

2021

Colección de Memorias de los Congresos de la Sociedad Química de México

**Congreso Internacional de
la Sociedad Química de
México 2021:**

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre
Versión Online
Ciudad de México

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"



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

CRÉDITOS

Presidente de la Sociedad Química de México, A.C.

Ignacio González Martínez

Presidente Nacional electo y Presidente de Congresos

Gabriel Eduardo Cuevas González-Bravo

Coordinadora del CISQM2021

Violeta Mugica Álvarez

Expertos / Conferencistas

- Prof. Donald G. Truhlar, Regents Professor, Chemical Theory Center, Department of Chemistry, University of Minnesota, USA.
- Prof. María Aurora Armienta, Investigadora Titular C. Responsable del Laboratorio de Química Analítica del Instituto de Geofísica, Universidad Nacional Autónoma de México.
- Prof. Javier García Martínez, President-Elect IUPAC. Department of Inorganic Chemistry, University of Alicante, Spain.
- Prof. Pablo Rivera Fuentes, Laboratory of Chemical and Biological Probes, École Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL), Switzerland.
- Dr. Giuliano Giambastiani, Research Director at the Institute of Chemistry of OrganoMetallic Compounds - ICCOM-CNR (Italy) and at the Institut de chimie et procédés pour l'énergie, l'environnement et la santé ICPEES-CNRS (France).
- Dra. Ronna Delgado Altamirano, Universidad Autónoma de Querétaro. Premio a la Mejor Tesis de Doctorado en Ciencias Químicas "Rafael Illescas Frisbie", edición 2021.
- M. en C. Carlos Juárez Yescas, Universidad Autónoma Metropolitana. Premio a la Mejor Tesis de Maestría en Ciencias Químicas "Rafael Illescas Frisbie", edición 2021.
- Q.F.B. Walter Manuel Warren Vega, Universidad Autónoma de Guadalajara. Premio a la Mejor Tesis de Licenciatura en Ciencias Químicas "Rafael Illescas Frisbie", edición 2021.
- CAD. Osvaldo Javier Quintana Romero, CINVESTAV Unidad Zacatenco.
- MBA. Ruth Eréndira Abúndez García, Merck.
- Mtra. Marcela Castillo Figa, Oficina de vinculación. Instituto de Química, UNAM.
- Mtro. Carlos Maynor Salinas Santano. CamBioTec A.C.
- Dr. Jorge Luis Rosas Trigueros, Escuela Superior de Cómputo (ESCOM)-IPN.
- Dra. Rosaura Palma Orozco, Escuela Superior de Cómputo (ESCOM)-IPN.



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

Comité organizador

- Annia Galano Jiménez
- Gabriel Eduardo Cuevas González-Bravo
- Gustavo Tavizón Alvarado
- Ignacio González-Martínez
- Itzia Irene Padilla Martínez
- María del Jesús Rosales Hoz
- María del Rocío Redón de la Fuente
- Rosa Luisa Santillán Baca
- Violeta Mugica Álvarez

Comité Científico Evaluador

Annia Galano Jiménez
Brenda Liz Valle Hernández
Edgar Jesús Borja Arco
Gabriel Eduardo Cuevas González-Bravo
Gustavo Tavizón Alvarado
Inti Zumeta Dubé
Itzia Irene Padilla Martínez
Joel Ireta Moreno
Jorge Martín del Campo Ramírez
José G. López Cortés
Julián Cruz Borbolla
Marcos Hernández Rodríguez
María del Jesús Rosales Hoz
María del Rocío Redón de la Fuente
Miguel Torres Rodríguez
Mirella Gutiérrez Arsaluz
Noé Zúñiga Villarreal
Norberto Farfán García
Norma Rosario Flores-Holguin
Roberto Sato Berrú
Rodolfo López Balderas
Rosa Luisa Santillán Baca
Verónica García Montalvo
Víctor Daniel Domínguez Soria
Violeta Mugica Álvarez

Moderadores

Annia Galano Jiménez
Gabriel E. Cuevas González-Bravo
Gustavo Tavizón Alvarado
Ignacio González
Itzel Guerrero Ríos
Itzia Irene Padilla Martínez
Jesús Emiliano Covarrubias Lobatón
Manuel Othón Luna González
María del Jesús Rosales Hoz
María del Rocío Redón de la Fuente
Violeta Mugica Álvarez

Concurso Nacional de Carteles Estudiantiles (CNCE)

Presidente Honorario

M. en C. Natalia E. de la Torre Aceves, FQ - UNAM

Presidente de la Comisión del CNCE en el CISQM2021

Dr. Gabriel E. Cuevas González-Bravo, IQ - UNAM

Coordinadores la Comisión del CNCE

Dra. Violeta Mugica, UAM-Azc
Dr. Ignacio González Martínez, UAM-I

Comité Evaluador del CNCE

Dr Alfonso García Márquez, FQ-UNAM
Dra. Annia Galano Jiménez, UAM-I
Dr. Gabriel E. Cuevas González-Bravo, IQ-UNAM



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

Dr. Gustavo Tavizón Alvarado, FQ-UNAM
Dr. Ignacio González, UAM-I
Dra. Itzia Irene Padilla Martínez, UPIBI-IPN
Dra. María del Jesús Rosales Hoz, CINVESTAV
Dra. María del Rocío Redón de la Fuente, ICAT-UNAM
Dra. Rosa Luisa Santillán Baca, CINVESTAV
Dra. Violeta Mugica Álvarez, UAM-Azc

Logística, Planeación, Soporte Técnico y Difusión

Adriana Vázquez Aguirre
Alejandro Nava Sierra
Mauricio Vargas Hernández
Claudia Adriana Martínez Reyes
Ana Lilia Carrasco González
César Gerardo Guzmán López

Diseño

Alejandro Nava Sierra
Adriana Vázquez Aguirre

Maquetación Programa CISQM2021

Adriana Vázquez Aguirre

Maquetación Memorias CISQM2021

Estefanie Luz Ramírez Cruz

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.



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

Categorías

Abriendo puertas a nuevas metodologías - AP
Develando estructuras - DE
La química al servicio de la salud - QS
La química en todas partes - QP
Lo que obtenemos de la madre naturaleza - PN
Por un planeta más eficiente - PE
Protegiendo al planeta - PP
Somos lo que comemos - SC
Transformando al mundo un kJ a la vez - JJ
Trayendo al mundo sustancias nuevas - SM

Modalidades

Presentación Oral – PO
Cartel Estudiantil – CE
Cartel Profesional – CP
Química Flash – QF



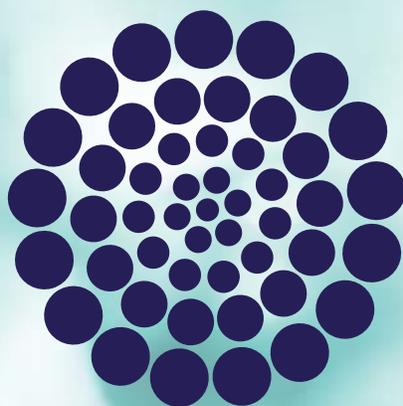
Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

PATROCINADORES

LA SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO, A.C. AGRADECE EL PATROCINIO DE CONACYT 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".



CONACYT

Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología

ÍNDICE

PATROCINADORES	7
PROGRAMA GENERAL	19
Expertos / Conferencistas	20
PROGRAMA CORTO	22
PLENARIAS	
"Density Functionals and Pair-Density Functional Theory"	23
"Environmental geochemistry of arsenic in mining zones."	24
"Nanostructured Catalysts: from the Lab to the Market."	26
"Chemical Tools to Visualize Biological Processes."	30
"Powering Metal-Free Catalysts Development for Renewable Energy Processes Through the Rational Bottom-Up Tailoring of C-Networks Surface Properties."	32
CONFERENCIAS	
"Evaluación y modelado cinético de la extracción de Polifenoles y flavonoides durante el proceso de maduración de Tequila: Efecto del tipo de barrica utilizada."	34
"El dopaje aniónico del cuprato de litio y su efecto en el desempeño como material catódico de intercalación en baterías de ion de litio."	35
"Determinación de los marcadores químicos relacionados con la actividad leishmanicida de Lantana camara y desarrollo de un extracto cuantificado."	36
MESA REDONDA	
Las Secciones Estudiantiles: una nueva perspectiva química a hombros de la juventud.	37
MESA DE DIÁLOGO	
Los Químicos ya no son los Químicos. Mesa de diálogo entre las Secciones Estudiantiles de la SQM.	38
TALLERES	
Taller de Lenguaje de programación Python básico para Ciencias Químicas.	39
Taller de Emprendimiento para químicos ¿Por dónde comenzar?	40
Taller Teórico – Práctico sobre Fotoreacción.	42

PROGRAMA DE ACTIVIDADES

LUNES 30 DE SEPTIEMBRE	44
MARTES 31 DE SEPTIEMBRE	46
MIÉRCOLES 1º DE SEPTIEMBRE	48
JUEVES 2 DE SEPTIEMBRE	50
VIERNES 3 DE SEPTIEMBRE	52

PROGRAMACIÓN DE TRABAJOS ORALES

SESIÓN 1a	54
SESIÓN 1b	54
SESIÓN 2a	55
SESIÓN 2b	55
SESIÓN 3a	56
SESIÓN 3b	56
SESIÓN 4a	57
SESIÓN 4b	57
SESIÓN 5a	58
SESIÓN 5b	58
SESIÓN 6a	59
SESIÓN 6b	59
SESIÓN 7a	60

PROGRAMACIÓN DE TRABAJOS CARTELES ESTUDIANTILES

SESIÓN 1	62
----------	----

PROGRAMACIÓN DE TRABAJOS CARTELES PROFESIONALES

SESIÓN 2	66
SESIÓN 3	68
SESIÓN 4	69

PROGRAMACIÓN DE TRABAJOS QUÍMICA FLASH

SESIÓN 1	73
SESIÓN 2	73
SESIÓN 3	73
SESIÓN 4	74
SESIÓN 5	74

PRESENTACIÓN DE TRABAJOS

Abriendo puertas a nuevas metodologías (AP)

Uso de hidroperóxido de terc-butilo como promotor en la oxidación directa a aldehído: uso en Arilos con $C_{sp^2}-H$	78
Síntesis formal de Elipticina y piridocarbazoles análogos vía reacción one-pot catalizada por Pd(II)	82

Síntesis de bis(3-indolil) metanos vía organocatálisis en microondas	86
Abriendo puertas a nuevas metodologías: Elaboración del libro digital Termodinámica para Ciencias de la Tierra: Fundamentos y Aplicaciones, una alternativa didáctica en la enseñanza de la Termodinámica en la Facultad de Ingeniería de la UNAM	87
Principio variacional para la energía y principios variacionales para la densidad electrónica de átomos hidrogenoides	91
Develando estructuras (DE)	
Análisis estructural y electrónico de moléculas tipo tocoferol, estereoisómero S. Un estudio teórico	99
Parámetros moleculares del estereoisómero R, moléculas tipo tocoferol. Un análisis cuántico	106
Estudios computacionales de ésteres del ácido oleanólico frente a diversas anhidrasas carbónicas	112
Síntesis y caracterización de los sistemas laminares MoS ₂ y MoSe ₂ .	116
Estructura cristalina, propiedades magnéticas y transporte eléctrico de Gd _{2-x} Sr _x NiO _{4+δ}	117
In silico studies of lithium enolate carboxymethylations: a comparative study	118
Síntesis y caracterización estructural de hemisuccinatos esteroidales por Difracción de Rayos-X	123
Synthesis and structural characterization of quaternary asymmetric imidazolium salts and their N-heterocyclic carbene complexes of Ag, Au and Pd.	124
Capsaicina, poderoso ligante inactivador de radicales •OH	129
Reactivity of 2-mercaptopyridines with Iridium(I)-Tris(pyrazolyl) borate complexes	136
CH Bond activation in aromatic ketones mediated by Iridium-Tris(pyrazolyl) borate complexes	141
Momentos magnéticos y planos más estables de la hematita para la remoción del arsénico.	146
Estudio computacional de la capacidad antioxidante primaria de la Feniletilamina y sus derivados.	152
Activación de aldehidos mediante complejos de TpHlr	159
Analysis of the Reduction and Growth Process in the Synthesis of Silver Self-assembled nanostructures Using Sedum praealtum Plant Extract	160
Evaluación de la energía de interacción nO → π*C=O a través de su incorporación a un proceso conformacional	161
Transformando el mundo un kJ a la vez (JJ)	
Point defects energy determination in YAlO ₃ perovskite structure through atomistic simulations	164
Determinación de rutas de migración de iones en Gd ₃ NbO ₇ con estructura tipo fluorita por medio de simulaciones computacionales	170
Uso de un modelo isodésmico en la búsqueda computacional de electrolitos orgánicos para baterías de flujo acuosas	176

Evaluación de la eficiencia de conversión fotovoltaica de celdas solares sensibilizadas con tinte sensibilizadas con betalainas extraídas de pitayas (<i>Stenocereus spp</i>)	182
Efecto de la sustitución Cu/Ni en LiNiO ₂ como cátodo para baterías de Ion-Litio	188
Por un planeta más eficiente (PE)	
Hexacianocobaltatos de metales de transición útiles en la epoxidación de olefinas: estireno	191
Fototransformación de Ag-NPs: sintonizando el plasmón desde el UV hasta el NIR	196
Síntesis y caracterización de compósitos Ta ₂ O ₅ /Grafeno.	202
Síntesis y Caracterización de un Nanocompuesto de Oxido de Zinc (ZnO) soportado sobre Oxido de Grafeno reducido (rGO).	203
Síntesis y caracterización de un nanocatalizador de dióxido de titanio (TiO ₂) soportado sobre nanotubos de carbono de pared múltiple (MWCNT).	209
Reacción de cicloadición azida-alquino acelerada de cobre(II) (CuAAC) utilizando ligandos de triazol basados en mercaptopiridina	215
Iron-catalyzed reduction of carbonyl derivatives	221
Evaluación de propiedades físico y bioquímicas de nanocompositos derivados de hidróxidos dobles laminares y antioxidantes naturales hidrofóbicos para su uso como suplementos para el tratamiento de cáncer.	222
Lo que obtenemos de la naturaleza (PN)	
Efecto protector de extractos de orégano sobre eventos de isquemia miocárdica	229
Combinación de chaya y metformina para control diabético	233
Antimycobacterial, cytotoxic, immunomodulatory and synergistic activity of AE-26	236
Inhibición de α-Glucosidasa y perfil fitoquímico de extractos de hojas de <i>Agave potatorum</i> Zucc	237
Poder antioxidante del extracto de <i>Petroselinum crispum</i> y <i>Laurus nobilis</i> en la reducción de la plata iónica a plata metálica	241
Comparación de la composición química del aceite de semillas de <i>Moringa oleifera</i> (Aceite de moringa) y del aceite de <i>Olea europaea</i> (Aceite de oliva)	246
Cadinanos de <i>Heterotheca inuloides</i> (Asteraceae) como sensibilizadores de cepas bacterianas resistentes a cefalosporinas y sus interacciones <i>in silico</i> con β-lactamasas	250
Natural products from <i>Swietenia humilis</i> seeds for control of phytophagous mites	255
Anticancer coumarins isolated from <i>Brosimum alicastrum</i> bark	256
Estudio de derivados de productos naturales en su interacción con la tubulina utilizando herramientas <i>in silico</i>	257
A natural based temporary removable paint	262
Aislamiento y Caracterización de los Flavonoides de la Especie Vegetal <i>Heliotropium angiospermum</i> Murray	263

Efecto sinérgico del extracto etanólico de semillas de <i>Mucuna pruriens</i> e iones yoduro sobre la inhibición de la corrosión del acero al carbono en medio ácido	269
Pigmentos naturales para la tinción de palma mediante una metodología sostenible	274
Study of the reactivity of the diterpenoid riolozatrione	279
Estudio del alga <i>Pyropia Perforata</i> como consolidante en fibras de lino degradadas	280
Efecto del Zoapatle (<i>Montanoa tormentosa</i>) sobre el índice de hipertrofia en un modelo de hipertrofia cardiaca inducido con isoproterenol en ratas	286

Protegiendo al planeta (PP)

Reúso de residuos de FeSO ₄ como catalizador en un proceso Fenton para la remoción de colorantes en una mezcla binaria	292
Eliminación de microplásticos presentes en agua utilizando sistemas de separación con membranas	293
Uso de membranas de filtración en la remoción de colorantes de efluentes acuosos	298
Catalizadores soportados en membranas poliméricas para la eliminación de nitratos presentes en efluentes acuosos	302
Caracterización química de partículas atmosféricas. ¿Cómo hacerlo y para qué?	307
Estudio de la extracción de diclofenaco sódico por medio de sistemas bifásicos acuosos	308
Molecular simulations of CO ₂ and CH ₄ adsorption on a solid graphite surface by surfactant molecules	309
Degradación de B[a]A en bioensayos de actividad enzimática con extractos crudos de microalgas verdes	310
Evaluación Fotocatalítica de TiO ₂ /MgO en la degradación de Azul de Metileno	314
Compuestos de Zr-aminoácidos-óxido de grafito utilizados en la remoción de ion fluoruro	319
Cascarones de huevo y sus membranas para remoción de Cr (VI) de soluciones acuosas	324
Prototipo para el lavado y descontaminado de plumas de pollo	328
Prototipo de sistema hidropónico con control de iluminación LED y medición de parámetros (temperatura, pH, conductividad y oxígeno disuelto) para diversas hortalizas	333
Una revisión para conocer el potencial de remediación de HAPs de alto peso molecular por medio de la degradación de varias especies de bacterias y microalgas	339
Estudio por DFT de la conversión de CO ₂ a carbonatos cíclicos catalizada por complejos iónicos de hierro(II)	346
Determinación del benzo(a)pireno y sus metabolitos en extractos extra e intra-celulares de cultivos de <i>Selenastrum capricornutum</i>	353
Desorption of a hydrocarbon mixture from a dolomite surface with electric fields at different concentrations of the surfactant Sodium dodecyl sulfate (SDS): a Molecular Dynamics study	358

Tratamiento de agua residual de los laboratorios del CECyT 16 Hidalgo, mediante el diseño y puesta en marcha de un humedal artificial a escala de laboratorio	359
Evaluación de la estimación de emisiones portuarias en Veracruz, México antes y durante pandemia	365
Aplicación de Síntesis de Biodiésel a partir de Aceite de Soya en Divulgación por Redes Digitales	371
Adsorción de fluoruros con zeolita natural y zeolita modificada con óxidos de hierro	377
Variación temporal de Nitro-Hidrocarburos aromáticos policíclicos en PM2.5 en la atmósfera de Cuernavaca, Morelos	383
Síntesis y caracterización de materiales integrados con zirconia para uso en adsorción de fluoruro	389
Cinética de la adsorción y desorción de CO ₂ en resinas con grupos amino	394

La química en todas partes (QP)

Thermodynamics properties of 1,1-carbonyldiimidazole (CDI) and 4-imidazole acrylic acid, obtained by DSC and combustion calorimetry.	401
Síntesis verde de nanopartículas amigables de óxido de zinc utilizando extracto metanólico de Flor de <i>Jacaranda Mimosaeifolia</i>	407
Estudio de potencial biológico de complejos de Fe y Ru con ligantes tris(N—N) frente a dianas biológicamente activas	411
Estudio de interacciones moleculares de compuestos imínicos quirales frente a dianas con actividad biológica, mediante el uso de herramientas bioinformáticas	416
Understanding experimental facts for the transformation of perezone into α - and β -pipitzols	421
Preparation of Asphalt Emulsions Stabilized with Polystyrene Nanoparticles Obtained from Recycled Material	422
Síntesis y caracterización de la solución sólida $Y_{2-x}Pr_xO_3$	427
Evaluación de propiedades luminiscentes de películas poliméricas a base de alcohol polivinílico dopadas con complejos órgano-metálicos de europio ³⁺ y ácido benzoico	428
Caracterización de los subproductos de origen animal para consumo animal comercializados en el Valle de Cuautitlán- Texcoco	433
Aislamiento de Bacteriófagos de Aguas Residuales del Municipio de Tultitlán	436
Síntesis y aplicación catalítica de complejos de paladio (II) soportados por triazolilidenos funcionalizados con hidroxilo	439
Análisis de riesgos de proceso para una planta productora de hidrógeno	440
Usos innovadores de residuos agroindustriales usando metodologías biotecnológicas	446
Efecto del Grado de Acetilación y del Peso Molecular del Quitosano en su Capacidad de Esponja de Protones en Complejos ADN/quitosano	451
Comparación de tres celulosas modificadas como floculantes en el tratamiento de aguas residuales, en algunos sectores de Colombia	457
A facile synthesis of silver nanowires and their evaluation in the mitochondrial membrane potential	464

Síntesis, caracterización y estudio de las propiedades fotofísicas de un sistema BODIPY-carborano con potenciales aplicaciones en terapia por captura de neutrones de boro	465
La química al servicio de la salud (QS)	
Análisis de la conformación de un grupo de derivados amino-perezona	472
Enmascaramiento del jugo de noni (<i>Morinda citrifolia L</i>) para su conservación y consumo	478
Diseño computacional de bioisómeros tipo antraciclina con potencial actividad anti-cancerígena	483
Identificación de Toxinas con Actividad de Fosfolipasa A ₂ (PLA ₂) en el Veneno del Caracol Marino <i>Conasprella (Conus) mahogani</i>	490
Análisis intraespecífico y actividad electrofisiológica en el canal Na _v 1.7 del veneno crudo proveniente del caracol marino <i>Conus perplexus</i>	496
Síntesis de chalconas halogenadas y su evaluación biológica como potenciales agentes antiparasitarios contra <i>Trypanosoma Cruzi</i>	502
Estudio y análisis <i>in silico</i> de actividad de derivados esteroidales en la PROTROMBINA (P00734), como blanco contra la trombosis	507
Desarrollo de un modelo paramétrico lineal para el cálculo de pK _a s de sulfonilureas	512
Síntesis productos de transformación del Clenbuterol con α -aminoácidos, potenciales metabolitos, mediante un acercamiento a la química verde	518
La electroquímica y la salud	523
Estudio teórico-computacional del posible efecto de la melatonina en el daño renal agudo, inducido por la exposición a gentamicina y acetato de plomo	524
Effect of the flavonoids on the ionic conductance of vascular smooth muscle in the progress of atherosclerosis	529
Obtención de derivados del 17- α -etinilestradiol como inhibidores de la proliferación de epimastigotes de <i>Trypanosoma cruzi</i>	530
Preparation of nanoparticles of glycyrrhizic acid as potential vector for SARS-CoV-2 simple, quick, and reproducible	536
Determinación a corto plazo <i>in vitro</i> , <i>ex vivo</i> e <i>in vivo</i> de la actividad de derivados de nitrato de DHEA sobre cepas de <i>Trypanosoma cruzi</i> Ninoa y TH del estado de Oaxaca, México	537
Quinolate-derived boroxazolidone as possible mGluR1 agonist	538
Diseño, Síntesis y evaluación biológica contra <i>Trichomonas vaginalis</i> de N-alkil-arilsulfonamidas derivadas de acetato de lupeol aislado de <i>Chrysophyllum cainito</i>	545
Nanopartículas de óxido de magnesio como microbicida	546
Bioassay-guided fractionation of anti-hemmagglutinin components of <i>Caesalpinnia yucatanensis</i> stem bark extract	551
Acoplamiento molecular de aminas y amidas aromáticas derivadas de combretastatina A-4	552
Evaluación <i>in silico</i> , síntesis y caracterización de reacciones de cicloadición [4+2] de diels-alder convencionales y multicomponente	557

Síntesis de Se-metil derivados como potentes agentes antiproliferativos	563
Farmacocinética y farmacodinamia a través de un estudio in silico de nuevas isoxazolininas con potencial actividad antibacteriana	567
Preparación de selenosemicarbazonas como inhibidores de anhidrasas carbónica y como potenciales agentes antiproliferativos	572
Síntesis, caracterización y evaluación in silico de la actividad adrenérgica de aductos diels-alder derivados de la n-fenilmaleimida, obtenidos por reacción multicomponente	577
Derivados alcoxi- e imidazolilalcoxi- xantonas como potenciales inhibidores de alfa-glucosidasa	583
Beneficial effects of flavonoids in patients with atherosclerosis in blood pressure or cholesterol during Random Controlled Trials: A Systematic Review and Meta-analysis	588
Análisis fitoquímico y evaluación de la actividad antioxidante y antifúngica de <i>Asphodellus Fistulosus L</i>	595
Caracterización y análisis de diversidad estructural de compuestos candidias	601
Evaluación biológica de dos híbridos del 2,3-difenil-2H-indazol y la Combretastatina A-4 (JPINAPP15 y JPINAPP19) como inhibidores de la tubulina de células cancerosas	606
Un modelo para clasificar proteínas por presencia de nudos en la estructura terciaria	613
Sistema de acoplamiento molecular entre IgE y alérgenos utilizando Cómputo Evolutivo	618
Síntesis de nitrochalconas y el impacto de la posición del sustituyente nitro en la actividad antiinflamatoria	623
Síntesis de Derivados Ciclopentanpiridinona-amina con Actividad Potencial en la Inhibición de VIH-1	629
Diseño racional y relación cuantitativa Estructura-Actividad de nuevas γ -Lactamas como bioisómeros de oxazolidinonas con potencial actividad antibacteriana	635
(S)- and (R)-[¹⁴ C] nicotine synthesis a modified Tracerlab FX _c	642
Biopelículas Bacterianas y su inhibición a partir de alternativas naturales	649
Antiviral and anticoagulant activity of <i>Caesalpinia yucatanensis</i> flowers and seeds	656
Estudio de la actividad biológica en células tumorales de compuestos de cobre mixtos con ligantes tridentados NNO.	657
Folic Acid-Amino Acid Binary Systems with Enhanced Solubility for Possible Treatment of Chronic Diseases in Pregnant Women	662
Diseño y evaluación in silico de derivados cumarínicos como inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE)	669
Evaluación del potencial anti-quorum sensing y antibiofilm de plantas colombianas pertenecientes al género Piper	673
Estudio y diseño in silico de fármacos β -lactámicos para enzimas Metallo- β -lactamasas clase B	674

Terpenes isolated from the stem bark extract of <i>Caesalpinia yucatanensis</i> with anti-hemagglutinin activity against influenza virus AH1N1.	680
Determinación de los marcadores químicos relacionados con la actividad leishmanicida de <i>Lantana camara</i> y desarrollo de un extracto cuantificado	681
Somos lo que comemos (SC)	
Harina de hojas de gobernadora (<i>Larrea tridentata</i> L.) potencial ingrediente funcional para alimentos	
Propiedades funcionales de la harina de hojas de arrayán (<i>Psidium sartorianum</i>)	692
Elaboración de un dulce tradicional "muégano" con harinas de trigo y amaranto (<i>Amaranthus hypochondriacus</i> L.) con buena calidad nutricional y funcional	702
Evaluación dietética de alimentos ricos en leucina	707
Generación y validación de modelos predictivos de proteína en leche descremada en polvo usando espectroscopía de luz infrarroja cercana	711
Reconstitución del sabor en jugos de <i>Citrus limetta</i> Riso: evaluación sensorial y por SPME-GC-MS.	717
Evaluación y modelado cinético de la extracción de polifenoles y flavonoides durante el proceso de maduración de Tequila: Efecto del tipo de barrica utilizada	722
Caracterización fisicoquímica y actividad antioxidante de cuatro mieles del Estado de Zacatecas	730
Trayendo al mundo sustancias nuevas (SM)	
Productos de <i>O</i> - y <i>N</i> -acetilación del Clenbuterol, potenciales marcadores de su consumo, mediante un acercamiento a la química verde	737
Síntesis y estudio estructural de dímeros esteroidales derivados de Sarsapogenona	742
Síntesis de 1,4-disustituido-1,2,3-triazoles en triterpenos tipo lupano	743
Síntesis de Tiofenilchalconas Fluoro sustituidas y evaluación de su actividad antifúngica y antioxidante	747
Apertura de 23-ceto-sapogeninas en microondas	752
Síntesis y caracterización de potenciales metabolitos del Clenbuterol, una estrategia para discriminar dopaje no intencional	753
Síntesis de una familia de 3,3'-Diindolilmetanos promovida por <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , una propuesta con enfoque en la química verde	759
Organocatalytic Cascade Reactions for the Diversification of Thiopyrano-Piperidone Fused Rings via Trienamine Activation	763
Síntesis de moléculas híbridas farmacofóricas tetrazol-triazol vía reacción de multicomponentes de alto orden y sus estudios de actividad citotóxica	768
Síntesis y estudio de actividad inhibitoria frente a pseudomonas aeruginosa de compuestos híbridos con base al núcleo del benzofurano	772
A ring-distortion strategy to construct complex and structurally diverse derivatives of lupeol	776
Índice onomástico	778



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

PROGRAMA GENERAL



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

Expertos / Conferencistas



Prof. Donald G. Truhlar.
Regents Professor, Chemical
Theory Center, Department
of Chemistry, University of
Minnesota, USA.



Prof. María Aurora Armienta.
Investigadora Titular C.
Responsable del Laboratorio de
Química Analítica del Instituto de
Geofísica, Universidad Nacional
Autónoma de México.



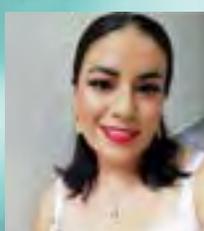
Prof. Javier García Martínez.
President-Elect IUPAC.
Department of Inorganic
Chemistry, University of Alicante,
Spain.



Prof. Pablo Rivera Fuentes.
Laboratory of Chemical and
Biological Probes, École
Polytechnique Fédérale de
Lausanne (EPFL). Switzerland.



Dr. Giuliano Giambastiani.
Research Director at the Institute
of Chemistry of OrganoMetallic
Compounds - ICCOM-CNR (Italy)
and at the Institut de chimie
et procédés pour l'énergie,
l'environnement et la santé
ICPEES-CNRS (France).



Dra. Ronna Delgado Altamirano.
Universidad Autónoma de
Querétaro. Premio a la Mejor Tesis
de Doctorado "Rafael Illescas
Frisbie", edición 2021.



M. en C. Carlos Juárez Yescas.
Universidad Autónoma
Metropolitana. Premio a la Mejor
Tesis de Maestría "Rafael Illescas
Frisbie", edición 2021.



**Q.F.B. Walter Manuel Warren
Vega.**
Universidad Autónoma de
Guadalajara. Premio a la Mejor
Tesis de Licenciatura "Rafael
Illescas Frisbie", edición 2021.



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021



**CAD. Osvaldo Javier
Quintana Romero**
CINVESTAV Unidad Zacatenco.



**MBA. Ruth Eréndira
Abúndez García**
Merck



Mtra. Marcela Castillo Figa.
Oficina de vinculación. Instituto de
Química, UNAM.



**Mtro. Carlos Maynor
Salinas Santano.**
CamBioTec A.C.



Dr. Jorge Luis Rosas Trigueros.
Escuela Superior de Cómputo
(ESCOM)-IPN.



Dra. Rosaura Palma Orozco.
Escuela Superior de Cómputo
(ESCOM)-IPN.

Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

PROGRAMA CORTO

Horario	Lunes 30	Martes 31	Miércoles 1	Jueves 2	Viernes 3
9:00-10:00	Webinar. Mesa Redonda. "Las Secciones Estudiantiles: Una nueva perspectiva química a hombros de la juventud."	Sesión 1a P. Orales (DE)	Sesión 3a P. Orales (PP)	Sesión 5a P. Orales (PN)	Sesión 7a P. Orales (PP)
10:00-10:30					
10:30-11:00	Intermedio	Sesión 1 Carteles Estudiantiles (Todas las categorías)	Sesión 2 Carteles Profesionales (QS, PE, SM, DE, SC, QP, PP)	Sesión 3 Carteles Profesionales (QS, PE, QP, SM, DE, PN, PP)	Sesión 4 Carteles Profesionales (QS, AP, JJ, AP, PN, PP)
11:00-12:00	Inauguración y Entrega del Premio a las Mejores Tesis de Licenciatura, Maestría y Doctorado "Rafael Illescas Frisbie", edición 2021.				
12:00-13:00	Plenaria Prof. Donald G. Truhlar, University of Minnesota, USA.	Plenaria Prof. Maria Aurora Armienta, UNAM.	Plenaria Prof. Javier Garcia Martinez, University of Alicante, Spain.	Plenaria Prof. Pablo Rivera Fuentes, École Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL), Switzerland	Plenaria Dr. Giuliano Giambastiani, ICCOM-CNR (Italy) and ICPEES-CNRS (France)
13:00-13:30	Sesión 1. Química Flash (QS, PN, SC)	Conferencia Q.F.B. Walter Manuel Warren, UAG. Premio a la Mejor Tesis de Licenciatura, "Rafael Illescas Frisbie", 2021.	Conferencia M. en C. Carlos Juárez Yescas, UAMI. Premio a la Mejor Tesis de Maestría, "Rafael Illescas Frisbie", 2021.	Conferencia Dra. Ronna Delgado Altamirano, UAQ. Premio a la Mejor Tesis de Doctorado, "Rafael Illescas Frisbie", 2021.	Sesión 5. Química Flash (QP, QS, PP)
13:30-14:00	Intermedio	Sesión 2. Química Flash (DE, QP, QS)	Sesión 3. Química Flash (SC, PN, QS)	Sesión 4. Química Flash (PN)	Intermedio
14:00-14:30		Intermedio	Intermedio	Intermedio	
14:30-15:00					
15:00-15:30	Taller de Emprendimiento para químicos ¿Por dónde comenzar?	Sesión 2a P. Orales (QS)	Sesión 4a P. Orales (DE)	Sesión 6a P. Orales (QS)	Mesa de Diálogo Los químicos ya no son los químicos. Mesa de diálogo entre las secciones de la SQM.
15:30-16:00	Taller de lenguaje de programación Python básico para Ciencias Químicas.	Sesión 2b P. Orales (JJ, QP, AP)	Sesión 4b P. Orales (QP, PE)	Sesión 6b P. Orales (PP, QP)	
16:00-17:00					
17:00-17:30					Clausura y Premiación
17:30-18:00					



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

PLENARIA

"Density Functionals and Pair-Density Functional Theory"

Prof. Donald G. Truhlar, University of Minnesota, USA.

Moderadora: Dra. Annia Galano Jiménez

LUNES 30 DE AGOSTO, 12:00 – 13:00 H

BIOSKETCH

Donald G. Truhlar. Regents Professor at the University of Minnesota and a member of the U.S. National Academy of Sciences. He has received honors for his research in chemical dynamics and quantum mechanics, including the ACS Award for Computers in Chemical and Pharmaceutical Research, NAS Award for Scientific Reviewing, ACS Peter Debye Award for Physical Chemistry, Schrödinger Medal of WATOC, Dudley Herschbach Prize for Molecular Collision Dynamics, RSC Chemical Dynamics Award, APS Earle K. Plyler Prize for Molecular Spectroscopy and Dynamics, and the ACS Award in Theoretical Chemistry. His home page is

<http://truhlar.chem.umn.edu>





Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

PLENARIA

"Environmental geochemistry of arsenic in mining zones."

Prof. María Aurora Armienta, Instituto de Geofísica, UNAM.

Modera: Dr. Ignacio González

MARTES 31 DE AGOSTO, 12:00 – 13:00 H

BIOSKETCH

Prof. María Aurora Armienta Hernández.

Investigadora Titular C. Responsable del Laboratorio de Química Analítica del Instituto de Geofísica, Universidad Nacional Autónoma de México.

Membresías y/o distinciones. Reconocimiento Juana Ramírez de Asbaje por la UNAM, marzo 2003; Miembro de El Colegio de Sinaloa; Miembro de la Academia Mexicana de Ciencias; Nivel III del Sistema Nacional de Investigadores (SNI); Integrante del Comité Científico Asesor del volcán Popocatepetl del CENAPRED; Miembro del Consejo Universitario de la UNAM 2007-2011; General Assembly Chair de la International Medical Geology Association. Fue responsable por parte de México de la red CYTED Iberoarsen: "El arsénico en Iberoamérica. Distribución, metodologías analíticas y tecnologías económicas de remoción". En 2015 fue reconocida por la Asociación Geohidrológica Mexicana por su trayectoria académica y de investigación y en el año 2018 fue distinguida



como Maestro del Año en Ciencias de la Tierra por la Unión Geofísica Mexicana. Miembro de The World Academy of Sciences (TWAS).

Áreas de Trabajo y/o Investigación. Aguas Subterráneas, Geoquímica Analítica, Geoquímica Ambiental, Impacto Ambiental, Procesos geoquímicos asociados al vulcanismo activo.

Docencia y Divulgación. Profesora del Posgrado en Ciencias de la Tierra y de 2012 a 2016 responsable de la Sede Instituto de Geofísica en el mismo. Dirección de tesis de licenciatura (30), maestría (21) y doctorado

(11) de la UNAM, UAM, Universidad Tecnológica de México, Technische Universität Bergakademie Freiberg, Alemania, y Universidad de Montpellier 2, Francia, varias de las cuales han recibido reconocimientos (UNAM y Freiberg). Impartición de cursos cortos en diversos lugares del país.

Publicaciones. 142 artículos en revistas arbitradas internacionales, 38 capítulos en libros, 3 libros editados, 43 artículos en memorias arbitrados y 44 artículos en memorias no arbitrados.



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021



Arsenic is included among the ten chemicals of major public health concern by the World Health Organization. Chronic exposure to As-rich water has affected the health of millions of people. This problem exists in various regions of Mexico including mining zones. In those areas, high As concentrations may be caused by water-rock interactions or the presence of residues produced during the ore extraction and processing. Identifying the specific source of arsenic and its distribution in environmental compartments is essential to develop

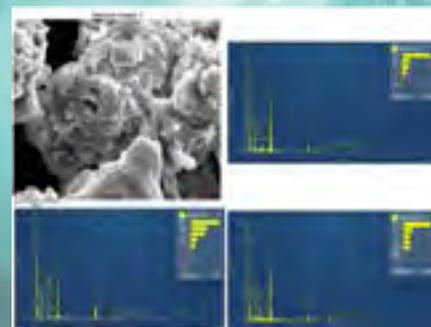


actions to prevent population exposure. The mobility and environmental impact of arsenic comprise diverse geochemical processes mainly related to its oxidation degree and speciation that also determine its toxicity. Groundwater transport of arsenic may include dissolution-precipitation reactions and adsorption-desorption processes on the mineral surfaces of the aquifers that are

influenced by the physicochemical conditions. Arsenic in deposits of mining wastes may be retained or released to the environment; the determination of the occurrence of these processes requires detailed chemical and mineralogical studies of samples obtained throughout the tailings. The extraction with different solvents is one of the methods applied to assess As mobility in contaminated soils and sediments. Crops



in polluted zones also pose a health risk to potential consumers that must be evaluated. Examples of research carried out in mining zones of Mexico that has allowed us to identify As origin, distribution, and environmental effects are presented. These studies evidence the importance of considering As geochemistry as well as the general hydrogeochemistry of the contaminated water interpreted in the geological, mineralogical, and hydrogeological specific framework.





Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

PLENARIA

"Nanostructured Catalysts: from the Lab to the Market."

Prof. Javier García Martínez, University of Alicante, Spain.

Moderadora: Dra. Violeta Mugica Álvarez

MIÉRCOLES 1 DE SEPTIEMBRE, 12:00 – 13:00 H

BIOSKETCH

Prof. Javier García Martínez. Professor of Inorganic Chemistry and Director of the Molecular Nanotechnology Laboratory of the University of Alicante (UA) where he leads an international team working on the synthesis and application of nanostructured materials for the production of chemicals and energy. He has published more than one hundred papers in top journals including Nature Chemistry, JACS, Angewandte Chemie, and Advanced Materials. He is inventor in more than forty patents and the author or editor of six books including: The Chemical Element (2011), Chemistry Education (2015), and Chemistry Entrepreneurship (2021).

Founder of the technology-based company Rive Technology, which markets the catalysts Javier developed at the Massachusetts Institute of Technology (MIT). Since 2012, the catalysts that Rive Technology sells are



used in several refineries, significantly increasing fuel production and the energy efficiency of the process. In 2019, W. R. GRACE acquired Rive Technology.

Javier is president-elect (president for the biennium 2022-2023) of the International Union of Pure and Applied Chemistry, IUPAC. Previously, he served

as member of the Executive Committee and at its Bureau.

In June 2014, the Queen of Spain presented Javier with the King James I Award. In 2015, Javier received Emerging Researcher Award by the American Chemical Society and in 2018 the Kathryn C. Hach Award as the best US entrepreneur in the chemical sector. Javier is a member of the Council of Emerging Technologies of the World Economic Forum, Panel Member of the European Research Council, and Fellow of the Royal Society of Chemistry.



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021 "Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

PLENARIA

"Nanostructured Catalysts: from the Lab to the Market."

Prof. Javier García Martínez, University of Alicante, Spain.

Laboratorio de Nanotecnología Molecular, Dpto. Química Inorgánica, Universidad de Alicante, Ap. 99, E-03690 Alicante, Spain. www.nanomol.es; e-mail: j.garcia@ua.es

The development of intracrystalline mesoporosity within zeolites has been a long-standing goal in catalysis as it greatly contributes to alleviate the diffusion limitations of these widely used microporous materials.¹ During my presentation, I will discuss the main techniques that we have developed during the last years to produce zeolites with controlled nanostructured catalysts comparing the different methods, their advantages, and limitations. Among the various techniques used to characterize the composition, porosity,² and structure

of these materials, I will present new insights on the formation of intracrystalline mesoporosity in zeolites obtained by *in situ* synchrotron X-ray diffraction and Liquid Cell Transmission Electron Microscopy (Liq-TEM), see Figure 1. By combining experimental results and theoretical calculations, the presence of intracrystalline mesoporosity was recently confirmed. Moreover, through the observation of individual zeolite crystals by Liq-TEM and *in-situ* AFM, we have been able to provide the first time resolved visualization of the formation of mesoporosity in zeolites.³

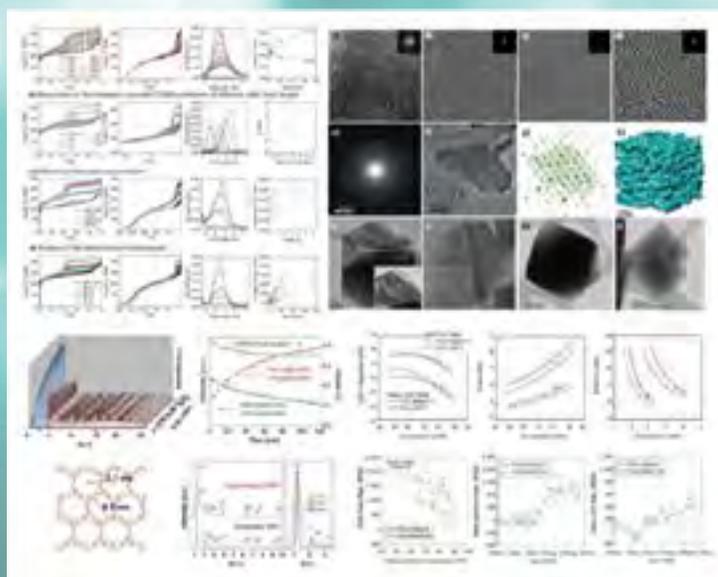


Figure 1. Microstructure, porous texture, and crystallinity of mesoporous USY zeolites and some pilot plant and refinery data showing the superior catalytic performance of our catalysts.¹

Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

The presence of this mesoporosity was further studied through *ex situ* gas adsorption, which also confirmed the preservation of most of the microporosity of the zeolites.² All these new insights, obtained by combining a number of time-resolved techniques, are an example of the enormous potential of current *in situ* characterization methods for the understanding and rational design of hierarchical zeolites with superior properties and optimal catalytic performance as it has been proved at lab, pilot plant, and industrial scale.⁴ Our nanostructured catalysts were successfully scaled up to a tonnage level. These materials, which were produced safely and cost effectively, presented excellent properties. Subsequently, they were tested in an ACE and

pilot plant DCR (Davison Circulating Riser), and finally used in several refineries yielding excellent selectivity towards liquid fuels and olefins while significantly reducing bottoms and gas and coke production.¹

The commercialization of hierarchical zeolites through the MIT spin-off Rive Technology as superior refining catalysts is an extraordinary example of academic entrepreneurship. During my presentation, I will describe how I took my discovery from the lab to the market, see Figure 2, including how I transferred the technology from the university to my start-up, built a winning team, raised funding, protected and scaled-up the technology, and sold my company in 2019 to one of the leading catalyst producers, the chemical business, GRACE.⁵

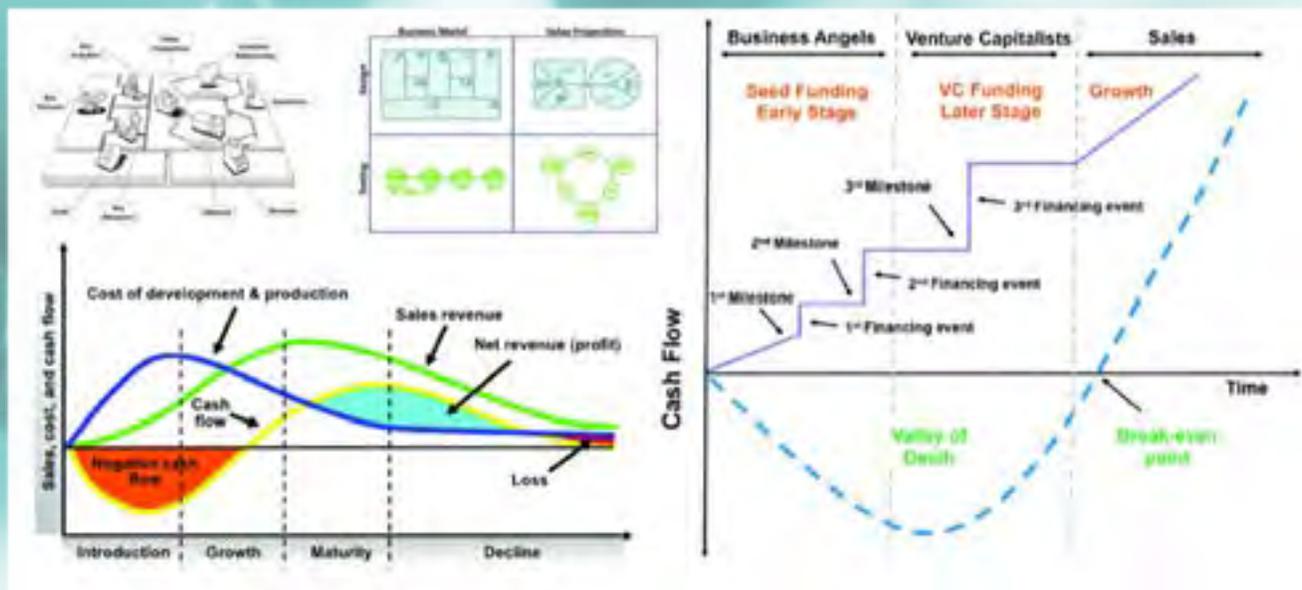


Figure 2. Some of the tools used in the design of the business model, financing strategy, and growth of the start-up Rive Technology that commercialized these nanostructured catalysts until it was acquired by GRACE.⁵



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

During my presentation, I will comment on the challenges and opportunities of chemistry entrepreneurship, will provide some tips based on my personal experience, and will describe the steps we can take to promote a more entrepreneurial education and technology transfer in our universities and research centers.

References:

1. J. García-Martínez *et al.*, *Crystal Growth & Design* **2017**, 17(8), 4289-4305, *Adv. Mater. Interfaces* **2021**, 8, 2001388, *Chem Mater* **2017**, 29 (9), 3827-3853, *ChemCatChem* **2014**, 6, 3110; *ChemCatChem* **2014**, 6, 46; *Chem. Commun.* **2015**, 51, 8900; *US Patents No. 20080138274* (2008), *20100021321* and *20100190632* (2010)
2. KA Cychosz, R Guillet-Nicolas, J García-Martínez, M Thommes, *Chemical Society Reviews* **2017** 46, 389-414
3. N. Linares, A. Sachse, J. García-Martínez *et al.*, *Chem. Mater.*, **2016**, 28 (24), 8971
4. A Sachse, J Garcia-Martinez, *Chem. Mater.*, **2017**, 29(9), 3827-3853
5. A Sachse, J Garcia-Martinez, *A Brief Guide for the Chemistry Entrepreneur*, in *Chemistry without Borders: Careers, Research, and Entrepreneurship*, **2016**, Chapter 11 91-107, E. Li, J. García-Martínez, *Chemistry Entrepreneurship*, **2021**, Wiley-VCH



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

PLENARIA

"Chemical Tools to Visualize Biological Processes."

**Prof. Pablo Rivera Fuentes, Laboratory of Chemical and Biological Probes, École Polytechnique
Fédérale de Lausanne (EPFL), Switzerland.**

Moderador: Dr. Gabriel. E. Cuevas González-Bravo

JUEVES 2 DE SEPTIEMBRE, 12:00 – 13:00 H

BIOSKETCH

Pablo Rivera Fuentes. Received a BSc (2008) degree in chemical engineering from the National Autonomous University of Mexico working in the labs of Prof. Gabriel Cuevas and Prof. Delia Quintana (CICATA-IPN). He obtained his MSc (2009) and PhD (2012) degrees in chemistry from ETH Zurich, working under the supervision of Prof. François Diederich. His dissertation was awarded the ETH Medal in 2013. Funded by the Swiss National Science Foundation (SNSF), he carried out postdoctoral research at Massachusetts Institute of Technology with Prof. Stephen J. Lippard (2012-2014). He subsequently worked at the University of Oxford with Prof. Harry L. Anderson (Department of Chemistry) and Prof. Christian Eggeling (Weatherall Institute of Molecular Medicine). He started his independent career as non-tenure-track assistant professor at ETH Zurich in October 2015, and became tenure-track assistant professor of chemical biology at EPFL in August, 2019. In 2018, he was awarded an ERC Starting Grant and in 2019 the Eccellenza Grant of the Swiss National Science Foundation





Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

PLENARIA

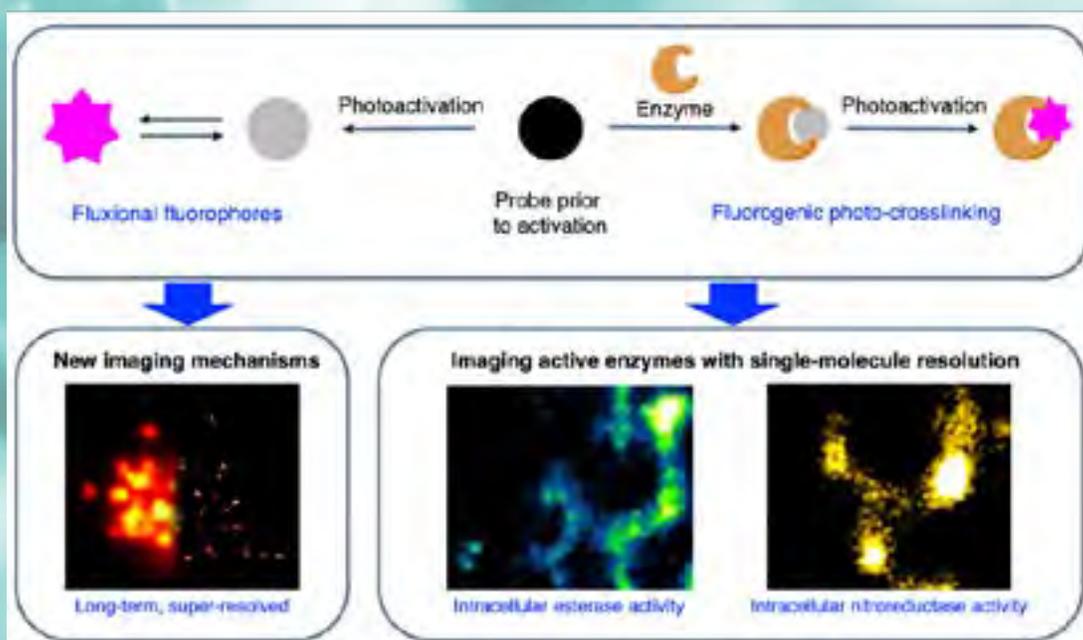
"Chemical Tools to Visualize Biological Processes."

