguez Ruiz, Johana, 299, 511
Rodríguez Ruiz, Johana, 617
Rodríguez Santillán, Julia Liliana, 487
Rodríguez Villalpando, Alejandra, 1056
Rojas Bravo, Mariana, 270
Rojas Contreras, Juan Antonio, 238
Rojas Hernandez, Alberto, 792
Rojas Hernández, Alberto, 4, 5, 105, 106
Rojas Perez, Erandi Irene, 487
Rojas-Molina, Alejandra, 199
Romero Hernández, Mirian, 270
Romero Ibañez, Julio, 790
Romero Urrego, Eduardo Said, 958
Romero-Soto, Christian A., 287
Ronderos-Lara, J. Gustavo, 547
Rosales-Amezcua, Saulo C., 789
Rosas Rodríguez, Lesly Itzel, 364, 369
Rubiales Martínez, Alejandro, 664
Rubiales-Martínez, Alejandro, 738
Rubio Flores, Erika, 466
Rueda Luna, Rolando, 270
Ruiz Contreras, César Alejandro, 542
Ruíz Villalobos, Emmanuel, 472
Ruvalcaba Juárez, Jorge, 528

S

Saade Caballero, Hened, 966, 972, 1008
Sade-Caballero, Hened, 1014
Salado-Leza, D., 584
Salazar Pereda, Verónica, 74, 76
Salazar Téxco, Andrés, 1031
Salazar, Ana Beatriz, 1098
Salcedo Luna, María Cecilia, 592, 598
Saldarriaga Noreña, Hugo A., 547
Saldarriaga, Hugo, 494
Saldívar González, Fernanda I., 643, 692
Saldívar González, Fernanda Isabel, 389
Salvador, Hugo, 755
Sampayo Andrade, Berenice, 701
Sanabria Sánchez, Christian Miguel, 876
Sánchez Cabeza, Joan Albert, 472
Sánchez Eleuterio, Alma, 339
Sánchez Lucio, Lizeth Sinaí, 250
Sánchez Lucío, Lizeth Sinaí, 255
Sánchez Muñoz, Esteban, 521
Sánchez Orozco, Jorge Luis, 960
Sánchez Rámirez, Ezequiel, 400
Sánchez Sánchez, Gerardo, 772
Sánchez-Cabrera, Gloria, 722

Sánchez-Vázquez, Victor, 145, 146
Sandoval-Lira, Jacinto, 749
Santamaría Pantoja, Irma D., 499
Santiago Contreras, Julio Cesar, 853
Santillan, Rosa, 561, 798, 829
Sarmiento Gómez, Cristian, 1031
Sartillo Piscil, Fernando, 4, 87, 88, 160, 166, 174, 767, 790
Sartillo-Piscil, Fernando, 749, 828, 861
Saucedo Salazar, Monserrat Esmeralda, 270
Segura Silva, Juan Carlos, 622, 730
Sepulveda Saa, Rodrigo E., 485
Serratos Álvarez, Iris Natzielly, 604
Servín García, Gabriela, 867
Sheen Cortavarria, Patricia, 641
Sierra Sanchez, Ilse Guadalupe, 438
Solano, Rodolfo, 939
Solís Domínguez, Luz Cassandra, 634
Solís Garfias, Janeli, 374, 378, 384
Solórzano García, Lida, 499
Solórzano García, Lida Andrea, 406
Soria Guerra, Ruth Elena, 4, 48, 49
Soria Soria, Arturo, 554
Soriano Santiago, Miriam, 604
Soto Ayala, Rogelio, 434
Soto Estrada, Ana María, 604
Soto Guerrero, Julio Arturo, 4, 118
Soto Téllez, María de la Luz, 592, 598

T

Tamariz Mascarúa, Joaquín, 4, 85, 86
Téllez-Jurado, Alejandro, 244
Terán Figueroa, Yolanda, 941
Terán-Sánchez, Estefanía de Jesús, 394
Terán-Sánchez, Estefanía De Jesús, 924
Toledano Magaña, Yanis, 649
Toro Labbé, Alejandro, 4, 103
Torres Castañón, Luis Arturo, 216
Torres Lubian, Román, 972, 1008
Torres Lubían, Román, 966
Torres Rodríguez, Luz María, 332
Torres Rodriguez, Nancy Dayan, 948
Torres-Lubián, Román, 1003
Torres-Revuelta, Sofía del Carmen, 1093
Torres-Rodríguez, Luz María, 326
Torres-Rodríguez, Miguel, 411
Trejo-Acosta, A.U., 227
Trickey, S.B., 97, 98