Prof. Pablo Rivera Fuentes, Laboratory of Chemical and Biological Probes, École Polytechnique
Fédérale de Lausanne (EPFL), Switzerland.

EPF Lausanne, CH C2 425, Station 6, 1015, Lausanne, CH

Biological processes that occur in live organisms are an excellent example of complex chemical systems. Therefore, it is essential to have tools to deconvolve and analyze these systems to understand how they impact human health and other biological processes. Chemistry offers a unique opportunity to create new compounds that, combined with advanced microscopic techniques, allow for the observation of biological processes without disturbing their natural state, in a quantitative manner and in real time. In this

talk, I will present a few methods that our lab has developed in this direction. Specifically, I will present techniques to visualize active enzymes in live cells at the single-molecule level, single-molecule tracking of lipids, and new fluorophores for super-resolved, live-cell microscopy in real time. Finally, I will show some recent advances in developing protein-small molecule hybrid probes to track macromolecules and detect redox-active metabolite.





Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

PLENARIA

"Powering Metal-Free Catalysts Development for Renewable Energy Processes Through the Rational Bottom-Up Tailoring of C-Networks Surface Properties."

**Dr. Giuliano Giambastiani, Institute of Chemistry of Organometallic Compounds (ICCOM-CNR) (Italy),
Institute of Chemistry and Processes for Energy, Environment and Health (ICPEES-CNRS) (France).**

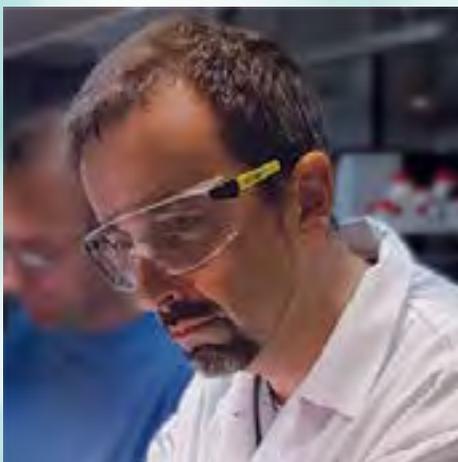
Moderada: Dra. Itzel Guerrero Ríos

VIERNES 3 DE SEPTIEMBRE, 12:00 – 13:00 H

BIOSKETCH

Dr. Giuliano Giambastiani, Research Director at the Institute of Chemistry of Organometallic Compounds – ICCOM-CNR (Italy) and at the Institut de chimie et procédés pour l'énergie, l'environnement et la santé ICPEES-CNRS (France).

Graduated in Chemistry cum laude in 1997 from the University of Florence and received his Ph.D. in Chemistry from the University of Florence (Italy) and the University of Pierre et Marie Curie – Paris IV (France) in 2000 under the joint supervision of Prof. Giovanni Poli and Prof. Max Malacria. After spending a period as Premier Assistant à la Faculté des Sciences at the University of Lausanne, UNIL under the supervision of Prof. Carlo Floriani and a subsequent post-doctoral position at the University of Milan under the supervision of



Prof. Carlo Scolastico, he joined in 2002 the ICCOM group (Institute of Chemistry of Organometallic Compounds of the Italian National Research Council – ICCOM-CNR) where he holds the position of Research Director. He is currently commuting between ICCOM-CNR and ICPEES-CNRS, University of Strasbourg where he is Research Director

at the CNRS and PI of the TRAINER project (Catalysts for Transition to Renewable Energy Future) sponsored by the French presidency. His current scientific activity mainly deals with homogeneous and heterogeneous catalysis and with the preparation and characterization of technologically advanced materials and composites based on functionalized carbon nanostructures.



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

PLENARIA

"Powering Metal-Free Catalysts Development for Renewable Energy Processes Through the Rational Bottom-Up Tailoring of C-Networks Surface Properties."

Dr. Giuliano Giambastiani^{a, b}

^a Institute of Chemistry of Organometallic Compounds (ICCOM-CNR), Via Madonna del Piano 10, Sesto Fiorentino (FI), Italy. Email: giuliano.giambastiani@iccom.cnr.it

^b Institute of Chemistry and Processes for Energy, Environment and Health (ICPEES-CNRS) 25 rue Becquerel, Strasbourg, France. Email: giambastiani@unistra.fr

There is a great attention from the whole scientific community on the development of new sustainable protocols and methodologies for the exploitation of renewable resources aimed at replacing fossil fuels for the production of clean energy and "commodities". Renewable resources are practically infinite, but the raw materials needed to prepare new devices or new catalysts able to convert the renewable flow are limited. Their scarcity meets with the biophysical limits of our planet and it is often at the origin of worldwide social contrasts. Playing with complex carbon nanostructures and tuning their chemical and electronic surface properties through selected organic functional groups provides metal-free networks with unique performance in key (electro)catalytic processes at the heart of renewable energy technology. The contribution will be dedicated to a conceptually new approach for the preparation of tailored N-decorated carbon nanomaterials to be applied as metal-free systems in industrially relevant reduction and oxidation processes. It

will offer a new perspective and useful hints on the potentiality of single-phase and metal-free heterogeneous catalysts, showing their longer-term stability and their excellent and even superior performance in challenging catalytic processes (i.e. CO₂RR, ORR, Superclaus[®] H₂S oxidation and alkene-to-alkane DDH reaction) with respect to classical metal-based systems of the *state-of-the-art*.

Acknowledgements

The TRAINER project (Catalysts for Transition to Renewable Energy Future) of the "Make our Planet Great Again" program (Ref. ANR-17-MPGA-0017; www.trainermopga.com) and the PRIN 2017 Project Multi-e (20179337R7) "Multielectron transfer for the conversion of small molecules: an enabling technology for the chemical use of renewable energy" are acknowledged for support to this work.



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

CONFERENCIA

"Evaluación y modelado cinético de la extracción de Polifenoles y flavonoides durante el proceso de maduración de Tequila: Efecto del tipo de barrica utilizada."

Q.F.B. Walter Manuel Warren, UAG. Premio a la Mejor Tesis de Licenciatura, "Rafael Illescas Frisbie", 2021.

Moderador: Dr. Ignacio González

MARTES 31 DE AGOSTO, 13:00 – 13:30 H

QFB. Walter Manuel Warren Vega. Nació en Guadalajara, Jalisco – México en 2001. Es Químico Farmacéutico Biólogo por la Universidad Autónoma de Guadalajara (UAG). Actualmente se encuentra realizando estudios de posgrado dentro del programa de Maestría en Electroquímica en el Centro de Investigación y Desarrollo Tecnológico en Electroquímica (CIDETEQ).

Ha participado en proyectos de investigación relacionados con adsorción, catálisis y electroquímica enfocados en brindar soluciones a problemáticas alimentarias y medioambientales. Actualmente se encuentra como colaborador dentro del



interinstitucional entre UAG y el Consejo Regulador del Tequila (CRT).

Al momento, cuenta con cuatro artículos científicos indexados al Journal Citation Reports, publicación en cuatro memorias de congreso nacional y la participación como ponente en dos congresos internacionales. Actualmente es índice H-2, miembro de la Sociedad Química de México y del Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México.



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

CONFERENCIA

"El dopaje aniónico del cuprato de litio y su efecto en el desempeño como material catódico de intercalación en baterías de ion de litio."

M. en C. Carlos Juárez Yescas, UAMI. Premio a la Mejor Tesis de Maestría, "Rafael Illescas Frisbie", 2021.

Modera: Dra. Violeta Mugica Álvarez

MIÉRCOLES 1 DE SEPTIEMBRE, 13:00 – 13:30 H

M. en C. Carlos Juárez Yescas. Estudió la licenciatura en química en la Universidad Autónoma Metropolitana donde trabajó con el grafeno químicamente modificado como aditivo conductor en baterías de ion-litio. En la misma institución realizó sus estudios de maestría, estudiando el efecto del dopaje aniónico en el desempeño electroquímico del cuprato de litio. Actualmente, es estudiante de doctorado en la Universidad de Illinois. Sus principales intereses académicos



son la electroquímica y la ciencia de los materiales, con enfoque en el almacenamiento de energía eficiente y amigable con el medio ambiente. Su investigación se centra en el estudio de nuevos electrolitos sólidos y de las interfaces que se forman en las baterías de estado sólido, para elucidar los mecanismos de degradación. Carlos también está ampliando activamente sus horizontes, aprendiendo a aplicar nuevas técnicas computacionales para gestionar e interpretar eficazmente sus datos experimentales. En su tiempo libre, expresa su amor por la química en la cocina.



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

CONFERENCIA

"Determinación de los marcadores químicos relacionados con la actividad leishmanicida de *Lantana camara* y desarrollo de un extracto cuantificado."

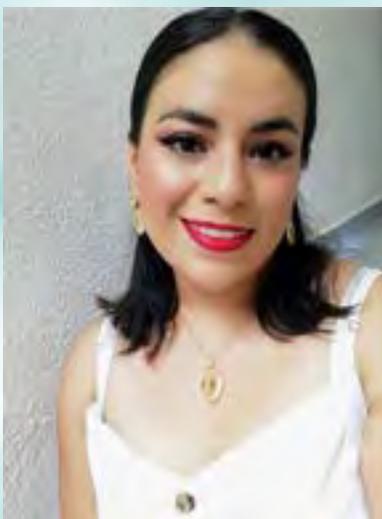
Dra. Ronna Delgado Altamirano, UAQ. Premio a la Mejor Tesis de Doctorado,

"Rafael Illescas Frisbie", 2021.

Modera: Dr. Gabriel E. Cuevas González-Bravo

JUEVES 2 DE SEPTIEMBRE, 13:00 – 13:30 H

La Dra. Ronna Delgado Altamirano estudió la Licenciatura en Químico Farmacéutico Biólogo (egresada en 2013) y obtuvo los grados de Maestría (2015) y Doctorado en Ciencias Químico Biológicas (2019) con rama terminal en Química Medicinal, en la Facultad de Química de la Universidad Autónoma de Querétaro. Ha realizado estancias de investigación en el Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" en La Habana, Cuba; en el Laboratorio de Inmunoparasitología de la Facultad de Medicina y en el Laboratorio Universitario de Resonancia Magnética Nuclear del Instituto de Química de la UNAM. Recientemente recibió la distinción como Candidata a Investigadora



Nacional. En 2020, en compañía de su directora de tesis y un grupo de colaboradores ganó el primer lugar de la 36a edición del premio Alejandrina en la modalidad de ciencias naturales y exactas con parte de su proyecto de tesis doctoral. En febrero de este año fue acreedora a la medalla al mérito académico de 2019 por sus estudios de doctorado. Cuenta con 4 publicaciones en revistas indexadas y ha impartido clases a nivel bachillerato y licenciatura. Actualmente se encuentra laborando en el instituto de química de la UNAM como asistente de investigador en un proyecto sobre metabolómica de productos del sector agroalimentario.



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021



MESA REDONDA

Las Secciones Estudiantiles: una nueva perspectiva química a hombros de la juventud.

Jesús Emiliano Covarrubias Lobatón, SESQMBUAP; Reyna Hernandez Perez, SESQMUATx; Demi Margarita Ramírez Sagaón, SESQMUG; Miguel Angel Hernandez Prado, SESQMUG; María Angelica Mosqueda Cortés, SESQMUG; Luis Fermin Colin Lopez, SESQMUAMex.

Modera: Manuel Othón Luna González – presidente SESQMUATx.

LUNES 30 DE AGOSTO, 9:00 – 10:30 H

Objetivo: Discutir los principales motivos para formar una Sección Estudiantil de la SQM. Exponer testimonios y vivencias de los integrantes de las diferentes secciones al público asistente, para generar interés en la SQM y motivar la formación de alguna sección, así como discutir los diferentes objetivos de una sección estudiantil, las aportaciones que realiza a su universidad y a la sociedad en la difusión y enseñanza de la química.

Resumen: Discusión donde participan los presidentes o integrantes de las Secciones Estudiantiles con el objetivo de aportar información, experiencias, logros o ventajas de formar una organización académica para fomentar la ciencia en la comunidad universitaria.

Secciones Estudiantiles

- **SESQMUAM-I:** Primer Sección Estudiantil de la Sociedad Química de México, fundada por Carlos Baillet, ha dedicado sus esfuerzos en la difusión de la química con actividades lúdicas e informativas.
- **SESQMUATx:** Sección fundada en 2019, destaca por la autorrealización de los estudiantes de química, apoyando su formación académica por medio de actividades formativas en modalidad mixta.
- **SESQMUG:** Sección fundada en 2020, ha dedicado sus esfuerzos en la difusión de la química con la comunidad universitaria por medio de eventos sociales, de igual manera realiza servicios a la sociedad fomentando la conciencia ambiental.
- **SESQMBUAP:** Sección de reciente fundación, que mantiene actividades académicas y lúdicas en colaboración con las demás secciones estudiantiles, busca fortalecer las relaciones entre la comunidad universitaria de diferentes casas de estudio.
- **SESQMUNAM:** Sección de reciente formación, que dedica sus esfuerzos a actividades culturales y sociales para la difusión de la química en su comunidad universitaria.
- **SESQMUAMex:** Sección de reciente formación que trabaja de manera virtual para llevar la química de manera diferente en el marco de la pandemia de Covid-19.
- **SESQMUACH:** Ultima sección formada, la cual tiene como reto difundir la química en una comunidad que se encuentra inmersa en nuevas técnicas de estudio y trabajo e inmersas en una nueva realidad derivada de la pandemia de Covid-19.





Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

MESA DE DIÁLOGO

Los Químicos ya no son los Químicos.

Mesa de diálogo entre las Secciones Estudiantiles de la SQM.

**Alejandro Cruz Antonio, BUAP; Isabel Teyssier de la Llave, BUAP; José Adrián Vega Mercado, UAEMéx;
Angel Esteban Loya García, UACH; Rubén Jesús Carballo Tarango, UACH; Manuel Othón Luna
González, UATx; Reyna Hernández Pérez, UATx; Angelica Mosqueda, UG.**

Modera: Jesús Emiliano Covarrubias Lobatón, BUAP.

VIERNES 3 DE SEPTIEMBRE, 15:00 – 17:00 H

Objetivo: Analizar y debatir el significado de ser químico en la actualidad, así como quienes son aquellos que se deben considerar como tales frente al inminente cambio de la química.

Resumen: La mesa de diálogo iniciará con definiciones y datos proporcionados por el moderador para invitar a los panelistas y a los participantes a la reflexión, conforme avance la mesa se plantearán preguntas para conservar el objetivo y estimular el diálogo.

Secciones: Las secciones estudiantiles son grupos de estudiantes organizados que tienen como objetivo generar la cohesión entre estudiantes de las Ciencias Químicas, así como divulgar los más nuevos avances en la Química y generar proyectos con un impacto positivo en su comunidad.





Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

TALLER

Taller de Lenguaje de programación Python básico para Ciencias Químicas.

Dr. Jorge Luis Rosas Trigueros. Escuela Superior de Cómputo-IPN.

Dra. Rosaura Palma Orozco. Escuela Superior de Cómputo-IPN.

Modera: Dra. Violeta Mugica Álvarez

LUNES 30 DE AGOSTO, 15:00 – 18:00 H

Objetivo: Los participantes conocerán los fundamentos del lenguaje Python para su aplicación al modelado y simulación de moléculas a través de ejemplos.

Contenidos del taller:

- Fundamentos de Python.
- Python para proyectos científicos.
- Python para modelado y simulación de moléculas.

¿Se requieren Conocimientos Previos para tomar este Taller? No

Recomendaciones: Se recomienda que los participantes consigan una cuenta de correo electrónico de Gmail. Los temas serán demostrados usando capacidades de Google Drive.



Dr. Jorge Luis Rosas Trigueros. Escuela Superior de Cómputo (ESCOM)-IPN. Dr. en Biotecnología por el IPN, M. en C. en Ing. Eléctrica por la Universidad de Texas A&M, Ing. en Sistemas Computacionales por la Escuela Superior de Cómputo (ESCOM) del IPN. En

ESCOM es fundador del Laboratorio Transdisciplinario de Investigación en Sistemas Evolutivos (LaTriSE), diseña e imparte la asignatura de Bioinformática y actualmente es profesor Titular. Sus publicaciones versan principalmente sobre modelado y simulación de proteínas. Es miembro del Sistema Nacional de Investigadores y sus áreas de interés son: Sistemas Evolutivos, Bioinformática y Graficación.



Dra. Rosaura Palma Orozco. Escuela Superior de Cómputo (ESCOM)-IPN. Dra. en Tecnología Avanzada por el CICATA-Legaria, M. en C. en Matemáticas por el CINVESTAV, Ing. en Sistemas Computacionales por la

Escuela Superior de Cómputo (ESCOM) del IPN. Actualmente es profesora titular en ESCOM y miembro fundador del Laboratorio Transdisciplinario de Investigación en Sistemas Evolutivos (LaTriSE). Su interés y publicaciones se centran en las aplicaciones computacionales y matemáticas para análisis y estudio de sistemas evolutivos en las Ciencias Naturales e Ingeniería. Es miembro del Sistema Nacional de Investigadores.





Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

TALLER

Taller de Emprendimiento para químicos ¿Por dónde comenzar?

M. en C. Marcela Castillo Figa. Oficina de vinculación Instituto de Química, UNAM.

Mtro. Carlos Maynor Salinas Santano. CamBioTec A.C.

Modera: Dr. Ignacio González

LUNES 30 DE AGOSTO, 15:00 – 18:00 H

Objetivo: Sensibilizar a los participantes en la importancia que tiene el emprendimiento para la vida profesional de los egresados de las carreras químicas.

Contenido del taller:

- El conocimiento como elemento clave para emprender.
- Dándole forma a mi idea de negocio.
- Propuesta de valor.
- Modelo de negocio.
- Principales elementos de un plan de negocios.
- Manos a la obra.



¿Se requieren Conocimientos Previos para tomar este Taller? No



M. en C. Marcela Castillo Figa. Oficina de vinculación IQ-UNAM. Licenciada en Biología y maestra en Investigación Biomédica Básica, cursadas en la UNAM.

Actualmente desempeña el puesto de Secretaria de Vinculación en el Instituto de Química, entre las funciones que desempeña son: seguimiento a proyectos y trabajos con empresas, brindar servicios externos en el tema de búsquedas, análisis de información tecnológica, opiniones expertas, cursos, talleres, diplomados, apoyo en temas de propiedad intelectual y transferencia de tecnología, negociación de convenios de licenciamientos, colaboraciones, entre otros.

Tiene aproximadamente 16 años trabajando en áreas de vinculación y transferencia, en el CIATEJ-

Guadalajara, en el Programa Universitario de Alimentos, en la Coordinación de Innovación y Desarrollo ambos de la UNAM, siempre con el objetivo de fomentar la transferencia de conocimiento y tecnología de la investigación básica hacia los sectores productivos del país.



Mtro. Carlos Maynor Salinas Santano. CamBioTec A.C. Es licenciado en administración por la Universidad Nacional Autónoma de México y Master en Dirección de Empresas y Net Economía por el Centro Universitario Villanueva adscrito

a la Universidad Complutense de Madrid. Cuenta con una especialidad en comercialización del conocimiento innovador en la Universidad Autónoma del Estado de Morelos.



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

Ha sido Subdirector del Centro Pymexporta de la ANIERM y su delegado en Madrid España; responsable del campus virtual de Instituto de Net economía de Madrid España; coordinador del Sistema de Incubadoras de empresas Innova UNAM, y de 2014 a 2018, fue Presidente de la Academia de Teorías de la Administración y las Organizaciones de la Facultad de Contaduría y Administración de la UNAM.

Actualmente es Profesor de posgrado y licenciatura en las Facultades de Contaduría y Administración y de Medicina de la UNAM, Profesor de la Maestría de Comercialización de Conocimientos Innovadores de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, es Director de Vinculación Industrial de la Red de Oficinas de Transferencia de Tecnología (Red OTT A.C.) para el período 2020-2022, Socio Director de la firma de consultoría "Negocios Emprendedores Tools S.A. de C.V.", Socio y Presidente del Consejo de Administración de Conceptos Educativos CALMECAC S.C. y Director de Consultoría y Proyectos Especiales de la Oficina de Transferencia de Tecnología, CamBioTec A.C.



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

TALLER

Taller Teórico – Práctico sobre Fotoreacción.

CAD. Osvaldo Javier Quintana Romero. CINVESTAV, Zacatenco.

MBA. Ruth Eréndira Abúndez García. Merck.

Moderador: Dr. Gustavo Tavizón Alvarado

LUNES 30 DE AGOSTO, 15:00 – 18:00 H

Objetivo: Dar a conocer a los asistentes las bases de la fotoreacción y las novedades en herramientas para su implementación.

Contenido del taller: En este taller se revisarán los antecedentes de la fotoreacción y también se hablará sobre investigaciones de puertas lógicas moleculares llevadas a cabo con esta técnica. Se presentarán también las novedosas herramientas de fotoreacción que Merck ofrece para acelerar la investigación científica, los temas serán:

1. Antecedentes y bases de la fotoreacción.
2. Construcción de puertas lógicas moleculares complejas a partir de moléculas simples.
3. Herramientas de fotoreacción.

¿Se requieren Conocimientos Previos para tomar este Taller? Si, se requieren conocimientos en Química y fotoreacción.

Recomendaciones: Se recomienda contar con una libreta para tomar notas y si es posible un equipo adicional, como laptop o tableta



CAD. Osvaldo Javier Quintana Romero. CINVESTAV Unidad Zacatenco. Estudiante de Doctorado en Ciencias Químicas por parte del departamento de química del CINVESTAV unidad Zacatenco. Con interés y experiencia en áreas como

química orgánica, fotoquímica, nanotecnología, y resonancia magnética nuclear. En el 2015 se tituló en nivel licenciatura en Químico Farmacéutico Biólogo por la tesis de síntesis de derivado de ácido 2-(3fenilprop-2-enil) aminobenzoico diseñados por docking como potenciales inhibidores de la MEK cinasa en la universidad De La Salle en la facultad de Química y en el 2014 ingresó al Doctorado en Ciencias

Químicas en el Cinvestav por el trabajo de Análisis por RMN de sacáridos per-acetilados. Actualmente, ha desarrollado metodologías en el estudio y síntesis de puertas lógicas moleculares con la dirección del Dr Armando Ariza en el CINVESTAV, también ha colaborado en la investigación de inhibidores de biofilms y anticancerígenos con la Universidad De La Salle y participado en distintos congresos y eventos de divulgación científica, como en la SOMERMN y en la Academia Mexicana de Química Orgánica. Cuenta con un trabajo publicado como autor principal en la revista internacional RSC titulado "Complex molecular logic gates from simple molecules".



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021



MBA. Ruth Eréndira Abúndez García. Merck. Ingeniero Bioquímico con estudios de Maestría en Productos Biológicos en la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Diplomado en Mercadotecnia en el ITESM, Diplomado en Tecnología Cosmética

en la Universidad Nacional Autónoma de México y MBA en dirección de Empresas, en la Universidad de la Rioja.

Trabajando desde 2009 en Merck S.A de C.V., formando parte de los equipos comerciales y de marketing, actualmente como Field Marketing Service para el territorio nacional, impulsando el crecimiento de las líneas de Life Specialty Chemicals, colaborando al proveer soluciones a los clientes e impartiendo cursos y talleres de interés técnico.





Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

PROGRAMA LUNES 30 DE SEPTIEMBRE

9:00 – 10:30

Webinar.
Mesa Redonda. "Las Secciones Estudiantiles: Una nueva perspectiva química a hombros de la juventud."
Registro:
<https://youtu.be/AYccEvEBlis>

11:00 – 12:00

Inauguración
Entrega del Premio a las Mejores Tesis de Licenciatura, Maestría y Doctorado "Rafael Illescas Frisbie", edición 2021.
<https://youtu.be/MG16Qpiva7k>

12:00 – 13:00

Plenaria
"Density Functionals and Pair-Density Functional Theory"
Prof. Donald G. Truhlar, University of Minnesota, USA.

13:00 – 13:30

Sesión 1. Química Flash
La química al servicio de la salud (QS)
<https://youtu.be/-DFHqSTVj5o>
Lo que obtenemos de la madre naturaleza (PN)
Somos lo que comemos (SC)
<https://youtu.be/clroReSq7LM>

13:30 – 15:00

Intermedio



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

PROGRAMA LUNES 30 DE SEPTIEMBRE

15:00 – 18:00

Taller de Lenguaje de programación Python básico para Ciencias Químicas.

Dr. Jorge Luis Rosas Trigueros. Escuela Superior de Cómputo-IPN.
Dra. Rosaura Palma Orozco. Escuela Superior de Cómputo-IPN.

15:00 – 18:00

Taller de Emprendimiento para químicos ¿Por dónde comenzar?
M. en C. Marcela Castillo Figa. Oficina de vinculación Instituto de Química, UNAM.

Mtro. Carlos Maynor Salinas Santano. CamBioTec A.C.

15:00 – 18:00

Taller Teórico – Práctico sobre Fotoreacción.

CAD. Osvaldo Javier Quintana Romero. CINVESTAV, Unidad Zacatenco.

MBA. Ruth Eréndira Abúndez García. Merck.



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

PROGRAMA MARTES 31 DE SEPTIEMBRE

9:00 – 10:30

Sesión 1a, Presentaciones Orales
Develando estructuras (DE)

9:00 – 10:30

Sesión 1b, Presentaciones Orales
Trayendo al mundo sustancias nuevas (SM)

10:30 – 12:00

Sesión 1 Carteles Estudiantiles
Todas las categorías

12:00 – 13:00

Plenaria
"Environmental geochemistry of arsenic in mining zones."
Prof. María Aurora Armienta, Instituto de Geofísica, UNAM.

13:00 – 13:30

Conferencia
"Evaluación y modelado cinético de la extracción de polifenoles y flavonoides durante el proceso de maduración de Tequila: Efecto del tipo de barrica utilizada."
Q.F.B. Walter Manuel Warren, UAG. Premio a la Mejor Tesis de Licenciatura, "Rafael Illescas Frisbie", 2021.

13:30 – 14:00

Sesión 2. Química Flash
Develando estructuras (DE)
<https://youtu.be/1lztyDppk18>
La química en todas partes (QP)
<https://youtu.be/ROEaSqaXlnA>
La química al servicio de la salud (QS)



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

PROGRAMA MARTES 31 DE SEPTIEMBRE

14:00 - 15:30

Intermedio

15:30 - 17:30

Sesión 2a Presentaciones Orales
La química al servicio de la salud (QS)

15:30 - 17:30

Sesión 2b Presentaciones Orales
Abriendo puertas a nuevas metodologías (AP)
La química en todas partes (QP)
Transformando al mundo un kJ a la vez (JJ)



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

PROGRAMA MIÉRCOLES 1º DE SEPTIEMBRE

9:00 – 10:30

Sesión 3a, Presentaciones Orales
Protegiendo al planeta (PP)

9:00 – 10:30

Sesión 3b, Presentaciones Orales
Lo que obtenemos de la madre naturaleza (PN)

10:30 – 12:00

Sesión 2 Carteles Profesionales
La química al servicio de la salud (QS)
Por un planeta más eficiente (PE)
Trayendo al mundo sustancias nuevas (SM)
Develando estructuras (DE)
Somos lo que comemos (SC)
La química en todas partes (QP)
Protegiendo al planeta (PP)

12:00 – 13:00

Plenaria
"Nanostructured Catalysts: from the Lab to the Market."
Prof. Javier García Martínez, University of Alicante, Spain.

13:00 – 13:30

Conferencia
"El dopaje aniónico del cuprato de litio y su efecto en el desempeño como material catódico de intercalación en baterías de ion de litio"
M. en C. Carlos Juárez Yescas, UAMI. Premio a la Mejor Tesis de Maestría, "Rafael Illescas Frisbie", 2021.
<https://youtu.be/wldsaF5PntO>



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

PROGRAMA MIÉRCOLES 1º DE SEPTIEMBRE

13:30 – 14:00

Sesión 3. Química Flash
Somos lo que comemos (SC)
<https://youtu.be/sgYK68EN4VE>
Lo que obtenemos de la madre naturaleza (PN)
La química al servicio de la salud (QS)
<https://youtu.be/OSfopa1HknO>

14:00 – 15:30

Intermedio

15:30 – 17:30

Sesión 4a Presentaciones Orales
Develando estructuras (DE)

15:30 – 17:30

Sesión 4b Presentaciones Orales
Abriendo puertas a nuevas metodologías (AP)
La química en todas partes (QP)
Por un planeta más eficiente (PE)



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

PROGRAMA JUEVES 2 DE SEPTIEMBRE

9:00 – 10:30

Sesión 5a, Presentaciones Orales
Lo que obtenemos de la madre naturaleza (PN)

9:00 – 10:30

Sesión 5b, Presentaciones Orales
Somos lo que comemos (SC)

10:30 – 12:00

Sesión 3 Carteles Profesionales
La química al servicio de la salud (QS)
Por un planeta más eficiente (PE)
La química en todas partes (QP)
Trayendo al mundo sustancias nuevas (SM)
Develando estructuras (DE)
Lo que obtenemos de la madre naturaleza (PN)
Protegiendo al planeta (PP)

12:00 – 13:00

Plenaria
"Chemical Tools to Visualize Biological Processes."
Prof. Pablo Rivera Fuentes, École Polytechnique Fédérale de
Lausanne (EPFL), Switzerland.

13:00 – 13:30

Conferencia
"Determinación de los marcadores químicos relacionados con la actividad leishmanicida de Lantana camara y desarrollo de un extracto cuantificado."
Dra. Ronna Delgado Altamirano, UAQ. Premio a la Mejor Tesis de Doctorado, "Rafael Illescas Frisbie", 2021.
<https://youtu.be/abGmKdB8pgO>



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

PROGRAMA JUEVES 2 DE SEPTIEMBRE

13:30 – 14:00

Sesión 4. Química Flash
Lo que obtenemos de la madre naturaleza (PN)
<https://youtu.be/Lqrhlo5v89Y>

14:00 – 15:30

Intermedio

15:30 – 17:30

Sesión 6a Presentaciones Orales
La química al servicio de la salud (QS)

15:30 – 17:30

Sesión 6b Presentaciones Orales
Abriendo puertas a nuevas metodologías (AP)
Protegiendo al planeta (PP)
La química en todas partes (QP)



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

PROGRAMA VIERNES 3 DE SEPTIEMBRE

9:00 – 10:30	Sesión 7a, Presentaciones Orales Protegiendo al planeta (PP)
10:30 – 12:00	Sesión 4 Carteles Profesionales La química al servicio de la salud (QS) Abriendo puertas a nuevas metodologías (AP) Transformando al mundo un kJ a la vez (JJ) Abriendo puertas a nuevas metodologías (AP) Lo que obtenemos de la madre naturaleza (PN) Protegiendo al planeta (PP)
12:00 – 13:00	Plenaria "Powering Metal-Free Catalysts Development for Renewable Energy Processes Through the Rational Bottom-Up Tailoring of C-Networks Surface Properties." Dr. Giuliano Giambastiani, ICCOM-CNR (Italy) and ICPEES-CNRS (France).
13:00 – 13:30	Sesión 5. Química Flash La química en todas partes (QP) https://youtu.be/hRdOg8neZVk La química al servicio de la salud (QS) https://youtu.be/Eo8BcORkrHg Protegiendo al planeta (PP)
13:30 – 15:00	Intermedio
15:00 – 17:00	Mesa de Diálogo. Los químicos ya no son los químicos. Mesa de Diálogo entre las Secciones Estudiantiles de la SQM. https://youtu.be/bQja5VZ7WaY
17:00 – 18:00	Clausura y Premiación



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

PROGRAMACIÓN DE TRABAJOS ORALES



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

PRESENTACIONES ORALES SESIÓN 1a

MARTES 31 DE AGOSTO, 9:00 – 10:30 H

Modera: Dra. María del Jesús Rosales Hoz

CISQM-DE-PO09, José Luis Landeros Páramo, Gerardo Antonio Rosas Trejo, Francisco Alfredo Saavedra Molina. Analysis of the Reduction and Growth Process in the Synthesis of Silver Self-assembled nanostructures Using *Sedum praealtum* Plant Extrac.

CISQM-DE-PO01, Erik Gerardo Rojo Gómez, Daniel Omar González Abrego, Francisco Javier Zuno Cruz, José Guadalupe Alvarado Rodríguez, Gloria Sánchez Cabrera. Synthesis and structural characterization of quaternary asymmetric imidazolium salts and their N-heterocyclic carbene complexes of Ag, Au and Pd.

CISQM-DE-PO02, Adriana Pérez González, Mario Prejanò, Nino Russo, Tiziana Marino, Annia Galano. Capsaicina, poderoso ligante inactivador de radicales •OH

CISQM-DE-PO04, Dr. Fernando Colmenares Landín, M. en C. Alejandro Avilés Sánchez, Dra. Ana Elizabeth Torres Hernández. Estudio de la activación de NH_3 y eliminación de H_2 por los complejos $\text{M}(\text{NH}_3)_4^{2+}$ (M=Fe, Ru y Os).

PRESENTACIONES ORALES SESIÓN 1b

MARTES 31 DE AGOSTO, 9:00 – 10:30 H

Modera: Dra. María del Rocío Redón de la Fuente

CISQM-SM-PO02, Dr. Carlos Jesús Cortés García, M.C.Q. Cesia Manuella Aguilar Morales, Yamilé López Hernández, Dr. Jesús Adrián López, M.C.Q. Ana Karen García Dueñas, Dr. Alejandro Islas Jácome, Dr. Luis Chacón García. Síntesis de moléculas híbridas farmacofóricas tetrazolotriazol vía reacción de multicomponentes de alto orden y sus estudios de actividad citotóxica.

CISQM-SM-PO03, Dr. Carlos Jesús Cortés García, Aidme Ivette Mercado Madrigal, Viridiana Alejandre Castañeda, Maria Elizabeth Pimentel Flores, América Anahí Frías López, Dr. Erik Díaz Cervantes, Dr. Victor Meza Carmen, Dr. Luis Chacón García. Síntesis y estudio de actividad inhibitoria frente a pseudomonas aeruginosa de compuestos híbridos con base al núcleo del benzofurano.

CISQM-SM-PO01, David Cruz Cruz, Suhas Balasaheb Mitkari, Alberto Medina Ortíz, José Luis Olivares Romero, Clarisa Villegas Gómez. Organocatalytic Cascade Reactions for the Diversification of Thiopyrano-Piperidone Fused Rings via Trienamine Activation.

CISQM-SM-PO04, Julio Aguiar Pech, Angel D. Herrera España, Rubén Marrero Carballo. A ring-distortion strategy to construct complex and structurally diverse derivatives of lupeol.



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

PRESENTACIONES ORALES SESIÓN 2a

MARTES 31 DE AGOSTO, 15:30 – 17:30 H

Modera: Dra. Itzia Irene Padilla Martínez

CISQM-QS-PO02, Nancy Vanessa Castro Perea, Daniel Chávez Velasco. Síntesis de Derivados Ciclopentanpiridinona-amina con Actividad Potencial en la Inhibición de VIH-1.

CISQM-QS-PO03, Jessica Rubí Moran Díaz, Delia Quintana Zavala, Juan Alberto Guevara Salazar. Diseño racional y relación cuantitativa estructura-actividad de nuevas gamma-lactamas como bioisómeros de oxazolidinonas con potencial actividad antibacteriana.

CISQM-QS-PO05, Luisa Fernanda González-Dueñas, Ludy Cristina Pabón-Baquero. Biopelículas bacterianas y su inhibición a partir de alternativas naturales.

CISQM-QS-PO06, Claudia Mejías Márquez, Rocío Borges-Argáez. Antiviral and anticoagulant activity of *Caesalpinia yucatanensis* flowers and seeds.

CISQM-QS-PO13, Hanner Alexis Quintero, Javier Steven Coral, Carlos Humberto Rodríguez, Julián Patiño Rivera. Estudio y diseño *in silico* de fármacos β -lactámicos para enzimas Metallo- β -lactamasas clase B.

CISQM-QS-PO12, Lida V. Hernández-Moreno, Oscar J. Patiño-Ladino, Luis E. Cuca-Suárez, Ludy C. Pabón-Baquero, Patricia Hernández-Rodríguez, Vanessa Gómez, Julieth A. Prieto-Rodríguez. Evaluación del potencial anti-quorum sensing y antibiofilm de plantas colombianas pertenecientes al género Piper.

PRESENTACIONES ORALES SESIÓN 2b

MARTES 31 DE AGOSTO, 15:30 – 17:30 H

Modera: Dr. Gustavo Tavizón Alvarado

CISQM-JJ-PO02, Miguel Ángel Martínez-Cruz, Ignacio González, Guadalupe Ramos-Sánchez. Efecto de la sustitución Cu/Ni en LiNiO_2 como cátodo para baterías de Ion-Litio.

CISQM-JJ-PO01, Paulina Vargas-Rodríguez, Gustavo Ríos-Moreno, Ma. Guadalupe Félix-Flores. Evaluación de la eficiencia de conversión fotovoltaica de celdas solares sensibilizadas con tinte sensibilizadas con betalaínas extraídas de pitayas (*Stenocereus spp.*)

CISQM-QP-PO03, Elisa Bustamante Ornelas, María Isabel González Fernández, Paloma Zubillaga Serrano, Alma Rojas Rodríguez. Análisis de riesgos de proceso para una planta productora de hidrógeno.

CISQM-AP-PO01, Rogelio Soto Ayala, Javier Arellano Gil, Ana Laura Pérez Martínez, Genaro Muñoz Hernández, Alejandro Rojas Tapia. Abriendo puertas a nuevas metodologías: Elaboración del libro digital Termodinámica para Ciencias de la Tierra: Fundamentos y Aplicaciones, una alternativa didáctica en la enseñanza de la Termodinámica en la Facultad de Ingeniería de la UNAM.

CISQM-AP-PO02, Humberto G. Laguna, Saúl J.C. Salazar, Robin P. Sagar. Principio variacional para la energía y principios variacionales para la densidad electrónica de átomos hidrogenoides.



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021 "Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

PRESENTACIONES ORALES SESIÓN 3a

MIÉRCOLES 1 DE SEPTIEMBRE,
9:00 – 10:30 H

Modera: Dra. Violeta Mugica Álvarez

CISQM-PP-PO03, Martha Patricia García Camacho de Llasera, Aura Citlalli Fuentes Pérez, María del Rosario Covarrubias Herrera. Determinación del benzo(a)pireno y sus metabolitos en extractos extra e intra-celulares de cultivos de *Selenastrum capricornutum*.

CISQM-PP-PO05, Irasema Leticia Islas García, Nancy Leo Ledezma, Josafat Lozano Chávez. Tratamiento de agua residual de los laboratorios del CECyT 16 Hidalgo, mediante el diseño y puesta en marcha de un humedal artificial a escala de laboratorio.

CISQM-PP-PO10, Zuleica Tamara Álvarez Lupercio, Violeta Mugica Álvarez, Miguel Torres Rodríguez, José de Jesús Figueroa Lara, Brenda Liz Valle Hernández*. Variación temporal de nitro-hidrocarburos aromáticos policíclicos en PM2.5 en la atmósfera de Cuernavaca, Morelos.

CISQM-PP-PO08, Kazuhiro Santos Tanamachi, José Ramón Gárate Ruiz, Miriam Mayela Alcocer Anaya, Guillermo Manual González Guerra, Fernando Israel Gómez Castro, Salvador Hernández Castro. Aplicación de Síntesis de Biodiésel de Aceite de Soya en Divulgación por Redes Digitales.

PRESENTACIONES ORALES SESIÓN 3b

MIÉRCOLES 1 DE SEPTIEMBRE,
9:00 – 10:30 H

Modera: Dr. Gabriel E. Cuevas González-Bravo

CISQM-PN-PO02, Luz María Rivera Rivera, Luisa Fernanda Agudelo Figueroa, María Cristina Ruiz Arango, Cristiam Santa Chalarca, Alexander Franco Castrillón. A natural based temporary removable paint.

CISQM-PN-PO04, Pablo Javier Maldonado Rivas, Esteban G. García Ochoa, Francisco Eduardo Corvo Pérez, Luis Román Dzib Pérez, Román Alberto Pérez Balan, Manuel Jesús Chan Bacab. Efecto sinérgico del extracto etanólico de semillas de *Mucuna pruriens* e iones yoduro sobre la inhibición de la corrosión del acero al carbono en medio ácido.

CISQM-PN-PO07, Valeria Cervantes Luévano, Juana María Miranda Vidales, Jesús Emanuel de A. Bojórquez Quintal, Daniel Jiménez Anguiano, Lilia Narváez Hernández. Estudio del alga *Pyropia Perforata* como consolidante en fibras de lino degradadas.

CISQM-PN-PO05, Susana García Rodríguez, María del Pilar Castañeda Arriaga, Maritere Domínguez Rojas, Rosa María de los Ángeles Cabrera, María Olivia Noguez Córdova. Pigmentos naturales para la tinción de palma mediante una metodología sostenible.



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

PRESENTACIONES ORALES SESIÓN 4a

MIÉRCOLES 1 DE SEPTIEMBRE,
15:30 – 17:30 H

Modera: Dra. María del Jesús Rosales Hoz

CISQM-DE-PO05, Mariana Ortiz Hernández, Verónica Salazar Pereda, Daniel Mendoza Espinosa, Simplicio González Montiel, Manuel Alejandro Gómez Bonilla, César Ignacio Sandoval Chávez. **CH Bond activation in aromatic ketones mediated by iridium-tris(pyrazolyl)borate complexes.**

CISQM-DE-PO08, Jesús Emmanuel Cerón-Castelán, Verónica Salazar-Pereda, Daniel Mendoza-Espinosa, Simplicio González-Montiel, César I. Sandoval-Chávez, Manuel A. Gomez-Bonilla, Mariana Ortiz-Hernández. **Activación de aldehídos mediante complejos de TpHr.**

CISQM-DE-PO06, Fernanda Martínez Pérez, Mirella Gutiérrez-Arzaluz, Víctor Domínguez Soria, Julio González Torres. **Momentos magnéticos y planos más estables de la hematita para la remoción del arsénico.**

CISQM-DE-PO03, Manuel Alejandro Gómez Bonilla, Verónica Salazar Pereda, Daniel Mendoza Espinosa, Simplicio González Montiel, César Ignacio Sandoval Chávez, Mariana Ortiz Hernández, Jesús Emmanuel Cerón Castelan. **Reactivity of 2-mercaptopyridines with Iridium(I)-Tris(pyrazolyl) borate complexes.**

CISQM-DE-PO07, Carolina Morales-García, Adriana Pérez-González, Annik Vivier-Bunge. **Estudio computacional de la capacidad antioxidante primaria de la Feniletilamina y sus derivados.**

PRESENTACIONES ORALES SESIÓN 4b

MIÉRCOLES 1 DE SEPTIEMBRE,
15:30 – 17:30 H

Modera: Dra. María del Rocío Redón de la Fuente

CISQM-QP-PO02, Lic. Agustín Armando De La Fuente Olvera, Dr. Daniel Mendoza Espinosa, Dr. Oscar R. Suárez Castillo. **Síntesis y aplicación catalítica de complejos de paladio(II) soportados por triazolilidenos funcionalizados con hidroxilo.**

CISQM-PE-PO01, Karen González Silva, Daniel Mendoza Espinosa, David Rendon Nava, Alejandro Álvarez Hernández. **Reacción de cicloadición azida-alquino acelerada de cobre(II) (CuAAC) utilizando ligandos de triazol basados en mercaptopiridina.**

CISQM-QP-PO07, Mario Alejandro Villalpando Nieves, Gerardo Antonio Rosas Trejo, Francisco Alfredo Saavedra Molina. **A facile synthesis of silver nanowires and their evaluation in the mitochondrial membrane potential.**

CISQM-QP-PO05, Scarlett López Álvarez, Edgar Figueroa Ochoa, Francisco Carvajal Ramos, Guillermo Toriz González, Lourdes Mónica Bravo Anaya. **Efecto del Grado de Acetilación y del Peso Molecular del Quitosano en su Capacidad de Esponja de Protones en Complejos ADN/quitosano.**

CISQM-PE-PO04, Norma Alejandra, González-Rojas*, Gregorio Guadalupe, Carbajal-Arizaga*. **Evaluación de propiedades físico y bioquímicas de nanocompositos derivados de hidróxidos dobles laminares y antioxidantes naturales hidrofóbicos para su uso como suplementos para el tratamiento de cáncer.**



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

CISQM-PE-PO03, Israel T. Pulido-Díaz, J. Eduardo Godoy-Gerardo, Karla P. Salas-Martin, Itzel Guerrero-Ríos.
Iron-catalyzed reduction of carbonyl derivatives.

PRESENTACIONES ORALES

SESIÓN 5a

JUEVES 2 DE SEPTIEMBRE, 9:00 – 10:30 H

Modera: Dra. Rosa Violeta Mugica Álvarez

CISQM-PN-PO03, Arlen Camilo Ceballos Vargas (Estudiante de Licenciatura en Ciencias Naturales: Física, Química y Biología), Jhon Fredy Castañeda-Gómez (Dr. en Ciencias Químicas). **Aislamiento, Caracterización, Cuantificación y Evaluación de la Actividad Antioxidante de los Flavonoides de la Especie Vegetal *Heliotropium angiospermum* Murray.**

CISQM-PN-PO01, Edgar López López, José L. Medina Franco, Carlos M. Cerda García Rojas. **Estudio de derivados de productos naturales en su interacción con la tubulina utilizando herramientas *in silico*.**

CISQM-PN-PO06, Juan F. Tamez-Fernández, Tannya R. Ibarra-Rivera, Gabriel E. Cuevas, Verónica M. Rivas-Galindo. **Study of the reactivity of the diterpenoid riolozatrione.**

CISQM-PN-PO08, Carlos Enrique López Luna, Carlos Enrique López Luna, Karla Aidee Aguayo Cerón, Cruz Vargas de León, Rodrigo Romero Nava, María Esther Ocharan Hernández. **Efecto del Zoapatle (*Montanoa tormentosa*) sobre el índice de hipertrofia en un modelo de hipertrofia cardiaca inducido con isoproterenol en ratas.**

PRESENTACIONES ORALES

SESIÓN 5b

JUEVES 2 DE SEPTIEMBRE, 9:00 – 10:30 H

Modera: Dra. Annia Galano Jiménez

CISQM-SC-PO06, Blanca Flor Rentería García, Karol Karla García Aguirre, Luis Tadeo González Márquez. **Caracterización fisicoquímica y actividad antioxidante de cuatro mieles del Estado de Zacatecas.**

CISQM-SC-PO05, Walter M. Warren-Vega, Rocío Fonseca-Aguiñaga, Linda V. González-Gutiérrez, Francisco Carrasco-Marín, Ana I. Zárate-Guzmán, Luis A. Romero-Cano. **Evaluación y modelado cinético de la extracción de polifenoles y flavonoides durante el proceso de maduración de Tequila: Efecto del tipo de barrica utilizada.**

CISQM-SC-PO04, María del Carmen Cortés Chitala, Mirna Estarrón Espinosa, Héctor Flores Martínez, María Elena Hernández Hernández. **Reconstitución del sabor en jugos de *Citrus limetta* Riso: evaluación sensorial y por SPME-GC-MS.**

CISQM-SC-PO02, Sebastián Mora García, Dra. Laura Itzel Quintas Granados, Dra. Rocío Cruz Muñoz. **Evaluación dietética de alimentos ricos en leucina.**

CISQM-SC-PO03, A. González-Altamirano, A. Suárez-Jacobo, J. García-Fajardo, E. Méndez-Merino, A. Pérez-Gallardo. **Generación y validación de modelos predictivos de proteína en leche descremada en polvo usando espectroscopía de luz infrarroja cercana.**



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

PRESENTACIONES ORALES SESIÓN 6a

JUEVES 2 DE SEPTIEMBRE, 15:30 – 17:30 H

Modera: Dra. Itzia Irene Padilla Martínez

CISQM-QS-PO04, O. Leonel Ruiz-Ramírez, Karen Meléndez, Carolina Leyva-Encinas. (S)- and (R)-[11C] Nicotine synthesis a modified Tracerlab FXC.

CISQM-QS-PO10, Alberto-Rojas Morales, Jesús Sandoval-Ramírez, Félix Luna, Alan Carrasco-Carballo. Diseño y evaluación *in silico* de derivados cumarínicos como inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE).

CISQM-QS-PO09, Emilio Ramírez Rodríguez, Luz María Martínez Calderón, Jorge Cruz Angeles. Folic Acid-Amino Acid Binary Systems with Enhanced Solubility for Possible Treatment of Chronic Diseases in Pregnant Womens.

CISQM-QS-PO08, Cynthia Sinaí Novoa-Ramírez, Mauricio Misael Gonzáles-Ballesteros, Marco Flores-Álamo, Lena Ruiz-Azuara. Estudio de la actividad biológica en células tumorales de compuestos de cobre mixtos con ligantes tridentados NNO.

CISQM-QS-PO11, Amalia Inés Del Moral Gómez, Tzarara Lopez Luke, Gerardo Rosas Trejo. Effect of temperature on the green synthesis of gold nanoparticles by *Cuphea aequipetala* plant extract.

CISQM-QS-PO01, M.C. Alam Yair Hidalgo de los Santos, Dr. Abraham Gómez Rivera, Dra. Nancy Romero Ceronio, Dr. Carlos Ernesto Lobato García. Síntesis de nitrochalconas y análisis de la posición del grupo nitro en la evaluación preliminar de la actividad antiinflamatoria.

PRESENTACIONES ORALES SESIÓN 6b

JUEVES 2 DE SEPTIEMBRE, 15:30 – 17:30 H

Modera: Dra. Violeta Mugica Álvarez

CISQM-PP-PO09, Yareth Lilian Nolasco Cruz, Israel Labastida Núñez, Maribel Velasco Pérez. Adsorción de fluoruros sobre zeolita natural y zeolita modificada con óxidos de hierro.

CISQM-PP-PO06, Ana Isabel Gonzalez Rivera, Violeta Mugica Álvarez, Rodolfo Sosa Echeverria, Pablo Sanchez Alvarez. Evaluación de la estimación de emisiones portuarias en Veracruz, México antes y durante pandemia.

CISQM-QP-PO01, Erika Nallely Sánchez Abdón, Karla Johanna Tripp Ronquillo, Dra. Rocío Cruz Muñoz, M. en C. Edgar Yebrán Villegas Vázquez, Dra. Laura Itzel Quintas Granados. Aislamiento de Bacteriófagos de Aguas Residuales del Municipio de Tultitlán.

CISQM-QP-PO06, Lucía Marlén Moreno Bastidas, Oscar Julio Medina Vargas. Comparación de tres celulosas modificadas como floculantes en el tratamiento de aguas residuales, en algunos sectores de Colombia.

CISQM-PP-PO02, Alejandro Yañez-Cabrera, Armando Ramírez-Monroy, Maribel Arroyo, Mario Sánchez. DFT study of CO₂ conversion to cyclic carbonates catalyzed by ionic iron(II) complexes.

CISQM-QP-PO04, Sebastián Mora García, Alberto Ordaz Cortés, Brenda Andrea Tovar Rocha, Liliana Altamirano García, Rocío Cruz Muñoz, Laura Itzel Quintas Granados. Usos innovadores de residuos agroindustriales utilizando metodologías biotecnológicas.



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021 "Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

PRESENTACIONES ORALES

SESIÓN 7a

VIERNES 3 DE SEPTIEMBRE, 9:00 – 10:30 H

Modera: Dr. Gabriel E. Cuevas González-

Bavo

CISQM-PP-PO12, Israel Águila Martínez, Efrén González Aguiñaga, Pablo Eduardo Cardoso Ávila, Jesús Castañeda Hernández, Rita Patakfalvi. Síntesis y caracterización de materiales integrados con zirconia para uso en adsorción de fluoruro.

CISQM-PP-PO13, Andrea Carolina Lievanos Carrasco, Gustavo A. Fuentes. Cinética de la adsorción y desorción de CO₂ en resinas con grupos amino.

CISQM-PP-PO04, Ana Beatriz Salazar Arriaga, Héctor Domínguez Castro. Desorption of a hydrocarbon mixture from a dolomite surface with electric fields at different concentrations of the surfactant Sodium dodecyl sulfate (SDS): a Molecular Dynamics study.

CISQM-PP-PO01, Manuel Méndez García, Martha Patricia García de Llasera. Una revisión para conocer el potencial de remediación de HAPs de alto peso molecular por medio de la degradación de varias especies de bacterias y microalgas.



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

PROGRAMACIÓN DE TRABAJOS CARTELES ESTUDIANTILES



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

SESIÓN 1

CARTELES ESTUDIANTILES

MARTES 31 DE AGOSTO, 10:30 – 12:00 H

CISQM-DE-CE01, Gabriela Enriqueta Mendoza Luna, María Inés Nicolás Vázquez, Gabriel Arturo Arroyo Razo, Edgar Gerardo De Paz Loza, Maricarmen Hernández Rodríguez, Joel Omar Martínez. Análisis estructural y electrónico de moléculas tipo tocoferol, estereoisómero S. Un estudio teórico.

CISQM-DE-CE02, Edgar Gerardo De Paz Loza, María Inés Nicolás Vázquez, Gabriela Enriqueta Mendoza Luna, Maricarmen Hernández Rodríguez, Joel Omar Martínez, Juan Manuel Aceves Hernández. Parámetros moleculares del estereoisómero R, moléculas tipo tocoferol.

CISQM-QS-CE01, Gabriela Enriqueta Mendoza Luna, María Inés Nicolás Vázquez, Maricarmen Hernández Rodríguez, Joel Omar Martínez. Análisis de la conformación de un grupo de derivados aminoperezona.

CISQM-QS-CE02, Rocío Cruz Muñoz, Nallely, R. Román Cortés, Laura, I. Quintas Granados, Erika, Nalley Sánchez Abdón. Enmascaramiento de jugo de noni (*Morinda citrifolia* L.) para su conservación y consumo.

CISQM-QS-CE03, Marco Aurelio Santander Martínez, Dr. Luis Jesús Córdova Bahena, Dr. Andrés Reyes Chaparro, M. en C. Juan Andres Alvarado Salazar. Diseño computacional de bioisómeros tipo antraciclina con potencial actividad anti-cancerígena.

CISQM-QS-CE04, Poulette Carolina Álvarez Rosales, Miguel Cuevas Cruz, Sergio Agustín Román González, Erick José Ponce Manjarrez, Roberto Alejandro Arreguín Espinosa de los Monteros. Identificación de Toxinas con Actividad de Fosfolipasa A2 (PLA2) en el Veneno del Caracol Marino *Conus* mahogani.

CISQM-QS-CE05, Dalila Campillo Badilla, Roberto Alejandro Arreguín Espinosa de los Monteros, Miguel Cuevas Cruz, Erick José Ponce Manjarrez, Perla Urquidez Bejarano, Carlos Mauricio Matus Núñez, Arturo Picones Medina, Sergio Agustín Román González. Análisis Intraespecífico y Actividad Electrofisiológica en el Canal Nav1.7 del Veneno Crudo proveniente del Caracol Marino *Conus perplexus*.

CISQM-QS-CE06, Diana J. Laurel Gochicoa, Verónica Alvarez Alvarez, Rogelio Iván Gómez Escobedo, Benjamín Torres Noguera, Francisco Díaz Cedillo, María Elena Vargas Díaz y Alcives Avila Sorrosa. Síntesis de chalconas halogenadas y su evaluación biológica como potenciales agentes antiparasitarios contra *Trypanosoma Cruzi*.

CISQM-QS-CE07, Elizabeth Alexandra Rojas Sánchez, Jesús Sandoval Ramírez, José Gustavo López y López, Alberto Rojas Morales, Félix Luna Morales, Alan Carrasco Carballo. Estudio y análisis *in silico* de actividad de derivados esteroidales en la PROTROMBINA (P00734), como blanco contra la trombosis.

CISQM-QS-CE08, Javier Alejandro Ibarra Hernández, Emir Alejandro Galván García, Rodolfo Gómez Balderas. Desarrollo de un modelo paramétrico lineal para el cálculo de pKas de sulfonilureas.



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

CISQM-QS-CE09, Alan Álvarez Sánchez, Benjamín Velasco Bejarano*, Anuar Gómez Tagle González, Raquel Gómez Pliego, Raquel López Arellano, María Olivia Noguéz Córdova, Judith García Arellanes. **Síntesis de productos de transformación del Clembuterol con a-aminoácidos, potenciales metabolitos, mediante un acercamiento a la química verde.**

CISQM-QP-CE01, Jesús Adrián Segovia Alvarez, María de Jesús Palacios Sánchez, Jesús Baudelio Campos, Eulogio Orozco Guareño. Thermodynamics properties of 1,1-carbonyldiimidazole (CDI) and 4-imidazole acrylic acid, obtained by DSC and combustion calorimetry.

CISQM-QP-CE02, Adbeely Betsua Jiménez Carrasco, María Guadalupe Valladares Cisneros. Síntesis verde de nanopartículas amigables de óxido de zinc utilizando extracto metanólico de flores de *Jacaranda mimosaeifolia*.

CISQM-QP-CE03, Arturo Alejandro Aguilar Ruiz, Alan Carrasco Carballo, Teresa Pacheco Álvarez, Luis Ortiz Frade, Ángel Mendoza Martínez. Estudio de potencial biológico de complejos de Fe y Ru con ligantes tris(N—N) frente a dianas biológicamente activas.

CISQM-QP-CE04, Daniel Hernández Huerta, Alan Carrasco-Carballo, Ángel Mendoza. Estudio de interacciones moleculares de compuestos imínicos quirales frente a dianas con actividad biológica, mediante el uso de herramientas bioinformáticas.

CISQM-PN-CE01, Mónica Delfín Santos, Alan Carrasco Carballo, Itzel Paulina Morales Sandoval, Jesús Sandoval Ramírez. Análisis y estudio *in silico* de posibles aplicaciones de metabolitos producidos por cinco géneros de hongos colectados en el Parque Estatal Humedal Valsequillo (Puebla, Pue.)

CISQM-PP-CE01, Rosa Ernestina Ortega Herrera, Ximena Berrones Bastar, Carolina Martínez Sánchez, Rodolfo González Chávez. Reúso de residuos de FeSO_4 como catalizador en un proceso Fenton para la remoción de colorantes en una mezcla binaria.

CISQM-PP-CE02, Maria Jose Rios-Rojas, Teresa Alejandra Razo-Lazcano, María del Pilar González-Muñoz. Eliminación de microplásticos presentes en agua utilizando sistemas de separación con membranas.

CISQM-PP-CE03, Wendy Jacqueline Hurtado-González, Teresa Alejandra Razo-Lazcano, María del Pilar González-Muñoz. Uso de membranas de filtración en la remoción de colorantes de efluentes acuosos.

CISQM-PP-CE04, Carlos Oswaldo Hernández-Trujillo, Fernanda Albana Marchesini, Teresa Alejandra Razo-Lazcano, María del Pilar González-Muñoz. Catalizadores soportados en membranas poliméricas para la eliminación de nitratos presentes en efluentes acuosos.

CISQM-SC-CE01, Gerardo Tadeo López Tarazón, Rey David Vargas Sánchez, Brisa del Mar Torres Martínez, Gastón R. Torrescano Urrutia, Armida Sánchez Escalante. Harina de hojas de gobernadora (*Larrea tridentata* L.) potencial ingrediente funcional para alimentos.

CISQM-SC-CE02, Gerardo Tadeo López Tarazón, Rey David Vargas Sánchez, Gastón Ramón Torrescano Urrutia, Brisa del Mar Torres Martínez, Armida Sánchez Escalante. Propiedades funcionales de la harina de hojas de arrayán (*Psidium sartorianum*).



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

CISQM-JJ-CE01, Rubén Omar Miranda Rosales, José Francisco Gómez García. Point defects energy determination in YAIO_3 perovskite structure through atomistic simulations.

CISQM-JJ-CE02, Alberto Monsalvo Hernández, José Francisco Gómez García. Determinación de rutas de migración de iones en Gd_3NbO_7 con estructura tipo fluorita por medio de simulaciones computacionales.

CISQM-SM-CE01, Oscar Zúñiga García, Benjamín Velasco Bejarano*, Anuar Gómez Tagle González, Raquel Gómez Pliego, Raquel López Arellano, Iván Missael Espinoza Muñoz. Productos de O- y N-acetilación del Clenbuterol, potenciales marcadores de su consumo, mediante un acercamiento a la química verde.



**PROGRAMACIÓN DE
TRABAJOS
CARTELES PROFESIONALES**



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021 "Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

SESIÓN 2 CARTELES PROFESIONALES MIÉRCOLES 1 DE SEPTIEMBRE, 10:30 – 12:00 H

CISQM-QS-CP23, Jorge Luis Rosas Trigueros, Rosaura Palma Orozco, María del Carmen García Macías, Alan Hidalgo Contreras. Sistema de acoplamiento molecular entre IgE y alérgenos utilizando Cómputo Evolutivo.

CISQM-QS-CP20, Karen Rodríguez Villar, Alicia Hernández Campos, Juan Francisco Palacios Espinosa, Francisco Cortés Benítez, Olivia Soria Arteché, Jaime Pérez Villanueva. Caracterización y análisis de diversidad estructural de compuestos candidias.

CISQM-QS-CP01, Alberto González Rodríguez, Minerva Martínez Alfaro, Juvencio Robles García. Estudio teórico-computacional del posible efecto de la melatonina en el daño renal agudo, inducido por la exposición a gentamicina y acetato de plomo.

CISQM-QS-CP07, Julio Aguiar Pech, Angel Herrera España, Victor Arana Argáez, David Cáceres Castillo, Rubén Marrero Carballo, Julio Torres Romero. Diseño, Síntesis y evaluación biológica contra *Trichomonas vaginalis* de N-alkil-arilsulfonamidas derivadas de acetato de lupeol aislado de *Chrysophyllum cainito*.

CISQM-QS-CP12, Maricela Valdeolivar Benítez, J. Alberto Guevara Salazar, Delia Quintana Zavala, Ignacio Valencia Hernández. Evaluación *in silico*, síntesis y caracterización de reacciones de cicloadición [4+2] de Diels-Alder convencionales y multicomponente.

CISQM-QS-CP14, Ing. María Isabel Medrano Escobar, Dra. Delia Quintana Zavala, Dr. Juan Alberto Guevara Salazar. Farmacocinética y farmacodinamia a través de un estudio *in silico* de nuevas isoxazolininas con potencial actividad antibacteriana.

CISQM-QS-CP11, Diana Monserrat Roldán Marchán, Jaime Pérez-Villanueva, Karen Rodríguez Villar, Francisco Cortés Benítez, Félix Matadamas Martínez, Juan Francisco Palacios Espinosa, Olivia Soria Arteché. Acoplamiento molecular de aminas y amidas aromáticas derivadas de combretastatina A-4.

CISQM-QS-CP16, Segovia Hernández Sergio Iván, Arellano Mendoza Mónica Griselda, Jiménez Vázquez Hugo Alejandro, Quintana-Zavala Delia, Guevara Salazar Juan Alberto. Síntesis, caracterización y evaluación *in silico* de la actividad adrenérgica de aductos Diels-Adler derivados de la N-Fenilmaleimida, obtenidos por reacción multicomponente.

CISQM-PE-CP04, Jorge R. Puga. L., Gustavo Tavizón, Pablo de la Mora. Síntesis y caracterización de compósitos Ta₂O₅/Grafeno.

CISQM-QP-CP01, Ana María Pineda Reyes, David Quintanar Guerrero. Preparation of Asphalt Emulsions Stabilized with Polystyrene Nanoparticles Obtained from Recycled Material.

CISQM-PE-CP03, Efrén González Aguiñaga, Rita Patakfalvi, Pablo Eduardo Cardoso Ávila. Fototransformación de Ag-NPs: sintonizando el plasmón desde el UV hasta el NIR.



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

CISQM-SM-CP06, Benjamín Velasco Bejarano*, Anuar Gómez Tagle González, Raquel Gómez Pliego, Alan Álvarez Sánchez, Ivan Missael Espinoza Muñoz, Vincenth Said Requena Flores, Ma. Del Pilar Castañeda Arriaga. **Síntesis de una familia de 3,3'-Diindolilmetanos promovida por *Lactobacillus bulgaricus*, una propuesta con enfoque en la química verde.**

CISQM-SM-CP03, Quirino Torres Sauret, Luis Fernando Roa de la Fuente, Nancy Romero Ceronio, Audifas Salvador Matus Meza, Carlos Ernesto Lobato García. **Síntesis de tiofenilchalconas fluoro sustituidas y evaluación de su actividad antifúngica y antioxidante.**

CISQM-SM-CP02, Edith Margarita Angulo Rodríguez, Rubén Marrero Carballo, Gumersindo Mirón López. **Síntesis de 1,4-disustituido-1,2,3-triazoles en triterpenos tipo lupano.**

CISQM-DE-CP06, Alicia Elvira Cruz-Jiménez, Adrián Vázquez-Sánchez, Dr. Jesús Armando Luján-Montelongo*. ***In silico* studies of lithium enolate carboxymethylations: a comparative study.**

CISQM-DE-CP07, Claudia M. Ramírez Lozano, Ma. Eugenia Ochoa, Pablo Labra Vázquez, Norberto Farfán, Rosa Santillan. **Síntesis y caracterización estructural de hemisuccinatos esteroidales por Difracción de Rayos-X.**

CISQM-DE-CP04, Jorge R. Puga. L., Gustavo Tavizón. **Síntesis y caracterización de los sistemas laminares MoS_2 y MoSe_2 .**

CISQM-SC-CP01, Dr. Enrique Martínez-Manrique, IA. Diana M. Lopez-Sánchez, IA. Verónica Jiménez-Vera. **Elaboración de un dulce tradicional "muégano" con harinas de trigo y amaranto (*Amaranthus hypochondriacus* L.) con buena calidad nutricional y funcional.**

CISQM-QP-CP07, Dra. Deneb Camacho- Morfín, Q.A. Itzel Angélica Jiménez Basilio, QB Lilián Morfín-Loyden. **Caracterización de los subproductos de origen animal para consumo animal comercializados en el Valle de Cuautitlán- Texcoco.**

CISQM-PP-CP09, Ing. Brian Emmanuel Ascención Martínez, Dr. Luis Felipe de Jesús Hernández Quintanar, **Dra. Macaria Hernández Chávez**, Dr. Diego Adrián Fabila Bustos. **Prototipo de sistema hidropónico con control de iluminación LED y medición de parámetros (temperatura, pH, conductividad y oxígeno disuelto) para diversas hortalizas.**

CISQM-PP-CP05, Efrén González Aguiñaga, José Antonio Pérez Tavares, Rita Patakfalvi, Héctor Pérez Ladrón de Guevara, Israel Águila Martínez, Pablo Eduardo Cardoso Ávila. **Compuestos de Zr-aminoácidos-óxido de grafito utilizados en la remoción de ion fluoruro.**

CISQM-PP-CP03, José Eduardo Becerril Mercado, Martha Patricia García Camacho. **Degradación de B[a]A en bioensayos de actividad enzimática con extractos crudos de microalgas verdes.**

CISQM-PP-CP06, Jessica Badillo Camacho, Sergio Gómez Salazar, Eulogio Orozco Guareño, María de Jesús Palacios Sánchez. **Cascarones de huevo y sus membranas para remoción de Cr (VI) de soluciones acuosas.**



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

SESIÓN 3 CARTELES PROFESIONALES JUEVES 2 DE SEPTIEMBRE, 10:30 – 12:00 H

CISQM-QS-CP22, Rosaura Palma Orozco, Jorge Luis Rosas Trigueros, Leonardo Daniel Olvera Aguila. Un modelo para clasificar proteínas por presencia de nudos en la estructura terciaria.

CISQM-QS-CP19, Pedro Israel Silva Martínez, Gerardo Martínez Guajardo, Guillermo Quiñones Reyes, Mónica Imelda Martínez Acuña. Análisis fitoquímico y evaluación de la actividad antioxidante y antifúngica de *Asphodellus Fistulosus L.*

CISQM-QS-CP13, Martha Velueta Viveros, Penélope Merino-Montiel, Sara Montiel-Smith, Jose Luis Vega Baez, José G. Fernández-Bolaños, Óscar López López. Síntesis de Se-metil derivados como potentes agentes antiproliferativos.

CISQM-QS-CP09, Ramiro Muñiz Díaz, Rita Patakfalvi, Virginia Villa Cruz, José Antonio Pérez Tavares, Pablo Eduardo Cardoso Ávila, Héctor Pérez Ladrón de Guevara. Nanopartículas de óxido de magnesio como microbicida.

CISQM-QS-CP04, Gilberto Garcia-Salazar, David Quintanar-Guerrero, Sandra Olimpia Mendoza-Díaz. Preparation of nanoparticles of glycyrrhizic acid as potential vector for SARS-CoV-2.

CISQM-QS-CP05, Luis Roberto Domínguez Díaz, Maria Eugenia Ochoa, Delia Soto-Castro, Adriana Moreno Rodríguez, Norberto Farfán, Eduardo Pérez Campos, Rafael Torres Rosas, Maricela Morales Chamorro, Lilian

Yépez Mulia, Rosa Santillan, Liliana Argueta Figueroa, Yobana Pérez Cervera. Determinación a corto plazo *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo* de la actividad de derivados de nitrato de DHEA sobre cepas de *Trypanosoma cruzi* Ninoa y TH del estado de Oaxaca, México.

CISQM-QS-CP02, Rosa Edith Grijalva Guiza, Aura Matilde Jiménez Garduño, Luis Ricardo Hernández. Effect of the flavonoids on the ionic conductance of vascular smooth muscle in the progress of atherosclerosis.

CISQM-PE-CP05, Josué Blancas López, Amalia Inés Del Moral Gómez, Gerardo Antonio Rosas Trejo. Síntesis y Caracterización de un Nanocompuesto de Oxido de Zinc (ZnO) soportado sobre Oxido de Grafeno reducido (rGO).

CISQM-PE-CP01, Rosario Ruiz Guerrero, Paulina Molina Maldonado. Hexacianocobaltatos de metales de transición útiles en la epoxidación de olefinas.

CISQM-PE-CP06, Alvaro Martínez Soto, Ismael Santos Ramos, Gerardo Antonio Rosas Trejo. Síntesis y caracterización de un nanofotocatalizador de dióxido de titanio (TiO₂) soportado sobre nanotubos de carbono de pared múltiple.

CISQM-QP-CP05, Roberto Garcia Rosales, Rosario Ruiz Guerrero, Aristeo Garrido Hernandez. Evaluación de propiedades luminiscentes de películas poliméricas a base de alcohol polivinílico dopadas con complejos organometálicos de europio³⁺ y ácido benzoico.

CISQM-SM-CP04, Vianey A. Mendoza-Juárez, Yliana López, María E. Ochoa, J. Pablo García-Merinos, Rosa E. del Río, Rosa Santillan. Apertura de 23-ceto-sapogeninas en microondas.



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

CISQM-SM-CP05, Anuar Gómez Tagle González, Benjamín Velasco Bejarano*, Alan Álvarez Sánchez, Oscar Zúñiga García, Vincenth Said Requena Flores, Ma. Olivia Noguez Cordova, Bernardo Frontana Uribe, Raquel López Arellano. **Síntesis de una familia de 3,3'-Diindolilmetanos promovida por *Lactobacillus bulgaricus*, una propuesta con enfoque en la química verde.**

CISQM-SM-CP01, Maricela Morales Chamorro, María Eugenia Ochoa, Norberto Farfán, Rosa Luisa Santillán Baca. **Síntesis y estudio estructural de dímeros esteroideos derivados de Sarsasapogenona.**

CISQM-DE-CP05, Renata Miranda Rojas, Pablo de la Mora, Lázaro Huerta, **Gustavo Tavizón. Estructura cristalina, propiedades magnéticas y transporte eléctrico de $Gd_{2-x}Sr_xNiO_{4+d}$.**

CISQM-DE-CP03, Margarita López Espejel, Víctor M. Jiménez Pérez, H.V. Rasika Dias, Marisol Ibarra-Rodríguez, Blanca M. Muñoz-Flores, Rosa Santillan, Alma L. Saucedo Yáñez. **Rotores Moleculares Fluorescentes derivados de BOSCHIBAs multirespuesta; viscocromismo, halocromismo y efecto de la temperatura.**

CISQM-DE-CP02, Rosa Isela Martínez Lara, Blanca Colin Lozano, Penélope Merino Montiel, Sara Montiel Smith, José Luis Vega Baez, Óscar López López. **Estudios computacionales de ésteres del ácido oleanólico frente a diversas anhidrasas carbónicas.**

CISQM-PN-CP08, Yesica R. Cruz-Martínez, Tzasna Hernández-Delgado, Israel Valencia-Quiroz, Francisco J. Espinosa-García, Guillermo Delgado. **Cadinanos de *Heterotheca inuloides* (Asteraceae) como sensibilizadores de cepas bacterianas resistentes a cefalosporinas y sus interacciones in silico con β -lactamasas.**

CISQM-PN-CP10, Lina Barragán Mendoza, Hortensia Parra Delgado, Lisa Dalla Via. **Anticancer coumarins isolated from *Brosimum alicastrum* bark.**

CISQM-PN-CP05, Nahum Galindo Vargas, Delia Soto Castro, Edgar García Sánchez, Patricia Araceli Santiago García. **Inhibición de α -Glucosidasa y perfil fitoquímico de extractos de hojas de *Agave potatorum* Zucc.**

CISQM-PN-CP03, Diana G. Solis-Perla, Karen Y. Reyes-Melo, Abraham García, Dulce A. Mata-Espinosa, María del Rayo Camacho-Corona*. **Antimycobacterial, cytotoxic, immunomodulatory and synergistic activity of AE-26.**

CISQM-PP-CP04, Ing. Carlos Arturo Flores Claros, Dra. María del Rosario Ruiz Guerrero, Dr. Ángel de Jesús Morales Ramírez. **Evaluación Fotocatalítica de TiO_2/MgO en la degradación de Azul de Metileno.**

SESIÓN 4
CARTELES PROFESIONALES
VIERNES 3 DE SEPTIEMBRE,
10:30 – 12:00 H

CISQM-QS-CP21, Félix Matadamas-Martínez, Lilián Yépez-Mulia, Vadim Pérez-Koldenkova, Karen Rodríguez-Villar, Francisco Cortés-Benítez, Juan Francisco Palacios-Espinosa, Olivia Soria-Arteche, Jaime Pérez-Villanueva. **Evaluación biológica de dos híbridos del 2,3-difenil-2H-indazol y la Combretastatina A-4 (JPINAPP15 y JPINAPP19) como inhibidores de la tubulina de células cancerosas.**



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

CISQM-QS-CP15, Mónica Martínez Montiel, Penélope Merino Montiel, Sara Montiel Smith, José Luis Vega Baez, José G. Fernández-Bolaños, Oscar López López, Claudiu T. Supuran, Jose M. Padron. Preparación de selenosemicarbazonas como inhibidores de anhidrasas carbónico y como potenciales agentes antiproliferativos.

CISQM-QS-CP18, Rosa Edith Grijalva Guiza, Aura Matilde Jiménez Garduño, Mariana Cuautle Arenas, Luis Ricardo Hernández. Beneficial effects of flavonoids in patients with atherosclerosis in blood pressure or cholesterol during Random Controlled Trials: A Systematic Review and Meta-analysis.

CISQM-QS-CP17, Dolores Guadalupe Aguila Muñoz, Paola Pasillas Reyes, Fabiola Eloísa Jiménez Montejo, María del Carmen Cruz López, Joaquín Tamariz Mascarua, Aarón Mendieta Moctezuma. Derivados de alcoxi-e imidazolilalcoxi-xantonas como potenciales inhibidores de alfa-glucosidasa.

CISQM-QS-CP10, M. C. Tania Ortiz López, Dra. Rocío Borges Argáez, Dra. Guadalupe Ayora Talavera. Bioassay-guided fractionation of anti-hemmagglutinin components of *Caesalpinia yucatanensis* stem bark extract.

CISQM-QS-CP06, Mario Emilio Cuevas Galindo, Marvin Antonio Soriano Ursúa, José Guadalupe Trujillo Ferrara. Quinolate-derived boroxazolidone as possible mGluR1 agonist.

CISQM-QS-CP03, Elia Donajé Juárez Niño, Delia Soto Castro, Rosa Santillan, Adriana Rodríguez Moreno. Obtención de derivados del 17- α -etinilestradiol como inhibidores de la proliferación de epimastigotes de *Trypanosoma cruzi*.

CISQM-AP-CP04, Rocío Huanosto-Vázquez, J. Pablo García-Merinos*, Y. López, Rosa E. del Río, Heraclio López-Ruiz, J. Antonio Rivas-Loaiza. Síntesis de bis(3-Indolil) metanos vía organocatálisis en microondas.

CISQM-AP-CP02, Owen Alejandro Villatoro Aguilar, Rosario Ruiz Guerrero. Uso de hidroperóxido de terc-butilo como promotor en la oxidación directa: Arilos con Csp²-H - Aldehídos.

CISQM-AP-CP03, Edson Barrera Chavarria, Joaquin Tamariz Mascarúa, R. Israel Hernández Benítez, Francisco Delgado Reyes. Síntesis formal de Elipticina y piridocarbazoles análogos vía reacción one-pot catalizada por Pd(II).

CISQM-QP-CP02, Germán López-Pacheco, Isela Padilla-Rosales, Rigoberto López-Juárez, Enrique Barrera-Calva, Federico González. Síntesis y caracterización de la solución sólida $Y_{2-x}Pr_xO_3$.

CISQM-JJ-CP01, Humberto G. Laguna, Alberto Fernández-Alarcón, Mariano Sánchez-Castellanos, Martha M. Flores-Leonar, Carlos Amador-Bedolla. Uso de un modelo isodésmico en la búsqueda computacional de electrolitos orgánicos para baterías de flujo acuosas.

CISQM-PN-CP01, Eduardo Lozano Guzmán, Gabriela Pérez Flores, Gerardo Alfonso Anguiano Vega, Maribel Cervantes Flores, Ramiro Martínez Acosta, José David Torres Tirado, Jorge Alejandro Chávez Aguirre. Efecto protector de extractos de orégano sobre eventos de isquemia miocárdica.

CISQM-PN-CP07, Lucía Alicia Cruz Yáñez, Jocelyn Estefanía Gabriela Amador González, Christian Soto Carreño. Comparación de la composición química



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

del aceite de semillas de *Moringa oleifera* (Aceite de moringa) y del aceite de *Olea europaea* (Aceite de oliva).

CISQM-PN-CP09 Miguel Angel Maldonado-Michel, Hortensia Parra-Delgado, Wilberth Chan-Cupul. Natural products from *Swietenia humilis* seeds for control of phytophagous mites.

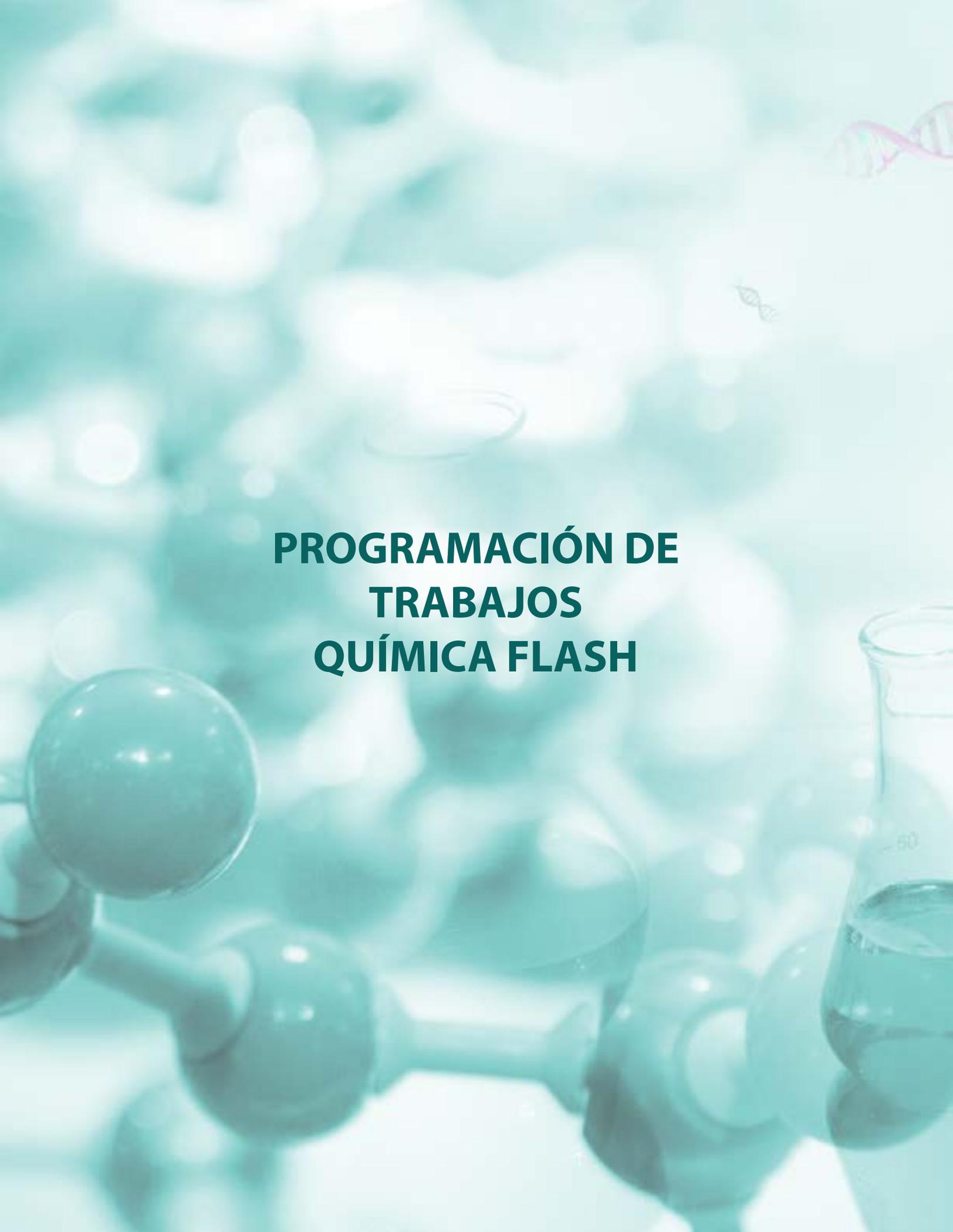
CISQM-PN-CP02, Eduardo Lozano Guzmán, Francisco Javier Moreno Cruz, Ashley Stephanie Herrera Godina, Maribel Cervantes Flores, Manuel Giovanni Pérez Lira, María Guadalupe Nieto Pescador. Combinación de chaya y metformina para control diabético.

CISQM-PN-CP06, Lidia Meléndez Balbuena, José Martín Hernández Girón, Guadalupe López Olivares, Ana Lilia Padilla Velasco, Ismael Soto López. Poder antioxidante del extracto de *Petroselinum crispum* y *Laurus nobilis* en la reducción de la plata iónica a plata metálica.

CISQM-PP-CP02, S. E. Pérez-Figueroa, A. Álvarez de la Paz, H. Domínguez. Molecular simulations of CO₂ and CH₄ adsorption on a solid graphite surface by surfactant molecules.

CISQM-PP-CP01, Diana Esmeralda Martínez Rodríguez, María del Pilar González Muñoz, Liliana Hernández Perales, Mario Ávila Rodríguez. Estudio de la extracción de diclofenaco sódico por medio de sistemas bifásicos acuosos.

CISQM-PP-CP08, Ing. Brandon Oropeza Oropeza, Ing. Joel de Lucio Sánchez, Dr. Diego Adrián Fabila Bustos, Dr. Luis Felipe de Jesús Hernández Quintanar, M. en C. Alejandro Escamilla, Dra. Macaria Hernández Chávez. Prototipo para el lavado y descontaminado de plums de pollo.



**PROGRAMACIÓN DE
TRABAJOS
QUÍMICA FLASH**



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

SESIÓN 1 QUÍMICA FLASH

LUNES 30 AGOSTO, 13:00 – 13:30 H

Modera: Dra. Annia Galano Jiménez

CISQM-QS-CE03/QF, Marco Aurelio Santander Martínez, Dr. Luis Jesús Córdova Bahena, Dr. Andrés Reyes Chaparro, M. en C. Juan Andres Alvarado Salazar. **Diseño computacional de bioisómeros tipo antraciclina con potencial actividad anti-cancerígena.**

CISQM-PN-CE01/QF, Mónica Delfín Santos, Alan Carrasco Carballo, Itzel Paulina Morales Sandoval, Jesús Sandoval Ramírez. **Análisis y estudio *in silico* de posibles aplicaciones de metabolitos producidos por cinco géneros de hongos colectados en el Parque Estatal Humedal Valsequillo (Puebla, Pue.).**

CISQM-SC-RIF01/QF, Walter M. Warren-Vega*, Rocío Fonseca-Aguiñaga, Linda V. González-Gutiérrez, Francisco Carrasco-Marín, Ana I. Zárate-Guzmán, Luis A. Romero-Cano. **Evaluación y modelado cinético de la extracción de polifenoles y flavonoides durante el proceso de maduración de Tequila: Efecto del tipo de barrica utilizada.**

SESIÓN 2 QUÍMICA FLASH

MARTES 31 DE AGOSTO, 13:30 – 14:00 H

Modera: Dr. Ignacio González

CISQM-DE-QF01, Juan F. Tamez-Fernández, Fátima M. Soto-Suárez, Yolanda D. Estrada-Chavarría, Ramiro F. Quijano-Quiñones, Rubén A. Toscano, Fabián Cuétara-Guadarrama, Víctor Duarte-Alaniz, Tannya R. Ibarra-Rivera, Beatriz Quiroz-García, Diego Martínez-Otero,

Karla Ramírez-Gualito, José Enrique Barquera-Lozada, Verónica M. Rivas-Galindo, Gabriel Cuevas. **Evaluación de la energía de interacción $nO \rightarrow \pi^*C=O$ a través de su incorporación a un proceso conformacional.**

CISQM-QP-QF01, Aylin Sinai Galindo Hernández, Pablo Labra Vázquez, Cristian Axel Guzmán Cedillo, Norberto Farfán*, Rosa Santillan. **Síntesis, caracterización y estudio de las propiedades fotofísicas de un sistema BODIPY-carborano con potenciales aplicaciones en terapia por captura de neutrones de boro.**

CISQM-QS-QF01, Tania Ortiz López, Rocío Borges-Argáez, Guadalupe Ayora Talavera. **Terpenes isolated from the stem bark extract of *Caesalpinia yucatanensis* with anti-hemagglutinin activity against influenza virus AH1N1.**

SESIÓN 3 QUÍMICA FLASH

MIÉRCOLES 1 DE SEPTIEMBRE, 13:30 –
14:00 H

Modera: Dra. Violeta Mugica Álvarez

CISQM-SC-PO03/QF, A. González-Altamirano, A. Suárez- Jacobo, J. García-Fajardo, E. Méndez-Merino, A. Pérez-Gallardo. **Generación y validación de modelos predictivos de proteína en leche descremada en polvo usando espectroscopía de luz infrarroja cercana.**

CISQM-PN-CP05/QF, Nahum Galindo Vargas, Delia Soto Castro, Edgar García Sánchez, Patricia Araceli Santiago García. **Inhibición de α -Glucosidasa y perfil fitoquímico de extractos de hojas de *Agave potatorum* Zucc.**



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

CISQM-QS-RIF03/QF, Delgado-Altamirano Ronna*
(Premiada), Rojas-Molina Alejandra (Directora).
**Determinación de los marcadores químicos
relacionados con la actividad leishmanicida
de Lantana camara y desarrollo de un extracto
cuantificado.**

SESIÓN 4 QUÍMICA FLASH

JUEVES 2 DE SEPTIEMBRE, 13:30 – 14:00 H

Modera: Dr. Gabriel E. Cuevas González-Bravo

CISQM-PN-CP01/QF, Eduardo Lozano Guzmán,
Gabriela Pérez Flores, Gerardo Alfonso Anguiano Vega,
Maribel Cervantes Flores, Ramiro Martínez Acosta, José
David Torres Tirado, Jorge Alejandro Chávez Aguirre.
**Efecto protector de extractos de orégano sobre
eventos de isquemia miocárdica.**

CISQM-PN-CP06/QF, Lidia Meléndez Balbuena, José
Martín Hernández Girón, Guadalupe López Olivares,
Ana Lilia Padilla Velasco, Ismael Soto López. **Poder
antioxidante del extracto de *Petroselinum crispum*
y *Laurus nobilis* en la reducción de la plata iónica a
plata metálica.**

SESIÓN 5 QUÍMICA FLASH

**VIERNES 3 DE SEPTIEMBRE,
13:00 – 13:30 H**

Modera: Dra. Itzel Guerrero Ríos

**CISQM-QP-CO01/QF, Mauricio Murillo, Gabriel
Cuevas. Understanding experimental facts for the
transformation of perezone into α - and β -pipitzols.**

**CISQM-QS-CO01/QF, Carlos Frontana Vázquez. La
electroquímica y la salud.**

**CISQM-PP-CO01/QF, Violeta Mugica Álvarez.
Caracterización química de partículas atmosféricas.
¿Cómo hacerlo y para qué?**



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

PRESENTACIÓN DE TRABAJOS



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

**Abriendo puertas
a nuevas metodologías
(AP)**

01 CISQM-AP-CP02

Uso de hidroperóxido de terc-butilo como promotor en la oxidación directa a aldehído: uso en Arilos con C_{sp²}-H

Owen Alejandro Villatoro Aguilar, Rosario Ruiz Guerrero.

Centro de investigación e innovación tecnológica del Instituto Politécnico Nacional, Cerrada de Cecati S/N,
Col. Santa Catarina, Alcaldía Azcapotzalco, C. P. 02250
owenalejandrovillatoro@gmail.com

<https://youtu.be/vloFpA6C4fM>

RESUMEN

Las olefinas son moléculas versátiles debido a los diferentes grupos funcionales que se pueden obtener al oxidarlos, con un agente oxidante apropiado, el hidroperóxido de terc-butilo (TBHP) es un oxidante fuerte, que frente a otros agentes oxidantes: hipoclorito de sodio (NaClO), peróxido de hidrógeno (H₂O₂), peroximonosulfato de potasio (OXONE) y peróxido de benzoilo (BPO) en una oxidación directa de olefinas a aldehídos sin uso de catalizadores; el estudio se realizó sobre moléculas estirenicas con condiciones de reacción específicas. La oxidación directa con TBHP logró alcanzar una conversión a aldehído en un 80% muy por encima de los otros agentes oxidantes evaluados.

INTRODUCCION.

El uso de catalizadores para reacciones de oxidación de olefinas, ha provocado el aumento de costos en los procesos de producción, ya sea al purificar o sintetizar nuevos catalizadores; por lo que se necesitan nuevas maneras de alcanzar los productos deseados, con la oxidación directa se puede lograr subsanar este nuevo reto, mediante la oxidación con hidroperóxido de tert-butilo (TBHP). El TBHP es un oxidante fuerte, cuyo uso industrial es en la epoxidación de Sharpless y en la oxidación parcial de alcanos a cetonas [1-4]

En el presente trabajo, se analizará la efectividad del TBHP con otros agentes oxidantes; así mismo se hizo un estudio para optimizar la mejor concentración del agente oxidante con la finalidad de obtener la mejor selectividad y grado de conversión del alqueno hacia el grupo aldehído, sin alcanzar un estado de oxidación completo; posteriormente y mediante la cromatografía de gases se analizaron los productos resultantes.

Utilizando el estireno como el alqueno de estudio se logró una conversión preferente al grupo aldehído utilizando el TBHP como único agente oxidante, y al ser comparada la conversión de cada uno de los agentes oxidantes en misma concentración y condiciones de reacción; determinando que el TBHP muestra un alto grado de selectividad hacia el grupo deseado.

METODOLOGIA

Se desarrolló una metodología experimental en donde una primera etapa fue el seleccionar la mejor concentración del agente oxidante contra una concentración estándar de nuestra molécula modelo; y la segunda parte ya con la concentración del agente oxidante, se hace la comparativa entre cada uno de ellos.

Optimización de la concentración

Distintas variaciones molares se hicieron para poder optimizar la concentración más adecuada, partiendo de 0.5 mmol y alcanzando 2.5 mmol con variaciones de 0.5 mmol entre concentraciones; buscando tener de 1-2 equivalentes de agente oxidante; posteriormente ya con las concentraciones establecidas, la reacción se montó en un matraz de doble boca se introduce 1 mmol de estireno, 5 ml de acetonitrilo, 0.5 mmol de n-heptano como estándar interno y 0.5 mmol del agente oxidante, se coloca en un baño de glicerina a una

01 CISQM-AP-CP02

temperatura de 80°C con agitación constante; repitiendo el proceso variando únicamente la concentración a estudiar; tomando muestras cada hora, que se analizaron por cromatografía de gases-masa.

Comparativo entre los distintos agentes oxidantes

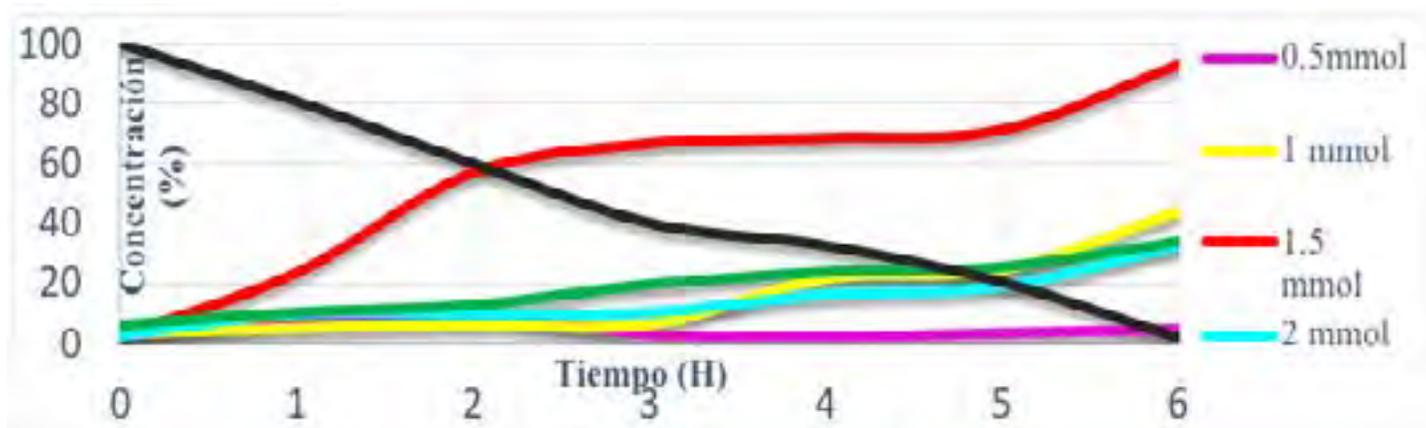
Derivado de los resultados de la primera parte metodológica en donde se optimiza las condiciones de reacción en incluyendo concentración del agente oxidante, se hace la variación del agente oxidante en donde se trabajaran con el hipoclorito de sodio (NaClO), el peróxido de hidrogeno (H₂O₂), peroximonosulfato de potasio (OXONE), peróxido de benzoilo (BPO); que han mostrado efectividad al oxidar alquenos usando catalizadores [5, 7-8]; siguiendo con los procesos metodológicos ya establecidos, se toma muestra cada hora y cada una de estas muestras son llevadas al cromatógrafo de gases para seguimiento de la cinética de reacción.

RESULTADOS

Utilizando el estándar interno como procedimiento de análisis aunado con la cromatografía se realizó el siguiente grafico donde el eje de las abscisas es el tiempo (H) y la ordenada es la concentración (%) mostrando un alto grado de conversión a una concentración de 1.5 equivalentes del agente oxidante, alcanzando una conversión al aldehído por sobre el 80% y mientras que a menor concentración la selectividad decae; y mientras las demás concentraciones muestran una selectividad menor al 45%

Concentración (mmol)	Tiempo de reacción (H)	Conversión (%)
0.5	6	<10
1	6	43
1.5	6	89
2	6	35
2.5	6	32

Tabla 1 porcentaje de conversión a aldehído entre las concentraciones molares del TBHP como agente oxidante



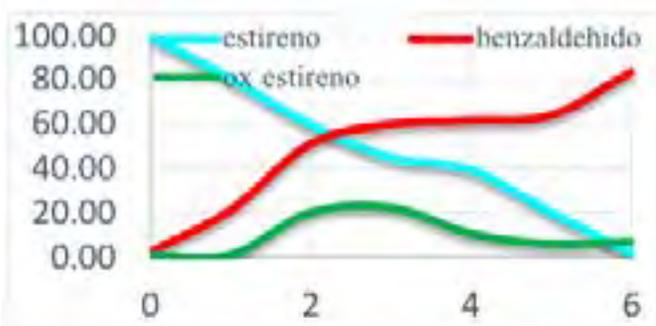
Grafica 1 comparativo entre concentraciones moleculares.

01 CISQM-AP-CP02

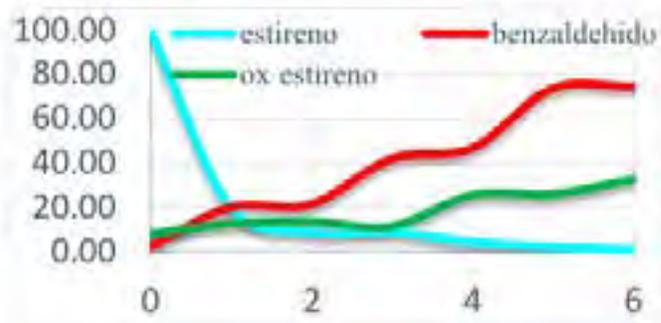
Del mismo modo que en la primera parte experimental se adiciono a la reacción N-Heptano como estándar interno y gracias a este se pudieron obtener los siguientes datos (tabla 2), los grados de conversión varían en función al agente oxidante, que depende totalmente de la capacidad del mismo para poder ceder oxígenos en la reacción; se logra observar una alta selectividad del TBHP (Grafico 2) y del BPO (Grafico 3) hacia el grupo aldehído, mientras que en los demás agentes oxidantes no se observa una alta selectividad hacia el producto deseado; lo que quiere decir que se alcanza una oxidación completa.

Agente oxidante	Tiempo (H)	Benzaldehido(%)	Ox. Estireno (%)
NaClO	6	55	>10
Oxone	6	10	>5
H ₂ O ₂	6	50	>5
BPO	6	70	30
TBHP	6	87	>10

Tabla 2 Porcentaje de conversión entre los diferentes agentes oxidantes mostrando el producto y los subproductos obtenidos



Grafica 2 conversión de estireno a benzaldehído a 1.5 mmol de TBHP como agente oxidante.



Grafica 3 Conversión a aldehído, partiendo de alqueno usando BPO como agente oxidante a 1.5 mmol

CONCLUSIONES

El TBHP logra formar de manera controlada benzaldehído, sin necesidad de algún otro tipo de compuesto, logrando una reacción sencilla y sin generar algún tipo de subproducto peligroso o sin contaminantes.

El BPO puede ser utilizado como sustituyente al TBHP para la formación del benzaldehído, aunque puede ser utilizado también para formar oxido de estireno.

Se observa una conversión de mínimo un 70% de formación del benzaldehído, sin generar contaminación

Bibliografía

- [1] Katsuki, T.; Sharpless, K. B J. Am. Chem. Soc. 1980, 102,5974
- [2] Sheldon RA, Kochi JK. Metal-catalyzed oxidations of organic compounds. New York: Academic Press; 1981.
- [3] Muzart J. Chromium-catalyzed oxidations in organic synthesis. Chem Rev. 1992;92(1):113–40.

01 CISQM-AP-CP02

- [4] Muzart J. Homogeneous CrVI-catalyzed benzylic, allylic and propargylic oxidations by tert-butyl hydroperoxide. *Mini Rev Org Chem*. 2009;6(1):9–20.
- [5] Ajjou, Abdelaziz Nait and Rahman, Ateeq. "Green Organic Solvent-Free Oxidation of Alkylarenes with tert-Butyl Hydroperoxide Catalyzed by Water-Soluble Copper Complex" *Open Chemistry*, vol. 18, no. 1, 2020, pp. 165-174. <https://doi.org/10.1515/chem-2020-0018>.
- [6] Tan J, Zheng T, Yu Y. TBHP-promoted direct oxidation reaction of benzylic Csp³-H bonds to ketones. *RSC advances*, (2017), 15176-15180, 7(25). <http://dx.doi.org/10.1039/C7RA00352H>
- [7] Zhao, Y., Yim, W.-L., Tan, C. K., & Yeung, Y.-Y. (2011). An Unexpected Oxidation of Unactivated Methylene C-H Using DIB/TBHP Protocol. *Organic Letters*, 13(16), 4308–4311. doi:10.1021/ol201646
- [8] Walker, K. Dornan, L. Zare, R. Mechanism of Catalytic Oxidation of Styrenes with Hydrogen Peroxide in the Presence of Cationic Palladium(II) Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* 2017, 139, 36, 12495–12503. Publication Date: August 29, 2017. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b05413>
- [9] Jian-Yu, L. Xiao-Feng L. Yuan-Zong, L. Oxidation of styrene by various oxidants with different kinds of metalloporphyrins. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, Volume 187, Issue 2, 18 September 2002, Pages 163-167. [https://doi.org/10.1016/S1381-1169\(02\)00137-1](https://doi.org/10.1016/S1381-1169(02)00137-1)

02 CISQM-AP-CP03

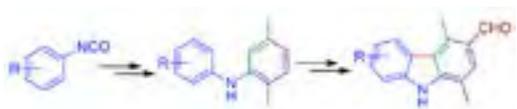
Síntesis formal de Elipticina y piridocarbazoles análogos vía reacción one-pot catalizada por Pd(II)

Edson Barrera Chavarria, R. Israel Hernández Benítez, Francisco Delgado Reyes y Joaquin Tamariz Mascarúa*

Departamento de Química Orgánica, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del IPN, Prol. Carpio y Plan de Ayala s/n, Santo Tomás, Miguel Hidalgo, 11340 Ciudad de México

jtamarizm@yahoo.com.mx, edson_barrerach@hotmail.com

Resumen



Se desarrolló una novedosa ruta sintética de carbazoles precursores de piridocarbazoles relacionados a la Elipticina. El primer paso de la síntesis *one-pot* de diarilaminas consistió en la condensación de isocianatos con la acetoina conduciendo a la formación *in situ* de las 4-oxazolin-2-onas. La segunda etapa comprendió la adición de metil vinil cetona, aislándose las diarilaminas dimetiladas en altos rendimientos. La conversión de estas últimas a los carbazoles 1,4-dimetilados se llevó a cabo vía ciclación oxidativa catalizada con Pd(II). La formulación de estos carbazoles condujo a los precursores conocidos de Elipticina y piridocarbazoles análogos en buenos rendimientos globales.

Introducción

Los heterociclos son moléculas cíclicas que contienen uno o más heteroátomos en su estructura, tales como el nitrógeno, oxígeno y azufre, entre otros. Estas moléculas son de gran importancia biológica, farmacológica e industrial [1]. Entre ellas, los aza-heterociclos son de especial interés ya que forman parte de los alcaloides, los cuales integran una amplia familia de productos naturales ampliamente estudiados en química orgánica y medicinal, debido a su compleja estructura y diversa actividad farmacológica [1][2]. Dentro de estas moléculas se encuentran los carbazoles y sus análogos que han sido aislados de plantas superiores y demostrado una amplia actividad biológica [3]. Esto ha despertado gran interés en el desarrollo de nuevas rutas sintéticas para la construcción del esqueleto carbazólico y de sus productos naturales [1-4].