U

Ulloa Saavedra, Araceli, 374
Urtiz Estrada, Norma, 238, 672
Urtíz-Estrada, Norma, 212

V

Valderrama Negrón, Ana, 641
Valderrama Negron, Ana Cecilia, 640
Valdez-Vazquez, Idania, 264
Valencia-Rivera, Dora Edith, 834
Valenzuela García, Luz Idalia, 672
Valenzuela-García, Luz I., 212, 216
Valle González, Octavio Adrián, 777, 856
Valle Hernández, Brenda Liz, 448, 460
Valle-Hernández, Brenda Liz, 466
Varela Silva, José Antonio, 1059
Vargas Grijalva, Konay, 649
Vargas Rodríguez, Yolanda Marina, 345
Vargas-Rodríguez, Yolanda M., 1033
Vázquez Guevara, Miguel Ángel, 4, 77
Vázquez Maldonado, Silvana, 244
Vázquez Rentería, Alberto Pascual, 876
VÁZQUEZ, EDGAR, 4, 54
Vázquez-Jiménez, Lenci K., 670
Vega Baez, José Luis, 698
Vega Rangel, Elizabeth, 400, 409
Vega Rodríguez, Saraí, 1065
Vega Zavala, David A., 579
Vela, Alberto, 3, 4, 5, 95, 96
Velázquez Manzanares, Miguel, 540
Velázquez-Ham, Amor F., 287
Velázquez-Manzanares, Miguel, 319
Ventura Houle, Rene, 438
Vera Rangel, Maribel, 738, 744
Verduzco Navarro, Ilse Paulina, 443, 997
Veyna Hurtado, Luis Angel, 654
Vidal García, Gabriela, 429
Vilasó Cadre, Javier Ernesto, 321, 711
Vilchis Barrera, Esperanza Elizabeth, 472, 478
Villa Lopez, Ma. Guadalupe, 867
Villanueva, Jorge Barajas, 863
Villar Patiño, Gonzalo, 554
Villareal Sánchez, Veronica Laksmi, 460
Villa-Reyna, Ana Laura, 834
Villarreal Medina, Aline, 1039
Villarreal Rodríguez, Jesus Ricardo, 421
Villarreal, Verónica, 494
Villaseñor Hernández, Natasha Carime, 434
Villaseñor Ortega, Francisco, 208
Villegas Quintero, Hassan, 389
Villegas-Fernández, Milton Horacio, 722
Vizuet Uscanga, Orlando, 958

W

Wissner, Julian L., 202, 265, 275, 886, 929, 934, 948, 958

Y

Yépez Mulia, Lilian, 894
Yépez, Rebeca, 798

Z

Zambrano Zaragoza, María de la Luz, 374, 378, 384
Zamora Ortega, Norma Dolores, 876
Zapata González, Iván, 966, 972
Zapata-González, Iván, 1003, 1014
Zaragoza González, César Iván, 1089
Zarazúa Guzmán, Sergio, 590, 654
Zavala-Sánchez, Miguel Ángel, 676
Zayas Pérez, María Teresa, 270
Zepeda-Vallejo, Luis Gerardo, 394, 924
Zimic Peralta, Mirko, 641
Zuno-Cruz, Francisco Javier, 722

SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO, A.C.
"La química nos une"

UASLP
Universidad Autónoma de San Luis Potosí

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

CONAHCYT
CONSEJO NACIONAL DE HUMANIDADES CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS

Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2023

Del 2 al 6 de octubre del 2023

"La Química: de México para el Mundo"

www.sqm.org.mx

congresos@sqm.org.mx

"La química nos une"

CENTENARIO DE LA AUTONOMÍA 2023

145 ANIVERSARIO FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

SOCIEDAD QUÍMICA
DE MÉXICO, A.C.
"La química nos une"

Sociedad Química de México, A.C
Ciudad de México
www.sqm.org.mx
soquimex@sqm.org.mx
congresos@sqm.org.mx
+52 555662 6823, +52 555662 6837
"La química nos une"