La Elipticina y la Olivacina son productos naturales aislados desde 1950, pero aún hoy día su síntesis sigue siendo de actualidad, en virtud de que algunos derivados se emplean a nivel clínico para el tratamiento del cáncer [5]. Ambos piridocarbazoles exhiben inhibición de la topoisomerasa II, y son muy activos para el tratamiento de leucemia mieloblástica, cáncer de mama y diversos tumores [5,6].

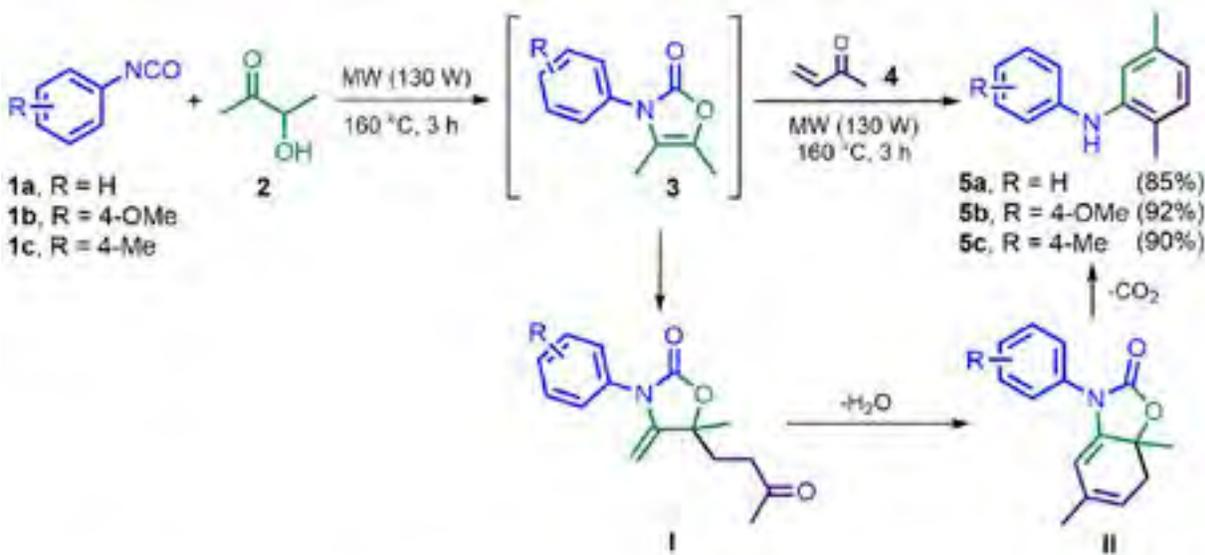
En nuestro grupo de trabajo se ha desarrollado la síntesis de diversas 4-oxazolin-2-onas (**3**) como bloques de construcción en la síntesis de diversos heterociclos [7]. Estos últimos son precursores potenciales en la síntesis de la Elipticina y la Olivacina [7,8]. En el presente trabajo, se describe una metodología más corta y eficiente de preparación de carbazoles precursores de piridocarbazoles dimetilados y de la síntesis formal de Elipticina.

Discusión de resultados

Se sintetizó la serie de diarilaminas **5a-c** a partir de una nueva ruta sintética *one-pot*, la cual incluyó, en una primera etapa, la reacción entre los isocianatos **1a-c** y la acetoina (**2**) bajo irradiación de microondas (MW) (130 W) a 160 °C por 3 h. En una segunda etapa, la adición de la metil vinil cetona (**4**), bajo las mismas condiciones de reacción, condujo a la formación de las diarilaminas **5a-c** en altos rendimientos (Esquema 1). La primera etapa

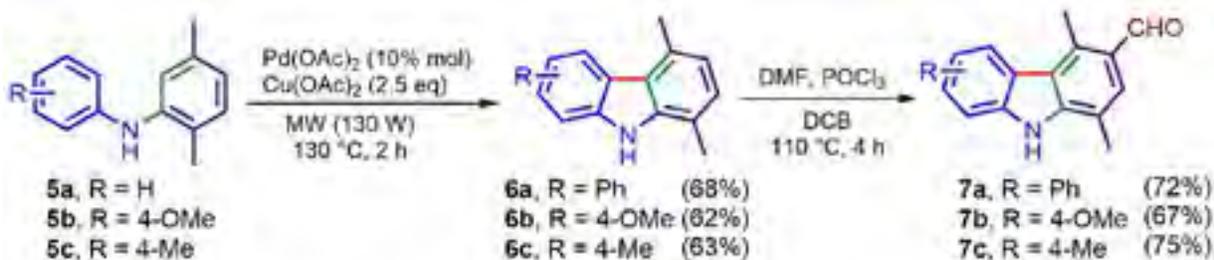
02 CISQM-AP-CP03

de esta reacción *one-pot* comprende la formación de las oxazolinas intermediarias **3a-c** por condensación de los componentes **1 y 2** [7a]. En la segunda etapa, la formación de la diarilamina se lleva a cabo a través de tres procesos consecutivos (Esquema 1). En el primero de ellos ocurre una reacción tipo Michael entre la oxazolina **3** y la metil vinil cetona (**4**) que conduce al intermediario **I**; en el segundo, se promueve una condensación intramolecular asistida por el nitrógeno del heterociclo (enamida) para formar el compuesto diénico **II**. Éste sufre, en un tercer proceso, la apertura del heterociclo, seguido por aromatización mediante descarboxilación para así dar lugar a las diarilaminas **5a-c** (Esquema 1).



Esquema 1. Síntesis *one-pot* de las diarilaminas **5a-c** bajo irradiación de microondas.

Las diarilaminas **5a-c** son sintones potenciales en la generación de carbazoles 1,4-dimetilados, los cuales son precursores de Elipticina y sus análogos. Por lo tanto, se exploró el uso de una reacción de bis-activación C-H catalizada con Pd(II) para formar el núcleo carbazólico [9]. La reacción de las diarilaminas **5a-c** con acetato de paladio en presencia de acetato de cobre como oxidante y DMF como disolvente bajo irradiación de MW (130 W) y calentando a 130 °C por 2 h condujo a la serie de los carbazoles 1,4-dimetilados **6a-c** en rendimientos moderados (Esquema 2). Finalmente, la reacción de Vilsmeier-Haack de estos últimos produjo en buenos rendimientos la serie de carbazoles formilados **7a-c**, los cuales son precursores conocidos de Elipticina (véase **7a**) [10] y de piridocarbazoles.



Esquema 2. Síntesis de 3-formil-1,4-dimetilcarbazoles **7a-c** precursores de Elipticina y piridocarbazoles.

02 CISQM-AP-CP03

Todos los productos fueron caracterizados por espectroscopia y masas de alta resolución. Las señales del espectro de RMN ¹H del carbazol 7a fueron asignadas mediante experimentos de 2D (HMBC y HMQC) (Figura 1) coinciden con aquellas descritas en la literatura [11].

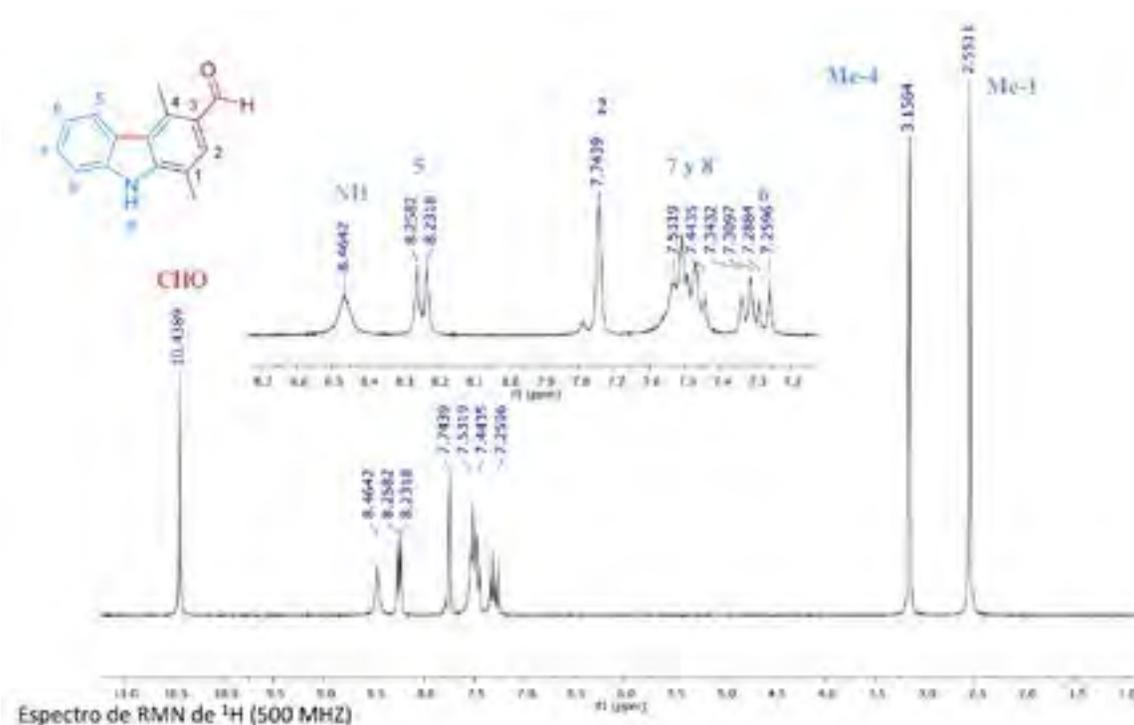


Figura 1. Espectro de RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) del 3-formil-1,4-dimetilcarbazol (7a), precursor conocido de Elipticina.

Conclusiones

Se desarrolló una síntesis one-pot de diarilaminas a través de la reacción de isocianatos y la acetoina (2) y empleando metil vinil cetona (4). Estas diarilaminas mostraron ser sintones eficientes en la síntesis de carbazoles 1,4-dimetilados mediante catálisis por paladio(II), demostrándose la eficiencia y versatilidad de las 4-oxazolidin-2-onas como bloques de construcción. La formilación de estos carbazoles generó la serie de 3-formil-1,4-dimetilcarbazoles 7a-c que son precursores conocidos de piridocarbazoles. Por lo tanto, esta metodología representa una síntesis formal de Elipticina (carbazol natural) y de sus análogos con potente actividad antitumoral.

Bibliografía

1. Eicher, T.; Hauptmann, S. *The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses, and Applications*, 2nd ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2003**.
2. Kankhare, A. R.; Rajput, A. P. *Int. J. Pharm. Sci. Invent.* **2017**, *31*, 19.
3. Schmidt, A. W.; Reddy, K. R.; Knölker, H.-J. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3193.
4. Bashir, M.; Bano, A.; Ijaz, A. S.; Chaudhary, B. A. *Molecules* **2015**, *20*, 13496.
5. Miller, C. M.; McCarthy, F. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 8883.

02 CISQM-AP-CP03

6. Dilek, O.; Patir, S.; Tilki, T.; Ertürk, E. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 7901.
7. a) Santoyo, B. M.; González-Romero, C.; Merino, O.; Martínez-Palou, R.; Fuentes-Benites, A.; Jiménez-Vázquez, H. A.; Delgado, F.; Tamariz, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2505.
b) Hernández, R. I., Sintones Nitrogenados en la *Síntesis Divergente y Selectiva de Poliheterociclos*. Tesis de Doctorado en Ciencias Quimicobiológicas, ENCB-IPN, **2017**.
8. Mosher, C. W.; Crews, O. P.; Acton, E. M.; Goodman, L. J. *Med. Chem.* **1966**, *9*, 237.
9. Hernández-Benitez, R. I.; Zárate-Zárate, D.; Delgado, F.; Tamariz, J. *Synthesis* **2017**, *49*, 4357.
10. Cranwell, P. A.; Saxton, J. E. *J. Chem. Soc.* **1962**, 3482.
11. Deane, F. M.; Miller, C. M.; Magure, A. R.; McCarthy, F. O. *J. Heterocycl. Chem.* **2011**, *48*, 814.

03 CISQM-AP-CP04

Síntesis de bis(3-indolil) metanos vía organocatálisis en microondas

Rocio Huanosto-Vázquez,¹ Y. López,¹ Rosa E. del Río,¹ Heraclio López-Ruiz,² J. Antonio Rivas-Loaiza,¹
J. Pablo García-Merinos.^{1*}

¹Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, UMSNH, Edificio B-1, Ciudad Universitaria, Morelia, Mich, C.P. 58030.

²Área Académica de Química, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Carretera Pachuca-Tulancingo Km. 4.5,
Mineral de La Reforma, Hidalgo, C.P. 42076, México.

e-mail: pablo.merinos@umich.mx, 1028617b@umich.mx



Los Bis(3-indolil)metanos (BIMs) son derivados de indol de gran interés a nivel sintético, por sus diversas propiedades biológicas y utilidad en otras áreas como los materiales. En este contexto, el presente trabajo

consistió en desarrollar una nueva metodología, para la obtención de BIMs vía organocatalizadores de tioureas asimétricos. Los compuestos se obtuvieron en rendimientos de moderados a buenos (43-98%), a partir de indol con diferentes sustratos carbonílicos, en microondas aplicando condiciones suaves de reacción como son, tiempos cortos que van de 10 a 30 minutos, en ausencia de disolvente.

04 CISQM-AP-PO01

Abriendo puertas a nuevas metodologías: Elaboración del libro digital Termodinámica para Ciencias de la Tierra: Fundamentos y Aplicaciones, una alternativa didáctica en la enseñanza de la Termodinámica en la Facultad de Ingeniería de la UNAM

Rogelio Soto Ayala¹, Javier Arellano Gil², Ana Laura Pérez Martínez¹, Alejandro Rojas Tapia¹, Genaro Muñoz Hernández¹.

¹División de Ciencias Básicas, Facultad de Ingeniería, UNAM; ²División de Ingeniería en Ciencias de la Tierra, Facultad de Ingeniería, UNAM.

¹Cubículo A-4, Edificio J, Coordinación de Física y Química; División de Ciencias Básicas, Facultad de Ingeniería, UNAM; rsoto54@hotmail.com

Resumen

En la actualidad, la revolución digital ha tenido un gran impacto sobre muchas de las actividades que desarrollamos cotidianamente. La lectura no es la excepción. El libro digital de Termodinámica aplicada a las Ciencias de la Tierra, que está en su fase final de preparación, tiene el objetivo de presentar los aspectos fundamentales de la Termodinámica, así como algunas de sus aplicaciones en las Geociencias, mediante una versión electrónica que gozará de las ventajas que caracterizan a este tipo de obras. El libro digital, producto de un Proyecto PAPIIME (PE101920), consiste de 33 capítulos, 9 de los cuales se enfocan al desarrollo teórico de los conceptos de la disciplina, y los restantes 24, abordan temas selectos y casos de aplicación. Esta obra fue concebida como una alternativa didáctica más para apoyar a los alumnos que cursan la asignatura de Termodinámica en la Facultad de Ingeniería de la UNAM.

Palabras clave: Revolución digital, Libro digital, Termodinámica, Ciencias de la Tierra, Geociencias, Proyecto PAPIIME, Casos de aplicación, Alternativa didáctica.

Introducción

La Termodinámica estudia las transformaciones de una forma de energía a otra y las propiedades físicas que caracterizan a todo sistema termodinámico en un instante dado. Debido a esta gran importancia, la Termodinámica juega un papel crucial en la ingeniería, pues ésta se nutre de los conceptos físicos, los cuáles le proporcionan un fundamento sólido y esto ha dado lugar a una profesión (la ingeniería) que ha resuelto con éxito muchas de las problemáticas que han aquejado a la humanidad durante mucho tiempo.

En la Facultad de Ingeniería de la UNAM se imparten 15 carreras, 11 de las cuales, dentro de sus planes de estudio, incluyen la asignatura de Termodinámica. Cuatro de esas carreras están relacionadas con las Ciencias de la Tierra, a saber: Ingeniería Geológica, Ingeniería Geofísica, Ingeniería Petrolera e Ingeniería en Minas y Metalurgia. La aplicación de la Termodinámica en cada una de estas áreas es obvia, en vista de que en nuestro planeta se llevan a cabo interacciones de masa y de energía y donde se realizan diversos procesos que han permitido que el planeta y lo que habita en él continúe en constante evolución.

Los índices de reprobación no tan pequeños que se observan en la asignatura de Termodinámica en la Facultad de Ingeniería, obedecen a que esta disciplina posee una dificultad inherente asociada a la interpretación de muchos de los términos con los que tiene relación, tales como: energía, equilibrio, reversibilidad, entropía, etc., haciéndola menos comprensible y generando en el alumno una sensación de incomodidad y rechazo.

04 CISQM-AP-PO01

Es debido a esto que surgió la idea de la elaboración del libro digital, como otra alternativa didáctica que contribuya al aprendizaje significativo de los estudiantes, al incorporar fundamentos teóricos de la asignatura, así como múltiples aplicaciones en las Ciencias de la Tierra.

Exposición

El escritor nicaragüense Sergio Ramírez afirmó el 10 de diciembre de 2020 en Gaceta UNAM que, el cierre de librerías por la pandemia transformará de manera radical la práctica de la lectura. Estableció que, "Al interrumpirse este polo de transmisión de libros que es la librería, lo único que puede llegar a nuestras manos de manera inmediata y directa si queremos leer con urgencia alguna novedad, es el libro electrónico".

Este comentario pone de manifiesto que la elaboración del libro electrónico de Termodinámica puede ser un elemento muy útil y de fácil acceso para que los múltiples usuarios que lo utilicen lo hagan en condiciones más seguras y a un bajo costo. Sin embargo, la elaboración de un libro con estas características implica la participación de personal que posea conocimientos en la generación de publicaciones electrónicas. No obstante que ya se cuenta con la participación de una persona experta en este tema, la cual nos apoyará en la elaboración de la obra, en este segundo período del proyecto PAPIME está programada la realización de un curso en línea cuyo título es: **Elaboración de publicaciones digitales de Ingeniería en PDF**, impartido precisamente por dicha persona. Este curso está dirigido para aquel público interesado en adquirir experiencia en la elaboración de materiales didácticos que sean de utilidad en sus clases.

Debido a que durante el primer período del proyecto (año 2020) se realizó un curso cuya temática se enfocó al contenido de la asignatura de Termodinámica que se imparte en la Facultad de Ingeniería, en este segundo período se tiene programado la realización de otro, pero con un enfoque aplicativo a las Geociencias. El curso lleva por nombre: **Estudios de caso y aplicaciones de la Termodinámica a las Ciencias de la Tierra**, cuyos ponentes son profesores de reconocido prestigio en la Facultad de Ingeniería. A continuación, se indican los nombres de los ponentes y los temas que impartirán. Vale la pena mencionar que estos temas formarán parte del contenido de la obra digital.

Nombre del ponente	Tema
Dr. Teodoro Iván Guerrero Sarabia	Transferencia de calor en ductos petroleros
Ing. José Luis Arcos Hernández	Las asociaciones minerales presentes en las rocas metamórficas
Ing. Marco Antonio Rubio Ramos	Recursos naturales, energía y medio ambiente

En la Tabla siguiente se muestran los 33 capítulos que conformarán el libro digital. Los 5 primeros capítulos, son aquellos que forman parte del temario de la asignatura de Termodinámica en la Facultad de Ingeniería. Los capítulos del 6 al 9, son temas adicionales que se imparten habitualmente en cursos de Físicoquímica, y que, constituyen también bases fundamentales para desarrollar a plenitud varios de los temas de aplicación que se incluyen en la obra.

Finalmente, del capítulo 10 al 33, se muestran los diferentes temas selectos y casos de aplicación. Se puede observar que la temática es muy variada, lo cual enriquecerá el libro, en el sentido de que podrá ser utilizado por una mayor cantidad de académicos y profesionales que estén relacionados con el contenido. Por supuesto, la difusión y divulgación del libro digital se llevará a cabo exhaustivamente en la Facultad de Ingeniería y en otras dependencias, así como en Coloquios, Reuniones Académicas y Congresos a los que se asista con el fin de darlo a conocer.

04 CISQM-AP-PO01

UNIDADES TEÓRICAS Y CONCEPTOS FUNDAMENTALES	Capítulo 1.	Conceptos fundamentales y ley cero de la Termodinámica.
	Capítulo 2.	Primera ley de la Termodinámica.
	Capítulo 3.	Propiedades de las sustancias puras.
	Capítulo 4.	El balance de energía: Aplicaciones de la primera ley de la Termodinámica.
	Capítulo 5.	Segunda ley de la Termodinámica.
	Capítulo 6.	Tercera ley de la Termodinámica.
	Capítulo 7.	Espontaneidad y equilibrio químico.
	Capítulo 8.	Equilibrio de fases en sistemas simples.
	Capítulo 9.	Termodinámica de las disoluciones.
TEMAS SELECTOS Y CASOS DE APLICACIÓN	Capítulo 10.	Diagramas de Richardson Ellingham y sus implicaciones.
	Capítulo 11.	Modelos de solución sólida: formulación y tipos.
	Capítulo 12.	Procesos y fraccionamiento isotópico.
	Capítulo 13.	Diagramas de fase de sistemas magmáticos.
	Capítulo 14.	Procesos metamórficos.
	Capítulo 15.	Procesos en sistemas acuáticos (aguas superficiales y subterráneas).
	Capítulo 16.	Procesos hidrotermales (geotermia).
	Capítulo 17.	Procesos termodinámicos en la atmósfera.
	Capítulo 18.	Disolución y precipitación mineral de carbonato de calcio (calcita-aragonita) y proceso de dolomitización en sistemas sedimentarios.
	Capítulo 19.	La termodinámica detrás del estudio de las inclusiones fluidas.
	Capítulo 20.	Procesos de interacción agua-roca.
	Capítulo 21.	Procesos de generación de hidrocarburos.
	Capítulo 22.	Modelado de efectos de confinamiento en las Propiedades PVT de los yacimientos no convencionales en lutitas
	Capítulo 23.	Transferencia de calor en ductos petroleros.
	Capítulo 24.	Cálculos de equilibrio líquido/vapor aplicados a la simulación de experimentos PVT de fluidos petroleros.
	Capítulo 25.	Efecto de transferencia de calor en pruebas de presión en yacimientos petroleros.
	Capítulo 26.	Termodinámica y los seres vivos: aplicaciones en el estudio del metabolismo de los dinosaurios.
	Capítulo 27.	Importancia de la termodinámica en la administración integral de yacimientos petroleros.
	Capítulo 28.	La termodinámica en ingeniería de minas y metalurgia.
	Capítulo 29.	Procesos de combustión.
	Capítulo 30.	Procesos de fundición.
	Capítulo 31.	La termodinámica y la tectónica de placas.
	Capítulo 32.	El balance de energía en métodos térmicos de recuperación de petróleo. Aplicación a la combustión in-situ.
	Capítulo 33.	La Tierra primitiva. Una perspectiva termodinámica sobre el origen de la vida.

04 CISQM-AP-PO01

Conclusiones

El libro digital que está en preparación ha implicado la participación de muchas personas, entre ellas: académicos, investigadores, tesisistas, becarios y ayudantes de profesor. Esto da idea de la magnitud de la obra, la cual consta de 33 capítulos, y cuya extensión se calcula en alrededor de 1000 cuartillas. Este hecho justifica la elaboración de la obra más como libro digital que como material escrito.

Se espera que, adicionalmente al hecho de que el libro sea consultado por los alumnos que cursan la asignatura de Termodinámica, también lo sea por aquellas personas que, en sus áreas de trabajo, tengan relación con alguna o algunas de las diferentes aplicaciones que se desarrollan en cada uno de los capítulos.

Es importante comentar que el enfoque con el que está elaborado este libro no es común encontrarlo en el mercado. Esto le da un valor agregado a esta obra, la cual se espera que verdaderamente contribuya a disminuir los índices de reprobación en la asignatura de Termodinámica en la Facultad de Ingeniería, objetivo original por el que fue creada.

Agradecimientos

Se agradece a la Facultad de Ingeniería, a la Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA), de la UNAM, a todos los participantes en este proyecto PAPIIME (PE101920), su apoyo para que esta obra se haga realidad y, por supuesto, a la Sociedad Química de México, por la oportunidad que nos brinda para dar a conocer esta obra en los Congresos que organiza anualmente.

05 CISQM-AP-PO02

Principio variacional para la energía y principios variacionales para la densidad electrónica de átomos hidrogenoides

Humberto G. Laguna¹, Saúl J. C. Salazar¹, Robin P. Sagar¹

¹Departamento de Química, Universidad Autónoma Metropolitana - Iztapalapa, CDMX, México.
 hlaguna@izt.uam.mx

Resumen

El principio variacional para la energía es una de las herramientas más importantes de la química cuántica, pues permite calcular de forma sistemáticamente mejorada la energía del sistema. Una de las principales limitaciones de dicho principio, es que no necesariamente conduce a la mejor densidad electrónica posible, por lo que algunas propiedades del sistema que son de interés no se mejoran de la misma manera que la energía. En este trabajo exploramos la posibilidad de definir 4 principios variacionales para la densidad y los estudiamos en átomos hidrogenoides y en el oscilador armónico isotrópico 3D, comparando los resultados con el principio variacional para la energía.

Introducción

Los principios variacionales son amplia y antiguamente conocidos en la física [1]. El principio variacional para la energía le dio a la mecánica cuántica un procedimiento para resolver la ecuación de Schrödinger de sistemas complicados de forma aproximada y calcular su energía, es tan importante en la química cuántica porque además permite corregir el cálculo de forma sistemática.

El principio variacional para la energía no necesariamente conduce a buenas densidades aproximadas. Este punto es sensible porque evidencia una dificultad intrínseca de dicho procedimiento para aproximar adecuadamente las propiedades del sistema que dependen de la densidad. Es importante diseñar procedimientos que permitan aproximar la densidad, es decir, sigue abierto el problema de establecer un principio variacional para la densidad; se han realizado algunos esfuerzos utilizando la entropía de Shannon y otras herramientas informacionales.

Exposición

En este trabajo estudiaremos cinco diferentes formas variacionales de calcular la densidad aproximada de un sistema, para ello emplearemos el átomo de hidrógeno y el oscilador armónico isotrópico 3D, dos sistemas cuya solución analítica es conocida, lo cual nos permitirá comparar la solución exacta con la solución obtenida además de comparar los resultados de los diferentes métodos variacionales entre sí, es de particular importancia la comparación con el principio variacional para la energía. Dichas comparaciones las haremos con diferentes valores esperados del sistema además de las entropías de Shannon, que son una medida de la deslocalización electrónica. Los métodos que se utilizarán para aproximar la densidad exacta son 5:

1. $\langle E(Z, c) \rangle = 4\pi \int_0^\infty \psi_v^*(c, r) \widehat{H}(Z) \psi_v(c, r) r^2 dr$ - Principio variacional para la energía.
2. $KL(Z, c) = 4\pi \int_0^\infty \rho_v(c, r) \ln \frac{\rho_v(c, r)}{\rho(Z, r)} r^2 dr \geq 0$. Distancia de Kullback-Leibler [2]. Se interpreta como la distancia estadística entre las densidades variacional y exacta, definidas por $\rho_v(c, r) = |\psi_v(c, r)|^2$ y $\rho(Z, r) = |\psi(Z, r)|^2$, respectivamente.

05 CISQM-AP-PO02

3. $CRKL(Z, c) = \int_0^\infty \rho(Z, r) \ln \frac{su_v(c, r)}{su(Z, r)} dr - \int_0^\infty \rho(Z, r) su_v(c, r) dr + \int_0^\infty \rho(Z, r) su(Z, r) dr$. **Kullback-Leibler con densidades acumuladas** [3]: $su(Z, r) = 4\pi \int_0^r \rho(Z, r') r'^2 dr'$; $su_v(c, r) = 4\pi \int_0^r \rho_v(c, r') r'^2 dr'$.
4. $\Delta\psi(Z, c) = 4\pi \int_0^\infty |\psi(Z, r) - \psi_v(c, r)|^2 r^2 dr$. **Mínimos cuadrados con la función de onda.**
5. $\Delta\rho(Z, c) = 4\pi \int_0^\infty |\rho(Z, r) - \rho_v(c, r)|^2 r^2 dr$. **Mínimos cuadrados con la densidad.**

Las minimizaciones variacionales para obtener los parámetros son:

$$\frac{d KL(Z, c)}{dc} = 0 ; \quad \frac{d CRKL(Z, c)}{dc} = 0 ; \quad \frac{d \Delta\psi(Z, c)}{dc} = 0 ; \quad \frac{d \Delta\rho(Z, c)}{dc} = 0 ; \quad \frac{d \langle E(Z, c) \rangle}{dc} = 0$$

Para probar las densidades que se obtienen por medio de los diferentes métodos, calcularemos los siguientes valores esperados: $\langle r \rangle, \langle r^2 \rangle, \langle r^{-1} \rangle, \langle p^2 \rangle, \langle V \rangle, \langle T \rangle, \frac{\langle V^2 \rangle}{\langle V \rangle^2}$ y las entropías de Shannon en los espacios de posición y momento, que son medidas de la deslocalización electrónica y se definen por

$s_r = -\int \rho(r) \ln \rho(r) dr$, $s_p = -\int \pi(p) \ln \pi(p) dp$, además de la suma entrópica, $s_t = s_r + s_p \geq D(1 + \ln \pi)$, con D, la dimensionalidad del problema. s_t es una formulación del principio de incertidumbre [4].

Discusión de resultados

El sistema en que probaremos las ideas expuestas en la sección anterior es el átomo hidrogenoide, cuya solución analítica es

$$\psi(Z, r) = \sqrt{\frac{Z^3}{\pi}} e^{-Zr}$$

Utilizaremos como función variacional una gaussiana, que es la solución de otro sistema, el oscilador armónico isotrópico 3D,

$$\psi_c(Z, r) = \sqrt{\frac{hc^3}{\pi^3}} e^{-cr^2}$$

Debido a la posición del parámetro variacional, el tratamiento es equivalente a modelar el estado basal del átomo hidrogenoide con un potencial efectivo en el Hamiltoniano del oscilador armónico (en su estado basal). Aproximar una exponencial mediante funciones gaussianas es un procedimiento estándar en la química cuántica, y de hecho las bases más utilizadas para resolver las ecuaciones de Roothan-Hartree-Fock de átomos y moléculas usan primitivas gaussianas.

05 CISQM-AP-PO02

Átomo de hidrógeno, $Z=1$.

	Color	c	$\langle r \rangle$	$\langle r^2 \rangle$	$\langle p^2 \rangle$	$\langle \frac{1}{r} \rangle$	$\langle \frac{V}{T} \rangle$	s_r	s_p	s_f
Analítico	Negro		1.5	3.0	1.0	1.0	-2	4.14473	2.42186	6.56659
$\langle E \rangle$	Rojo	0.282942	1.5	2.65072	0.848826	0.848826	-2.0	4.07114	2.36305	6.43419
KL	Rojo	0.282942	1.5	2.65072	0.848826	0.848826	-2.0	4.07114	2.36305	6.43419
$CRKL$	Azul	0.242223	1.02118	1.09582	0.726669	0.785376	-2.16158	4.30422	2.12997	6.43419
Δ_{ij}	Verde	0.27095	1.53284	2.76804	0.81285	0.830643	-2.04378	4.13611	2.29808	6.43419
Δ_{μ}	Morado	0.398505	1.26393	1.88203	1.19652	1.80737	-1.68524	3.55743	2.67676	6.43419

Tabla 1. Valores esperados y entropías de Shannon calculados con los diferentes métodos variacionales para el átomo de hidrógeno ($Z=1$). En rojo se muestran los valores más cercanos al obtenido con la función analítica. Los colores indicados se refieren a las densidades, parte derecha de la Figura 1.

En la Tabla 1 se muestra el cálculo de los valores esperados para el átomo de hidrógeno ($Z=1$), los valores en rojo son los más cercanos al obtenido con la función analítica.

Las minimizaciones de Kullback-Leibler (KL) y de la energía $\langle E \rangle$ conducen al mismo valor del parámetro variacional, $c=0.283$. Esto es relevante porque KL es un método diseñado exclusivamente para la densidad, mientras que el principio variacional para la energía utiliza un criterio estrictamente energético. A pesar de que comparten el mínimo, la dependencia de ambos en el parámetro variacional es muy diferente, como puede observarse en la parte izquierda de la Figura 1 al comparar las curvas roja (KL) y azul ($\langle E \rangle$). Volveremos a este punto más adelante porque esta es una característica general de los átomos hidrogenoides.

Ninguno de los métodos variacionales es el más cercano al analítico en todos los valores esperados, depende de la propiedad de interés. Obsérvese por ejemplo que $\langle E \rangle$ y KL son la mejor aproximación a $\langle r \rangle$, $\langle p^2 \rangle$ (la energía cinética) y s_p (la medida de la deslocalización en el espacio de momento), pero no lo son para el resto de los valores esperados. Es importante señalar que en el caso de $\langle r \rangle$ se consigue exactamente el valor analítico, pero la densidad no es la exacta, como puede observarse en el lado derecho de la Figura 2 comparando la función de distribución radial analítica (negro) con la obtenida con $\langle E \rangle$ y KL (rojo), por lo tanto la cancelación de errores juega un papel importante.

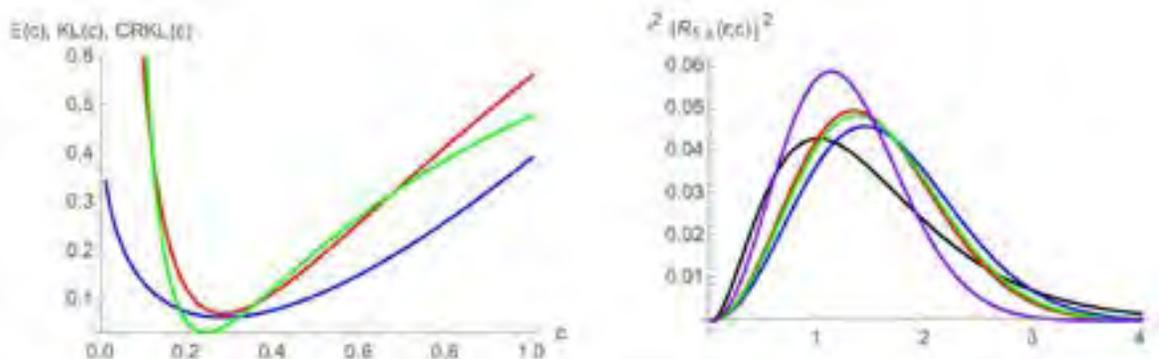


Figura 1. Izquierda: gráficas de $\langle E \rangle$ (azul), KL (rojo) y $CRKL$ (verde) contra el parámetro variacional (c). La gráfica de la energía se escaló (+0.49) para mejorar la visualización de la coincidencia de su mínimo con el de KL . Derecha: Función de distribución radial analítica (negro) y variacionales obtenidas con los diferentes métodos, el código de colores está en la Tabla 1. Todos los resultados son para el estado $1s$.

05 CISQM-AP-PO02

$\langle r^2 \rangle$ es mejor aproximada por CRKL, por lo tanto este funcional describe mejor las colas de la función analítica, a pesar de que las funciones de distribución radial son muy diferentes, compare las curvas negra (analítica) y azul (CRKL) a la derecha en la Figura 1.

El Teorema Virial es mejor descrito por $\langle E \rangle$ y KL, esto es esperable, pues $\langle E \rangle$ es un método basado en criterios energéticos.

La deslocalización electrónica en el espacio de posición, medida a través de la entropía de Shannon, s_r , está mejor descrita usando la función que proviene de los mínimos cuadrados usando la función de onda, $\Delta\psi$, mientras que el mejor valor esperado del potencial $\langle r^{-1} \rangle$ se obtiene con la función proveniente de los mínimos cuadrados con la densidad electrónica, $\Delta\rho$, y es, de hecho, muy cercano al valor analítico.

La suma entrópica es una constante para todos los métodos porque esta es una propiedad de las soluciones del estado basal del oscilador armónico (gaussianas). La suma entrópica se ha utilizado para caracterizar las bases aproximadas en sistemas atómicos y moleculares y se ha encontrado que entre mejor sea la base la suma entrópica es mayor. Por lo anterior se puede plantear como perspectiva diseñar funciones con las que sea posible maximizar variacionalmente la suma entrópica, conjeturando que la cota superior es el valor del átomo de hidrógeno.

Átomos hidrogenoides, $Z > 1$.

Como se había señalado, la minimización de KL y de $\langle E \rangle$ conducen al mismo valor del parámetro variacional independientemente del valor de Z. En la Figura 2 se presentan gráficas de contorno en el espacio (Z,c) de $\langle E(Z,c) \rangle$ (izquierda) y de KL (Z,c) (derecha).

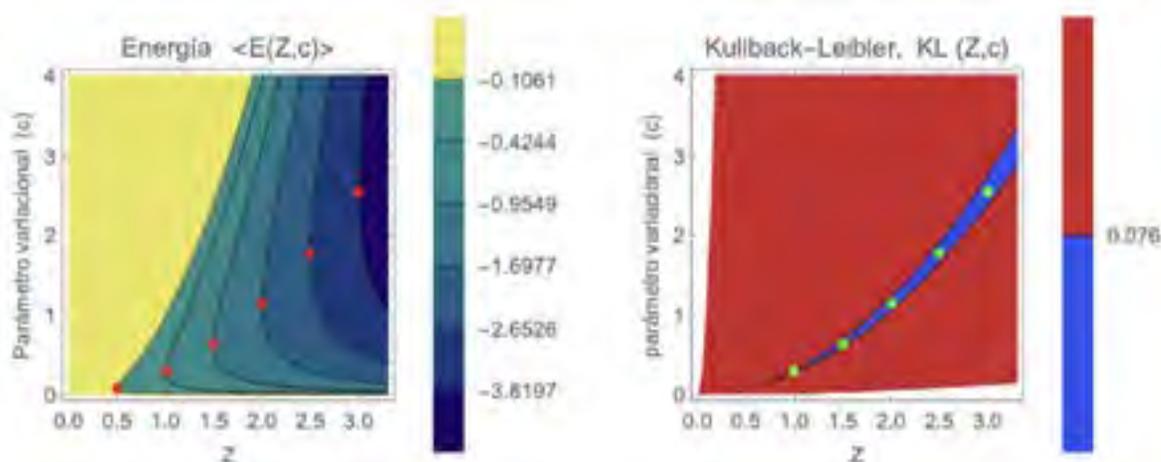


Figura 2. Izquierda: contornos de $\langle E(Z, c) \rangle$, que corresponden con los mínimos de la energía variacional. Derecha: contorno de $KL(Z, c)$ que corresponde a un valor cercano al mínimo que comparten todos los puntos $KL(Z, c_{min}) \approx 0.074$. En ambos casos, los puntos corresponden a las coordenadas (Z,c) en que ocurren dichos mínimos y son los mismos para ambas gráficas. Todos los resultados son para el estado 1s.

KL conduce al mismo valor del mínimo independientemente de Z, $KL(Z, c_{min}) \approx 0.074$, mientras que el valor mínimo de la energía sí depende de Z. Las coordenadas (Z,c) donde ocurren dichos mínimos son las mismas en ambos casos.

Los resultados de los valores esperados y las entropías de Shannon son consistentes con lo discutido para el caso del átomo de hidrógeno, $Z=1$.

05 CISQM-AP-PO02

En la Figura 2, puede observarse que la relación entre Z y c no es lineal. Para valores pequeños de Z , la variación de c es menor que para valores grandes de Z . Este punto es importante porque aproximamos el Hamiltoniano de átomos hidrogenoides utilizando un potencial efectivo en el Hamiltoniano del oscilador armónico, dado que estamos usando su solución como función aproximada.

Oscilador armónico isotrópico 3D.

¿Qué sucede si nos planteamos el problema inverso? Utilizar el Hamiltoniano del átomo de hidrógeno para aproximar mediante un potencial efectivo la solución del estado basal del oscilador armónico, es decir utilizar como funciones exacta y variacional (v) las siguientes:

$$\psi(Z, r) = \sqrt{\frac{1}{\pi^{3/2}}} e^{-r^2/2} \quad \text{y} \quad \psi_v(Z, r) = \sqrt{\frac{c^3}{\pi}} e^{-cr}$$

Los resultados se muestran en la Tabla 2. Se mantienen algunas de las características observadas en el caso del átomo de hidrógeno, por ejemplo que la mejor aproximación depende de cuál es el valor esperado que se considere. Sin embargo una diferencia muy notable es que los mínimos que provienen de $\langle E \rangle$ y KL ya no son los mismos, lo que conduce a la conclusión de que es muy importante la forma que tienen la solución analítica y la aproximada.

	c	$\langle r \rangle$	$\langle r^2 \rangle$	$\langle p^2 \rangle$	s_r	s_p	s_t	$\langle V \rangle$
Análítico		1.12838	1.5	1.5	3.21709	3.21709	6.43419	1
$\langle E \rangle$	1.11607	1.13976	1.73206	1.73204	3.32078	3.24581	6.56659	1.00001
D_{KL}	1.41421	1.06066	1.50001	1.99999	3.10502	3.46158	6.56659	0.750008
$CRKL$	1.52545	0.983316	1.28921	2.327	2.87786	3.62873	6.56659	0.554025
Δ_{ψ}	1.35844	1.10421	1.6257	1.84535	3.22872	3.34087	6.56659	0.880967
Δ_{μ}	1.08412	1.38361	2.5525	1.17532	3.90242	2.66417	6.56659	2.17176

Tabla 2. Valores esperados y entropías de Shannon calculados con los diferentes métodos variacionales para el oscilador armónico isotrópico 3D ($u = 1$). En rojo se muestran los valores más cercanos al obtenido con la función analítica.

Conclusiones

El desempeño de los principios variacionales está muy relacionado con la propiedad que se quiere calcular. El principio variacional para la energía parece aproximar mejor las cantidades relacionadas con el espacio de momento (la energía cinética y la entropía de Shannon en ese espacio), y la relación entre las energías cinética y potencial del sistema, el Teorema Virial.

Si aproximamos el átomo de hidrógeno con una gaussiana (utilizando un potencial efectivo en el oscilador armónico), el valor del parámetro variacional correspondiente a los mínimos de la energía variacional y de la distancia de Kullback-Leibler coincide en ambos casos. Esta característica es independiente de la carga nuclear en el estado basal de los átomos hidrogenoides.

En el caso inverso no ocurre lo mismo. Si aproximamos una gaussiana (oscilador armónico) con una exponencial (potencial efectivo del átomo de hidrógeno), los mínimos de la energía variacional y de la distancia de Kullback-Leibler no coinciden, lo que demuestra la relevancia de la forma de la función en el desempeño de los principios variacionales.

05 CISQM-AP-PO02

Bibliografía

- [1] J-L Basdevant, Variational principles in Physics, Springer, New York, 2007.
- [2] T. M. Cover, J. A. Thomas, Elements of Information Theory, Wiley, New Jersey, 2006.
- [3] H. G. Laguna, S, J. C. Salazar, R. P. Sagar, Entropic Kullback-Leibler type distance measures for quantum distributions, Int J Quantum Chem., e25984 (2019).
- [4] I. Bialynicki-Birula, J. Mycielski, Commun. Math. Phys., 44, 129 (1975).



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

Develando estructuras (DE)



01 CISQM-DE-CE01

Análisis estructural y electrónico de moléculas tipo tocoferol, estereoisómero S. Un estudio teórico

Gabriela Enriqueta Mendoza Luna¹, Edgar Gerardo De Paz Loza¹, Maricarmen Hernández Rodríguez²,
Joel Omar Martínez³, Gabriel Arturo Arroyo Razo¹, María Inés Nicolás Vázquez^{1*}.

¹Departamento de Ciencias Químicas, Campo 1, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, Cuautitlán Izcalli, C. P. 54740, Estado de México, México. ²Laboratorio de Cultivo Celular, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Plan de San Luis y Díaz Mirón s/n, Ciudad de México, México.

³Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, 78210, México

gabriela.enriqueta.mendoza@gmail.com

Resumen

La vitamina E, o mejor conocida como α -tocoferol es un nutriente liposoluble presente en muchos alimentos. En el cuerpo, actúa como antioxidante, al ayudar a proteger las células contra los daños causados por los radicales libres. En el presente trabajo se llevó a cabo los cálculos para determinar propiedades geométricas y electrónicas de tres moléculas tipo tocoferol estereoisómero S, para determinar el comportamiento molecular de algunos conformeros. Además de obtener el conformero de mayor estabilidad de cada molécula, utilizando la Teoría de Funcionales de la Densidad, B3LYP, y con el conjunto de funciones base 6-311++G(d,p), mediante el empleo de programas de química especializado. Agradecimientos: LANCAD-UNAM-DGTIC-400 y PAPIIT-IN212421.

Introducción

En la actualidad, la computadora es un instrumento fundamental que permite resolver problemas reales de investigación en todas las áreas de las ciencias. El desarrollo de programas especializados y computadoras ha permitido el inicio y desarrollo de la química computacional, que tiene como finalidad predecir o conocer la propiedades físicas y químicas, como arreglos geométricos, energías relativas, momento dipolar, etc., e incluso propiedades termoquímicas y cinéticas de compuestos empleando técnicas computacionales.

En el presente trabajo se llevó a cabo los cálculos para determinar propiedades geométricas y electrónicas de tres moléculas tipo tocoferol, considerando la configuración S de la Dietanolamina- α tocoferol, Monoetanolamina-tocoferol y Morfolina- α tocoferol, Figura 1, como continuación de un trabajo previo del estereoisómero R por el grupo de trabajo. Una de las actividades importantes de este tipo de compuestos es actuar como vitamina E. Más allá de su función antioxidante, también ha sido ampliamente involucrado a nivel celular.

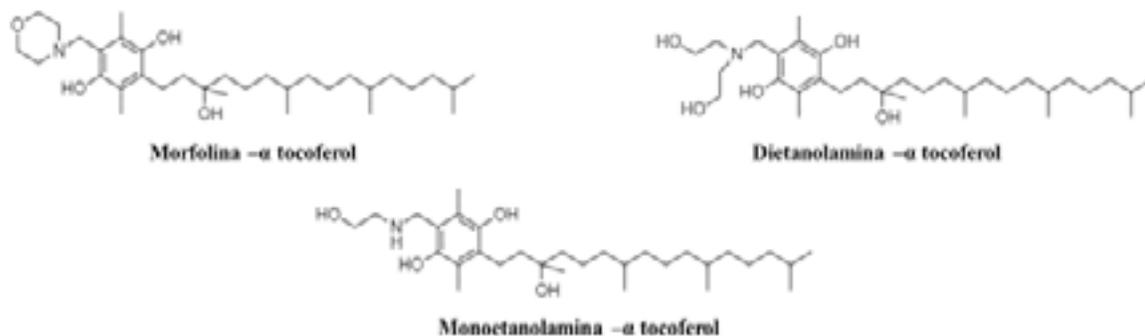


Figura 1. Estructura de las moléculas tipo tocoferol

01 CISQM-DE-CE01

Metodología

En una primera etapa, las moléculas fueron construidas con la ayuda del programa Spartan06 para Windows, tomando en cuenta el número de átomos, los enlaces correctamente colocados y la estereoquímica S para cada conformero. Posteriormente, éstas fueron optimizados con la teoría de Funcionales de la Densidad, B3LYP, y con el conjunto de funciones base 6-311++G(d,p), mediante el empleo del programa Gaussian16 que se encuentra en la supercomputadora Miztli-DGTIC-UNAM; para determinar los conformeros más estables de cada sistema químico. Tras haber seleccionado el conformero de máxima estabilidad para cada molécula se determinaron propiedades geométricas, longitud de enlace, ángulos de enlace y ángulo diedro. Parámetros de interacciones puente de hidrógeno intramoleculares. Así como, cargas de los átomos y mapa de potencial electrostático molecular.

Resultados y Discusión de resultados

Energía

El conformero más estable es aquel que posea la energía más negativa, es decir, entre mayor sea este valor, menos estable es el conformero. Comparando la energía relativa de cada sistema químico, Tabla 1, se tiene que el grupo de Dietanolamina- α tocoferol (DE), muestra un rango de 0.5 – 7.95 kcal/mol, Monoetanolamina-tocoferol (ME) de 0.5 – 8.0 kcal/mol y Morfolina- α tocoferol (MF) de 0.6 – 8.0 kcal/mol; con respecto al conformero más estable. Las características geométricas de los conformeros más estables tuvieron en común la formación de puentes de hidrogeno, Figura 2, que se muestran con átomos electronegativos del anillo hidroquinónico y cadena lateral. El conformero DE-H formó 2 puentes de hidrogeno en la parte del anillo hidroquinónico y uno más en la cadena lateral, siendo así, el de mayor estabilidad de todos los sistemas químicos reportados. El conformero ME-A mostró dos puentes de hidrógeno en toda su estructura, al igual que el conformero MF-C. Uno en la porción del anillo hidroquinonido y otro en la porción de la cadena.

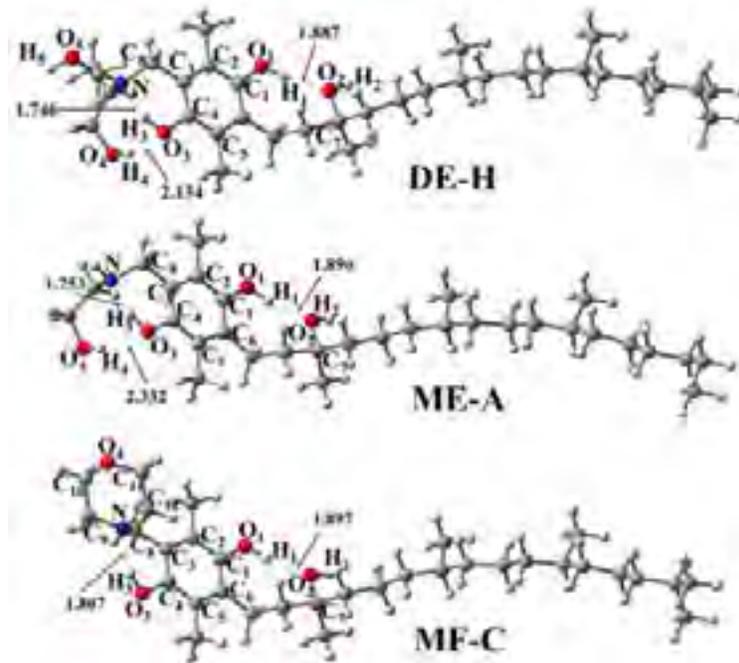


Figura 2. Estructura de los conformeros más estables de Dietanolamina- α tocoferol (DE-H), Monoetanolamina-tocoferol (ME-A) y Morfolina- α tocoferol (MF-C).

01 CISQM-DE-CE01

Tabla 1. Energía electrónica (Hartrees) y Energía relativa en kcal/mol de los confórmeros de los tres sistemas químicos. Dietanolamina- α tocoferol (DE), Monoetanolamina-tocoferol (ME) y Morfolina- α tocoferol (MF).

Nombre de molécula	Energía electrónica	Energía rel.	Nombre de molécula	Energía electrónica	Energía rel.	Nombre de molécula	Energía electrónica	Energía rel.
DE-A	-1725.62882	6.90	ME-A	-1571.76289	0.00	MF-A	-1649.18097	0.62
DE-B	-1725.62965	6.38	ME-B	-1571.76217	0.45	MF-B	-1649.18097	0.62
DE-C	-1725.63777	1.28	ME-C	-1571.75617	4.22	MF-C	-1649.18196	0.00
DE-D	-1725.63789	1.20	ME-D	-1571.75019	7.97	MF-D	-1649.17281	5.75
DE-E	-1725.63103	5.51	ME-E	-1571.75908	2.39	MF-E	-1649.16926	7.97
DE-F	-1725.6307	5.71	ME-F	-1571.76289	0.00			
DE-G	-1725.63901	0.50	ME-G	-1571.76101	1.18			
DE-H	-1725.63981	0.00						
DE-I	-1725.62715	7.95						

Puentes de hidrógeno

Al comparar las propiedades geométricas, distancias y ángulo de enlace, Tabla 2; se verifica que $O_1-H_1 \cdots O_2$ es de 1.887 Å, 1.896 Å y 1.897 Å para DE-H, ME-A y MF-C respectivamente. En el mismo orden de las moléculas, $O_3-H_3 \cdots N$ es 1.747 Å, 1.754 Å y 1.804 Å. Comparando estas dos interacciones se observa que el puente de hidrógeno $O_3-H_3 \cdots N$ es mayor que la interacción $O_1-H_1 \cdots O_2$. A pesar de que, en esta última, los átomos participantes como receptor y donador del átomo de hidrogeno es el átomo de oxígeno. Para el puente de hidrógeno intramolecular $O_4-H_4 \cdots O_3$, mostro un dato de 2.135 Å (DE-H) y 2.333 Å (ME-A), estas interacciones mostraron una longitud mayor a comparación de las otras interacciones. De acuerdo a estos resultados, a parte de la electronegatividad de los átomos que participan en la formación de un puente de hidrógeno, también es importante la flexibilidad geométrica para facilitar la interacción intramolecular. Los tres confórmeros de máxima estabilidad, mostraron un puente de hidrógeno fuerte, de acuerdo a Desiraju, "Un enlace fuerte entre el átomo de H y el átomo aceptor se localiza a una distancia de 1.5 a 2.2 Å". Por el número de puentes de hidrogeno que mostró la molécula DE-H, éste requeriría mayor energía para romper estas interacciones. El ángulo de enlace mostrado por las tres moléculas, se localiza en un intervalo de 149.4° a 172.6°. Este resultado es debido a la disposición espacial de los átomos para rotar. De acuerdo a Desiraju, "Un enlace fuerte posee un ángulo entre átomo donador, el H y el átomo aceptor de 145 a 180°" Por lo tanto, los resultados obtenidos confirman la fuerte interacción entre estos átomos. Las distancias entre los átomos donador y aceptor del átomo de hidrógeno en DE-H, ME-A y MF-C son $O_1 \cdots O_2$, 2.854 Å, 2.863 Å y 2.864 Å respectivamente. Para el enlace $O_3 \cdots N$ es 2.654 Å (DE-E), 2.654 Å (ME-A) y 2.704 Å (MF-A). Mientras la interacción $O_4 \cdots O_3$ con un dato de 3.061 Å y 3.255 Å para DE-H y ME-A. En los tres sistemas químicos los enlaces $O_1 \cdots O_2$ y $O_3 \cdots N$ presentaron una menor distancia, mientras que para los conformeros ME-A y MF-C el enlace $O_4 \cdots O_3$ mostró una distancia más larga. Desiraju menciona que "Un enlace fuerte entre el átomo donador y el átomo aceptor se localiza a una distancia de 2.6 a 3 Å, mientras que un enlace débil va desde 3 a 4 Å".

01 CISQM-DE-CE01

Tabla 2. Parámetros para distinguir un puente de hidrógeno. Longitud de enlace en Å, Angulo de enlace en °, de los tres sistemas químicos. Dietanolamina- α tocoferol (DE), Monoetanolamina-tocoferol (ME) y Morfolina- α tocoferol (MF).

DE-H		ME-A		MF-C	
dH—X		dH—X		dH—X	
O ₁ -H ₁ —O ₂	1.887	O ₁ -H ₁ —O ₂	1.896	O ₁ -H ₁ —O ₂	1.897
O ₃ -H ₃ —N	1.747	O ₃ -H ₃ —N	1.754	O ₃ -H ₃ —N	1.807
O ₄ -H ₄ —O ₅	2.135	O ₄ -H ₄ —O ₅	2.333	O ₄ -H ₄ —O ₅	---
\angle X-H—X		\angle X-H—X		\angle X-H—X	
O ₁ -H ₁ —O ₂	172.6	O ₁ -H ₁ —O ₂	172.5	O ₁ -H ₁ —O ₂	172.6
O ₃ -H ₃ —N	150.5	O ₃ -H ₃ —N	149.6	O ₃ -H ₃ —N	149.4
O ₄ -H ₄ —O ₅	159.6	O ₄ -H ₄ —O ₅	159.5	O ₄ -H ₄ —O ₅	---
dX—X		dX—X		dX—X	
O ₁ —O ₂	2.854	O ₁ —O ₂	2.863	O ₁ —O ₂	2.864
O ₃ —N	2.654	O ₃ —N	2.654	O ₃ —N	2.704
O ₄ —O ₅	3.061	O ₄ —O ₅	3.255	O ₄ —O ₅	---

Cargas

La Tabla 3 muestra las cargas de algunos átomos de los tres sistemas químicos. Los átomos involucrados en la formación de puentes de hidrogeno (O₁ y O₃) presentaron los datos de carga más altos. (-0.788 a -0.787 y -0.753 a -0.727 e- respectivamente). El O₄ presentó la mayor diferencia de carga entre los tres conformeros (-0.743, -0.739 y -598 e- respectivamente), debido al sustituyente y cadena lateral en cada sistema químico. Asimismo, esta diferencia también se observa en las cargas de los átomos de N (-0.611, -0.714 y -0.597 e-). El O₅ presente en la molécula DE-H (-0.727 e-) no participa en la formación de un puente de hidrógeno intramolecular. Los átomos participantes en la formación de puentes de hidrógeno mostraron valores deficientes de carga, siendo H₁ (0.506 a 0.505 e-), el más deficiente al formar la interacción más fuerte, en comparación de H₃ (0.488 a 0.497 e-) y particularmente de H₄ (0.473 y 0.468 e-) que forma el puente de hidrogeno más débil en los 3 sistemas químicos. La electronegatividad de los heteroátomos, atraen la densidad electrónica del átomo de hidrógeno, esto se muestra con la mayor deficiencia que tienen estos átomos al formar un puente de hidrógeno. Asimismo, la baja o alta densidad electrónica se ve reflejada en los mapas de potencial electrostático; las zonas donde se encuentran estos átomos presentan el color respectivo de la alta o baja carga electrónica. Los átomos de carbono tienen valores positivos y negativos, esto se debe a la resonancia del anillo hidroquinónico.

01 CISQM-DE-CE01

Tabla 3. Distribución de las cargas en el esquema Análisis de Población Natural en e-, de algunos átomos de los tres sistemas químicos. Dietanolamina- α tocoferol (DE), Monoetanolamina-tocoferol (ME) y Morfolina- α tocoferol (MF).

Átomo				Átomo			
	DE-H	ME-A	MF		DE-H	ME-A	MF-C
C ₁	0.310	0.309	0.307	N	-0.611	-0.714	-0.597
C ₂	-0.052	-0.060	-0.059	O ₁	-0.727	-0.726	-0.727
C ₃	-0.117	-0.111	-0.109	O ₂	-0.788	-0.787	-0.787
C ₄	-0.300	0.304	0.310	O ₃	-0.753	-0.745	-0.727
C ₅	-0.056	-0.057	-0.059	O ₄	-0.743	-0.739	-0.598
C ₆	-0.072	-0.075	-0.076	O ₅	-0.727	---	---
C ₇	0.279	0.278	0.278	H ₁	0.506	0.505	0.505
C ₈	-0.181	-0.189	-0.191	H ₂	0.470	0.770	0.470
C ₉	---	---	-0.194	H ₃	0.488	0.490	0.497
C ₁₀	---	---	-0.041	H ₄	0.473	0.468	---
C ₁₁	---	---	-0.042	H ₅	0.453	---	---
C ₁₂	---	---	-0.204				

Mapa de potencial electrostático

En el mapa de potencial electrostático Figura 3, se puede observar la concentración de densidad electrónica (Color rojo) y la deficiencia electrónica (Color azul). La mayor concentración de densidad en las moléculas DE-H y ME-A se encontraron en el átomo O₄, mientras que en MF-C se encontró en el átomo O₃. Para la deficiencia electrónica, las dos primeras moléculas la presentaron en la zona donde se encuentran el N y O de la cadena sustituyente; mientras que en la MF-C la zona se encontró en la zona de la cadena lateral.

Conclusiones

Mediante la optimización de los conformeros con la teoría de Funcionales de la Densidad, se pudieron obtener las estructuras de mayor estabilidad para cada tipo de moléculas. Por otra parte, la molécula de máxima estabilidad del grupo DE, fue el conformero DE-H. Los puentes de hidrogeno analizados entran en la categoría de interacciones fuertes.

01 CISQM-DE-CE01

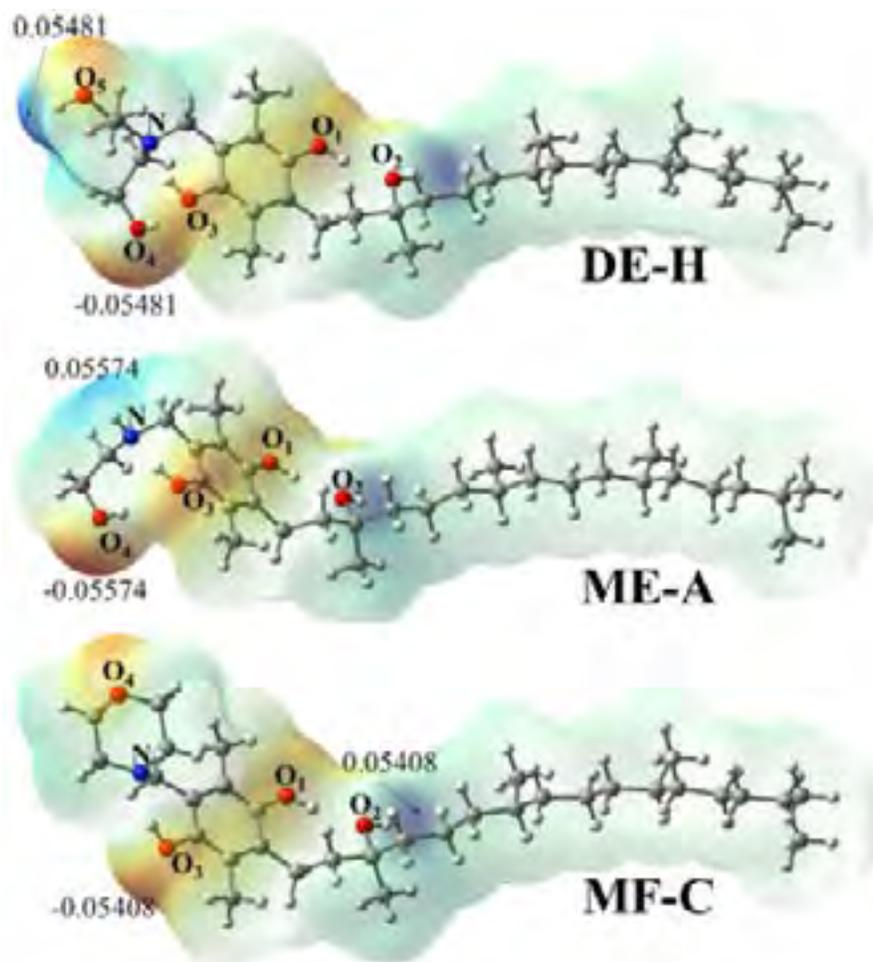


Figura 3. Mapa de Potencial Electrostático de los conformeros más estables de Dietanolamina- α tocoferol (DE-H), Monoetanolamina-tocoferol (ME-A) y Morfolina- α tocoferol (MF-C), estereoisómero S.

Bibliografía

1. Badenhoop, J. K. "Natural steric analysis of internal rotation barriers"; International Journal of Quantum Chemistry; John Wiley & Sons, Inc, (1999).
2. Cuevas, G. "Introducción a la química computacional" México, D.F; Fondo de Cultura Económica, (2003)
3. Emerson, O. H., Emerson, G. A., Mohammad, A., Evans, H. M. "The chemistry of vitamin E: Tocopherols from various sources"; Journal of Biological Chemistry, 122(1), (1937), p.p 99-107.
4. Evans, H. M.; Emerson, O. H., Emerson, G. A. "The isolation from wheat germ oil of an alcohol, α -tocopherol, having the properties of vitamin E"; Journal of Biological Chemistry, 113(1), (1936), p.p 319-332.
5. Fernholz, E. "On the Constitution of α -Tocopherol"; Journal of the American Chemical Society, 60(3), (1938), p.p 700-705.
6. González, J. M. "Conformaciones Espaciales", Lejona, España; <http://www.ehu.es/biomoleculas/moleculas/confor.htm>, (2005).

01 CISQM-DE-CE01

7. García, C. "Materiales orgánicos para OPVs"; Obtenido del Taller Teórico práctico "Celdas solares orgánicas", Guanajuato, México https://www.cio.mx/invest_13/gpom/archivos/Taller%20de%20OPVsCurso%20Teorico%201.pdf
8. Franco, F. "Elementos químicos y sus aplicaciones" Barcelona, Madrid; Index, (1983).
9. Garafalo, A. "Housing electrons: Reating quantum numbers, energy levels, and electron configurations", Hartford, USA; Journal of Chemical Education, (1997).
10. Márquez, M. "Aspectos básicos y determinación de las vitaminas antioxidantes E y A", E. Invest. clín [online], vol.43, n.3, pp. 191-204. ISSN 0535-5133, (2002).
11. Morrison, R. T. "Química Orgánica", Delaware, EUA; 5° edición, Addison-Wesley Iberoamericana, (1990).
12. Desiraju, G. R. The Weak Hydrogen Bond: in structural chemistry and biology. OXFORD University press, (1999), p.p 11-115.

02 CISQM-DE-CE02

Parámetros moleculares del estereoisómero R, moléculas tipo tocoferol. Un análisis cuántico

Edgar Gerardo De Paz Loza¹, Gabriela Enriqueta Mendoza Luna¹, Maricarmen Hernández Rodríguez², Joel Omar Martínez³, Juan Manuel Aceves Hernández¹, María Inés Nicolás Vázquez^{1*}.

¹Departamento de Ciencias Químicas, Campo 1, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, Cuautitlán Izcalli, C. P. 54740, Estado de México, México. ²Laboratorio de Cultivo Celular, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Plan de San Luis y Díaz Mirón s/n, Ciudad de México, México.

³Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, 78210, México

edgargerardodepazloza@gmail.com

Resumen

En la actualidad el estudio de propiedades teóricas nos lleva al mejoramiento y obtención de nuevos productos como lo es el α -Tocoferol, componente principal de la vitamina E. En el presente trabajo se llevó a cabo los cálculos para determinar propiedades geométricas y electrónicas de tres moléculas tipo tocoferol considerando la formación de puentes en cada una de ellas, para verificar la estabilidad molecular de los conformeros, así como sus propiedades estructurales, carga y mapa de potencial electrostático molecular. En este estudio se empleó la Teoría de Funcionales de la Densidad, B3LYP, y con el conjunto de funciones base 6-311++G(d,p), mediante el empleo de programas de química especializado. Agradecimientos: LANCAD-UNAM-DGTIC-400 y PAPIIT-IN212421.

Introducción

Actualmente la Vitamina E (alfa-tocoferol) debido a que es un antioxidante natural que protege a algunas estructuras celulares de la peroxidación lipídica, ayuda a fortalecer el sistema inmune humano frente a virus y bacterias, además de contribuir a la formación de glóbulos rojos y asimilación de la Vitamina K en el organismo por lo que su implementación en la industria alimentaria ha tenido varias aplicaciones, por ejemplo, su obtención ha sido para la conservación de alimentos cárnicos así como alimentos de origen vegetal, se sabe que la conserva de alimentos en algunas partes del mundo ha sido de gran interés por la escases de los mismos, y la implementación de este modelo permitirá en algún momento garantizar que la población de escasos recursos cuenten con alimentos sanos y a su alcance.

En el presente trabajo se llevó a cabo los cálculos para determinar propiedades geométricas y electrónicas de tres moléculas tipo tocoferol, Dietanolamina- α tocoferol (DE), Monoetanolamina-tocoferol (ME) y Morfolina- α tocoferol (MF) para comprender su comportamiento a nivel molecular. Los programas utilizados para las determinaciones teóricas fueron GaussView06 y Spartan14, necesarios para diseñar y analizar la información obtenida de las determinaciones teóricas.

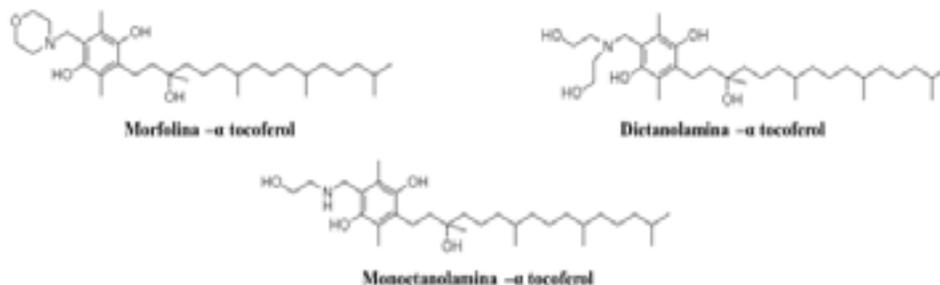


Figura 1: Estructura de las moléculas tipo tocoferol

02 CISQM-DE-CE02

Metodología

El estudio de las moléculas tipo tocoferol estereoisómero *R* inicia con el empleo del programa Spartan06 para la construcción de la molécula. Es importante considerar el tipo de átomo, número de estos, conectividad, hibridación de los mismos; para asegurar una estructura correcta para cada conformación propuesta. Posteriormente, fueron optimizados con la Teoría de Funcionales de la Densidad (TFD), B3LYP, y con el conjunto de funciones base 6-311++G(d,p), mediante el empleo de programas de química especializado para determinar los confórmeros más estables de cada sistema químico. Tras haber seleccionado el confórmero en cada grupo, bajo el mismo nivel con el que fueron optimizados, se determinaron las propiedades geométricas como longitud de enlace, ángulos de enlace y ángulo diedro. Así como las interacciones intramoleculares. También el mapa de potencial electrostático y cargas de algunos átomos, sobre todo aquellos que participan en los puentes de hidrógeno.

Resultados y Discusión de resultados

Energía

En la Tabla 1, se ve que los nueve confórmeros de la molécula Dietanolamina- α tocoferol (DE), mostraron un rango de energía 0.0 – 10.8 kcal/mol. Cuatro confórmeros de la molécula Monoetanolamina-tocoferol (ME) muestran un rango de 0.0 – 10.4 kcal/mol y los cuatro confórmeros de la Morfolina- α tocoferol (MF) está entre 0.0 – 7.9 kcal/mol. En estos rangos de energía se localizan confórmeros que presentan y no puentes de hidrógeno, Figura 1. La formación de puentes de hidrógeno intramoleculares es con los átomos de nitrógeno y oxígeno que se localizan como grupos hidroxilo y amino presentes en la cadena lateral y sustituyentes del anillo hidroquinónico de la molécula. La energía electrónica más negativa corresponde a aquellos confórmeros de DE, ME y MF que muestran puentes de hidrógeno intramoleculares. Las características principales de cada grupo de confórmeros se atribuyeron a la disposición espacial de los carbonos de la cadena lateral con enlaces sp^3 y el grupo hidroxilo, así como la atracción entre los heteroátomos debido a la electronegatividad de los átomos de N y O. Para la molécula MF, la presencia de un anillo aparte del anillo hidroquinónico en la estructura favorece la estabilidad entre sus confórmeros.

Tabla 1. Energía electrónica (Hartrees) y Energía relativa en kcal/mol de los confórmeros de los tres sistemas químicos. Dietanolamina- α tocoferol (DE), Monoetanolamina-tocoferol (ME) y Morfolina- α tocoferol (MF).

<i>R</i>	Energía electrónica	Energía rel.	<i>R</i>	Energía electrónica	Energía rel.	<i>R</i>	Energía electrónica	Energía rel.
DE-A	-1725.62897	6.7	ME-I	-1571.75796	3.0	MF-A	-1649.181412	0.0
DE-I	-1725.62539	8.9	ME-A	-1571.76276	0.0	MF-B	-1649.177038	2.7
DE-II	-1725.63289	4.2	ME-B	-1571.7522	6.6	MF-I	-1649.168899	7.9
DE-B	-1725.63828	0.8	ME-II	-1571.74624	10.4	MF-II	-1649.169552	7.4
DE-II	-1725.62681	8.0						
DE-D	-1725.63124	5.2						
DE-E	-1725.63958	0.0						
DE-F	-1725.63493	2.9						
DE-III	-1725.62244	10.8						

02 CISQM-DE-CE02

DE, MF y MF seguido de una letra mayúscula, corresponde a los conformeros que forman puente de hidrógeno. DE, MF y MF seguido de un número romano corresponde a aquellos conformeros sin puente de hidrógeno.

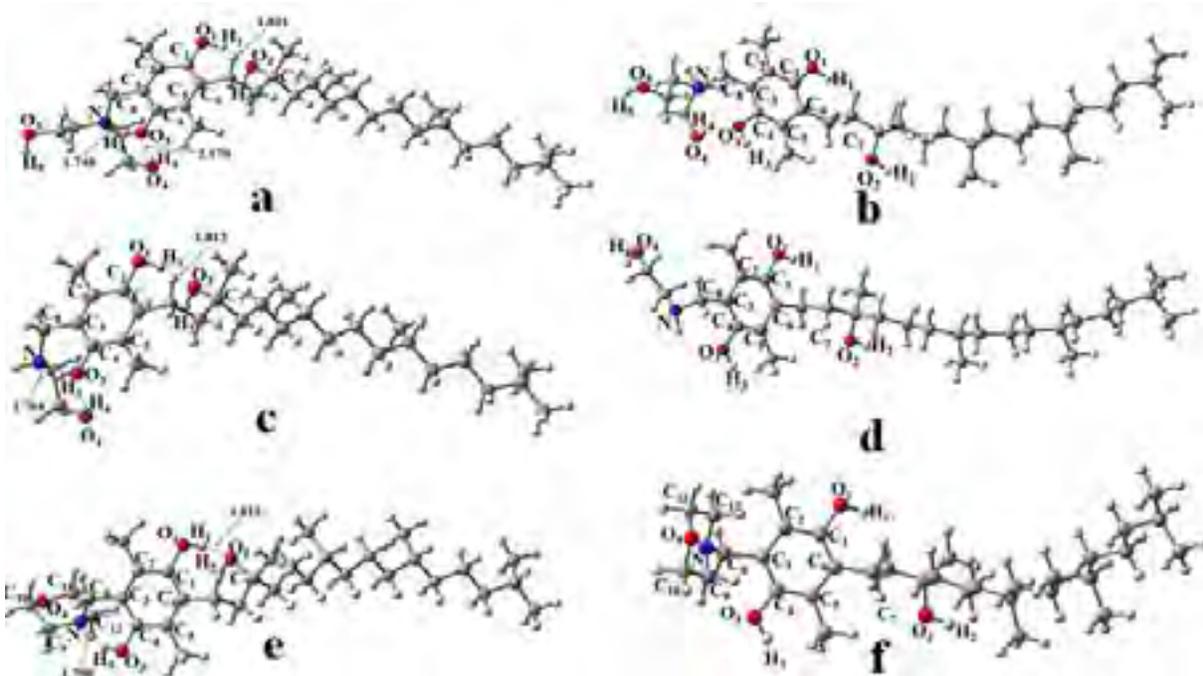


Figura 2: Geometrías optimizadas a) DE-E, b) DE-II, c) ME-A, d) ME-I, e) MF-A y f) MF-I. Las moléculas a), c) y e) muestran puentes de hidrógeno. Las moléculas b), d) y f) no muestran puentes de hidrógeno

Cargas

El átomo de oxígeno O₁ y O₃ cuando las moléculas forman puentes de hidrógeno (-0.740 a -0.741 y -0.725 a -0.750 e-) es ligeramente diferente cuando no hay puente de hidrógeno (-0.693—0.696 y -0.695 a -0.705 e-), Tabla 2. El átomo de oxígeno O₂, muestra los datos más altos de carga, en las moléculas que presentan puentes de hidrógeno es de -0.770 a -0.777 y sin puente de hidrógeno es de -0.763 a -0.764 e-. El átomo O₄ con y sin puente de hidrógeno son -0.597 a -0.743 y -0.597 a -0.749 e- respectivamente. El átomo de oxígeno O₅ (-0.726 e-) no participa en la formación de un puente de hidrógeno intramolecular. Para el átomo de N en moléculas que muestran puentes de hidrógeno es de -0.597 a -0.715 e-, mientras que en los conformeros sin puente de Hidrógeno es de -0.566 a -0.687 e-. Por otro lado, los átomos de Hidrógeno que participan en un enlace de Hidrógeno como H₁ (0.499 a 0.500 e-), H₂ (0.467 a 0.468 e-), H₃ (0.488 a 0.497 e-) y H₄ (0.467 a 0.472 e-) muestran una mayor deficiencia que el átomo de hidrógeno que no tiene alguna interacción; como H₅ (0.453 e-). Esto último, también, se puede ver con los datos de los átomos de hidrógeno que no forman puentes de hidrógeno; H₁ (0.468 a 0.469 e-), H₂ (0.457 e-), H₃ (0.474 a 0.475 e-), H₄ (0.449 a 0.473 e-) y H₅ (0.450 e-). De acuerdo a lo anterior se observó que los átomos de oxígeno y nitrógeno presentan los valores más negativos de carga. Considerando la electronegatividad de estos átomos, atraen la densidad electrónica del átomo de hidrógeno, esto se muestra con la mayor deficiencia que tienen estos átomos al formar un puente de hidrógeno. Los átomos de carbono tienen valores positivos y negativos, esto se debe a la resonancia del anillo hidroquinónico. Un puente de hidrógeno provoca que los datos de carga negativa y positiva sean más altos. Esto se debe a que la unión permite el intercambio de densidad. Los átomos con alta electronegatividad presentes en una molécula pueden inducir la formación de puentes de hidrógeno. Y de esta manera aumenta la estabilidad del respectivo conformero. De los conformeros de las respectivas moléculas, la de mayor estabilidad es DE-E.

02 CISQM-DE-CE02

Tabla 2. Distribución de las cargas en el esquema Análisis de Población Natural en e-, de algunos átomos de los tres sistemas químicos. Dietanolamina- α tocoferol (DE), Monoetanolamina-tocoferol (ME) y Morfolina- α tocoferol (MF), con y sin puentes de hidrógeno.

Átomo	Con puente de hidrógeno			Sin puente de hidrógeno		
	DE-E	ME-A	MF-A	DE-II	ME-I	MF-I
C ₁	0,298	0,296	0,294	0,306	0,308	0,305
C ₂	-0,048	-0,059	-0,057	-0,081	-0,056	-0,049
C ₃	-0,120	-0,117	-0,114	-0,009	-0,078	-0,056
C ₄	0,307	0,316	0,315	0,289	0,302	0,306
C ₅	-0,060	-0,067	-0,060	-0,069	-0,075	-0,078
C ₆	-0,061	-0,064	-0,071	-0,073	-0,080	-0,079
C ₇	0,275	-0,191	0,275	0,268	0,267	0,268
C ₈	-0,182	0,276	-0,192	-0,192	-0,196	-0,179
C ₉	---	---	-0,194	---	---	-0,201
C ₁₀	---	---	-0,041	---	---	-0,026
C ₁₁	---	---	-0,042	---	---	-0,024
C ₁₂	---	---	-0,203	---	---	-0,201
N	-0,612	-0,715	-0,597	-0,598	-0,687	-0,566
O ₁	-0,741	-0,740	-0,740	-0,695	-0,696	-0,693
O ₂	-0,777	-0,770	-0,776	-0,763	-0,763	-0,764
O ₃	-0,750	-0,740	-0,725	-0,695	-0,705	-0,698
O ₄	-0,743	-0,738	-0,597	-0,747	-0,735	-0,597
O ₅	-0,726	---	---	-0,733	---	---
H ₁	0,500	0,499	0,499	0,469	0,468	0,468
H ₂	0,468	0,468	0,467	0,457	0,457	0,457
H ₃	0,488	0,490	0,497	0,475	0,475	0,474
H ₄	0,472	0,467	0,472	0,473	0,449	---
H ₅	0,453	---	---	0,450	---	---

Puentes de hidrógeno

Las moléculas tipo tocoferol muestran puentes de hidrógeno intramoleculares en el anillo hidroquinónico y en la cadena lateral Tabla 3. En el confórmero DE-E se aprecia la formación de 3 puentes intramoleculares y dos para ME-A y MF-A. El enlace O₁-H₁...O₂ para las tres moléculas tipo tocoferoles se localizan entre 1.812 - 1.815 Å. Mientras que, el enlace O₃-H₃...N es de 1.748 – 1.799 Å, de acuerdo a estos datos, la interacción es fuerte. Y para la interacción O₄-H₄...O₃, el confórmero DE-E muestra una longitud de enlace 2.170 Å, este último dato corresponde a una interacción ligeramente más débil, con respecto a los confórmeros ME-A y MF-A. El ángulo de enlace O₁-H₁...O₂ varía de 161.544° (DE-E), 161.481° (ME-A) y 161.724° (MF-A). En el caso del enlace O₃-H₃...N es 151.009°, 149.936° y 149.695° respectivamente. El ángulo de enlace O₄-H₄...O₃ en DE-E es 158.438°, entre más grande sea el ángulo de enlace en el puente de hidrógeno; aumenta la direccionalidad de este, es decir, es más favorecido. La longitud de enlace entre los átomos donador y aceptor de hidrógeno, O₂...O₁, para los confórmero DE-E, ME-A y MF-A es 2.755 Å, 2.757 Å y 2.759 Å respectivamente. Para el enlace O₃...N es 2.658

02 CISQM-DE-CE02

Å (DE-E), 2.665 Å (ME-A) y 2.698 Å (MF-A). De acuerdo a los datos de longitud entre O₃...N, muestra una mayor interacción. Finalmente, la interacción menos fuerte lo presenta la interacción O₄...O₃ con un dato de 3.090 Å. Cabe señalar que las interacciones longitud y ángulo de enlace pertenecen a un tipo de puente de hidrógeno fuerte. De acuerdo a Desiraju, "Un enlace fuerte entre el átomo de H y el átomo aceptor se localiza a una distancia de 1.5 a 2.2 Å". "Un enlace fuerte posee un ángulo entre átomo donador, el H y el átomo aceptor de 145 a 180°". "Un enlace fuerte entre el átomo donador y el átomo aceptor se localiza a una distancia de 2.6 a 3 Å". De acuerdo a la clasificación de Desiraju, los puentes de hidrógeno intramoleculares son fuertes.

Tabla 3. Parámetros para distinguir un puente de hidrógeno. Longitud de enlace en Å, Angulo de enlace en °, de los tres sistemas químicos. Dietanolamina-α tocoferol (DE), Monoetanolamina-tocoferol (ME) y Morfolina-α tocoferol (MF).

DE-E		ME-A		MF-A	
dH...X		dH...X		dH...X	
O ₁ -H ₁ -O ₂	1,812	O ₁ -H ₁ -O ₂	1,813	O ₁ -H ₁ -O ₂	1,815
O ₂ -H ₂ -N	1,748	O ₂ -H ₂ -N	1,764	O ₂ -H ₂ -N	1,799
O ₄ -H ₄ -O ₃	2,170	O ₄ -H ₄ -O ₃	—	O ₄ -H ₄ -O ₃	—
<X-H-XX		<X-H-X		<X-H-X	
O ₁ -H ₁ -O ₂	161,544	O ₁ -H ₁ -O ₂	161,481	O ₁ -H ₁ -O ₂	161,724
O ₂ -H ₂ -N	151,009	O ₂ -H ₂ -N	149,936	O ₂ -H ₂ -N	149,695
O ₄ -H ₄ -O ₃	158,438	O ₄ -H ₄ -O ₃	—	O ₄ -H ₄ -O ₃	
dX...X		dX...X		dX...X	
O ₂ -O ₁	2,755	O ₂ -O ₁	2,757	O ₂ -O ₁	2,759
O ₃ -N	2,658	O ₃ -N	2,665	O ₃ -N	2,698
O ₄ -O ₃	3,090	O ₄ -O ₃	—	O ₄ -O ₃	—

Mapa de potencial electrostático

El mapa de potencial electrostático molecular de los conformeros con y sin puentes de hidrógeno, permite apreciar aquellas zonas de baja densidad electrónica (azul) y de alta densidad electrónica (rojo). Las zonas azules denotan una posible interacción con un nucleófilo. Mientras que aquellas zonas rojas, podrían interaccionar con un electrófilo, Figura 3. Para los conformeros b, d y f; muestran mayor dato de potencial electrostático debido a que los átomos están libres, es decir, conservan su propia densidad.

02 CISQM-DE-CE02

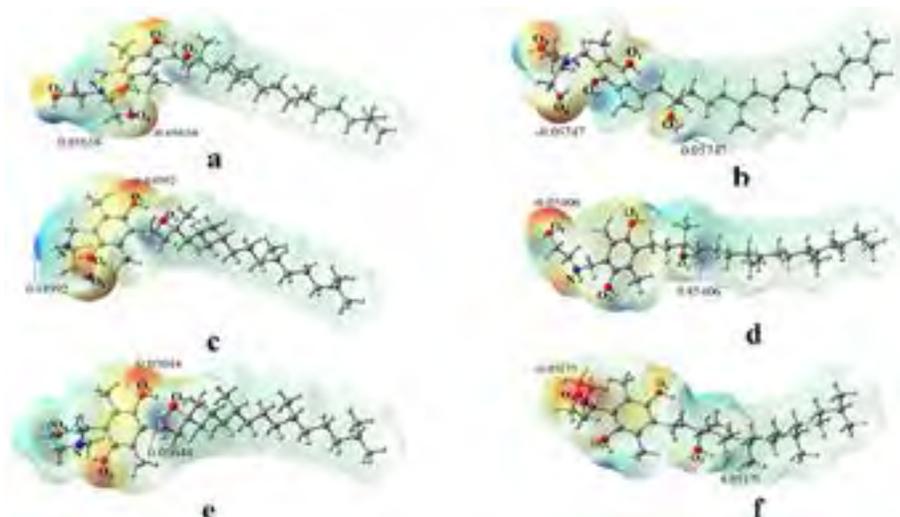


Figura 3. Mapas de potencial electrostático de las geometrías optimizadas. **a)** DE-E, **b)** DE-II, **c)** ME-A, **d)** ME-I, **e)** MF-A y **f)** MF-I. Las moléculas **a), c) y e)** muestran puentes de hidrógeno. Las moléculas **b), d) y f)** no muestran puentes de hidrógeno.

Conclusiones

Las moléculas de máxima estabilidad son aquellas que presentaron puentes de hidrógeno intramoleculares, DE-E, MEA y MF-A. El grupo de conformeros DE, originan el mayor número de puentes de hidrógeno debido al tipo de sustituyente y al tipo de átomos. Los átomos de oxígeno y nitrógeno, O y N, poseen datos altos de carga electrónica. Los puentes de hidrógeno intramoleculares son del tipo fuerte, ya que la distancia entre el átomo de hidrógeno y el átomo aceptor es de 1.7 - 2.2 Å. Y la distancia entre los átomos donador y aceptor de hidrógeno se localiza en un rango de 2.6 - 3.1 Å. Mientras que el ángulo de enlace es de 149 - 161°.

Bibliografía

1. Badenhoop, J. K. (1999) "Natural steric analysis of internal rotation barriers"; International Journal of Quantum Chemistry; John Wiley & Sons, Inc.
2. Cuevas, G. (2003) "Introducción a la química computacional" México, D.F; Fondo de Cultura Económica.
3. Desiraju, G. R. (1999) "The Weak Hydrogen Bond: in structural chemistry and biology". OXFORD University press, 11-115.
4. Emerson, O. H., Emerson, G. A., Mohammad, A& Evans, H. M. (1937). "The chemistry of vitamin E: Tocopherols from various sources"; Journal of Biological Chemistry, 122(1), 99-107.
5. Evans, H. M.; Emerson, O. H & Emerson, G. A. (1936). "The isolation from wheat germ oil of an alcohol, α -tocopherol, having the properties of vitamin E"; Journal of Biological Chemistry, 113(1), 319-332.
6. Fernholz, E. (1938); "On the Constitution of α -Tocopherol"; Journal of the American Chemical Society, 60(3), 700-705.
7. Garafalo, A. (1997) "Housing electrons: Reating quantum numbers, energy levels, and electron configurations"; Hartford, USA, Journal of Chemical Education.

03 CISQM-DE-CP02

Estudios computacionales de ésteres del ácido oleanólico frente a diversas anhidrasas carbónicas

Rosa Isela Martínez Lara^a, Blanca Colin Lozano,^a Penélope Merino Montiel^a, Sara Montiel Smith,^a José Luis Vega Baez,^a Óscar López López^b.

^aFacultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Av. San Claudio y 14 Sur, Ciudad Universitaria, Col. San Manuel, C.P. 75570, Puebla, Pue. ^b Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad de Sevilla, c/ Profesor García Gonzales, 1. 41012, Sevilla, España.

rosai.martinez@alumno.buap.mx.

Resumen

El ácido oleanólico es un triterpeno pentacíclico de los más estudiados por su capacidad anticancerígena y su modificación estructural en las posiciones C-3 y C-28 ha permitido modular su actividad biológica. El presente estudio tiene como objetivo preparar moléculas multidianas con posible actividad antiproliferativa a partir del ácido oleanólico, esto mediante la incorporación de tioureas derivadas de sulfonamidas con espaciadores hidrocarbonados de distinta longitud entre la función tioureido y el residuo triterpenoide. A estos derivados se les realizaron análisis *in silico* con el programa *PASS* online y *Swiss Target Prediction* y de acoplamiento molecular con *Autodock Vina* sobre distintas anhidrasas carbónicas. Los resultados indican que el grupo sulfonamida de cada derivado de ácido oleanólico podría ser el responsable de la actividad biológica.

Introducción

El cáncer es un conjunto de enfermedades causantes de 10 millones de defunciones a nivel mundial en el año 2020, sin embargo, los tratamientos existentes no son específicos y afectan la calidad de vida de los pacientes.^{1,2} Los productos naturales representan una fuente de compuestos candidatos para el tratamiento del cáncer, y un grupo representativo de metabolitos secundarios derivados de estos, son los triterpenos, principalmente de tipo pentacíclico.³

El ácido oleanólico es un triterpeno pentacíclico de los más estudiados por su capacidad anticancerígena y su modificación estructural en las posiciones C-3 y C-28 ha permitido modular su actividad biológica.^{4,5} En este marco se encuadra el presente proyecto, cuyo principal objetivo es preparar moléculas multidiana derivadas de ácido oleanólico con posible actividad antiproliferativa, que incorporen distintos farmacóforos que interaccionen con distintas dianas terapéuticas del cáncer.

En primer lugar, se abordará la preparación de tioureas derivadas de sulfonamidas con espaciadores hidrocarbonados de distinta longitud entre la función tioureido y el residuo triterpenoide; esta funcionalización podría permitir la inhibición de ciertas anhidrasas carbónicas (CAs) sobreexpresadas en algunos tumores. Se realizó el estudio *in silico* de derivados esterificados integrando una función tioureido del ácido oleanólico, que consistió en la predicción de las dianas terapéuticas con los programas de predicción *Pass Online* (Prediction of Activity Spectra Substances) y *Swiss Target Prediction*, así como el estudio de acoplamiento molecular con el software *AutoDock Vina* para determinar las interacciones químicas sobre las enzimas carbono anhidrasa IX y XII transmembranales.

Resultados y discusión

Los estudios computacionales se realizaron con los ésteres **1**, **2** y **3** (Figura 1).

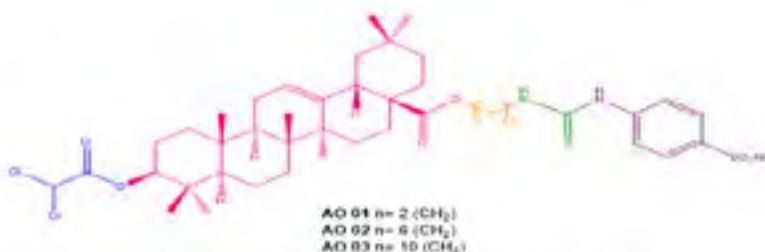


Figura 1. Derivados de ácido oleanólico.

Empleando el programa en línea PASS online se estimó la actividad biológica de compuestos bioactivos creando un perfil de actividad sobre múltiples blancos terapéuticos, basándose en la relación estructura actividad (SAR) de otras moléculas registradas en su base de datos. El programa categoriza como activo (Pa) o inactivo (Pi), con un 95 % de probabilidad de precisión.⁶ De acuerdo con lo anterior, los derivados analizados presentan una alta probabilidad de inducir apoptosis y actividad sobre diferentes líneas celulares de cáncer, siendo el AO 01 el que mostró mejor resultado (Tabla 1).

Tabla 1. Predicción de la actividad biológica de derivados de ácido oleanólico con PASS online.

Actividad	AO-01		AO-02		AO-03	
	Pa %	Pi %	Pa %	Pi %	Pa %	Pi %
Agonista Apoptótico	79.8	8.0	77.1	10.0	77.1	1.0
Antineoplásico	47.5	2.0	46.7	2.0	46.7	2.0
Inhibidor de Anhidrasa carbónica VII	3.6	1.9	4.2	1.6	4.2	1.6
Inhibidor de Anhidrasa carbónica XII	2.4	1.3	2.6	1.2	2.6	1.2

Con la finalidad de predecir otros blancos involucrados en el efecto anticancerígeno, se realizó el análisis con SwissTarget Prediction (Tabla 2). Este sitio web permite estimar los blancos macromoleculares más probables de una molécula pequeña, asumida como bioactiva mediante la búsqueda de similitud en 2D y 3D con una biblioteca de 370,000 moléculas activas conocidas, en más de 3000 proteínas de tres especies diferentes.^{7,8}

Tabla 2. Predicción de dianas terapéuticas de los derivados de ácido oleanólico por SwissTarget Prediction.

Compuesto	Dianas terapéuticas
AO-01	Tirosina proteína quinasa JAK3, JAK2, JAK1 Anhidrasa carbónica I, II, IV, VA, VII, XIV, Serina/Treonina proteína quinasa AKT y AKT2 Regulador de apoptosis Bcl-2
AO-02	Tirosina proteína quinasa JAK3, JAK1 Serina/Treonina proteína quinasa Aurora-A, Aurora B, AKT, AKT2 Receptos tirosina proteína quinasa erbB-2 Regulador de apoptosis Bcl-2
AO-03	Tirosina proteína quinasa ABL, receptor FLT3 Anhidrasa carbónica I, II, IV, VA, VII, IX, XII, XIV

Para la obtención del docking molecular se extrajeron del Protein Data Bank (PDB), las proteínas correspondientes a la anhidrasa carbónica IX (PDB ID: 3IAI) y XII (PDB ID: 6QN0).

03 CISQM-DE-CP02

Los datos de acoplamiento molecular indicaron que el grupo benzensulfonamida de los derivados de AO se encuentran orientados en el sitio catalítico de CA IX. En el AO-01 se obtuvo una energía de interacción de $-8.1 \text{ kcal mol}^{-1}$, donde el grupo benzensulfonamida forma dos puentes de hidrogeno entre S=O con Thr198, Thr199, una interacción Pi-Pi tipo sándwich con His92 y Zn^{2+} se coordina con el N del grupo amino en la sulfonamida por una interacción metal-donador.

Para AO-02 se observaron dos interacciones por puente de hidrogeno del S=O con Thr199 y Thr198, dos interacciones Pi-Azufre con His94, e His117 y dos interacciones Pi-alquilo con Leu197 y Val119 en el grupo benzensulfonamida. Con respecto al átomo de Zn^{2+} presenta una unión metal-donador con el N del grupo amino de la benzensulfonamida. Tales interacciones con el sitio activo tienen una energía de interacción de $-8.0 \text{ kcal mol}^{-1}$.

El derivado AO-03 mediante el acoplamiento molecular dio una energía de interacción con el sitio activo de $-6.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ y como resultado se observan dos puentes de hidrogeno entre el S=O con Thr199 y Thr198 y una interacción Pi-alquilo con Val119 y Leu197 en el grupo benzensulfonamida. Para el ion Zn^{2+} , se observó atracción metal-donador con el N del grupo amino de la sulfonamida.

Igualmente, para el acoplamiento molecular con CA XII, se observa que el grupo benzensulfonamida de los derivados de AO se encuentra orientado hacia el sitio catalítico. Para AO-01 se obtuvo una energía de interacción de $-6.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ con el sitio de unión, en el cual el grupo benzensulfonamida, muestra un puente de hidrogeno entre el oxígeno de S=O con Thr196, una interacción Pi-azufre con His89 y dos Pi-alquilo entre el fenilo con Val117 y Leu195. El Zn^{2+} de CA XII se coordina con uno de los oxígenos de sulfonamida mediante una interacción metal-aceptor.

El acoplamiento de AO-02 con CA XII tuvo una energía de interacción $-7.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ en el sitio catalítico (Figura 27). Para el fragmento benzensulfonamida, se observan tres puentes de hidrogeno, uno entre el H de amina con His89, y dos entre Thr197 y Thr196 con oxígeno de S=O, así como dos interacciones Pi-alquilo entre el fenilo con Val117 y Leu195. En el carbonilo del éster de AO, se dio una interacción por puente de hidrogeno con Trp2. Zn^{2+} se coordinó con N de sulfonamida por una interacción metal-aceptor.

El derivado AO-03 tuvo una energía de interacción de $-6.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ con el sitio catalítico de CA XII (Figura 29). El fragmento benzensulfonamida formo dos puentes de hidrogeno entre los oxígenos de S=O con Thr196 e His115, dos interacciones Pi-azufre con Trp206 e His89 y dos interacciones Pi-alquilo entre el fenilo con Leu195 y Val117. El grupo carbonilo del éster del AO mostro dos interacciones por puente de hidrogeno con Trp2 y Tyr17. Con respecto al Zn^{2+} , se observan dos interacciones metal-aceptor con N y O de la sulfonamida.

Al comparar las interacciones obtenidas en el docking molecular con moléculas que poseen un efecto sobre anhidrasas carbónicas, como algunos derivados de N-aróil-2-oxindol benzenesulfonamida,⁹ y el 5-Acetamido-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida (AZM),¹⁰ se observó que las interacciones del grupo sulfonamida con el sitio activo de CA IX y CA XII, son similares, siendo las más importantes los puentes de hidrogeno con Thr199 y Thr200 y las interacciones tipo Pi con Leu 197 y con Val 119, por lo que es necesario realizar la síntesis de los derivados de ácido oleanólico para su evaluación biológica y poder corroborar los resultados obtenidos.

Conclusiones

Fue posible predecir la actividad biológica de las moléculas de análisis mediante programas de predicción *Pass Online* y *SwissTarget Predicción*, así como la identificación de otros posibles blancos contra el cáncer.

03 CISQM-DE-CP02

El modelo de acoplamiento molecular fue validado para cada proteína, y los compuestos mostraron interacciones adecuadas con el sitio catalítico de las distintas anhidrasas carbónicas analizadas. Igualmente se confirmó la importancia del grupo sulfonamida para la posible actividad inhibitoria sobre CAs, siendo el compuesto AO-01 el que tuvo mejores energías de interacción con el sitio activo.

Igualmente, se pudo observar interacciones claves en la inhibición sobre anhidrasas carbónicas con los aminoácidos y Zn del sitio de unión.

Bibliografía

1. Noticias, ONU. El cáncer mató a diez millones de personas en 2020, la mayoría en países de renta baja y media. Febrero, 2021. Web: <https://news.un.org/es/story/2021/02/148749>. Ultima consulta: 20/06/2021.
2. Siegel, R. L.; Miller, K. D.; Jemal, A. *CA Cancer J. Clin.* **2020**, *70*, 7-30.
3. Khalid, E. B.; Ayman, E. E.; Rahman, H.; Abdelkarim, G.; Najda *Tumour Biol.* **2016**, *37*, 14513-14536.
4. Chen, H; Gao, Y.; Wang, A.; Zhou, X.; Zheng, Y.; Zhou, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *92*, 648-655.
5. Pironi, A. M., de Araújo, P. R.; Fernandes, M. A.; Salgado, H. R. N.; Chorilli, M. *Crit. Rev. Anal. Chem.* **2018**, *48*, 86-93.
6. Varnek, A; Tropsha, A. *Chemoinformatics Approaches to Virtual Screening*. RSC Publishing, **2008**, p. 182-216.
7. Swiss Institute of Bioinformatics. SwissTargetPrediction. <http://www.swisstargetprediction.ch/>. Ultima consulta: 12/03/2021.
8. Gfeller D.; Michielin O.; Zoete V.; *Bioinformatics.* **2013**, *29*, 3073-3079.
9. George, R. F.; Bua S.; Supuran, C.T. Awadallah, F.M. *Bioorg. Chem.* **2020**, *96*, 103635.
10. Almajan, G. L.; Innocenti, A.; Puccetti, L.; Manole, G.; Barbuceanu, S.; Saramet, I.; Scozzafava, A.; Supuran, C. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2347-2352.

04 CISQM-DE-CP04

Síntesis y caracterización de los sistemas laminares MoS₂ y MoSe₂.

Jorge R. Puga. L.¹, Gustavo Tavizón¹

¹Departamento de Física y Química Teórica, Facultad de Química,
Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, CDMX., C.P. 04510,

jorge.puga.lec@live.com, gtavizon@unam.mx

Estudios recientes han mostrado que los dicalcogenuros de metales de transición (TMDs), como materiales de baja dimensionalidad (2-D), tienen propiedades atractivas en el desarrollo de nuevos materiales, ya que el confinamiento de electrones en dos dimensiones, como sistemas laminares, facilitan sus propiedades electrónicas, modelando secciones ideales para el estudio de la materia condensada. Hemos implementado la ruta de arrastre de vapores químicos para la síntesis de los sistemas laminares: MoS₂ y MoSe₂; confinando los precursores químicos en cápsulas de cuarzo selladas y al alto vacío, a un tratamiento térmico dentro de un horno con gradientes de temperatura que han sido probadas. Mediante difracción de rayos X de polvos, se ha reconocido la fase 2H con alta cristalinidad para los dos sistemas.

05 CISQM-DE-CP05

Estructura cristalina, propiedades magnéticas y transporte eléctrico de $\text{Gd}_{2-x}\text{Sr}_x\text{NiO}_{4+\delta}$

Renata Miranda Rojas.¹, Pablo de la Mora², Lázaro Huerta³ **Gustavo Tavizón¹**

¹Departamento de Física y Química Teórica, Facultad de Química.

²Departamento de Física, Facultad de Ciencias.

³Instituto de Investigaciones en Materiales.

Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, CDMX., C.P. 04510,

gtavizon@unam.mx

Los niquelatos de tierras raras $\text{Ln}_2\text{NiO}_{4+\delta}$ (Ln=tierras raras), que son isoestructurales con los cupratos superconductores de alta temperatura de transición, opuestamente que los cupratos, han ofrecido muchas dificultades de síntesis cuando se trata de una tierra rara de Sm-Lu. Estos compuestos resultan especialmente interesantes, debido a que recientemente se ha encontrado que cuando son parcialmente reducidos exhiben transición superconductora. Mediante síntesis por la ruta del complejo polimérico se ha conseguido preparar $\text{Gd}_{2-x}\text{Sr}_x\text{NiO}_{4+\delta}$. Mediante refinamiento estructurales se ha definido el intervalo de solubilidad de este sistema. Los estudios que hemos realizado comprenden también la determinación del estado de oxidación de los cationes (XPS), las propiedades magnéticas y el estudio del comportamiento eléctrico en el intervalo de bajas temperaturas 2-300 K)

In silico studies of lithium enolate carboxymethylations: a comparative study

Alicia Elvira Cruz-Jiménez¹, Adrián Vázquez-Sánchez², Dr. Jesús Armando Luján-Montelongo*¹.

¹Departamento de Química, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN. Av. Instituto Politécnico Nacional 2508, San Pedro Zacatenco, 07360 Ciudad de México, México, ²Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México. Av. Universidad s/n, Ciudad Universitaria, 04510 Ciudad de México, México.

jalujanm@cinvestav.mx

Abstract

As part of our efforts in the synthesis of terpenic natural products, we were interested on the use of methyl cyanoformate for the preparation of a key intermediate. The use of Mander's reagent (methyl cyanoformate, NCCO₂Me) proved to be extremely useful for the methoxycarbonylation of a ketone-derived enolate. Although thermodynamic and speculative (rather intuitive) stereoelectronic factors have been presented previously to explain remarkable enolate C-selectivity preference with NCCO₂Me (since seminal reports by Mander *et al.*), to our knowledge, no *in silico* mechanistic pathway has been modeled. This work describes, through *in silico* modeling, the mechanistic pathway of methoxycarbonylation of (+)-carvone with Mander's reagent. As a result, a more detailed understanding of how selectivity is enhanced when Mander's reagent is used and gives a glimpse of structural and electronic factors to consider for the design of improved C-selective enolate acylation reagents.

β-ketoesters are recognized as very important building blocks in organic synthesis, as their functional framework allows them to participate in reactions as electrophiles or nucleophiles.¹ This class of 1,3-dicarbonyl compounds, is used in the construction of heterocyclic compounds with biological interest such as pyrroles,² indoles,³ dihydropyridines,⁴ dihydropyrimidines,⁵ quinolines,⁶ coumarins,⁷ etc.⁸ (Figure 1). This interesting functionality, besides heterocyclic synthesis, has found applicability in further functionalizations, such as multicomponent reactions⁹ and natural products synthesis campaigns.¹⁰

¹ Benetti, S.; Romagnoli, R.; De Risi, C.; Spalluto, G.; Zanirato, V. *Chem. Rev.* 1995, 95, 1065-1114.

² a) Knorr, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1884; 17, 1635-1642; b) Roomi, M. W.; MacDonald, S. F. *Can. J. Chem.* 1970, 48, 1689-1697; c) Tracey, M. R.; Hsung, R. P.; Lambeth, R. H. *Synthesis*, 2004, 2004, 918-922.

³ a) Nenitzescu, C. D. *Bull. Soc. Chim. Romania*, 1929, 11, 37-43; b) Patil, S. A.; Patil, R.; Miller, D. D. *Curr. Org. Chem.* 2008, 12, 691-717; c) Du, F.; Zhou, Q.; Sun, W.; Yang, C.; Wu, C.; Wang, L.; Chen, G. *Molecules*, 2020, 25, 2059.

⁴ a) Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1885, 215, 1; b) Debache, A.; Boulcina, R.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *Synlett*, 2008, 2008, 509-512.

⁵ a) Biginelli, P. *Gazz. Chim. Ital.* 1893, 23, 360-413; b) Anjaneyulu, B., Rao, D.; GB, A. I. *Int. J. Eng. Technol. Res.* 2015, 3, 26-37.

⁶ a) Conrad, M.; Limpach, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1887; 20, 944-948; b) Shen, Q.; Wang, L.; Yu, J.; Liu, M.; Qiu, J.; Fang, L.; Tang, J. *Synthesis*, 2012; 44, 389-392; c) Friedlaender, P. *Dtsch. Chem. Ges.* 1882; 15, 2572-2575; d) Wang, H. M.; Hou, R. S.; Cheng, H. T. *Heterocycles*, 2009; 78, 487-493.

⁷ a) v. Pechmann, H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1884; 17, 929-936; b) Zambare, A. S.; Kalam Khan, F. A.; Zambare, S. P.; Shinde, S. D.; Sangshetti, J. N. *Curr. Org. Chem.* 2016, 20, 798-828.

⁸ a) Hiremath, S. P.; Saundane, A. R.; Mruthyunjayaswamy, B. H. M. *J. Heterocycl. Chem.* 1993; 30, 603-609; b) Khan, A. T.; Parvin, T.; Choudhury, L. H. *J. Org. Chem.* 2008; 73, 8398-8402.

⁹ Simon, C.; Constantieux, T.; Rodriguez, J. *Eur. J. Org. Chem.* 2004, 2004, 4957-4980.

¹⁰ Selected examples: a) Ng, D.; Yang, Z.; Garcia-Garibay, M. A. *Org. Lett.* 2004, 6, 645-647; b) Paquette, L. A.; Friedrich, D.; Pinard, E.; Williams, J. P.; St. Laurent, D.; Roden, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 4377-4378.



Figure 1. β -Ketoesters in heterocyclic synthesis.

A variety of methodologies can be used for the synthesis of β -ketoesters.^{1,11} A direct and useful approach is the use of electrophilic reagents for the direct installation of an alkoxy carbonyl group ($-\text{COOR}$) at the α -position of a ketone.¹² An intuitive choice for the electrophilic source of an alkoxy carbonyl group are alkyl chloroformates¹³ and anhydrides.¹⁴ However, methyl cyanofornate, known as Mander's reagent,¹⁵ has gained special attention in the last few years,¹⁶ as both cyano and carboxymethyl functions synergize to improve its electrophilicity.¹⁷ However, the most important feature of Mander's reagent is its preference towards C-acylation compared to other reagents.¹⁸ Selectivity studies have revealed that diverse experimental and reaction partner nature such as concentration,¹⁹ solvent,²⁰ temperature,²¹ steric hindrance²² and even base counterion (for enolate formation),¹⁴ can modify the preference towards one or the other atom.²³ However, as stated above, there is a clear preference of Mander's reagent for the C-selective methoxycarbonylation of lithium enolates.

¹¹ Rao, H.S.P.; Rafi, S.; Padmavathy, K. *Tetrahedron*, 2008, 64, 8037-8043.

¹² For examples of carboxymethylating agents see: a) Shahak, I. *Tetrahedron Lett.* 1966, 7, 2201-2203; b) Hellou, J.; Kingston, J. F.; Fallis, A. G.; *Communication*, 1984; 1, 1014-1017; c) Hale, K. J.; Grabski, M.; Flasz, J. T. *Org. Lett.* 2013, 15, 370-373.

¹³ Wong, J. L.; Ali, M. K. *Org. Prep. Proced.* 1970, 2, 193-195.

¹⁴ Hellou, J.; Kingston, J. F.; Fallis, A. G.; *Communication*, 1984; 1, 1014-1017.

¹⁵ Mander, L. N.; Sethi, S. P. *Tetrahedron Lett.* 1983, 24, 5425-5428.

¹⁶ Mander, L. N.; Shing, T. K. M.; Yeung, Y. Y.; Lujan-Montelongo, J. A. *Methyl Cyanofornate*. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Wiley, 2018, doi: 10.1002/047084289X.rm168.pub3

¹⁷ Shimizu, H.; Murakami, M. *Chem. Commun.* 2007, (27), 2855-2857.

¹⁸ a) Naito, T.; Hirata, Y.; Miyata, O.; Ninomiya, I. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1988, 1, 2219-2225; b) Majewski, M.; Zheng, G. *Z. Can. J. Chem.* 1992, 70, 2618-2626.

¹⁹ Lam, S. K.; Chiu, P. *Chem. Eur. J.* 2007, 13, 9589-9599.

²⁰ Crabtree, S. R.; Mander, L.; Sethi, S. P. *Org. Synth.* 1991, 70, 256.

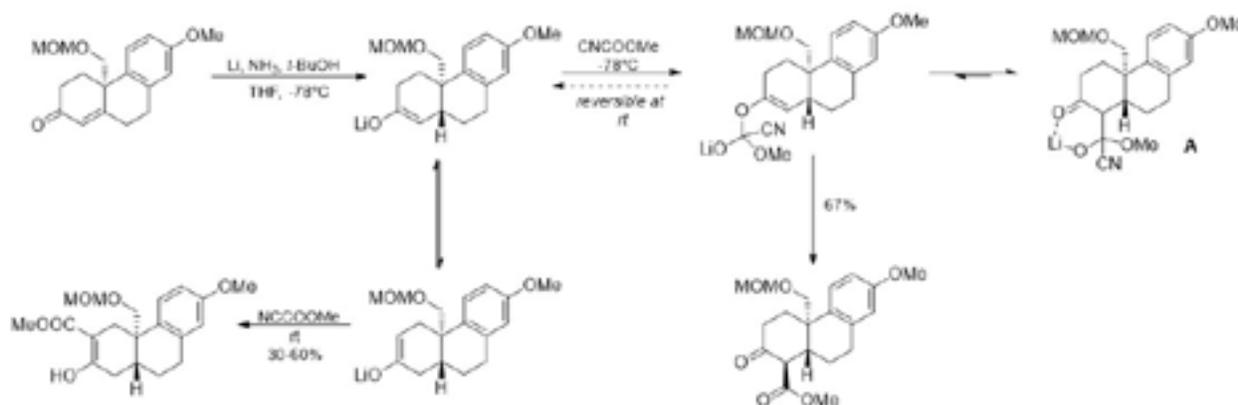
²¹ Seebach, D.; Weller, T.; Protschuk, G.; Beck, A. K.; Hoekstra, M. S. *Helv. Chim. Acta* 1981, 64, 716.

²² Crabtree, S. R.; Chu, W. L. A.; Mander, L. N. *Synlett*, 1990, 1990, 169-170.

²³ Black, T. H. *Org. Prep. Proced. Int.* 1989, 21, 179-217.

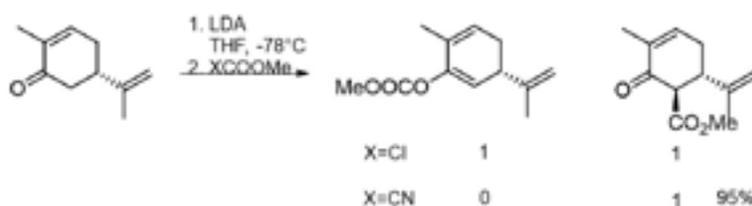
06 CISQM-DE-CP06

Since the early introduction of *cyanoacyl* reagents in the middle 20th century,²⁴ basicity of the cyanoacyls' cyano group was regarded as the most important factor for their reactive divergency compared to *chloride* for the acyl halides. Furthermore, C-C bond formation aided by the formation of a dioxo-metalocycle (**A**) has been regarded as some of the stabilization factors that favor C-carboxymethylation (**Scheme 1**).²⁵ Interestingly, no commentaries have been circulated concerning the kinetic profile of Mander's reagent and, to our knowledge, there is no *in silico* mechanistic proposal. In order to gain a more comprehensive of the differences between the mechanistic pathways of carboxymethylations using Mander's reagent compared to methyl chloroformiate, we studied the C-carboxymethylation reaction with Mander's reagent by a DFT approach.



Scheme 1: C-carboxymethylation stabilization by dioxo-metalocycle (A) formation.

We selected (+)-carvone carboxymethylation reaction as a probe for our *in silico* mechanistic incursions. Shing et al. found a clear difference when carvone lithium enolate was exposed to methylchloroformate and methyl cyanoformate (**scheme 2**).



Scheme 2. Selectivity of carvone lithium enolate with methylchloroformate and methyl cyanoformate

Our computational methodology involved structure optimization using M06-2X exchange-correlation energy functionals and 6-311+G(2d,p) basis set, and an universal solvation model (SMD) using tetrahydrofuran. Frequency analyses were performed to find minimums of the potential energy surface. Transition state (TS) searches were performed using the Berny optimization algorithm or QST2 and QST3 methods with frequency analyses. TS connectivity between initial and final states was analyzed by the intrinsic reaction coordinate. All calculations were performed using Gaussian 09 software.

²⁴ Bachman, G. B.; Hokama, T. J. Am. Chem. Soc. 1959, 81, 4882-4885.

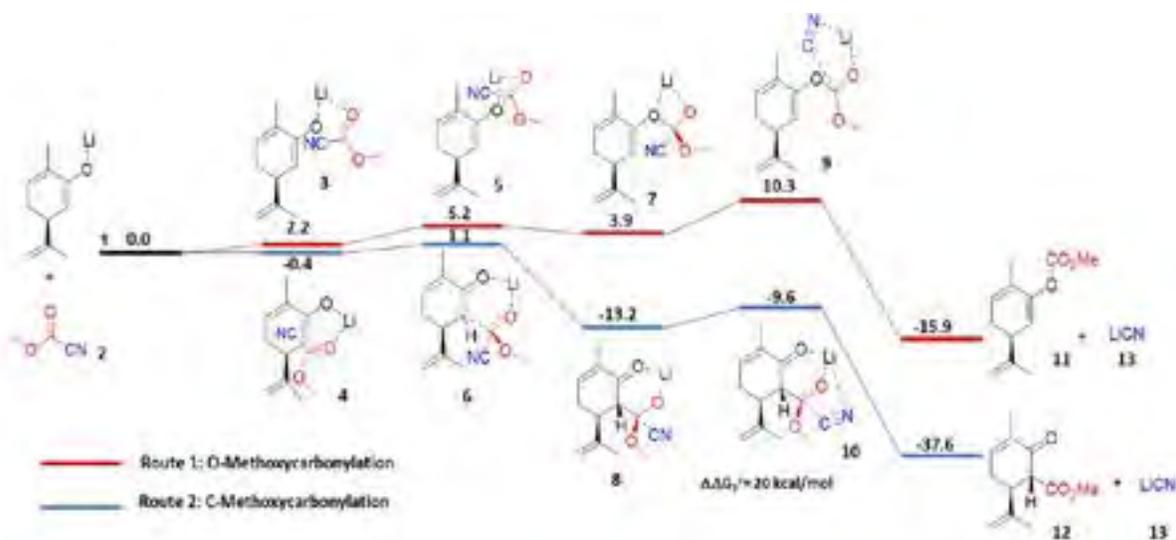
²⁵ Hutt, O. E.; Mander, L. N., J. Org. Chem. 2007, 72, 10130.

06 CISQM-DE-CP06

Comprehensive conformational analyses of (+)-carvone lithium enolates was applied to energetically preferred conformations, and the TS searches were performed for assess and locate preferential reaction channels.

Energy profile for carvone carboxymethylation using Mander's reagent.

As expected, the first approach of methyl cyanofomate is preferred for a C-attack as the TS feature minimal angular strain characteristic of a 6-membered TS (**TS1-6**) (**Scheme 3**). Tetrahedral intermediate **8**, features similar angular "ease", compared to 4-membered tetrahedral intermediate **7**, resulting from an O-attack. Evolution towards both TSs from **7** and **8** (**TS2-9** and **TS2-10**, respectively) revealed a defiance of the cyano group towards ejection, as pointed out by Bachman almost six decades ago, arising from its considerable basicity.²⁰ Interestingly, this resilience by the cyano group demands assistance from the lithium cation (see late transition states **TS2-9** and **TS2-10**), causing an unstabilizing angle strain which cannot be avoided as derived from the structural linearity of the cyano group.²⁶ This angular distortion implies a significant energy raise, leading to a mechanistic profile where the determinant step comes from the tetrahedral intermediate collapse (late transition states **TS2-9** and **TS2-10**, $\Delta G^\ddagger = 3.6$ kcal/mol and 6.4 kcal/mol respectively). Remarkably, the large energy difference ($\Delta\Delta G^\ddagger = 20$ kcal/mol) between C-carboxymethylation reaction channel late transition state **TS2-9** and O-carboxymethylation **TS-10** clearly supports the strong preference of Mander's reagent towards C-methoxycarboxymethylations.



Scheme 2. Free energy profile for the carvone carboxymethylation using Mander's reagent

Early results of the *in silico* modeling of the mechanistic pathways of the electrophilic quench of carvone lithium enolate using other carboxyalkylating reagents, uncovered relevant differences compared to the use of Mander's reagent. These results will be informed shortly.

From a synthetic point of view, C-functionalization of enolates is, typically, more useful than its counterpart. Mander's reagent have proven to be a valuable reagent when highly C-selectivity is desired. However, methyl cyanofomate is still far from being a universal C-carboxymethylation reagent. Alternate reagents have been

²⁶ Lely, J. A.; Bijvoet, J. M. Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, 1942 61(4), 244-252.

²⁷ Hale, K. J., Grabski, M.; Flasz, J. T. Org. Lett. 2013, 15, 370-373.

06 CISQM-DE-CP06

useful when Mander's reagent fails.²⁷ This work settles intuitive factors that have been proposed, along the years, for methyl cyanofornate C-preference; but most importantly, revealed additional structural and stereoelectronic factors leading to a more detailed understanding of the operating mechanism. We expect this contribution to serve as a reliable platform for the prediction on the regioselectivity outcomes on miscellaneous substrates. Furthermore, this work is also serving for the design, synthesis and application of novel carboxymethylation reagents, currently on development in our laboratory.

Acknowledgments

This work is supported by Fondo SEP-Cinvestav 2018 (069). The authors gratefully acknowledge the computing time granted by LANCAD and CONACYT in the Supercomputer Hybrid Cluster "Xiuhoatl" at GENERAL COORDINATION OF INFORMATION AND COMMUNICATIONS TECHNOLOGIES (CGSTIC) of CINVESTAV. URL: <https://clusterhibrido.cinvestav.mx/>.

07 CISQM-DE-CP07

Síntesis y caracterización estructural de hemisuccinatos esteroidales por Difracción de Rayos-X

Claudia M. Ramírez-Lozano^a, Ma. Eugenia Ochoa^a, Pablo Labra-Vázquez^b, Norberto Farfán^b, Rosa Santillan^{a*}

^aDepartamento de Química, CINVESTAV IPN. Av. Instituto Politécnico Nacional 2508, San Pedro Zacatenco, Gustavo A. Madero, C.P. 07360 Cd. Mx., México. ^bDepartamento de Química Orgánica, Facultad de Química, UNAM.

rsantill@cinvestav.mx, claudiam.ramirez@cinvestav.mx

Los esteroides son una importante clase de compuestos, que exhiben una amplia diversidad de actividades biológicas, las cuales dependen de factores conformacionales y de la introducción de diversos grupos funcionales; que modulan las interacciones que pueden establecer con diversas dianas biológicas. Aquí presentamos un análisis conformacional y supramolecular detallado de hemiésteres derivados de esteroides de interés clínico: isopregnanolona, pregnenolona, 3 β ,19-dihidroxi-androst-5-en-17-ona y ácido cólico. El análisis de los datos cristalográficos reveló que las estructuras en estudio presentan diversas interacciones intermoleculares incluyendo enlaces de hidrógeno clásicos y no clásicos, además, empleando un análisis de deformación de anillo de Cremer-Pople fue posible estudiar las diferencias conformacionales introducidas en los anillos A/B/C/D bajo la influencia de la presencia de dobles enlaces y grupos funcionales específicos.

08 CISQM-DE-PO01

Synthesis and structural characterization of quaternary asymmetric imidazolium salts and their N-heterocyclic carbene complexes of Ag, Au and Pd.

Erik Gerardo Rojo Gómez*¹, Daniel Omar González Abrego¹, Francisco Javier Zuno Cruz¹,
José Guadalupe Alvarado Rodríguez¹, Gloria Sánchez Cabrera*¹.

¹Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Área Académica de Química, Carr. Pachuca-Tulancingo Km 4.5, C. P. 42184, Mineral de la Reforma, Hidalgo, México.

erik_rojo@uaeh.edu.mx; gloriasa@uaeh.edu.mx

Abstract

The synthesis and structural characterization of asymmetric imidazolium quaternary salts containing ester groups in their structure, and their reactivity studies with Ag₂O and PdCl₂ to obtain N-heterocyclic carbene (NHC) complexes are reported. In addition, the synthesis of NHC gold (I) complexes was carried out by transmetalation reactions from silver NHC Ag(I) derivatives. A novel NHC-Au(III) complex was synthesized from the corresponding NHC-Au(I) compound and [Au(SMe₂)Cl], which includes the formation of a six-membered metallacycle.

Introduction

In recent years the chemistry of transition metal complexes with N-heterocyclic carbenes (NHC) has had an exponential development, mainly with quaternary imidazolium (benzimidazolium or triazolium) salts derivatives. There are various methodologies for the synthesis of NHC carbenes; e. g. silver bases, such as Ag₂O, Ag₂CO₃ or AgOAc, has been used for the synthesis of NHC-Ag(I) carbenes, these bases can deprotonate the azole salt and at the same time be carriers of the metal [1]. Nonetheless, the usage of Ag₂O allows easy monitoring during the reaction, since it is not completely soluble in the solvents used (CH₂Cl₂, DMSO, H₂O and CH₃OH), but its consumption can be observed during the reaction, in addition, the salt formed as by-product can be easily removed by filtration [2].

NHC-Au(I) complexes can be synthesized by using deprotonated azole salts with a base (KHMDs or K₂CO₃) and a complex as a source of metal such as [Au(SMe₂)Cl] or [Au (THF) Cl]. Other methodology involves the use of NHC-Ag(I) complexes as precursors in transmetalation reactions [3]. On the other hand, the synthesis of NHC-Pd(II) complexes has been reported from transmetalation reactions of Ag(I) complexes by using several Pd(II) donor species. Furthermore, these complexes can be synthesized starting from the previously deprotonated azole salt with a base (K₂CO₃, Cs₂CO₃, KHMDs) and [PdCl₂] as a source of the metal [4].

Justification

NHC carbenes have been widely used as binders to various transition metals, because they are precursors in the formation of new complexes with great stability and several potential applications. However, there is still much to study about the nature of these compounds, as well as the influence of steric and electronic factors, the solubility and the influence of the substituents in the formation of the different metal complexes, etc. Therefore, the importance of continuing the studies of NHC-type metal complexes lies in the systematization and the understanding of synthesis, stability and reactivity patterns that allow them to have future applications.

08 CISQM-DE-PO01

Experimental part

Synthesis of quaternary imidazolium salts [(MaA)Im]Cl (**1a**) and [(MaB)Im]Cl (**1b**)

1-(2-methylallyl)-1H-imidazole, previously reported [5], reacted with the corresponding halide methyl-2-chloroacetate or methyl-4-chlorobutanoate in a 1:1 stoichiometric ratio under refluxing toluene for 20 h to synthesized the corresponding quaternary imidazolium salts **1a** and **1b**.

Synthesis of NHC silver (I) complexes [Ag{(MaA)Im}Cl] (**2a**) and [Ag{(MaB)Im}Cl] (**2b**)

Complexes **2a** and **2b** were obtained by the reaction of Ag₂O with the corresponding imidazolium quaternary salt (**1a** or **1b**) in a 2:1 stoichiometric ratio under refluxing CH₂Cl₂ (DCM) for 5 h. The mixture reaction was filtered on celite and evaporated under vacuum (Scheme 1).

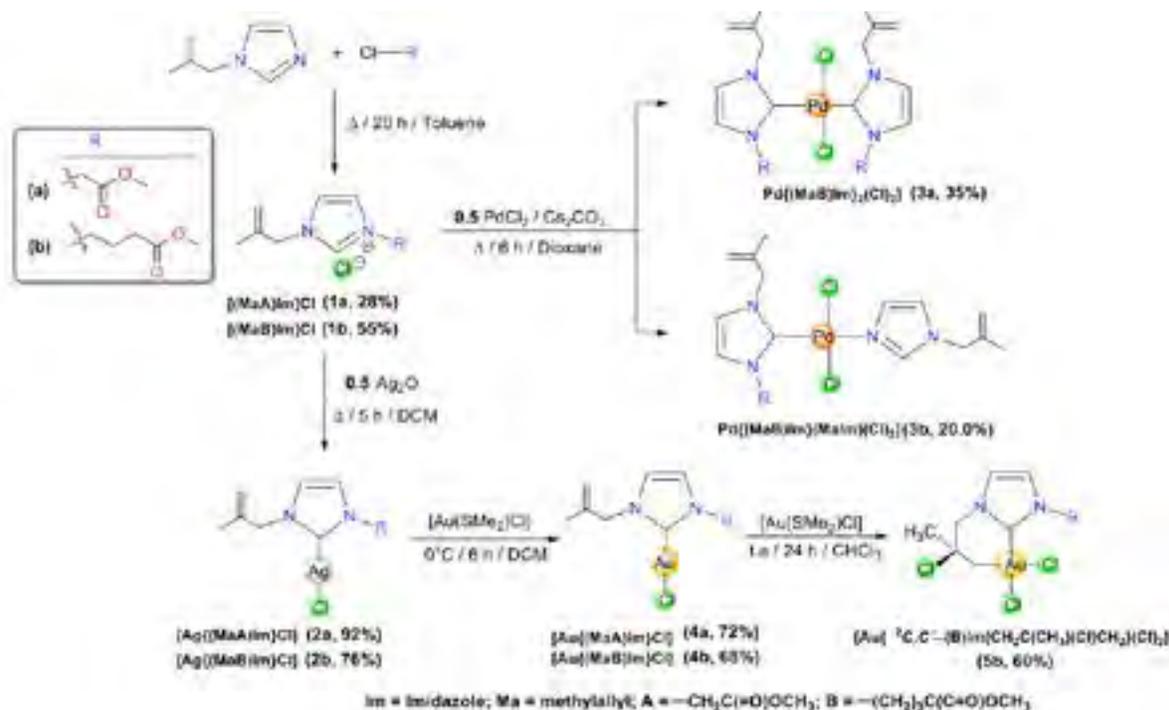
Synthesis of NHC palladium (II) complexes [Pd{(MaB)Im}₂(Cl)₂] (**3a**) and [Pd{(MaB)Im}(Malm)(Cl)₂] (**3b**)

Complexes **3a** and **3b** were synthesized by the reaction of the corresponding quaternary imidazolium salt (**1a** or **1b**) with [PdCl₂] in a 2:1 stoichiometric ratio under refluxing dioxane for 6 h. (Scheme 1). The mixture reaction was filtered with cannula and it was separated by TLC, using a mixture of hexane:DCM:CH₃CN, 70:20:10, as elution solvents. The complex of interest was obtained in the third fraction.

Synthesis of NHC gold (I) and (III) complexes [Au{(MaA)Im}Cl] (**4a**), [Au{(MaB)Im}Cl] (**4b**) and

[Au{^κ2C,C'-(B)Im(CH₂C(CH₃)(Cl)CH₂}(Cl)₂] (**5b**)

Complexes **4a** and **4b** were synthesized by the reaction of [Au(SMe₂)Cl] with the corresponding NHC-Ag(I) complex (**2a** or **2b**) in a 1:1 stoichiometric ratio in DCM at 0° C for 6 h. The mixture reaction was filtered on celite and evaporated under vacuum. Complex **5b** was obtained by the reaction complex **4b** with an excess of [Au(SMe₂)Cl] using chloroform as solvent at R.T. (Scheme 1).



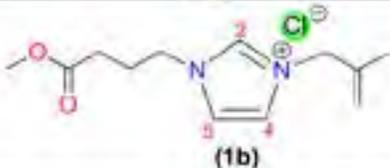
Scheme 1. Synthesis of imidazolium salts and their NHC-Ag, Au and Pd complexes.

08 CISQM-DE-PO01

Results and discussion

The imidazolium salts **1a** and **1b** are viscous liquids at room temperature and were obtained in low to moderate yields. Their characterization was carried out by ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectroscopy and are shown in Table 1. The spectrum of ^1H showed the hydrogen H2 characteristic signals of the imidazole rings.

Table 1. Selected chemical shifts of ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR of **1a** and **1b** in CDCl_3 at R.T.

Compound	^1H (δ , ppm)	^{13}C (δ , ppm)
 (1a)	10.88 (s, 1H, H ²) 7.49 (t, 1H, H ⁵) 7.21 (t, 1H, H ⁴)	139.9 (1C, C ²) 123.7 (1C, C ⁵) 121.1 (1C, C ⁴)
 (1b)	10.97 (s, 1H, H ²) 7.41 (t, 1H, H ⁴) 7.21 (t, 1H, H ⁵)	139.0 (1C, C ²) 122.2 (1C, C ⁴) 121.5 (1C, C ⁵)

NHC complexes **2a** and **2b** were obtained as viscous brown liquids in good to moderate yields and were characterized by ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectroscopy. The $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra of **2a** and **2b** showed the characteristic signal of carbene carbon C² at 182.5 and 180.0 ppm respectively. It was possible to characterize **2a** by a single crystal X-ray diffraction study (figure 1). The structure showed a monocarbene species in a distorted linear geometry. The C-Ag-Cl angle showed a distortion due to the interaction between a chlorine atom of one molecule with the silver atom of another one in the crystal packing. Other contacts in the structure (mainly involving oxygen atoms of the ester groups) cause a more compact packing and generate stronger intermolecular interactions.

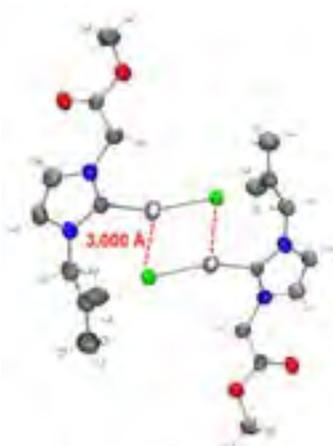


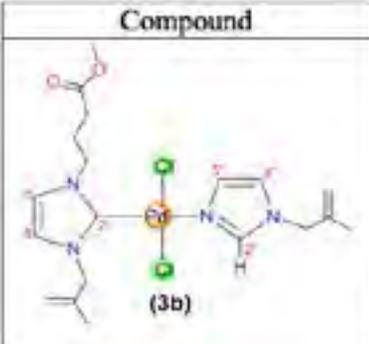
Figure 1. ORTEP drawing of $[\text{Ag}\{(\text{MaA})\text{Im}\}\text{Cl}]$ (**2a**).

NHC palladium complexes **3a** and **3b** were obtained as orange solids in low yields and were characterized by ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectroscopy. In both complexes, the signals belonging to the H² proton of the imidazolium salts were absent, due to the formation of metallic carbene complexes. The $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum of **3a** showed

08 CISQM-DE-PO01

the C² signal at 171.2 ppm, in the characteristic zone for NHC-Pd(II) carbene complexes. It is important to mention that under this methodology two types of products have been isolated, compound **3a** was proposed as a symmetric biscarbene species due to its ¹H and ¹³C{¹H} NMR spectrum showing a unique set of signals for both organic fragments. On the other hand, compound **3b** was proposed as a monocarbene species, containing a coordinated NHC carbene and an imidazole ligand coordinated through one of the nitrogen atoms. This proposal is mainly based due to the observed frequencies in the ¹H and ¹³C{¹H} NMR spectrum, where a single set of signals corresponding to the butyrate fragment was observed, while two sets of signals for the (methylallyl)imidazole fragments were observed at different chemical shifts (Table 2).

Table 2. Selected chemical shifts of ¹H and ¹³C{¹H} NMR of **3b** in CDCl₃ at R.T.

Compound	¹ H (δ, ppm)	¹³ C (δ, ppm)
	8.09 (s, 1H, H ²) 7.54 (dd, 1H, H ⁵) 6.97 (d, 1H, H ⁶) 6.89 (d, 1H, H ⁵) 6.81 (dd, 1H, H ⁴)	138.4 (1C, C ²) 128.5 (1C, C ³) 122.0 (1C, C ⁴) 121.2 (1C, C ⁵) 118.8 (1C, C ⁴)

The NHC-Au(I) complexes **4a** and **4b** were synthesized via transmetalation reactions from NHC-Ag(I) complexes **2a** and **2b** respectively. They were obtained as white solids in good yields and were characterized by ¹H and ¹³C{¹H} NMR spectroscopy. In both complexes, a change in the chemical shift of the C² in the ¹³C{¹H} NMR spectra was observed, for complex **4a** the C² carbon signal appears at 173.3 ppm, while for complex **4b**, the signal for C² appears at 171.5 ppm, consistent with monocarbene NHC-Au(I) complexes^[6]. The structure of **4a** was confirmed in the solid state by a single crystal X-ray diffraction study (figure 2). The structure confirms a monocarbene species showing a linear geometry, with a C-Au-Cl bond angle close to 180°.

On the other hand, complex **4b** reacted with [Au(SMe₂)Cl] in excess in CHCl₃ to give complex [Au{κ²C,C'-}(B)Im(CH₂C(CH₃)(Cl)CH₂)(Cl)₂] (**5b**). Complex **5b** was characterized by ¹H and ¹³C{¹H} NMR spectroscopy and by a single crystal X-ray diffraction study (Figure 2). For the formation of complex **5b** the initial Au(I) in complex **4b** was oxidized to Au(III), by the formation of a metallic alkyl generating a six-membered metallacycle. This compound was formed by the loss of the double bond of the alkene fragment due to the addition of a chlorine atom and by the formation of a new C-Au bond. Worth to mention is that compound **4a** was treated with the same methodology; however, the analogous complex to **5b** was not formed.

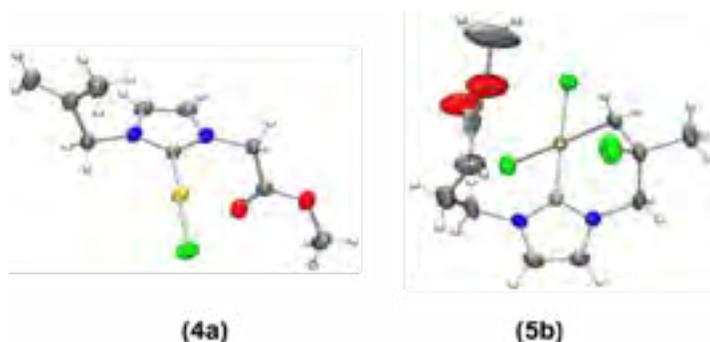


Figure 2. ORTEP drawing of [Au{(MaA)Im}Cl] (**4a**) and [Au{κ²C,C'-}(B)Im(CH₂C(CH₃)(Cl)CH₂)(Cl)₂] (**5b**).

08 CISQM-DE-PO01

Conclusions

Two new quaternary asymmetric imidazolium salts [(MaA)Im] Cl (**1a**) and [(MaB)Im] Cl (**1b**) were synthesized and used for the synthesis of NHC-silver (I), gold (I), gold (III) and palladium (II) complexes.

NHC-Ag(I) complexes [Ag{(MaA)Im}Cl] (**2a**) and [Ag{(MaB)Im}Cl] (**2b**) were synthesized from Ag₂O and, were characterized by ¹H and ¹³C{¹H} NMR spectroscopy showing the same structural behavior in solution. Complex **2a** was also characterized by single crystal X-ray diffraction study, showing a monocarbene species in a distorted linear geometry.

The NHC-Pd(II) complexes [Pd{(MaB)Im}₂(Cl)₂] (**3a**) and [Pd{(MaB)Im}(MalIm)(Cl)₂] (**3b**) were obtained from the reaction of [PdCl₂] with **1a** and **1b** respectively and, have been characterized in solution by ¹H and ¹³C{¹H} NMR spectroscopy. The structure of **3a** was proposed to be a biscarbene species due to the symmetry of the signals observed in NMR spectra. Compound **3b** showed the coordination of two imidazole rings, one is coordinated through C² and, the other is bonded through one of the nitrogen atoms of the imidazolium ring, which has lost the methylbutyrate fragment.

The NHC-Au(I) complexes [Au{(MaA)Im}Cl] (**4a**) and [Au{(MaB)Im}Cl] (**4b**) were synthesized via transmetalation reactions from silver complexes **2a** and **2b**. These complexes are monocarbene species according to the C² chemical shift in the ¹³C{¹H} NMR spectrum. In addition, compound **4a** was characterized by single crystal X-ray diffraction study confirming the same structural behavior in solution and in the solid state.

The novel NHC-Au(III) complex [Au{κ²C,C'-B)Im(CH₂C(CH₃)(Cl)CH₂)(Cl)₂] (**5b**) was formed from NHC-Au(I) complex **4b** in excess of [Au(SMe₂)Cl] and, it has been characterized by single crystal X-ray diffraction study. Compound **5b** showed a square geometry by the formation of a metallic alkyl generating a six-membered metallacycle. The formation of a new C-Au bond and the coordination of an alkyl group from the alkene fragment due to the addition of a chlorine atom caused the oxidation of the metal center.

Bibliography

- [1] Lin, J., Huang, R., Lee, C., Hwuan, W., *Chem. Rev.*, 109 (2009) 8.
- [2] L. Cavallo, C.S.J. Cazin, *N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis and Organocatalysis*, Springer, New York, 2011.
- [3] Garrison, J., Youngs, W., *J. Chem. Rev.*, 105 (2005) 11.
- [4] Haque, R., Washeel, A., Budagumpi, S., Abdul, A., *Metallomics*, 5 (2013) 760.
- [5] Taheri, M., Ghiaci, M., Shchukarev, A., *New J. Chem.*, 42 (2018) 587.
- [6] González-Abrego, D.O., Zuno-Cruz, F. J., Carpio-Granillo, M., Andrade-López, N., Cruz-Borbolla, J., Martínez-Macia, C., Mendoza-Espinosa, D., Rosales-Hoz, M. J., Leyva, M. A., Torres-Lubián, J. R., López-Jiménez, J. A., Jancik, V., Sánchez-Cabrera, G., *Polyhedron*, 137 (2017) 97.

09 CISQM-DE-PO02

Capsaicina, poderoso ligante inactivador de radicales $\cdot\text{OH}$

Adriana Pérez-González,¹ Mario Prejanò,² Nino Russo,² Tiziana Marino² y Annia Galano³

¹CONACYT, Universidad Autónoma Metropolitana, Iztapalapa, San Rafael Atlixco 186, Col. Vicentina. Iztapalapa. C. P. 09340. México D. F. México.

²Department of Chemistry and Chemical Technologies, Università della Calabria (UNICAL), Calabria, I-87036 Rende, Italy.

³Departamento de Química, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa. San Rafael Atlixco 186, Col. Vicentina. Iztapalapa. C. P. 09340. México D. F. México.

adriana_perez_3@hotmail.com

Resumen

Se investigó el papel de la capsaicina (8-metil-N-vanilil-6-nonenamida, CAP) en el estrés oxidativo inducido por el cobre, usando la teoría funcional de la densidad. Se encontró que CAP tiene la capacidad de quelar Cu (II), estos complejos son más difíciles de reducir que el Cu (II) libre. CAP desactiva completamente la reducción de Cu (II) por ascorbato y disminuye la reducción por $\text{O}_2^{\cdot-}$. Por tanto, se propone CAP como un ligando que inhibe la producción de radicales hidroxilo, a pH fisiológico. También se prevé que CAP sea un excelente antioxidante como eliminador de $\cdot\text{OH}$, producido a través de reacciones similares a Fenton (OIL-2). Se estimó que las reacciones entre los quelatos CAP-Cu (II) y $\cdot\text{OH}$ están limitadas por difusión. Así, estos quelatos son capaces de desactivar este peligroso radical inmediatamente después de ser formado por reacciones tipo Fenton.

Introducción

El chile (*Capsicum annum* L.) es una planta herbácea que pertenece a la familia de las solanáceas. Se cultiva en todo el mundo en regiones de clima cálido como América, Europa central y meridional, Asia y África tropical y subtropical [1]. El aumento de la producción total de chile en la última década [1,2] muestra su importancia económica y agrícola. La producción alcanzó 34.5 millones de toneladas (MT) de chile fresco y 3.9 MT de chile seco en 2016 [1,2]. India (1.4 MT) y China (17.5 MT) fueron los mayores productores de chile seco, mientras que México (2.7 MT), Indonesia (2.0 MT) y España (1.1 MT) fueron los mayores productores de chile fresco [2]. Las variedades de *Capsicum annum* L. contienen muchos compuestos bioactivos como flavonoides, ácidos fenólicos, carotenoides, capsinoides y capsaicinoides (Figura 1). Según Iqbal y col.[3] la capsaicina representa aproximadamente el 60% y la dihidrocapsaicina aproximadamente el 30% del contenido total de capsaicinoides en el chile. Los niveles de capsaicinoides pueden variar según el híbrido, las condiciones climáticas, la etapa de madurez en la cosecha y el almacenamiento y procesamiento.

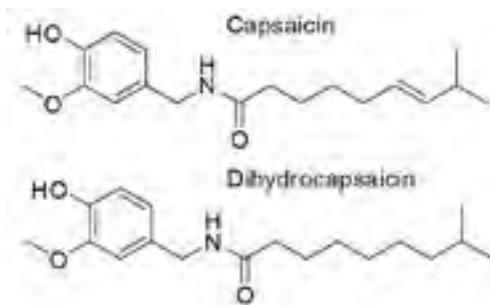


Figura 1. Estructura química de los capsaicinoides, compuestos bioactivos presentes en las variedades de *Capsicum annum* L.

09 CISQM-DE-PO02

Algunas variedades mexicanas de chile contienen concentraciones importantes de capsaicinoides (1-2%). La capsaicina (CAP) y compuestos relacionados han mostrado una actividad biológica diversa, lo que ha llevado a imaginarlos como candidatos potenciales para aplicaciones farmacológicas, por ejemplo, en el tratamiento de dolor musculoesquelético y neurológico, inflamación y enfermedades inducidas por oxidación [4]. Además, parece haber una relación entre la concentración de ácidos fenólicos y la reducción del riesgo de diabetes, trastornos coronarios, osteoporosis, cáncer y enfermedades neurodegenerativas [5]. Por lo tanto, el descubrimiento de compuestos antioxidantes específicos de fuentes naturales ha adquirido una nueva relevancia, así como la identificación de cuáles de ellos podrían usarse como agentes terapéuticos potenciales en el tratamiento de enfermedades específicas [6,7].

Exposición

Alam y col. [8] estudió la importancia de los compuestos bioactivos del chile presentes en seis variedades diferentes. Las dos variedades con mayor contenido de capsaicina y dihidrocapsaicina fueron identificadas como las que exhibían la actividad antioxidante más potente. También se informa que los capsaicinoides tienen otras actividades farmacológicas prometedoras, incluida la protección contra varias cepas de bacterias. Perucka y col. [9] propuso que, además de sus conocidas propiedades farmacológicas, los capsaicinoides también son importantes por sus propiedades antioxidantes, similares a las de los flavonoides. Esto es consistente con la investigación teórica previa sobre la actividad atrapadora de radicales libres de la capsaicina, propuesta como un mejor antioxidante que la melatonina y la cafeína [10]. Sin embargo, hasta la fecha no se ha explorado un estudio detallado del papel potencial de la capsaicina como antioxidante en presencia de metales redox y las rutas químicas involucradas en dicha actividad. Por tanto, este es el objetivo principal del presente trabajo. A tal efecto, el presente estudio se centra en el posible comportamiento OIL (ligando que inactiva radicales •OH) de este compuesto [11, 12]. Puede ocurrir de dos formas diferentes, una impidiendo la reducción de iones metálicos (OIL-1) y otra eliminando el •OH producido a través de reacciones tipo Fenton (OIL-2) [13]. Ambos fueron estudiados, considerando diferentes mecanismos y sitios de reacción, así como el pH del ambiente. Para ello, se ha considerado el ión metálico cobre, Cu (II), debido a su posible papel en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) [14], compitiendo con los iones hierro, Fe (III) en las mismas condiciones experimentales, para inducir estrés oxidativo [15,16]. De hecho, la facilidad de interconversión por reacciones de oxidación y reducción de iones de cobre, Cu (I)/Cu (II) hace que el cobre sea un buen candidato para promover la reacción de Fenton [16-19]. Por lo tanto, se estudio la capacidad antioxidante de CAP como un comportamiento OIL-1 y OIL-2 frente a los iones Cu (II) y analizar si es capaz de reducir el estrés oxidativo inducido por el cobre.

Discusión de resultados

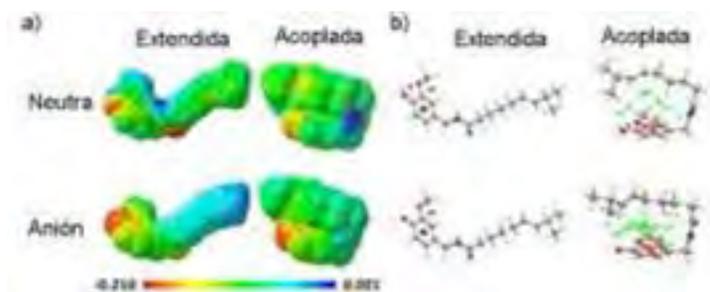
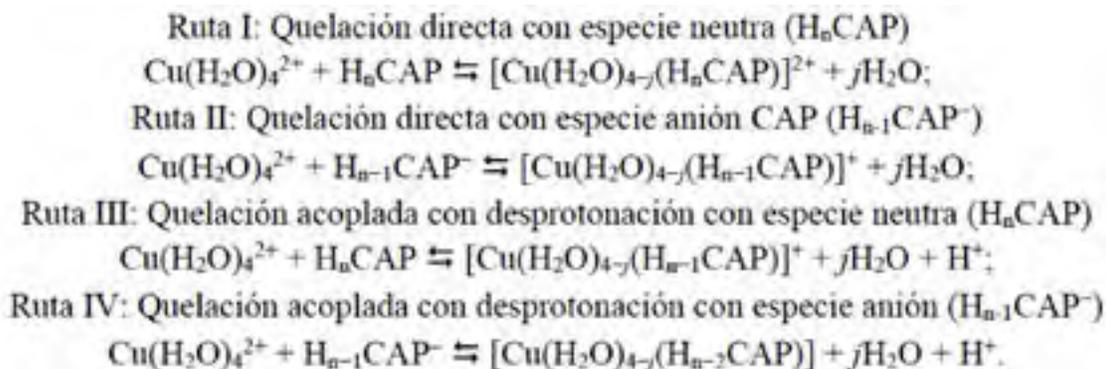


Figura 2. (a) potencial electrostático molecular y (b) interacción no-covalente (NCI) para las conformaciones acoplada y extendida de la capsaicina (CAP).

09 CISQM-DE-PO02

Capacidad quelante de CAP con Cu (II)

La capacidad quelante es la característica clave de cualquier antioxidante que exhibe comportamiento OIL, independientemente de la ruta química involucrada (OIL-1 o OIL-2). En OIL-1, el centro metálico del complejo está protegido contra la reducción. Por tanto, se inhibe la consiguiente producción de radicales •OH a través de reacciones similares a las de Fenton. En OIL-2, el metal del complejo se reduce, es decir, puede contribuir a la producción de •OH. Dado que, en este caso, el ligando sería el marco molecular más cercano al sitio de formación de •OH, puede actuar como un objetivo de sacrificio, evitando que este radical alcance biomoléculas como ADN, proteínas y lípidos. Por tanto, la capacidad quelante de Cu (II) de CAP fue el primer aspecto investigado en la exploración de la potencialidad de este compuesto como antioxidante OIL. En analogía con otras moléculas similares que fueron investigadas anteriormente [11,12,20,21], y como sugiere la química de CAP (que incluye un catecol monometilado), todos los posibles sitios de quelación en CAP que involucran átomos de N y O (Figura 1) se exploraron, teniendo en cuenta la formación de quelatos monodentados (A) y bidentados (B). Se consideraron las siguientes rutas químicas:



Antes de la formación de los quelatos se averiguó la estabilidad de las dos diferentes conformaciones de la CAP. En la Tabla 1 se muestra que la conformación acoplada tienen la energía electrónica más baja, aunque las diferencias con la conformación extendida son pequeñas. De acuerdo con la distribución de Maxwell-Boltzmann (MB%), se tiene una población no despreciable de la conformación extendida para CAP neutra y anión (11.0% y 32.3%, respectivamente).

Tabla 1. Energías electrónicas relativas (ΔE , kcal/mol) para conformación extendida y acoplada de CAP, calculadas al nivel de teoría M05/6-311 + G (d, p).

Especies*	ΔE (kcal/mol)	MB%
capN	0.00	89.01
capN_ext	1.24	10.99
capA	0.00	67.66
capA_ext	0.44	32.34

* capN y capN_ext son conformación acoplada y extendida para CAP neutra, respectivamente. capA y capA_ext son conformación acoplada y extendida para CAP anión, respectivamente.

Por tanto, se construyeron los quelatos de las dos conformaciones para la especie neutra y anión de la CAP. Entre los 24 quelatos encontrados, se prevé que 11 son favorables termodinámicamente, es decir, se forman a través de vías de reacción exérgicas ($\Delta G < 0$). Sin embargo, se predice que solo dos de ellos (IIB-O1a-O2a

09 CISQM-DE-PO02

y IIB-O1a-O2a_ext) existen en cantidades significativas (Figura 3). Sus poblaciones se estimaron en 91,96% y 7,98%, respectivamente, según la distribución de Maxwell-Boltzmann.

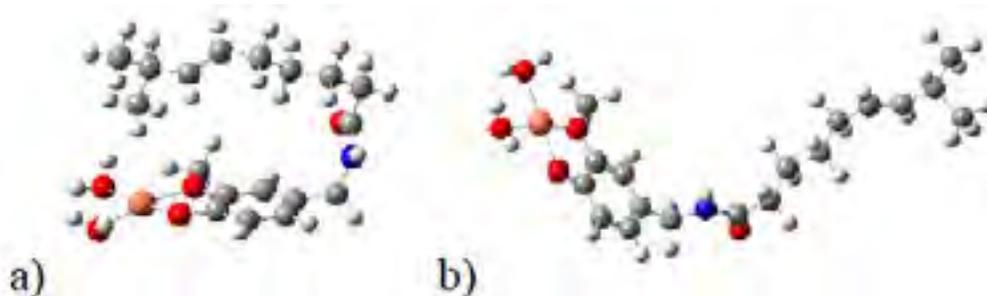


Figura 3. Quelatos de CAP, (a) IIB-O1a-O2a y (b) IIB-O1a-O2a_ext

Para evaluar el comportamiento OIL-1, se utilizó cobre como metal redox. Como reductores se usaron el anión radical superóxido ($O_2^{\cdot-}$) y el anión ascorbato (Asc^-). $O_2^{\cdot-}$ es relevante en este contexto porque se sabe que está involucrado en la recombinación de Haber-Weiss (HWR) catalizada por metales y es un reductor muy fuerte. Asc^- , por otro lado, tiene una fuerza moderada como reductor, pero aún es capaz de reducir Cu (II) a Cu (I), que es un paso crucial en la producción de $\cdot OH$ a través de la reacción de Fenton. De hecho, las mezclas de Cu-ascorbato se utilizan con frecuencia para generar condiciones oxidativas en experimentos, que se cree que surgen como consecuencia de un proceso HWR. Las reacciones relevantes se exploraron a partir de cálculos termoquímicos y cinéticos. Las constantes de velocidad globales se calcularon como:

$$k_{global} = \sum k_i^{app} \quad \text{donde} \quad k_i^{app} = {}^M f(\text{Red})^{MB} f(R_i) k_i^{TST}$$

En este caso las contribuciones de cada conformero (acoplado o extendido, ${}^{MB}f(R_i)$) también fueron considerados y ponderados según la distribución de Maxwell-Boltzmann (Tabla 1). Las fracciones molares de los reductores. (${}^M f(\text{Red})_v$), es decir, capN (0.998), capAn (0.002), $O_2^{\cdot-}$ (0.9975) y Asc^- (0.9993) a pH=7.4 también se tuvieron en cuenta, para calcular el k_i^{app} .

Los datos calculados de la reducción de Cu (II) como cobre libre, así como en los quelatos CAP-Cu (II), se proporcionan en la Tabla 2 para los reductores $O_2^{\cdot-}$ y Asc^- . Para validar esta metodología, la constante de velocidad calculada se comparó con el valor experimental ($8.1 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$) [22] de la reacción entre Cu (II) libre y $O_2^{\cdot-}$. Se encontró que el valor teórico es 1,82 veces menor que el experimental, lo que constituye una excelente concordancia. Por lo tanto, la confiabilidad de los datos cinéticos reportados aquí están respaldados.

Tabla 2. Energías libres de reacción de Gibbs (ΔG° , kcal/mol), energías de reorganización (λ , kcal/mol), energías libres de activación de Gibbs (ΔG^\ddagger , kcal/mol) y coeficientes de velocidad aparente (k_i^{app} , $\text{M}^{-1} \text{ s}^{-1}$) para la reducción de los quelatos de Cu (II) más probables por $O_2^{\cdot-}$ y Asc^- . Los valores se calcularon en solución acuosa, a 298,15 K. Se incluye Cu (II) libre con fines comparativos.

$O_2^{\cdot-}$	ΔG°	λ	ΔG^\ddagger	k_i^{app}	$k_{Cu(II)}^{app}/k_i^{app}$
			($O_2^{\cdot-}$)		
Cu(II)	-24.01	51.87	3.74	4.46×10^9	
IIB-O1a-O2a	-13.21	50.11	6.79	5.92×10^7	75.39
IIB-O1a-O2a_ext	-13.96	50.09	6.52	8.14×10^7	548.32
k_{global}				6.73×10^7	66.28
			Asc		
Cu(II)	-4.67	34.14	6.36	1.33×10^9	
IIB-O1a-O2a	6.12	32.38	11.45	2.31×10^4	5744.24
IIB-O1a-O2a_ext	5.38	32.37	11.00	4.25×10^4	31316.16
k_{global}				2.74×10^4	1853.91

09 CISQM-DE-PO02

Según los datos en la Tabla 2, las energías libres de Gibbs para la reacción de reducción de quelatos de Cu (II) son negativas con $O_2^{\cdot-}$. Esto indica que estos procesos se producirían de forma espontánea, aunque de forma menos exergónica que para el Cu (II) libre. También se predice que las reacciones que involucran quelatos CAP serán más lentas: las constantes de velocidad para las reacciones de $O_2^{\cdot-}$ con los complejos IIB-O1a-O2a y IIB-O1a-O2a_ext son 75 y 548 veces más bajas que con Cu (II), respectivamente. La reacción global de CAP-Cu (II) + $O_2^{\cdot-}$ es 66.28 veces menor que el de Cu (II) + $O_2^{\cdot-}$, a pH fisiológico y considerando su distribución de Maxwell-Boltzmann para cada conformero CAP. Por lo tanto, en presencia de $O_2^{\cdot-}$, o reductores potentes similares, la CAP puede prevenir la oxidación inducida por el cobre (hasta cierto punto) al inhibir las reacciones de tipo Fenton. En otras palabras, CAP podría ser moderadamente eficiente como antioxidante OIL-1. Por otro lado, cuando los reductores no son tan fuertes como $O_2^{\cdot-}$, por ejemplo el anión ascorbato, se espera que la quelación de Cu (II) por CAP inhiba completamente la reducción de Cu (II) y la consecuente producción de $\cdot OH$. Las energías libres de Gibbs de las reacciones de Asc⁻ con los complejos CAP-Cu (II) fueron endergónicas y las constantes de velocidad correspondientes son más pequeñas que las que involucran al ion Cu (II) libre, lo que indica que se predice que CAP previene la oxidación inducida por Cu-ascorbato.

Conclusiones

En este estudio, se emplearon cálculos de DFT para predecir la eficacia de la capsaicina como antioxidante OIL. Los datos recopilados muestran que CAP puede actuar como un agente quelante de Cu (II) que disminuye la viabilidad de la reducción de Cu (II). Las reacciones de quelación que involucran al anión CAP, en las configuraciones extendida y acoplada, son exergónicas en solución acuosa a un pH fisiológico. Además, el anión CAP no presenta un comportamiento prooxidante en presencia de Cu (II), ya que no es capaz de reducir este metal. Se demostró que es un reductor más débil que el $O_2^{\cdot-}$ y el Asc⁻. La quelación de Cu (II) por CAP inhibe la reducción de Cu (II) a Cu (I) en presencia de $O_2^{\cdot-}$ 66.28 veces y en presencia de Asc⁻ 4853.91 veces.

Sin embargo, mientras que CAP desactiva completamente la reducción de Cu (II) por Asc⁻, solo ralentiza la reducción de $O_2^{\cdot-}$. Por lo tanto, se propone CAP como un antioxidante moderado como OIL-1. Por el contrario, se prevé que sea un excelente antioxidante OIL-2. Se estimó que las reacciones de los quelatos CAP-Cu (II) con $\cdot OH$ están limitadas por difusión. Por lo tanto, son capaces de desactivar este peligroso radical inmediatamente después de su formación mediante reacciones tipo Fenton.

Bibliografía

1. Baenas, N.; Belović, M.; Ilic, N.; Moreno, D.A.; García-Viguera, C. Industrial use of pepper (*Capsicum annum* L.) derived products: Technological benefits and biological advantages. *Food Chem.* **2019**, *274*, 872–885, [doi:10.1016/j.foodchem.2018.09.047](https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.09.047).
2. FAOSTAT. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Available online: www.fao.org. (accessed on 03-07-2019).
3. Iqbal, Q.; Amjad, M.; Asi, M.R.; Ariño, A. Characterization of Capsaicinoids and Antioxidants in Hot Peppers as Influenced by Hybrid and Harvesting Stage. *Plant Foods Hum. Nutr.* **2013**, *68*, 358–363, [doi:10.1007/s11130-013-0386-5](https://doi.org/10.1007/s11130-013-0386-5).
4. Hayman, M.; Kam, P.C.A. Capsaicin: A review of its pharmacology and clinical applications. *Curr. Anaesth. Crit. Care* **2008**, *19*, 338–343, [doi:10.1016/j.cacc.2008.07.003](https://doi.org/10.1016/j.cacc.2008.07.003).

09 CISQM-DE-PO02

5. Pandey, K.B.; Rizvi, S.I. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2009**, *2*, 270–278, [doi:10.4161/oxim.2.5.9498](https://doi.org/10.4161/oxim.2.5.9498).
6. Antonious, G.F.; Kochhar, T.S. Mobility of heavy metals from soil into hot pepper fruits: A field study. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* **2009**, *82*, 59–63, [doi:10.1007/s00128-008-9512-8](https://doi.org/10.1007/s00128-008-9512-8).
7. Inoue, K.; Kaneko, M.; Hino, T.; Oka, H. Simple and Novel Screening Assay of Natural Antioxidants for Cu(II) Ion/Adrenaline-Mediated Oxidation of N-Terminal Amyloid β by Liquid Chromatography/Mass Spectrometry. *J. Agric. Food Chem.* **2010**, *58*, 9413–9417, [doi:10.1021/jf101661w](https://doi.org/10.1021/jf101661w).
8. Alam, M.A.; Syazwanie, N.F.; Mahmud, N.H.; Badaluddin, N.A.; Mustafa, K.; Alias, N.; Prodhan, M.A. Evaluation of antioxidant compounds, antioxidant activities and capsaicinoid compounds of Chili (*Capsicum* sp.) germplasms available in Malaysia. *J. Appl. Res. Med. Aromat. Plants* **2018**, *9*, 46–54, [doi:10.1016/j.jarmap.2018.02.001](https://doi.org/10.1016/j.jarmap.2018.02.001).
9. Perucka, I.; Materska, M. Phenylalanine ammonia-lyase and antioxidant activities of lipophilic fraction of fresh pepper fruits *Capsicum annum* L. *Innov. Food Sci. Emerg. Technol.* **2001**, *2*, 189–192, [doi:10.1016/S1466-8564\(01\)00022-4](https://doi.org/10.1016/S1466-8564(01)00022-4).
10. Galano, A.; Martínez, A. Capsaicin, a tasty free radical scavenger: Mechanism of action and kinetics. *J. Phys. Chem. B* **2012**, *116*, 1200–1208.
11. Gaubert, S.; Bouchaut, M.; Brumas, V.; & Berthon, G. Copper-ligand interactions and physiological free radical processes. Part 3. Influence of histidine, salicylic acid and anthranilic acid on copper-driven Fenton chemistry in vitro. *Free Radic. Res.* **2000**, *32*, 451–461.
12. Miche, H.; Brumas, V.; Berthon, G. Copper(II) interactions with nonsteroidal antiinflammatory agents. II. Anthranilic acid as a potential OH-inactivating ligand. *J. Inorg. Biochem.* **1997**, *68*, 27–38, [doi:10.1016/S0162-0134\(97\)00005-6](https://doi.org/10.1016/S0162-0134(97)00005-6).
13. Berthon, G. Is copper pro- or anti-inflammatory? A reconciling view and a novel approach for the use of copper in the control of inflammation. *Agents Actions* **1993**, *39*, 210–217, [doi:10.1007/BF01998975](https://doi.org/10.1007/BF01998975).
14. Gaetke, L.M.; Chow, C.K. Copper toxicity, oxidative stress, and antioxidant nutrients. *Toxicology* **2003**, *189*, 147–163.
15. Aruoma, O.I.; Halliwell, B.; Gajewski, E.; et al. Copper-iondependent damage to the bases in DNA in the presence of hydrogen peroxide. *Biochem. J.* **1991**; *273*, 601–604.
16. Letelier, M.E.; Sanchez-Jofre, S.; Peredo-Silva, L.; Cortés-Troncoso, J.; Aracena-Parks, P. Mechanisms underlying iron and copper ions toxicity in biological systems: Pro-oxidant activity and protein-binding effects. *Chem. Biol. Interact.* **2010**, *188*, 220–227.
17. Lloyd, R.V.; Hanna, P.M.; Mason, R.P. The origin of the hydroxyl radical oxygen in the Fenton reaction. *Free Radic. Biol. Med.* **1997**, *22*, 885–888.
18. Lloyd, D.R.; Phillips, D.H. Oxidative DNA damage mediated by copper(II), iron(II) and nickel(II) Fenton reactions: Evidence for site-specific mechanisms in the formation of double-strand breaks, 8-hydroxydeoxyguanosine and putative intrastrand cross-links. *Mutat. Res.* **1999**, *424*, 23–36.
19. Valko, M.; Morris, H.; Cronin, M.T.D. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 1161–1208.

09 CISQM-DE-PO02

20. Álvarez-Diduk, R.; Galano, A. Adrenaline and noradrenaline: Protectors against oxidative stress or molecular targets? *J. Phys. Chem. B* **2015**, *119*, 3479–3491, [doi:10.1021/acs.jpccb.5b00052](https://doi.org/10.1021/acs.jpccb.5b00052).

21. Galano, A.; Medina, M.E.; Tan, D.X.; Reiter, R.J. Melatonin and its metabolites as copper chelating agents and their role in inhibiting oxidative stress: A physicochemical analysis. *J. Pineal. Res.* **2015**, *58*, 107–116, [doi:10.1111/jpi.12196](https://doi.org/10.1111/jpi.12196).

22. Bielski, B.H.J.; Cabelli, D.E.; Arudi, R.L.; Ross, A.B. Reactivity of HO₂/O⁻² Radicals in Aqueous Solution. *J. Phys. Chem. Ref. Data* **1985**, *14*, 1041–1100, [doi:10.1063/1.555739](https://doi.org/10.1063/1.555739)

Reactivity of 2-mercaptopyridines with Iridium(I)-Tris(pyrazolyl) borate complexes

Manuel A. Gómez-Bonilla,^[1] Verónica Salazar-Pereda,^[1] Daniel Mendoza-Espinosa,^[1] Simplicio González-Montiel,^[1] César I. Sandoval-Chávez,^[2] Jesús Emmanuel Cerón-Castelán,^[1] Mariana Ortiz-Hernández,^[1]

¹ Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, ² Catedra CONACYT- Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Ciudad del Conocimiento, C.P. 42184, Mineral de la Reforma, Hidalgo, México.

go175823@uaeh.edu.mx

Summary

Reaction of the Ir(I) complex $[\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{Ir}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]$ (**1**) with a variety of mercaptopyridines produces in good yields the Ir(III)-metallacycles **2–4** with the general formula $[\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{Ir}(\text{C}_2\text{H}_5)(k^2\text{- (N,S)-mercaptopyridine})]$. Complexes **2–4** are proposed to take place by the initial formation of the 16 electron intermediate $\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{Ir}(\text{CH}=\text{CH}_2)(\text{C}_2\text{H}_5)$ which then coordinates the nitrogen atom of the mercaptopyridine and promotes the deprotonation of the SH group via the elimination of an ethylene molecule. Heating of complex $[\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{Ir}(\eta^4\text{-CH}_2=\text{C}(\text{Me})\text{C}(\text{Me})=\text{CH}_2)]$ (**5**) at 100 °C with the substituted mercaptopyridines results in the formation of the Ir(III) complexes **6–8** with the general formula $[\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{Ir}(\text{C}_6\text{H}_5)(k^2\text{- (N,S)-mercaptopyridine})]$. Generation of complexes **6–8** is proposed to take place by the initial formation of the $[\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{Ir}(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{N}_2]$ complex which after releasing nitrogen coordinates the mercaptopyridine in a η^1 -fashion and favour the SH moiety deprotonation with the release of a benzene molecule. All complexes have been fully characterized by NMR spectroscopy, FT-IR, elemental analysis and in the case of **2**, **4**, and **8** by X-ray crystallography.

Introduction

Transition metal-sulfur complexes have attracted considerable attention due to their significant relevance to biological, materials and industrial processes.^[1] The long-standing interest in transition metal thiolate chemistry has been promoted from their relevance as model compounds of metal sites in metalloenzymes,^[2] catalytic intermediates in the hydrodesulfurization process (HDS) in homogeneous phase,^[3] and in the study of sulfur poisoning of solid catalysts.^[4] Among the myriad of sulfur-based ligands present in the literature, the chemistry of metal complexes containing both S and N functionalities in the same heterocycle has attracted considerable attention and several complexes containing 2-mercaptopyridines and 4-mercaptopyridines or similar ligands have been reported.^[5] The coordination of the mercaptopyridines at metal centers through the sulfur atom can be performed either as a neutral ligand in the thione form,^[6] or as the corresponding anionic species.^[7] While coordinated to the metal via the sulfur atom, the mercaptopyridine ligands can also coordinate through the adjacent nitrogen atom to the same metal center, or they can bridge two metal centers.

For a while, our research group has been interested in the chemistry of Tris(pyrazolyl)borate-based (Tp) iridium(I) complexes as they are placed among the most prominent systems for the C-H activation of a variety of substrates. [8] Particularly, iridium complexes containing Tp^{Me_2} and olefin ligands such as $[\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{Ir}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]$ (**1**) and $[\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{Ir}(\eta^4\text{-CH}_2=\text{C}(\text{Me})\text{C}(\text{Me})=\text{CH}_2)]$ (**5**) have been extensively studied due to their high performance under mild conditions. For instance, the complex $[\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{Ir}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]$ (**1**) successfully activates C-H bonds of benzene, aldehydes, ketones and cyclic ethers through the reactive 16 electron intermediate $[\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{Ir}(\text{CH}=\text{CH}_2)(\text{C}_2\text{H}_5)]$.^[9]

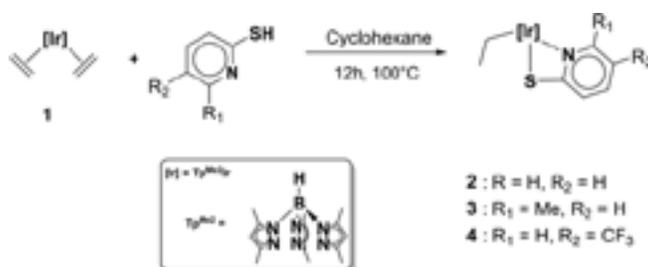
Based in our interest on the preparation of Ir(III) complexes relevant to C-H activation for catalytic applications, we have foreseen that the use of these iridium 16 electron species can be useful for the activation and coordination of substituted 2- mercaptopyridine ligands without the need of external deprotonating agents.

10 CISQM-DE-PO03

Herein, by taking advantage of the high reactivity of the Ir(I) complexes $[\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{Ir}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]$ (**1**) and $[\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{Ir}(\eta^4\text{-CH}_2=\text{C}(\text{Me})\text{C}(\text{Me})=\text{CH}_2)]$ (**5**), we report the synthesis and structural characterization of the cyclometalated Ir(III) complexes **2–4** and **6–8** obtained from the direct reaction of **1** or **5** with substituted 2-mercaptopyridines. All the new products which contain the general formula $[\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{Ir}(\text{C}_2\text{H}_5)(k^2\text{-}(\text{N,S})\text{-mercaptopyridine})]$ (R = Phenyl, ethyl), have been fully characterized by NMR spectroscopy, FT-IR, elemental analysis and in the case of **2**, **4**, and **8** by X-ray crystallography.

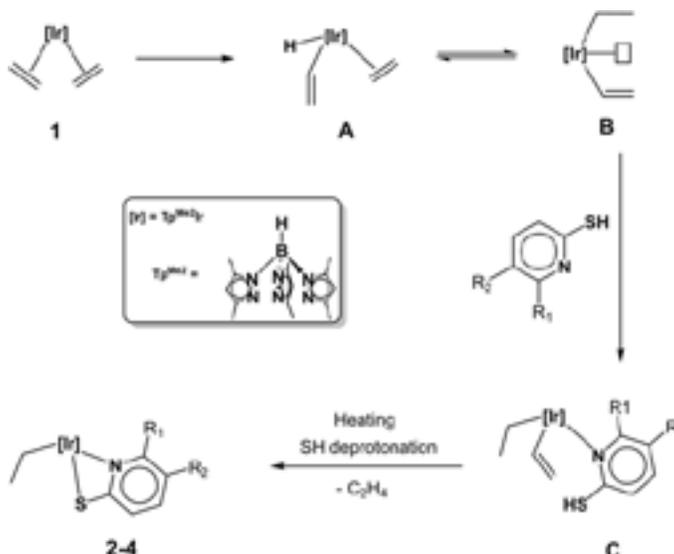
Results and Discussion

Complex **1** was treated with equimolar amounts of a series of substituted 2-mercaptopyridines according to the conditions depicted in Scheme 1. In general, the analysis of the reactions mixtures via TLC showed the generation of a single complex which was easily purified by means of column chromatography providing complexes **2–4** in good yields (68–79 %).



Scheme 1. Synthesis of complexes **2–4**

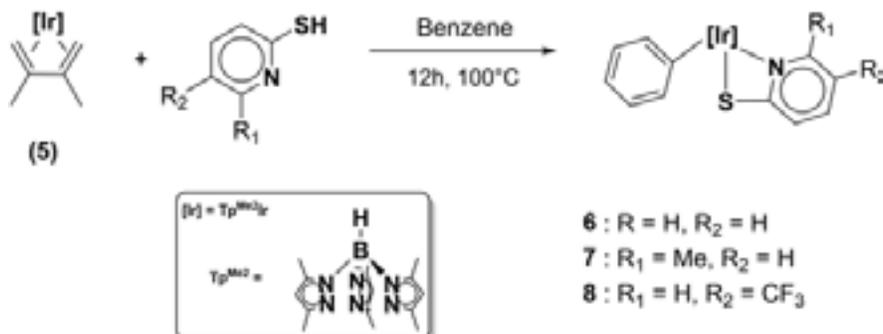
According to the spectroscopic data and based in the well-known reactivity of complex **1**, we propose that the generation of complexes **2–4** take place by the initial formation of the reactive 16 electron intermediate named hydride-vinyl (**A**) thermally generated by complex **1** (Scheme 2). Subsequently, after the insertion of C_2H_4 into the Ir-H bond of intermediate **A**, the Ir(III) species $[\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{Ir}(\text{CH}=\text{CH}_2)(\text{C}_2\text{H}_5)]$ (**B**) is generated.^[9] In the presence of an empty coordination site, the 2-mercaptopyridine acting as a ligand enters into the iridium coordination sphere via the nitrogen atom forming (**C**). Finally, the proximity between the vinyl ligand and the SH moiety together with the heating conditions favours the deprotonation step, providing complexes **2–4** after the release of an ethylene molecule.



Scheme 2. Mechanistic proposal for the formation of **2–4**.

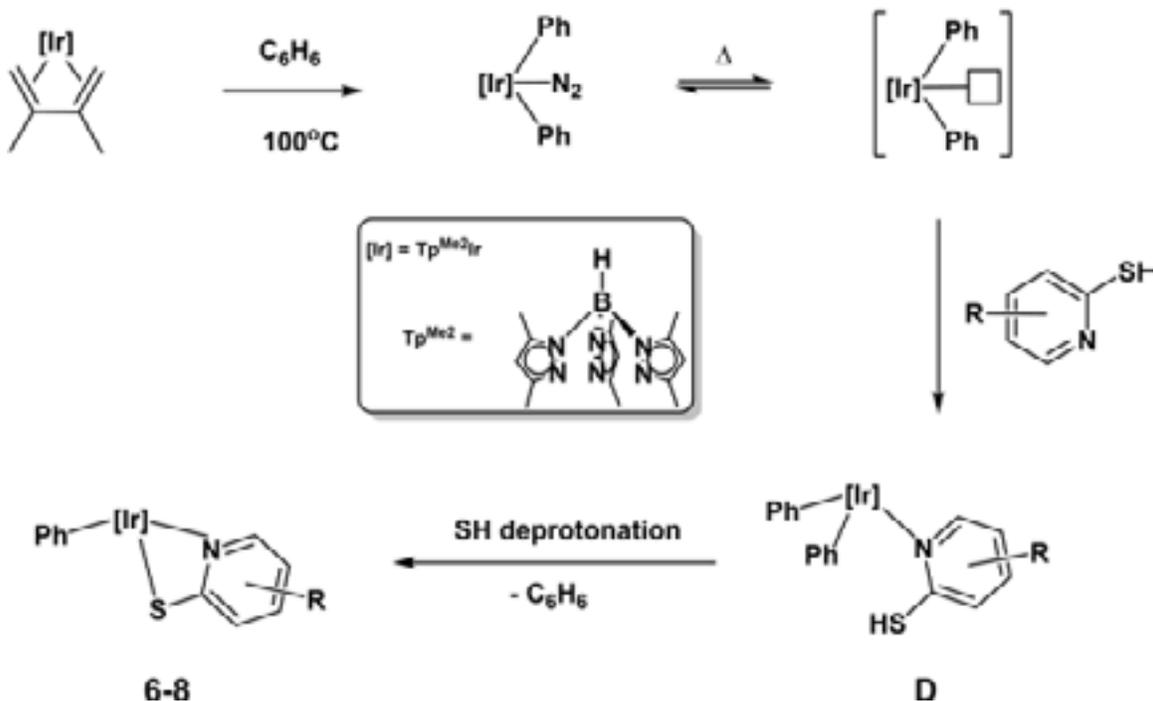
10 CISQM-DE-PO03

Further exploration of the reactivity of 2-mercaptopyridines with Tris(pyrazolyl)borate iridium complexes involved the use of complex $[\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{Ir}(\eta^4\text{-CH}_2=\text{C}(\text{Me})\text{C}(\text{Me})=\text{CH}_2)]$ (**5**) as starting material. Experimentally, the treatment of equimolar amounts of **5** with a series of 2-mercaptopyridines in benzene at 100 °C, produces complexes **6–8** in good yields (65–78 %) after purification via column chromatography or crystallization (Scheme 3).



Scheme 3. Synthesis of complexes **6–8**.

Taking in consideration that the reactions of complex **5** with the different 2-mercaptopyridines were carried out in benzene and that the resulting complexes **6–8** all bear a phenyl group; it was interesting to understand the source of this transformation. From previous work of the Paneque group, it was reported that heating of complex **5** in benzene at 90 °C results in the formation of the species $[\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{Ir}(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{N}_2]$ and the commercial olefin $\text{Me}_2\text{CHC}(\text{Me})=\text{CH}_2$.^[10] Furthermore, it has been also reported that complex $[\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{Ir}(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{N}_2]$ at temperatures above 60 °C releases nitrogen generating 16 electron intermediates other type $[\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{Ir}(\text{C}_6\text{H}_5)_2]$ which are prone to nucleophilic attack. With this background information, we propose the formation of complexes **6–8** to take place according to Scheme 4.

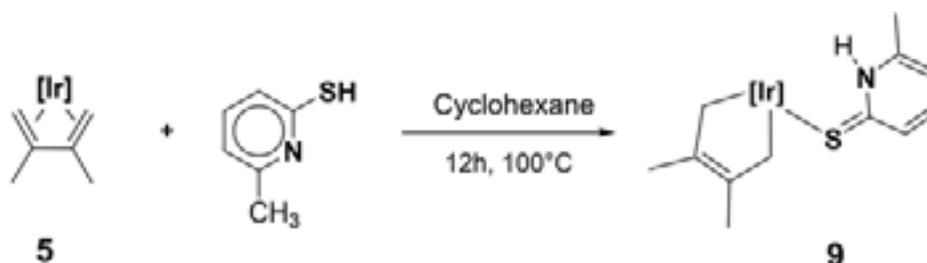


Scheme 4. Mechanistic proposal for the formation of **6–8**.

10 CISQM-DE-PO03

After the initial formation of complex $[\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{Ir}(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{N}_2]$ and taking advantage of its capacity to release nitrogen at temperatures over 60°C , the 2-mercaptopyridine ligand coordinates to the empty site via the nitrogen atom forming the intermediate **D** (Scheme 3). Species **D** undergo the SH moiety deprotonation likely favoured by the proximity between the phenyl and the 2-mercaptopyridine ligands (at 100°C) producing complexes **6–8** after the release of a benzene molecule.

To get deeper insight into the formation of complexes **6–8**, we carried out the reaction (at 100°C) of complex **5** with stoichiometric amounts of (6-methyl)-2-mercaptopyridine changing the reaction solvent to cyclohexane (Scheme 5). As expected, the lack of benzene source deters the formation of the species $[\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{Ir}(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{N}_2]$ and thus the reaction provides complex **9** in 74 % yield.



Scheme 5. Synthesis of complex **9**.

Conclusion

In summary, we have reported the synthesis and structural characterization of the cyclometalated Ir(III) complexes **2–4** and **6–8** obtained from the direct reaction of $[\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{Ir}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]$ (**1**) or $[\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{Ir}(\eta^4\text{-CH}_2=\text{C}(\text{Me})\text{C}(\text{Me})=\text{CH}_2)]$ (**5**) with substituted 2-mercaptopyridines. All the new products which contain the general formula $[\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{Ir}(\text{C}_2\text{H}_5)(k^2\text{-}(\text{N},\text{S})\text{-mercaptopyridine})]$ (R = Phenyl, ethyl), have been fully characterized by NMR spectroscopy, FT-IR, elemental analysis and in the case of **2**, **4**, and **8** by X-ray crystallography. Complexes **2–4** are proposed to take place by the initial formation of the previously reported 16 electron intermediate $[\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{Ir}(\text{CH}=\text{CH}_2)(\text{C}_2\text{H}_5)]$ which then coordinates the nitrogen atom of the mercaptopyridine and promotes the deprotonation of the SH group via the elimination of an ethylene molecule. In case of complexes **6–8** (which all bear a phenyl ligand on their structures), their formation is proposed to take place via the in-situ generation of the $[\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{Ir}(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{N}_2]$.

After the latter species releases nitrogen at temperatures over 60°C , the 2-mercaptopyridine ligand coordinates to the vacant site via the nitrogen atom and after the SH moiety deprotonation, complexes **6–8** are formed along with the release of a benzene molecule. Experimental support on the formation mechanism of **6–8** was assessed by the reaction of complex **5** with (6-methyl)-2-mercaptopyridine in cyclohexane. As expected, the presence of cyclohexane in the reaction media deters the formation of the species $[\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{Ir}(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{N}_2]$ and thus the reaction provides complex **9** which is structurally different from complexes **6–8**. Finally, the formation mechanism of complexes **6–8** was corroborated by a set of experiments using complex $[\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{Ir}(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{N}_2]$ in reaction with stoichiometric amounts of the substituted 2-mercaptopyridines which produces complexes **6–8** in good yields.

Reference

- [1] a) *Transition Metal Sulfur Chemistry: Biological and Industrial Significance*. E. I. Stiefel, K. Matsumoto, Eds.; ACS: Washington DC. 1996; b) H. Beinert, R. H. Holm, E. Münck, *Science* 1997, 277, 653.
- [2] a) E. Bouwman, J. Reedijk, *Coord. Chem. Rev.* 2005, 219–221, 1055; b) J. A. Kovacs, *Chem. Rev.* 2004, 104, 825; c) E. R. T. Tiekink, *Bioinorg. Chem. Appl.* 2003, 1, 53.
- [3] a) C. Bianchini, A. Meli, *Acc. Chem. Res.* 1998, 31, 109; b) M. D. Curtis, S. H. Druker, *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 1027; c) C. Bianchini, A. Meli, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1996, 801; d) R. A. Sánchez-Delgado, *J. Mol. Catal. A* 1994, 86, 287.
- [4] L. L. Hegedus, R. W. McCabe, *Catalyst Poisoning*; Marcel Dekker: New York, 1984.
- [5] a) R. E. Cordero-Rivera, D. Rendon-Nava, C. Angel-Jijon, O. R. Suarez-Castillo, D. Mendoza-Espinosa, *Organometallics* 2020, 38, 1887; b) G.-Z. Lu, Z.-L. Tu, L. Liu, W.-W. Zhang, Y.-X. Zheng, *J. Mater. Chem. C* 2019, 7, 7273.
- [6] a) B. P. Kennedy, A. B. P. Lever, *Can. J. Chem.*, 1972, 50, 3488; b) E. Binamira-Soriaga, M. Lundeen, K. Seff, *Acta Crystallogr.* 1979, 35, 2875.
- [7] a) A. J. Deeming, M. N. Meah, *Inorg. Chim. Acta* 1986, 17, L13; b) A. J. Deeming, K. I. Hardcastle, M. N. Meah, P. A. Bates, H. M. Dawes, M. B. Hursthouse, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1988, 227.
- [8] a) Y. Alvarado, O. Boutry, E. Gutierrez, A. Monge, M. C. Nicasio, M. L. Poveda, P. J. Pérez, C. Ruiz, C. Bianchini, E. Carmona, *Chem. Eur. J.* 1997, 3, 860; b) E. Gutierrez-Puebla, A. Monge, M. C. Nicasio, M. L. Poveda, E. Carmona, *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 791; c) M. Paneque, M. Poveda, V. Salazar, S. Taboada, E. Carmona, *Organometallics* 1999, 18, 139.
- [9] a) M. Paneque, M. Poveda, L. Rey, S. Taboada, E. Carmona, C. Ruiz, *J. Organomet. Chem.* 1995, 504, 147; b) O. Boutry, E. Gutierrez, A. Monge, M. C. Nicasio, P. Pérez, E. Carmona, *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 7288; c) Y. Alvarado, P. Daff, P. Pérez, M. Poveda, R. Sánchez-Delgado, E. Carmona, *Organometallics* 1996, 15, 2192; d) E. Gutierrez-Puebla, A. Monge, M. Paneque, L. Poveda, S. Taboada, M. Trujillo, E. Carmona, *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 346.
- [10] a) K. Ilg, M. Paneque, M. L. Poveda, N. Rendón, L. L. Santos, E. Carmona, K. Mereiter, *Organometallics* 2006, 25, 2230; b) J. Oxgaard, R. P. Muller, W. Goddard, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 352.

11 CISQM-DE-PO05

CH Bond activation in aromatic ketones mediated by Iridium-Tris(pyrazolyl)borate complexes

Mariana Ortiz-Hernández¹, Verónica Salazar-Pereda¹, Daniel Mendoza-Espinosa¹, Simplicio González-Montiel¹,
Manuel A. Gómez-Bonilla¹, César I. Sandoval-Chávez²

^[1] Área Académica de Química, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Carretera Pachuca-Tulancingo Km. 4.5,
Mineral de la Reforma, Hidalgo, 42090, México.

^[2] Catedra CONACYT- Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Ciudad del Conocimiento, C.P. 42184, Mineral de
la Reforma, Hidalgo, México.

or231212@uaeh.edu.mx

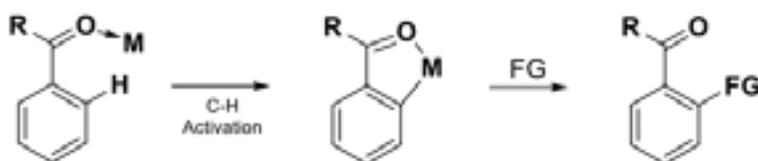
Summary

Reaction of complex $[\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{Ir}(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{N}_2]$ (**1**) with a series of aromatic ketones at 120 °C results in the formation of complexes **2-5** through a CH bond activation of the aryl ring at the *ortho* position. If the reaction temperature is decreased to 80 °C, the reaction of **1** with 2-(trifluoromethyl)acetophenone and 2-fluoroacetophenone results in the formation of dimeric (**6**) and trimeric species (**7**), achieved through the *meta*- and *para*- CH activations of the aromatic ketone. The generation of complexes **2-7** is proposed to take place by the initial formation of η^1 -ketone adducts as key intermediates, followed by an aromatic CH activation, and the release of benzene or biphenyl molecules. Heating of the Ir(I) complex $[\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{Ir}(\eta^4\text{-CH}_2=\text{C}(\text{Me})\text{C}(\text{Me})=\text{C}_2)]$ (**8**) at 130 °C with the aromatic ketones renders by means of a selective *ortho*-CH activation the Ir(III)-metallacycles **3-5** which display an Ir-H bond. All complexes have been fully characterized by NMR spectroscopy, FT-IR, elemental analysis and in the case of **6** and **7** by X-ray crystallography.

Introduction

Transition metal-catalysed transformation of inactivated CH bonds into specific functionalities has become an indispensable tool in organic synthesis.^[1] CH activation could offer green and sustainable alternatives to build complex organic structures with enhanced value. Particularly, reactions involving functional group assisted CH activations have been extensively studied.^[2] While nitrogen, phosphorus, and sulphur-based functional groups are widely employed as effective directing groups to control the site-selectivity of the CH activation, the use of weakly coordinating groups such as ketones or esters represent still a challenging task.^[3] Certainly, the CH functionalization reaction involving these functional groups are highly attractive. For instance, ketones are widely found in various biologically active molecules and functional materials; they can also be transformed in a myriad of functional groups which can be employed as versatile synthetic intermediates.^[4] Conventional ketone-functionalization methods take advantage of the intrinsic electrophilicity of the carbonyl and the acidity of the α -CH bonds.^[5] Carbonyl attack by various nucleophiles allows the functionalization of the *ipso*-carbon, while deprotonation of the α -hydrogen permits substitutions at the α -positions by reaction with electrophiles. Regarding processes based in transition metal complexes, the ketone functional group coordinates the metal center through the oxygen atom favouring the activation of adjacent bonds and allowing the formation of a metallacycle (Scheme 1).^[6]

11 CISQM-DE-PO05



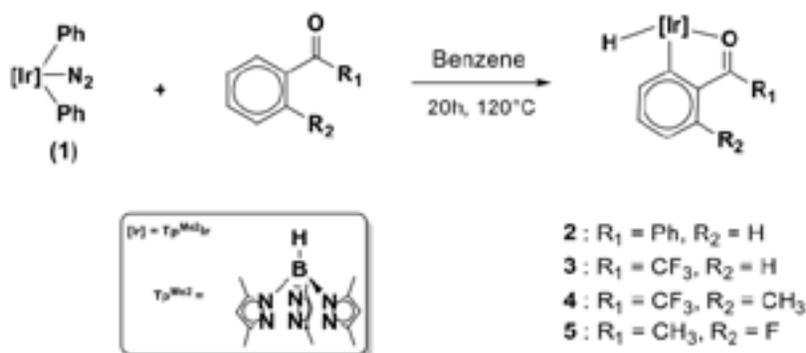
Scheme 1 Activation and functionalization of CH bonds promoted by ketone directing groups.

Although rare compared to other reactions, ketone-directed catalytic CH functionalization has been documented for two decades since the pioneering work on Ru-catalysed CH/olefin coupling reactions by Murai and coworkers.^[7] This work demonstrated that Ru(0) could coordinate to aromatic ketones to prompt the oxidative addition of the CH bond to the metal center, leading to a new stage of further development of ketone directed CH functionalization via Ru(0)/Ru(II) catalysis. Recently, in addition to ruthenium catalysts, CH-activation in ketones has been reported for a variety of transition metal complexes, bearing rhodium,^[8] osmium,^[9] cobalt,^[10] palladium,^[11] and iridium.^[12] While the activation mode in all cases varies from case to case, the aromatic *ortho*-CH activation using ketones has been the most well developed leading to direct β -functionalization and α -alkylation/alkenylation with unactivated olefins and alkynes.^[13] The investigation regarding the activation of aromatic ketones at aromatic *meta*- and *para*- positions and their potential in synthetic processes is still a developing area.

With this background, we report herein the reaction of complex $[\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{Ir}(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{N}_2]$ (**1**) with a series of aromatic and fluorinated ketones which delivers complexes **2-5** via a CH bond activation process. Interestingly, depending on the reaction temperature, activations at *ortho*-, *meta*-, or *para*-, positions are observed. Heating of the Ir(I) complex $[\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{Ir}(\eta^4\text{-CH}_2=\text{C}(\text{Me})\text{C}(\text{Me})=\text{C}_2)]$ (**8**) at 130 °C with the same ketones precursors, renders by means of a selective *ortho*-CH activation the Ir(III)-metallacycles **3-5** which display an Ir-H bond. All complexes have been fully characterized by NMR spectroscopy, FT-IR, elemental analysis and in the case of **6** and **7** by X-ray crystallography.

Results and Discussion

Taking advantage of the capacity of complex $[\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{Ir}(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{N}_2]$ (**1**) to release nitrogen at temperatures over 60 °C and generate a 16 electron species with vacant coordination sites,^[14] we sought to explore its reactivity toward a variety of aromatic ketones. Hence, complex **1** was treated with equimolar amounts of benzophenone, 2-(trifluoromethyl)acetophenone, 2-fluoroacetophenone, and 2,2,2-trifluoroacetophenone according to the conditions of Scheme 2.



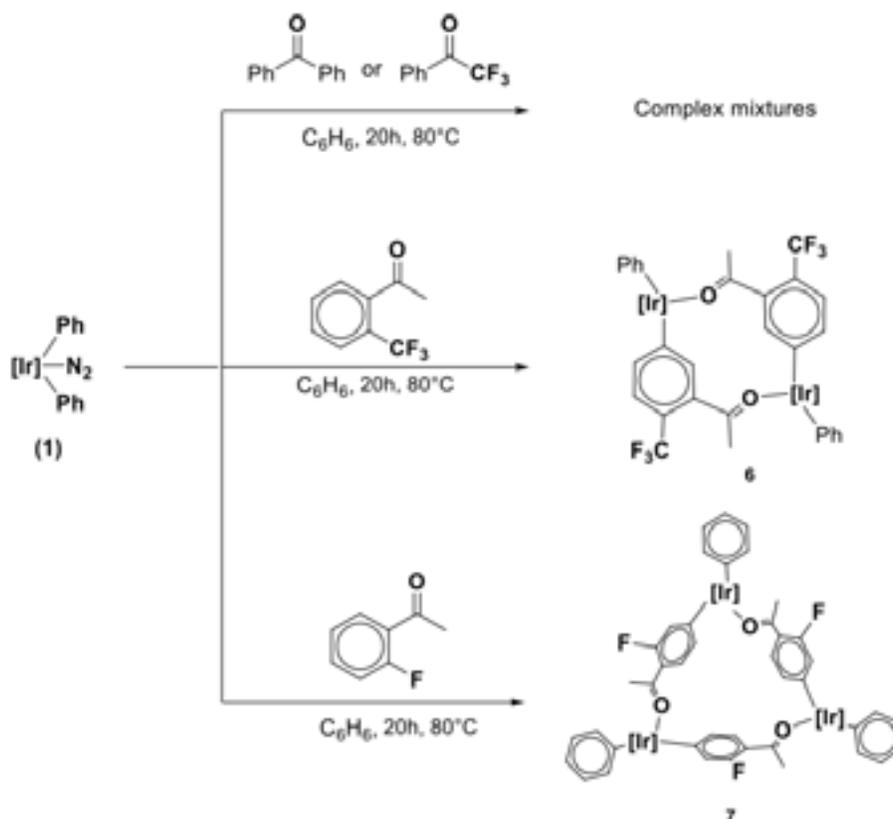
Scheme 2 Synthesis of complexes **2-5**.

11 CISQM-DE-PO05

Formally, complexes **2-5** arise from an aromatic *ortho*-CH activation which results in the formation of a five-membered metallacycle with the iridium center bearing a hydride functionality

In order to optimize the conditions for the preparation of complexes **2-5**, we decided to screen different reaction temperatures (60-100°C) and found surprising results at 80 °C. As depicted in Scheme 3, under the latter conditions, the treatment of complex **1** with benzophenone and 2,2,2-trifluoroacetophenone resulted in complex mixtures showing large amounts of starting materials (>70%). We believe that the poor conversions in these reactions are related to the low solubility of these ketone precursors. On the other hand, if complex **1** is treated with 2-(trifluoromethyl)acetophenone in benzene at 80 °C, the fully soluble mixture produces complex **6** isolated in 22% yield as yellow solid after purification by column chromatography.

With the aim of exploring the selectivity toward *ortho*-fluorinated aromatic ketones and the effect on the resulting activation, we carried out the reaction of complex **1** with 2-fluoroacetophenone at 80 °C in benzene. After purification by column chromatography complex **7** was isolated in 48% yield.

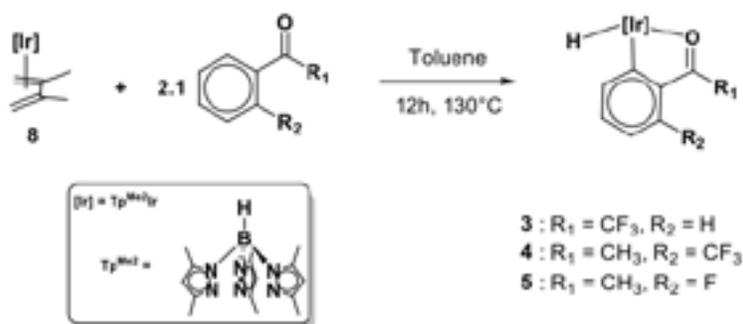


Scheme 3 Synthesis of complexes **6** and **7**.

Taking in consideration the low yields obtained for complexes **2-5** (22-48%) we sought on exploring the possibility of improving the ketones CH-activation by the use of a stable Ir(I) starting material. With this in mind, we decided to explore the use of complex $[\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{Ir}(\eta^4\text{-CH}_2=\text{C}(\text{Me})\text{C}(\text{Me})=\text{C}_2)]$ (**8**) which has demonstrated great use in a variety of CH-activation processes.^[15]

Experimentally, complex **8** was treated initially with stoichiometric amounts of 2-(trifluoromethyl)acetophenone, 2-fluoroacetophenone, or 2,2,2-trifluoroacetophenone in toluene at 130 °C for a period of 12 h. Under these conditions, the expected CH activation of the ketone substrates was observed in yields lower than 10%. In order to improve the conversions to the desired products, an excess of the ketone (2.1 equivalents) was added to the reaction mixture resulting in a yield increase over 40% in all cases (Scheme 6).

11 CISQM-DE-PO05



Complexes **3-5** were purified by column chromatography from the crude materials and they are stable under air. Characterization of **3-5**, was carried out by NMR and IR spectroscopy and elemental analysis.

Conclusions

In summary, we have reported the reactivity of complex $[\text{Tp}^{\text{Me}_2}\text{Ir}(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{N}_2]$ (**1**) with a series of aromatic ketones which produces complexes **2-5** as a result of a CH bond activation of the aryl ring at the ortho- positions. Depending on the reaction temperature, a variety of structural architectures including metallacycles, dimeric, or trimeric species are attained. Molecular structures of complexes **6** and **7** confirm the rare aromatic ketone CH-activation at the meta and para positions which allows the formation of dimeric and trimeric species, respectively. The treatment of the Ir(I) complex $[\text{TpMe}_2\text{Ir}(\eta^4\text{-CH}_2=\text{C}(\text{Me})\text{C}(\text{Me})=\text{C}_2)]$ (**8**) at 130 °C with the same aromatic ketones renders by means of a selective ortho-CH activation the five-membered Ir(III)-metallacycles **3-5**.

References

- [1] For reviews on transition metal-catalyzed C–H functionalization, see: (a) H. M. L. Davies, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 2002, **189**, 125. (b) X. Chen, K. M. Engle, D.-H. Wang and J.-Q. Yu, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2009, **48**, 5094.
- [2] For reviews on directing group strategy, see: (a) T. W. Lyons and M. S. Sanford, *Chem. Rev.*, 2010, **110**, 1147. (b) G. Rousseau and B. Breit, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2011, **50**, 2450.
- [3](a) K. M. Engle, T.-S. Mei, M. Wasa and J.-Q. Yu, *Acc. Chem. Res.* 2012, **45**, 788. (b) Z. Huang, H. N. Lim, F. Mo, M. C. Young and G. Dong, *Chem. Soc. Rev.*, 2015, **44**, 7764.
- [4] See for example: (a) S. R. Mancha, C. M. Regnery, J. R. Dahlke, K. A. Miller and D. J. Blake, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2013, **23**, 562. (b) G. N. Roth, A. Chandra and M. G. Nair, *J. Nat. Prod.*, 1998, **61**, 542.
- [5] J. Otera, *Modern Carbonyl Chemistry*. Ed. Wiley-VCH. W, **2000**.
- [6] J. R. Hummel, J. A. Boerth and J. A. Ellman, *Chem. Rev.*, 2017, **117**, 9163.
- [7] S. Murai, F. Kakiuchi, S. Sekine, Y. Tanaka, A. Kamatani, M. Sonoda and N. Chatani, *Nature*, 1993, **366**, 529.
- [8] (a) C. P. Lenges and M. Brookhart, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 6616. (b) C.-H. Jun, C. W. Moon, J.-B. Hong, S.-G. Lim, K.-Y. Chung and Y.-H. Kim, *Chem. – Eur. J.*, 2002, **8**, 485.
- [9] M. A. Esteruelas, A. Lledos, M. Oliván, E. Oñate, M. A. Tajada and G. Ujaque, *Organometallics*, 2003, **22**, 3753.
- [10] R. Santhoshkumar, S. Mannathan and C.-H. Cheng, *Org. Lett.*, 2014, **16**, 4208.
- [11] (a) P. Gandeepan, C.-H. Hung and C.-H. Cheng, *Chem. Commun.*, 2012, **48**, 9379. (b) H. Li, R.-Y. Zhu, W.-J. Shi, K.-H. He and Z.-J. Shi, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 4850.

11 CISQM-DE-PO05

- [12](a) K. Tsuchikama, M. Kasagawa, Y.-K. Hashimoto, K. Endo and T. Shibata, *J. Organomet. Chem.*, 2008, **693**, 3939. (b) G. E. M. Crisenze, N. G. McCreanor and J. F. Bower, *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, **136**, 10258.
- [13] Q.-Z. Zheng and N. Jiao, *Tetrahedron Lett.*, 2014, **55**, 1121.
- [14] E. Gutierrez, A. Monge, M. C. Nicasio, M. L. Poveda and E. Carmona, *J. Am. Chem. Soc.* 1994, **116**, 791. (b) E. Gutierrez-Puebla, A. Monge, M. C. Nicasio, P. J. Perez, M. L. Poveda and E. Carmona, *Chem. Eur. J.* 1998, **4**, 2225.
- [15] M. Paneque, C. M. Posadas, M. L. Poveda, N. Rendón and K. Mereiter, *Organometallics*, 2007, **26**, 3120.

12 CISQM-DE-PO06

Momentos magnéticos y planos más estables de la hematita para la remoción del arsénico.

Martínez Pérez Fernanda¹, Gutiérrez-Arzaluz Mirella³, Domínguez Soria Víctor³, González Torres Julio²

¹Universidad Autónoma Metropolitana, Posgrado en Ciencias e Ingeniería Ambientales, DCBI. Av. San Pablo No. 180, Azcapotzalco, Ciudad de México. C.P. 02200. México.

²Universidad Autónoma Metropolitana, CBI, Área de Física Atómica Molecular Aplicada, Av. San Pablo 180, Col. Reynosa Tamaulipas, Azcapotzalco, Ciudad de México, C.P. 02200, México.

³Universidad Autónoma Metropolitana, CBI, Área de Química Aplicada, Av. San Pablo 180, Col. Reynosa Tamaulipas, Azcapotzalco, Ciudad de México, C.P. 02200, México.

jcgt@uam.azc.mx

Resumen

El presente trabajo estudia las propiedades geométricas y electrónicas del adsorbente α Fe₂O₃ con el fin de crear un modelo representativo que pueda ser modificado para mejorar la eficiencia de remoción de contaminantes, específicamente compuestos de arsénico. Para discriminar entre varios estados energéticos y diferentes planos y geometrías que surgen de la complejidad de los compuestos de óxido de hierro, utilizamos como criterio la formación de energía total, que se calcula con la teoría de funcionales de la densidad.

Descubrimos que el estado antiferromagnético (+ – +) es el más estable y, por lo tanto, el estado magnético de la α Fe₂O₃ a condiciones estándar. Además, los planos [0001] y [01 $\bar{1}$ 2] están presentes en el material en bulk debido a su baja diferencia energética. Entonces, para potenciar las propiedades adsorbentes en el material se deben incluir ambos planos porque cada uno presenta diferente reactividad en la remoción de arsénico.

Introducción

El As es un metaloide incoloro, insípido e inodoro que se encuentra de manera natural en el medio, el principal problema con este elemento es su gran toxicidad —aun a bajas concentraciones— para el ser humano, ya que es considerado un carcinógeno potencial (Ungureanu *et al.*, 2015). Por lo anterior, la presencia de As en los cuerpos de agua es considerada un problema ambiental y social a nivel mundial, ya que hasta el año 2017, se identificó As en el agua subterránea de 105 países, con una estimación de población expuesta de 200 millones de personas (Ghosh *et al.*, 2019).

Debido a su toxicidad, difusión y movilidad, la eliminación del As de los cuerpos de agua ha sido objeto de estudio en todo el mundo a lo largo de los años. Uno de los métodos de eliminación emergentes que ha ganado interés en los últimos años es la adsorción, gracias a su efectividad, bajo costo, diseño simple y fácil operación, además de ser una técnica de remoción que no daña al medio ambiente (Liu *et al.*, 2020).

Uno de los materiales adsorbentes naturales más estudiados en la remoción de este contaminante de los cuerpos de agua, son los óxidos de hierro (Fe), debido a su elevada selectividad y afinidad por contaminantes tanto orgánicos como inorgánicos, así como su por alta área superficial selectiva, su bajo costo y fácil acceso además de ser un material fácilmente sintetizado en laboratorio (Dzade *et al.*, 2014).

Estudios experimentales previos que utilizan como material adsorbente óxidos de hierro (principalmente en su fase hematita, α -Fe₂O₃) soportada en una zeolita natural tipo clinoptilolita, han demostrado altas eficiencias en la remoción de As presente en los cuerpos de agua (Garay-Rodríguez, 2018).

12 CISQM-DE-PO06

En el presente trabajo estudiamos de manera teórica las propiedades intrínsecas del material adsorbente —la α -Fe₂O₃—, con el fin de entender los factores que alteran la eficiencia de remoción de As de los cuerpos de agua. Para ello, implementamos un enfoque basado en el modelado mecánico cuántico utilizado para expresar la energía total de un sistema como función de la densidad electrónica —la teoría de funcionales de la densidad, DFT por sus siglas en inglés— que ha demostrado ser una herramienta potente y complementaria para el análisis y explicación de los resultados generados experimentalmente (Zhang *et al.*, 2005).

Metodología

Detalles computacionales

La estructura electrónica del α -Fe₂O₃ se obtuvo con la DFT implementada en el software computacional Vienna Ab-initio Simulation Package (VASP5.4) que hace uso de ondas planas para aprovechar la periodicidad de los sistemas cristalinos. La funcional de intercambio correlación utilizada— para recuperar la interacción electrónica del sistema— es la propuesta por Perdew, Burke y Ernzerhof que se encuentra dentro de las funcionales que toman en cuenta el gradiente de la densidad electrónica (GGA) (Perdew *et al.*, 1996).

Debido a que en este estudio no se toma en cuenta la interacción de la luz con el material, no es de nuestro interés representar las propiedades ópticas a detalle, sino las propiedades geométricas. Por esto no se tomaron en consideración las correcciones de Hubbard para ampliar la brecha entre las bandas de conducción y valencia ($U=0$).

Las funciones de onda para representar los átomos se dividen en dos, los átomos que tienen una alta atracción al núcleo (electrones de core) son considerados a través del proyecto de onda aumentada (PAW). Los electrones de valencia del Fe(d^7s^1), O(s^2p^4) y As(s^2p^3) son descritos por un juego de bases constituido de ondas planas con una energía de corte de 400 eV. En el estudio del volumen se utilizó una malla de 5X5X5 puntos K, mientras que, para la súper celda, debido al tamaño del sistema se utilizó una de 3X3X1. Los criterios de convergencia para la energía total fueron de 1×10^{-4} eV, de igual forma las estructuras se consideraron relajadas cuando alcanzaron una diferencia de fuerza entre los átomos de 1×10^{-4} eV.

Para considerar los estados magnéticos en el volumen, se hicieron cálculos de espín polarizado, restringiendo los estados.

Desarrollo

El estudio del material adsorbente, nos permitirá determinar la súper celda de menor energía de la α -Fe₂O₃ para la adsorción del As, consta de dos etapas:

1) Determinación del estado magnético de menor energía para la celda unitaria de la α -Fe₂O₃

Para el estudio de los efectos magnéticos dentro de la celda unitaria de la α -Fe₂O₃, partimos de una relajación en el volumen de una celda primitiva. La relajación de la celda primitiva consta de dos pasos: el primero es variar el tamaño de la celda —contrayendo y expandiendo de 0.9 a 1.5 su valor experimental— y el segundo es variar el momento magnético sus cuatro átomos de Fe constituyentes. Los cuatro posibles arreglos magnéticos son: no magnético (••••), ferromagnético (+ + + +) y dos arreglos antiferromagnéticos (+ + + -) y (+ - - +), donde "+" y "-" son las direcciones de giro de los electrones, hacia arriba —espín up— y hacia abajo —espín down— respectivamente.

12 CISQM-DE-PO06

2) Determinación de la geometría de menor energía para la superficie $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ en el primer y segundo plano cristalográfico de crecimiento natural de la hematita.

Si bien, los estudios previos sugieren que las superficies de hematita son generalmente reactivas para adsorber diferentes compuestos, también se encontró que las propiedades de unión dependen de los planos cristalográficos expuestos. Por lo anterior se estudiarán los dos planos de crecimiento natural de la $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$, la superficie $\{0001\}$ y $\{01\bar{1}2\}$.

Para el estudio de las superficies $\{0001\}$ y $\{01\bar{1}2\}$ de la $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$, se parte de una celda unitaria —con la configuración magnética de los átomos de Fe que presente la menor energía— y se realizan cortes a lo largo de las direcciones $[0001]$ y $[01\bar{1}2]$. Cada corte que se realiza genera una geometría de la $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ distinta, compuesta por un número de átomos de O y Fe diferentes, además de exponer diferentes terminaciones atómicas superficiales. La finalidad de realizar estos cortes es encontrar la geometría de menor energía en la cual posteriormente se podrá estudiar la adsorción de As.

Los cortes a lo largo de la dirección $[0001]$ y $[01\bar{1}2]$ se muestran en la Figura 1.

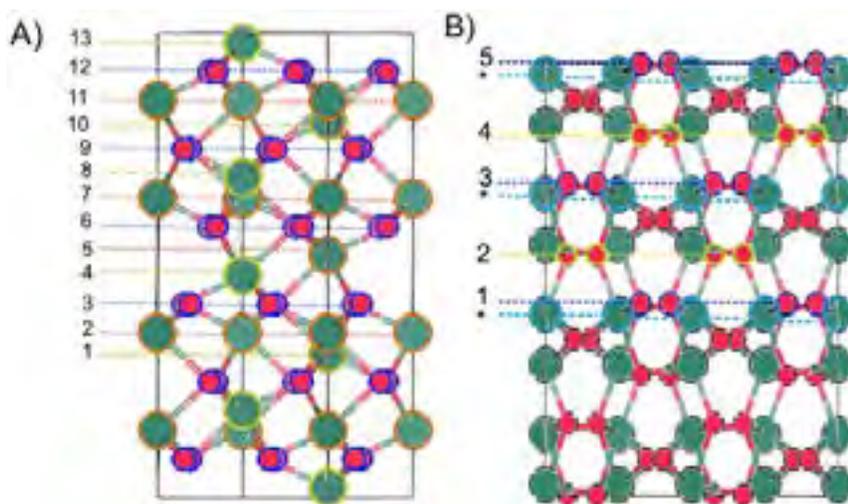


Figura 1. A) Cortes a lo largo de la dirección $[0001]$ de la $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$. La terminación simple de Fe se presenta de color amarillo (corte 1, 4, 8, 10 y 13), la terminación plena de átomos de Fe se representa en color naranja (cortes 2, 5, 7 y 11) y terminación plena de átomos de O se representa de color azul rey (cortes 3, 6, 9 y 12).

B) Cortes a lo largo de la dirección $[01\bar{1}2]$ de la $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ en condiciones acuosas. La terminación de media capa se muestra de color azul rey (corte 1, 3 y 5) —esta terminación no incluye la capa inmediata anterior de átomos de Fe marcados en la imagen en color azul claro y con asterisco—, la terminación de capa completa se muestra de color amarillo (corte 2 y 4). Los átomos de Fe se muestran en color verde y los átomos de O en color rosa.

Por último, para construir la súper celda en la cual se llevará a cabo la adsorción de los iones As, se considera la geometría de menor energía en dirección $[0001]$ y $[01\bar{1}2]$ de la $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ y se agrega un vacío de 15 Å en dirección c con el fin de evitar que haya interacciones entre estas, como consecuencia de la periodicidad de la celda. Esta superficie se reproduce dos veces en el plano **ab** —para evitar la posible interacción entre las moléculas de As presentes en el medio—.

12 CISQM-DE-PO06

Discusión de resultados

1) Determinación del estado magnético de menor energía para la celda unitaria de la α -Fe₂O₃

La Figura 2, muestra la relación entre la energía de la celda primitiva respecto de su volumen para las cuatro configuraciones propuestas.

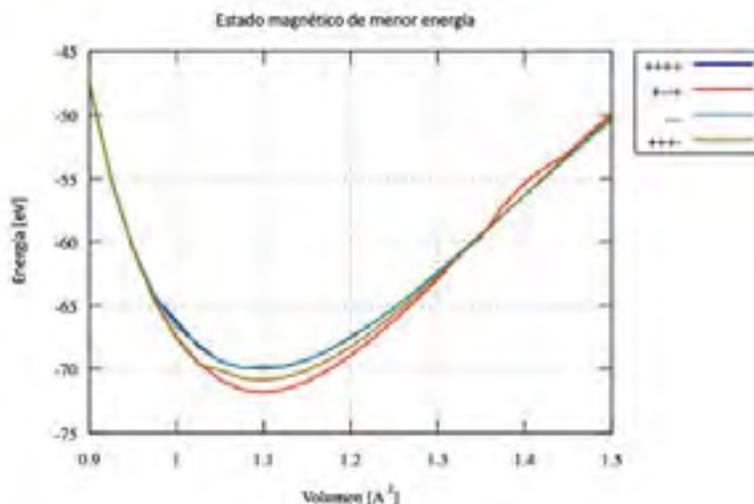


Figura 2. Resultados del cálculo de energía [eV] contra volumen [Å³], para los arreglos magnéticos (••••), (++++), (+++-) y (+- -+) de los iones Fe dentro de la celda primitiva de la hematita. El arreglo no magnético (••••) se muestra de color azul claro, el arreglo ferromagnético (++++) de color azul rey y los arreglos antiferromagnéticos (+++-) y (+- -+) se muestran de color dorado y rojo respectivamente.

En la Figura 2 se observa que la disposición antiferromagnética (+- -+) presenta la energía más baja, por lo cual es la configuración magnética más estable y en consecuencia es la configuración magnética que con mayor probabilidad se encuentra en la naturaleza. Estos resultados apuntan que los átomos de Fe dentro de una bicapa en el plano **ab** en la α -Fe₂O₃ se acoplan ferromagnéticamente entre sí, mientras que se acoplan antiferromagnéticamente a las bicapas de Fe adyacentes en dirección **c**, (Gattinoni *et al.*, 2018).

La figura 2 también muestra que el volumen óptimo de la celda primitiva es de 1.1 veces su valor experimental, cambiando de 100.235796 Å³ a 142.796733 Å³.

2) Determinación de la geometría de menor energía para la superficie α -Fe₂O₃ en el primer y segundo plano cristalográfico de crecimiento natural de la hematita.

Los resultados de los cálculos de la energía ponderada por átomo en cada geometría generada para la α -Fe₂O₃ en dirección [0001] y [0112] se muestra en la Figura 3.

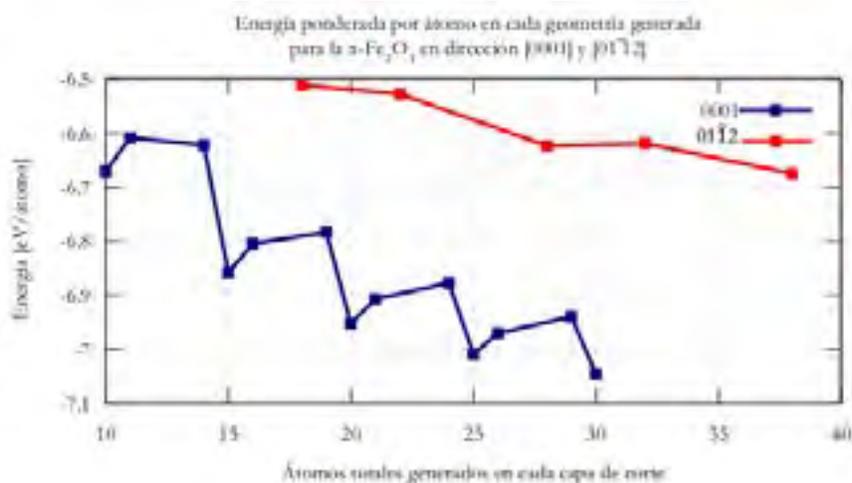


Figura 3. Cálculos de la energía ponderada en eV de los átomos totales en cada geometría generada de la α -Fe₂O₃ en dirección [0001] (color azul rey) y [011̄2] (color rojo).

En la Figura 3, se observa que cada que se realiza un corte en ambas direcciones de la α -Fe₂O₃, el número de átomos componentes de la celda unitaria va aumentando y la energía ponderada en eV de los átomos disminuye, esto debido a que conforme aumenta el número de átomos la cantidad de insaturaciones en los enlaces va disminuyendo lo que provoca que el sistema se estabilice.

Para la dirección [0001] se observa una repetición en grupos de tres puntos de energía, cada uno de estos puntos representa una terminación diferente en la superficie. Las terminaciones que presentan menor energía son las terminaciones en átomos de Fe posteriores a una capa de átomos de O (terminaciones 1, 4, 7, 10 y 13) —y en consecuencia son las terminaciones más estables y con mayor probabilidad de encontrarse de manera natural en el medio—. Por otro lado, el punto de mayor energía en cada serie es la terminación plena de átomos de O (terminaciones 3, 6, 9 y 12).

La geometría generada por el corte 10 (terminación simple de Fe y 25 átomos en total) es la geometría que utilizaremos para generar la superficie {0001}, dado que las geometrías generadas por los cortes 1, 4 y 7 al no tener los átomos de Fe y O suficientes no representan de manera correcta al sistema. Por otro lado, la diferencia de energía calculada entre la geometría generada por el corte 10 y el 13 es despreciable (0.037470733 eV).

Para la dirección [011̄2], no se observa tendencia en la energía calculada, puesto que en el primer par de puntos energéticos, la terminación de media capa (corte 1) presenta mayor energía que la terminación de capa completa (corte 2) y en el siguiente par energético, la terminación de media capa (corte 3) es menor que la terminación de capa completa (corte 4).

A pesar de las discrepancias que se observan al calcular la energía en los cortes de la α -Fe₂O₃ en dirección [011̄2], la geometría generada por el corte 3 (terminación de media capa y 28 átomos en total) es la geometría que utilizaremos para generar la superficie {011̄2}, dado que las geometrías generadas por los cortes 1 y 2 al no tener los átomos de Fe y O suficientes no representan de manera correcta al sistema. Por otro lado, la diferencia de energía calculada entre la geometría generada por el corte 3 y el 5 (ambas, terminación en media capa) es despreciable (0.051853778 eV).

Por último, en la figura 13, también muestra que las geometrías generadas en dirección [0001] tienen menor energía que las generadas en dirección [011̄2]. La terminación de oxígenos de la geometría generada en la

12 CISQM-DE-PO06

dirección [01 $\bar{1}$ 2] no se aleja mucho energéticamente de la terminación más estable en dirección [0001] —la terminación simple de hierro—, lo que resulta en que hay una probabilidad alta de encontrar la terminación de oxígenos dentro de la α Fe₂O₃.

Conclusiones

La configuración magnética en volumen de la α Fe₂O₃, y por lo tanto la que tiene más probabilidad de presentarse a condiciones estándar en las superficies es la antiferromagnética (+ – – +).

El plano cristalográfico de menor energía es el {0001} acorde con los resultados experimentales y teóricos previos.

El plano cristalográfico {0112} no se aleja energéticamente del plano más estable, con lo que la cantidad presente de este plano en la hematita sintetizada juega un rol importante para el estudio de la adsorción de iones contaminantes.

Para el plano {0001} la terminación de Fe simple es la más estable, para el plano {0112} la terminación de media capa (con oxígenos superficiales) es la más estable.

Finalmente, si se quiere hacer un estudio detallado del mecanismo de adsorción de los iones contaminantes en el material como lo pretende esta investigación, es importante tratar el sistema con el estado magnético de menor energía, y aún más importante, considerar el efecto que tienen en la reactividad del material las diferentes direcciones de los planos expuestos en la α Fe₂O₃. Esto generará información apreciada para decidir las propiedades objetivo que deben seguir los procesos de síntesis para mejorar la remoción de contaminantes.

Bibliografía

- Dzade N.Y., Roldan A., de Leeuw N.H. (2014). A Density Functional Theory Study of the Adsorption of Benzene on Hematite (α -Fe₂O₃) Surfaces. *minerals*, 4, 89-115.
- Garay-Rodríguez M.E. (2018). Eliminación de iones As (V) y As (III) en agua con zeolitas naturales (tipo clinoptilolita). Universidad Autónoma Metropolitana, México.
- Gattinoni C., Ewen J.P., Dini D. (2018). Adsorption of Surfactants on α -Fe₂O₃ (0001): A Density Functional Theory Study. *The Journal of Physical Chemistry C*, 122, 20817–20826.
- Liu B., Kim K.H., Kumar V., Kim S. (2020). A review of functional sorbents for adsorptive removal of arsenic ions in aqueous systems. *Journal of Hazardous Materials*, 388.
- P. Perdew J., Burke K., Ernzerhof M. Chemical Applications of Density-Functional Theory, *American Chemical Society*, 1996, 453.
- Ungureanu G., Santos S., Boaventura R., Botelho C. (2015). Arsenic and antimony in water and wastewater: Overview of removal techniques with special reference to latest advances in adsorption. *Journal Environmental Management*, 151, 326–342.
- Zhang N., Blowers P., Farrell, J. (2005). Evaluation of density functional theory methods for studying chemisorption of arsenite on ferric hydroxides. *Environmental Science Technology*, 39, 4816–4822.

13 CISQM-DE-PO07

Estudio computacional de la capacidad antioxidante primaria de la Feniletilamina y sus derivados.

Carolina Morales-García¹, Adriana Pérez-González² y Annik Vivier-Bunge¹

¹Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Departamento de Química, Av. San Rafael Atlixco 186, Cd. de México, 09340, México.

²Conacyt-Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Departamento de Química, Av. San Rafael Atlixco 186, Cd. de México, 09340, México.

bcaritomg@gmail.com

Resumen

Se realizó el estudio de la capacidad antioxidante primaria de la Feniletilamina (Phean) y sus derivados frente al radical hidropéroxilo ($\cdot\text{OOH}$), considerando los ambientes tanto lipídico como acuoso, a pH fisiológico ($\text{pH}=7.4$). Se utilizó el programa computacional Gaussian 09. Se usó la Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT), en particular el funcional M05-2X para la realización de cálculos electrónico y calcular los datos termodinámicos y cinéticos. Se usó el conjunto de funciones de base 6-311+G(d,p) y el modelo de solvente continuo SMD. Todo el estudio incluye sitios y mecanismos de reacción, así como su importancia relativa de los derivados. Se propone que algunos derivados de Phean son buenos antioxidantes primarios frente a este radical a pH fisiológico y 298.15 K.

Introducción

La Feniletilamina (Phean, Figura 1) tiene una estructura químicamente simple que está presente en una gran variedad de moléculas biológicamente activas de origen natural, tales como neurotransmisores. La Phean es un neurotransmisor mono amínico biosintetizado a partir de la descarboxilación enzimática del aminoácido fenilalanina. Se le han atribuido roles como neurotransmisor, neuromodulador o neuroprotector, es decir, tiene una importancia biológica significativa en la prevención y tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. Por contar con un anillo bencénico, además de su efecto neuroprotector es una base para potenciar una de las propiedades más interesantes en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como lo es la capacidad antioxidante. La principal actividad de la Phean es inhibir la monoamino-oxidasa (Amina O_2 oxidoreductasa, MAO), flavoproteína integral de la membrana externa de la mitocondria de las neuronas y células gliales, clave en la investigación neuroquímica en el tratamiento de Parkinson, desde que MAO está implicada en la regulación de los niveles de las aminas biogénicas en el sistema nervioso central y periférico, pues es la enzima encargada del metabolismo de neurotransmisores clásicos como la serotonina, noradrenalina y dopamina. Para esto último al igual que en diversos trabajos buscamos potenciar su actividad antioxidante a partir de la funcionalización del anillo bencénico con grupos como COOH y OH , adquiriendo así en su estructura un anillo polifenólico, interesante en el desempeño como antioxidante.

13 CISQM-DE-PO07

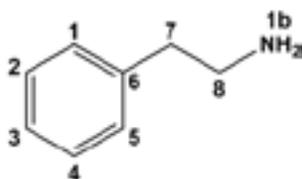


Figura 1. Estructura de la Feniletilamina (Phean).

Funcionalizando el anillo de la Phean con los grupos funcionales de COOH, OH, SH y NH₂ se obtuvieron 182 derivados. A éstos últimos se les determino sus propiedades de adsorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME), así como la toxicidad y su accesibilidad sintética, de ello se concluyó que seis de sus derivados pueden potenciar su actividad antioxidante e inhibir el estrés oxidativo, desde que poseen grupos catecoles, importantes en el comportamiento antioxidante. Los seis derivados de la Phean seleccionados son el ácido 4-(2-aminoetil)-2,3-dihidroxi-benzoico (Ph-177), ácido 3-(2-aminoetil)-4,5-dihidroxi-benzoico (Ph-178), ácido 2-(2-aminoetil)-3,4-dihidroxi-benzoico (Ph-179), ácido 6-(2-aminoetil)-2,3-dihidroxi-benzoico (Ph-180), ácido 5-(2-aminoetil)-2,3-dihidroxi-benzoico (Ph-181), ácido 2-(2-aminoetil)-4,5-dihidroxi-benzoico (Ph-182) mostrados en la Figura 2.

Así el objetivo de este trabajo es investigar la capacidad antioxidante de los derivados de la Phean frente al radical hidroperoxilo (·OOH), utilizando la metodología de análisis mecánico cuántico para la actividad antioxidante frente a radicales libres conocida como QM-ORSA.¹



Figura 2. Estructura y sitios enumerados de los derivados de la Phean seleccionados (Ph-177, Ph-178, Ph-179, Ph-180, Ph-181 y Ph-182).

13 CISQM-DE-PO07

Exposición

Todos los cálculos de estructura electrónica se realizaron con el programa Gaussian 09. Siguiendo la metodología QM-ORSA, se determinó la actividad antioxidante primaria de seis derivados de la Phean, a nivel de teoría M05-2X/6-311+G(d,p)/SMD. Tomando en cuenta la polaridad del medio ambiente se consideraron como solventes agua y pentiletanoato para simular el ambiente acuoso y lipídico, respectivamente. En medio polar se tomaron en cuenta las fracciones molares a pH fisiológico de las diferentes especies protonadas y desprotonadas para cada derivado de la Phean.

Los mecanismos de reacción estudiados en el presente trabajo fueron frente el radical $\bullet\text{OOH}$ y son los siguientes:

Formación de Aducto radicalico (RAF): $\text{Phean} + \bullet\text{OOH} \rightarrow \text{Phean}-\text{OOH}\bullet$

Transferencia de átomo de Hidrógeno (HT): $\text{Phean} + \bullet\text{OOH} \rightarrow \text{Phean}(-\text{H})\bullet + \text{H}_2\text{O}_2$

Transferencia de Electrón Simple (SET) : $\text{Phean} + \bullet\text{OOH} \rightarrow \text{Phean}\bullet^+ + \text{OOH}^-$

Todos los resultados se cuantificaron de manera termodinámica y cinética. Se calcularon las energías libres de Gibbs de reacción, barreras energéticas y constantes de velocidad. Con éstas últimas se puede realizar una comparación de la capacidad antioxidante de los derivados de la Phean.

Discusión de resultados

Se construyeron la Phean y sus derivados en el programa computacional Gauss View 6.0.²

Las diferentes especies (protonada o desprotonada) de la Phean y sus derivados así como su disponibilidad depende del pH en el ambiente polar. Para determinar el orden de deprotonación se inicia con la molécula totalmente protonada debido al grupo amino que posee. Para calcular los valores de pKa se utilizó el ajuste de regresión lineal estándar para obtener los parámetros empíricos (m y C_0)³. Así:

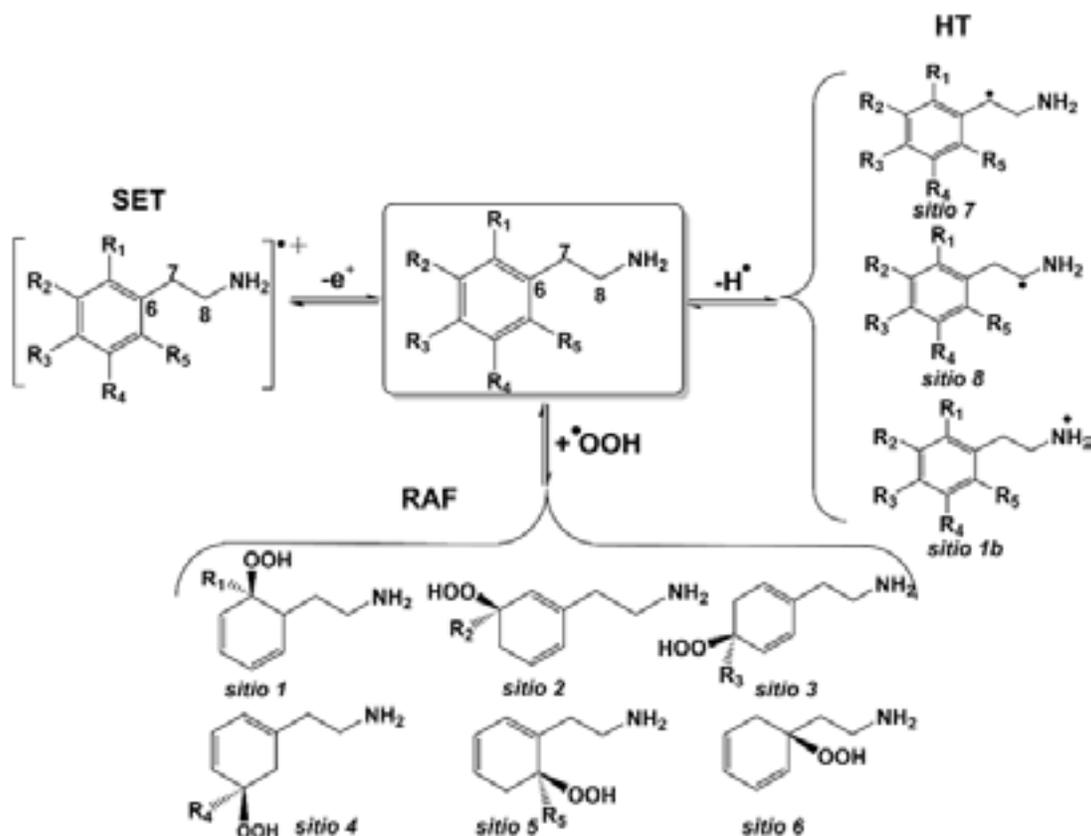
$$\text{pKa} = m\Delta G_s(\text{BA}) + C_0$$

donde $\Delta G_s(\text{BA})$ representa la diferencia en la energía libre de Gibbs en solución acuosa, entre cada ácido (A) y su base conjugada correspondiente (B). Se calculó a 298.15 K y se expresa en kcal/mol.

Las fracciones molares de las especies se estimaron a partir de los valores de pKa y se encontró que a pH fisiológico se encuentran las especies neutra y mono-anión con fracciones molares importantes.

Los distintos mecanismos de reacción para Phean se muestra en el Esquema 1. Cabe resaltar que para todas las reacciones RAF se añadieron dos correcciones, la primera de ellas corresponde al cambio de estado estándar 1 atm al estado estándar 1M, con ello el valor de la energía Gibbs de reacción disminuye en 1.89 kcal/mol. Por otro lado, se hace la corrección por el efecto de caja solvente, disminuyendo el valor de la energía de Gibbs en 2.55 kcal/mol.

13 CISQM-DE-PO07



Esquema 1. Mecanismos y sitios de reacción considerados para la captura de radicales $\bullet\text{OOH}$ (representados por R) en la actividad antioxidante de la Phean de la especie neutra en agua.

En la Tabla 1 se muestran sus Energías libres de Gibbs de reacción entre la Phean y el radical $\bullet\text{OOH}$, ΔG° (kcal/mol) a 298.15 K.

Tabla 1. Energías libres de Gibbs de reacción de Phean con el radical $\bullet\text{OOH}$, ΔG (kcal/mol) a 298.15 K

	<i>Phean</i> ⁺ <i>Agua</i>	<i>Phean</i> <i>Agua</i>	<i>Phean</i> <i>Pentiletanoato</i>
HT			
<i>sitio 7</i>	1.67	4.70	3.67
<i>sitio 8</i>	15.53	3.05	4.72
<i>sitio 1b</i>	20.56	****	****
RAF			
<i>sitio 1</i>	14.18	13.35	14.96
<i>sitio 2</i>	15.26	14.94	16.67
<i>sitio 3</i>	14.35	13.54	15.58
<i>sitio 4</i>	14.42	14.29	15.87
<i>sitio 5</i>	14.43	13.82	16.33
<i>sitio 6</i>	13.86	14.27	16.15
SET	43.84	27.67	****

13 CISQM-DE-PO07

Los resultados termodinámicos de la Phean muestran que no hay sitios de reacción exergónicos con el radical $\bullet\text{OOH}$ y por tanto no se realizó el estudio cinético. Con ello se concluye que en sí misma la Phean no es un antioxidante.

En la Tabla 2 se muestran las Energías libres de Gibbs de reacción entre los derivados de la Phean y el radical $\bullet\text{OOH}$, ΔG° (kcal/mol) a 298.15 K. Como se puede ver en la Tabla 2, el estudio termodinámico de los derivados muestra que hay varios sitios de reacción exergónicos con el radical $\bullet\text{OOH}$, por lo que pueden proponerse como antioxidantes primarios frente a este radical. Para confirmar esta teoría se procede a realizar el estudio cinético solo de los caminos exergónicos. En la Tabla 3 se muestran las barreras energéticas (ΔG^\ddagger , kcal/mol) y en la Tabla 4 las constantes de velocidad (k , $\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$) para estas reacciones que son favorables termodinámicamente.

Tabla 2. Energías libres de Gibbs de reacción de los derivados de la Phean con el radical $\bullet\text{OOH}$, ΔG (kcal/mol), en agua y pentiletanoato (PE) a 298.15 K.

HT	Ph-177	Ph-177	Ph-177	Ph-178	Ph-178	Ph-178	Ph-179	Ph-179	Ph-179
	PE	Agua	Agua	PE	Agua	Agua	PE	Agua	Agua
sitio 1a	****	****	****	38.35	****	****	28.88	****	****
sitio 2a	0.26	-6.49	-6.64	****	****	****	****	****	****
sitio 3a	2.96	1.93	1.46	-2.49	-4.90	-11.26	0.62	-8.24	****
sitio 4a	****	****	****	2.32	-3.49	****	-8.26	-7.03	-11.37
sitio 7	3.13	1.01	0.74	2.93	2.39	0.01	1.29	2.91	0.85
sitio 8	4.86	14.58	3.70	4.33	15.35	20.88	6.28	14.82	19.42
sitio 1b	****	5.12	****	****	19.15	-1.98	****	17.66	-3.29
RAF									
sitio 1	24.58	18.14	18.62	21.59	15.91	12.71	19.12	9.73	14.35
sitio 2	12.00	10.59	10.50	14.10	12.78	18.19	16.85	11.10	9.42
sitio 3	12.24	8.03	8.86	13.98	12.00	8.03	13.85	9.39	6.78
sitio 4	13.14	11.73	11.55	11.75	9.53	14.34	12.10	9.09	6.85
sitio 5	16.72	12.96	13.10	16.13	13.29	12.55	18.03	13.49	17.67
sitio 6	10.06	8.69	8.69	8.05	11.35	15.36	15.20	8.59	9.64
SET	****	****	****	****	****	-4.60	****	****	3.32

HT	Ph-180	Ph-180	Ph-180	Ph-181	Ph-181	Ph-181	Ph-182	Ph-182	Ph-182
	PE	Agua	Agua	PE	Agua	Agua	PE	Agua	Agua
sitio 1a	31.64	****	****	30.0	****	****	20.09	****	****
sitio 2a	-0.63	-0.50	-2.63	-1.80	0.69	-0.86	****	****	****
sitio 3a	0.43	-0.09	-2.63	-2.76	-6.18	-6.86	-3.42	-5.77	****
sitio 4a	****	****	****	****	****	****	4.14	-3.17	-14.73
sitio 7	1.64	1.45	2.86	-0.22	0.21	-0.47	3.92	0.51	-2.40
sitio 8	4.60	14.40	3.79	0.91	15.92	4.18	4.79	15.43	15.10
sitio 1b	****	20.70	****	****	22.00	****	****	15.15	-8.76
RAF									
sitio 1	23.20	16.16	17.35	21.14	18.49	18.23	19.08	9.54	7.76
sitio 2	10.73	10.71	9.25	5.40	10.31	9.50	15.39	12.88	5.83
sitio 3	11.69	7.75	6.89	8.15	8.57	8.58	13.90	10.71	11.21
sitio 4	12.15	12.36	12.01	8.89	12.46	11.78	12.02	9.71	1.76
sitio 5	18.00	11.27	14.37	12.01	11.96	11.37	18.82	14.63	15.52
sitio 6	7.51	7.96	5.81	5.75	7.62	9.15	13.86	11.09	3.57
SET	****	****	****	****	****	****	****	****	-1.82

13 CISQM-DE-PO07

Tabla 3. Barreras energéticas (ΔG^\ddagger , kcal/mol) para las reacciones de los derivados de la Phean frente al radical $\bullet\text{OOH}$, en agua y pentiletanoato (PE) a 298.15 K.

	HT (sitio 2a)	HT (sitio 3a)	HT (sitio 4a)	HT (sitio 7)	SET
Ph-177 (Agua)	15.79	****	****	****	****
Ph-177 ⁻ (Agua)	20.95	****	****	****	****
Ph-178 (Agua)	****	15.00	15.56	****	****
Ph-178 (PE)	13.88	****	****	****	****
Ph-178 ⁻ (Agua)	****	****	****	****	9.20
Ph-179 (Agua)	****	13.88	13.58	****	****
Ph-179 (PE)	****	****	19.30	****	****
Ph-179 ⁻ (Agua)	****	****	15.90	****	5.94
Ph-180 (Agua)	19.13	20.02	****	****	****
Ph-180 (PE)	15.04	****	****	****	****
Ph-180 ⁻ (Agua)	3.95	****	****	****	****
Ph-181 (Agua)	****	20.82	****	****	****
Ph-181 (PE)	17.18	12.89	****	20.27	****
Ph-181 ⁻ (Agua)	19.86	20.57	****	20.27	****
Ph-182 (Agua)	****	14.48	15.86	****	****
Ph-182 (PE)	****	14.32	****	****	****
Ph-182 ⁻ (Agua)	****	****	****	13.00	5.21

Tabla 4. Constantes de velocidad (k , M⁻¹s⁻¹) para las reacciones de los derivados de la Phean frente al radical $\bullet\text{OOH}$, en agua y pentiletanoato (PE) a 298.15 K.

	HT (sitio 2a)	HT (sitio 3a)	HT (sitio 4a)	HT (sitio 1b)	HT (sitio 7)	SET	k_{Total}	k_{total}
Ph-177 (Agua)	5.25E+04	****	****	****	****	****	5.25E+04	5.23E+04
Ph-177 ⁻ (Agua)	2.27	****	****	****	****	****	2.27	
Ph-178 (Agua)	****	3.53E+03	4.80E+03	****	****	****	8.33E+03	1.44E+07
Ph-178 ⁻ (Agua)	****	7.79E+06	****	7.79E+06	****	1.11E+06	1.67E+07	
Ph-179 (Agua)	****	4.06E+04	7.75E+04	****	****	****	1.18E+05	1.06E+07
Ph-179 ⁻ (Agua)	****	****	1.99E+03	7.89E+06	****	7.27E+06	1.52E+07	
Ph-180 (Agua)	32.81	5.16	****	****	****	****	37.97	4.85E+03
Ph-180 ⁻ (Agua)	2.53E+06	****	****	****	****	****	2.53E+06	
Ph-181 (Agua)	****	7.10	****	****	****	****	7.10	7.10
Ph-181 ⁻ (Agua)	5.08	4.08	****	****	5.88E-01	****	9.75	
Ph-182 (Agua)	****	1.04E+04	2.95E+03	****	****	****	1.34E+04	1.32E+06
Ph-182 ⁻ (Agua)	****	****	8.00E+06	8.00E+06	1.23E+04	7.45E+06	2.35E+07	
Ph-178 (PE)	****	1.82E+04	****	****	****	****	1.82E+04	1.82E+04
Ph-179 (PE)	****	****	17.52	****	****	****	17.52	17.52
Ph-180 (PE)	1.06E+04	****	****	****	****	****	1.06E+04	1.06E+04
Ph-181 (PE)	2.36E+02	1.01E+05	****	****	4.50E-01	****	1.01E+05	1.01E+05
Ph-182 (PE)	****	6.32E+03	****	****	****	****	6.32E+03	6.32E+03

13 CISQM-DE-PO07

Conclusiones

Un buen antioxidante es un compuesto que reacciona con radicales libres a una velocidad mayor que la velocidad con la que el radical daña a las moléculas de importancia, como proteínas o incluso el ADN. Así, la capacidad antioxidante de un compuesto se puede estimar determinando la constante de velocidad de su reacción con un determinado radical libre.

La Feniletilamina no tiene capacidad antioxidante primaria por si sola. Los resultados muestran que sus seis derivados tienen buena actividad antioxidante. La mayor constante de velocidad global en medio acuoso se obtuvo para estos derivados la Ph-178, Ph-179 y Ph-182, y el mecanismo de mayor importancia fue el de transferencia de electrón desde la especie mono-aniónica. Considerando que la peroxidación lipídica ocurre a una velocidad de $1.18 \times 10^3 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, entonces los derivados de la Feniletilamina Ph-178, Ph-180, Ph-181 y Ph-182 serán capaces de inhibir este daño ocasionado por el radical hidroperoxilo. Considerar el equilibrio ácido-base es de suma importancia para determinar el coeficiente de velocidad global en medio acuoso.

Bibliografía

¹ Galano, A.; Alvarez-Idaboy, J. R., *J Comput Chem*, **2013**, 34, 2430.

² Frisch, M.J.; Trucks, G.W.; Schlegel, H.B.; Scuseria, G.E.; Robb, M.A.; Cheeseman, J.R.; Fox, D.J. Gaussian 09; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, USA, 2009.

³ 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.; Alvarez-Idaboy, J. R., *J Chem Inf Model*, **2016** 56 (9), 1714.

14 CISQM-DE-PO08

Activación de aldehídos mediante complejos de TpHlr

Jesús Emmanuel Cerón-Castelán¹, Verónica Salazar-Pereda¹, Daniel Mendoza-Espinosa¹, Simplicio González-Montiel¹, César I. Sandoval-Chávez², Manuel A. Gomez-Bonilla¹, Mariana Ortiz-Hernández¹.

^[1] Área Académica de Química, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Carretera Pachuca-Tulancingo Km. 4.5, Mineral de la Reforma, Hidalgo, 42090, México. E-mail: jesusceron1616@gmail.com

^[2] Catedra CONACYT- Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Ciudad del Conocimiento, C.P. 42184, Mineral de la Reforma, Hidalgo, México.

En este trabajo se ha llevado a cabo el estudio de la activación de una serie de aldehídos tanto alifáticos (Figura 1) como aromáticos (Figura 2) con el iridaciclopentadieno A.

En el caso de los aldehídos alifáticos se observan productos que derivan de la descarbonilación del aldehído (1).

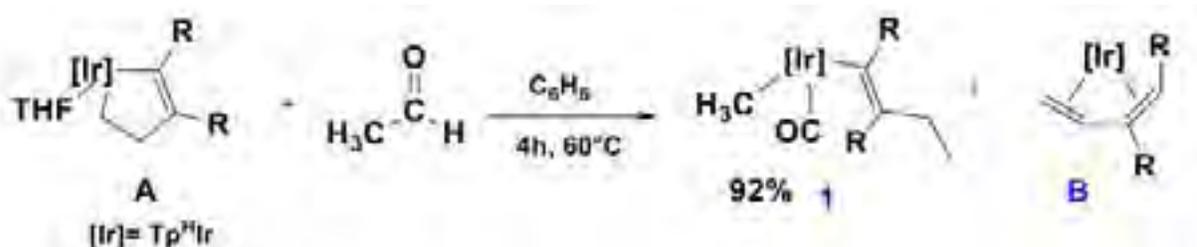


Figura 1: Aldehídos alifáticos.

En la serie de aldehídos aromáticos los resultados dependen en gran medida del tipo de sustituyente que contenga el anillo aromático, observándose que cuando tiene un grupo electrodonador (-OCH₃) se forma la especie 2 con un ligando CO unido al centro metálico, mientras que cuando contiene un grupo electroattractor (-NO₂) se observa un compuesto carbeno de tipo Fisher bicíclico (3) que implica una transformación más compleja.

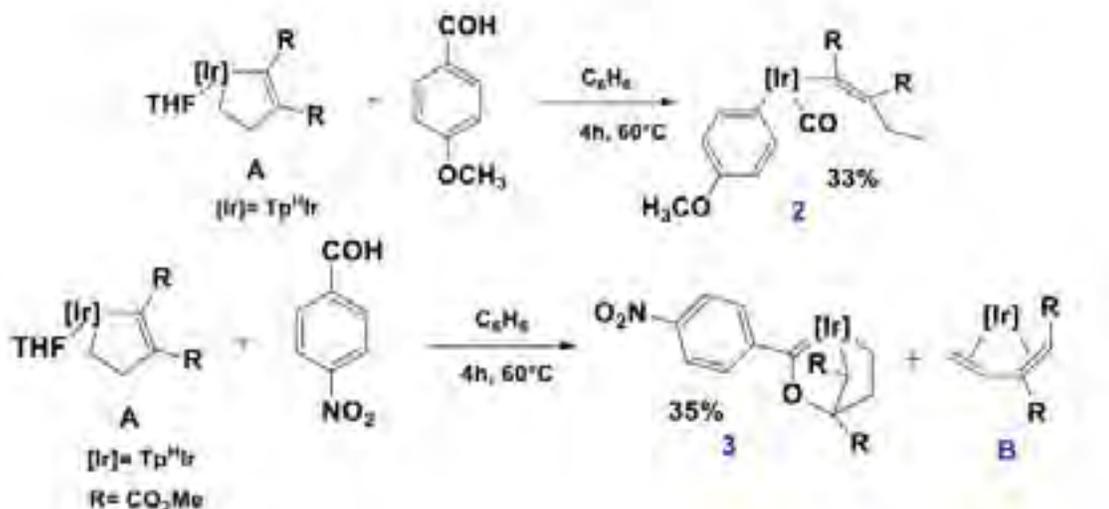


Figura 2: Aldehídos aromáticos.

15 CISQM-DE-PO09

Analysis of the Reduction and Growth Process in the Synthesis of Silver Self-assembled nanostructures Using *Sedum praealtum* Plant Extract

L. Landeros-Páramo¹, G. Rosas¹, A. Saavedra-Molina²

¹Instituto de Investigación en Metalurgia y Materiales, UMSNH, Avenida Francisco J. Mujica S/N, Edificio U, Ciudad Universitaria. Morelia, Michoacán. CP 58030 México

²Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, UMSNH, Avenida Francisco J. Mujica S/N, Ciudad Universitaria. Morelia, Michoacán. CP 58030 México

1491290c@umich.mx

In the present work, the formation process (reduction and growth) of silver nano-assemblies (AgNAs) by green synthesis was analyzed using the *Sedum praealtum* plant aqueous extract. Morphological and structural characterization was carried out using UV-Vis, SEM, XRD, and FTIR. The results showed spherical AgNAs with an average size of 2.5 μm . XRD and SEM established that individual silver nanoparticles (AgNPs) were the initial building blocks. Furthermore, FTIR analysis of AgNAs and *S. praealtum* extract showed that glycosidic compounds were involved in reduction and stabilization. Also, acid derivatives could participate as ligands for the self-assembly and consequent growth of AgNAs, indicating that the formation of AgNAs by *S. praealtum* extract combines classical and non-classical growth processes.

16 CISQM-DE-QF01

Evaluación de la energía de interacción $nO \rightarrow \pi^*C=O$ a través de su incorporación a un proceso conformacional

Juan F. Tamez-Fernández, **Fátima M. Soto-Suárez**, Yolanda D. Estrada-Chavarría, Ramiro F. Quijano-Quiñones, Rubén A. Toscano, Fabián Cuétara-Guadarrama, Víctor Duarte-Alaniz, Tannya R. Ibarra-Rivera, Beatriz Quiroz-García, Diego Martínez-Otero, Karla Ramírez-Gualito, José Enrique Barquera-Lozada, Verónica M. Rivas-Galindo, Gabriel Cuevas

Video

<https://youtu.be/1IztyDppkl8>



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

**Transformando el mundo
un kJ a la vez
(JJ)**

01 CISQM-JJ-CE01

Point defects energy determination in YAlO_3 perovskite structure through atomistic simulations

Rubén O. Miranda-Rosales, J. Francisco Gómez-García

Departamento de Física y Química Teórica, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México
Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Código Postal 04510, Coyoacán, Ciudad de México, México

rub_fq_mir@comunidad.unam.mx

<https://youtu.be/e1cmYsVydGM>

Abstract

Using GULP software, the lattice energy of YAlO_3 perovskite was calculated, and with the Mott-Littleton approximation the point defects energy was determined, this method allowed us to know that the Frenkel structural oxygen 1 defect predominates in the crystal structure with an energy of 4.8632 eV.

Introduction

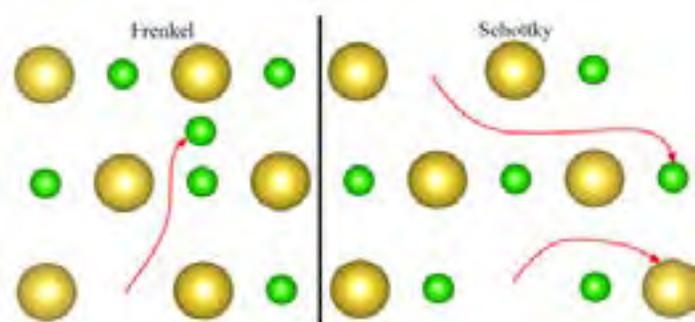
Computational simulations have been a useful tool for science, helping the experimental interpretation. Atomistic simulations are used in the study of O^{2-} ionic migrations and modeling possible migration pathways and determining their energy. In this work we talk about an indispensable step, which is the determination of predominant defects in the crystal structure. The modeling of crystal structures for halides and oxides has evolved and the best models are based in the description of ions with a shell model for the treatment of ionic polarization. [1]

Atomistic simulations were done using GULP software (General Utility Lattice Program), this allows us to describe compounds using quantum or classical models, in the case of the study of ionic properties of a crystal structure, as the determination of point defects, classical models permit good approximation of the system.

Many of the main applications of solid-state systems, as catalysis, electronic and ionic conductivity, among others, depends in a critical way of crystal defects [2], so that, one of the most important applications of atomistic simulations is the determination of crystal defects energy, and this is possible using some previous studied method, in this case is convenient to use the Mott-Littleton approximation, also known as the two regions method. The Mott-Littleton method let us define a central point, whether it corresponds to a single defect or a cluster of defects, and from that center, two spherical regions with different radii are generated. The shorter region is called *region 1*, inside this region the atomic positions are strongly perturbed by the presence of the defect, so the program explicitly calculate the cartesian coordinates of the ions; the second spherical region is named as *region 2a*, in this region the associated potential is modeled as a continuum potential that does not affect, in a considerable way, the ionic positions, this means that ions inside this sphere are weakly perturbed and therefore neither their displacements, the associated energy of relaxation can be approximated. Atoms outside of these spheres belong to *region 2b* and are considerate that the presence of the defect does not affect them. The size of the spheres is specified by the radii or by the number of atoms within these regions. [2, 3]

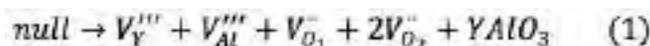
The main defects associated to ionic structures are the pair Schottky and Frenkel. Schottky pair occurs with the formations of ionic vacancies, these vacancies are compensated with ions among the crystal surface. Frenkel defect involves atomic displacements from crystal site inside the lattice to an interstitial site, which means that the generated vacancy is compensated with an atom in an interstitial site within the crystalline structure. These point defects can be randomly distributed along the crystal, associated in pairs or in clusters. In figure 1 there is a diagram that shows how these defects can be distributed.

01 CISQM-JJ-CE01

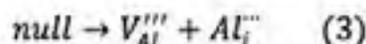
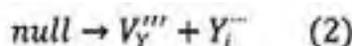


Point defect formation can be described as chemical equations using the Kröger-Vink notation. The system $YAlO_3$ is described with one ion of Y, one of Al and two of O (O_1 and O_2), these atoms have a different chemical environment, that is why there is two types of structural O; the relation between these structural atoms is 1:1:1:2, and for that reason, the equation 1 corresponds to the Schottky defect formation.

Figure 1. Frenkel and Schottky defect representation.



Frenkel defects are specific for every structural atom, therefore, in this system exist four Frenkel defects, Frenkel Y (equation 2), Al (equation 3), O_1 and O_2 (equations 4 and 5).



The defect with the lowest energy is the one that predominates in the crystal according to the Boltzmann distribution, equation 6.

$$f_{defects} \sim \exp\left(-\frac{\Delta H}{K_B T}\right) \quad (6)$$

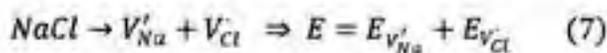
Presentation

The study and development of compounds to energetic transformation devices is indispensable for greenhouse gases reduction and for improvement in energy efficiency, for this, the development of new ionic conductors is important to upgrade solid oxide fuel cell systems.

Interstitial and vacancy defects are important for ionic conductors because these defects act as ionic migration pathways, hence, one can calculate the ionic migration energies if it knows which defect predominates in the crystal structure; for this reason, it was considerate to study Schottky and Frenkel defect formation within the compound $YAlO_3$ with perovskite structure using atomistic simulations with GULP software.

To determinate the Schottky and Frenkel formation energy, we calculated the point defects energy using the Mott-Littleton method and the equations of defect formation energies, these equations are formulated from the chemical expressions of defect formations, in which the structural terms (defects and lattice) pass to energetic terms, as it is shown in the equation 7, which is the example for the NaCl Schottky defect; we obtained the equations 8-11, these expressions correspond to the Schottky and Frenkel defect formation energies for $YAlO_3$.

01 CISQM-JJ-CE01



$$\frac{E_{shottky}}{defect} = \frac{1}{5} (E_{V_Y'''} + E_{V_{Al}'''} + E_{V_{O_1}^-} + 2E_{V_{O_2}^-} + E_{Y_{AlO_3}}) \quad (8)$$

$$\frac{E_{Frenkel, Y^{3+}}}{defect} = \frac{1}{2} (E_{V_Y'''} + E_{Y_i^-}) \quad (9)$$

$$\frac{E_{Frenkel, Al^{3+}}}{defect} = \frac{1}{2} (E_{V_{Al}'''} + E_{Al_i^-}) \quad (10)$$

$$\frac{E_{Frenkel, O^{2-}}}{defect} = \frac{1}{2} (E_{V_O''} + E_{O_i''}) \quad (11)$$

Results discussion

The YAlO₃ perovskite crystal structure was modeled with a space group 62 (*Pnma*) using the potentials indicated in table 1, these are the Buckingham parameters and the value of charges and spring constant in the shell model for the description of structural atoms.

Parameter	Buckingham parameters			Shell model			
	Y-O [4]	Al-O [5]	O-O [6]	Atom	Y_{core}^+	Y_{shell}^-	k spring (eV/Å ²)
A (eV)	1310	2409.505	22764.3	Y	0.0	3.0	99999.0
ρ (Å)	0.350865	0.275805	0.149	Al	0.043	2.957	403.98
C (eV/Å ²)	0.0	0.0	43.0	O	0.2389	-2.2389	42.0

Table 1. Parameters used for YAlO₃ crystal modeling in GULP.

The first step consists in realizing the optimization of the crystal structure to obtain the lattice parameters, coordinates of structural atoms and the lattice energy, the optimized structure must be as accurate as possible to the reported structure; in table 2 a comparison between the reported and the optimized structural parameters is observed, and in figure 2 it is shown the unit cell for these two structures; the AlO₆ polyhedra is described with two structural oxygens: O₁ is the axial oxygen and the equatorial is O₂.

Lattice parameter	Reported value [7]	Optimized value	Difference
a (Å)	5.3300	5.2739	-0.0561
b (Å)	7.3750	7.4064	0.0314
c (Å)	5.1800	5.2234	0.0434
V (Å ³)	203.6193	204.0308	0.4115
YAlO ₃ lattice energy (eV)	-	-148.9690	-

Table 2. Comparison between lattice parameters in reported structure and optimized structure.

01 CISQM-JJ-CE01

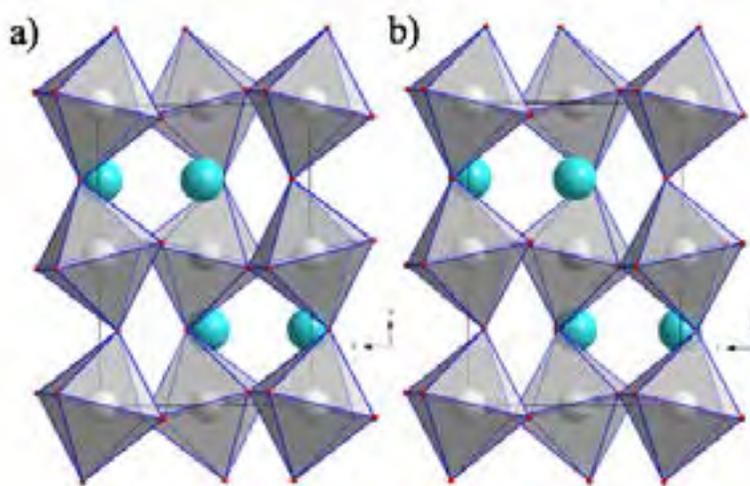
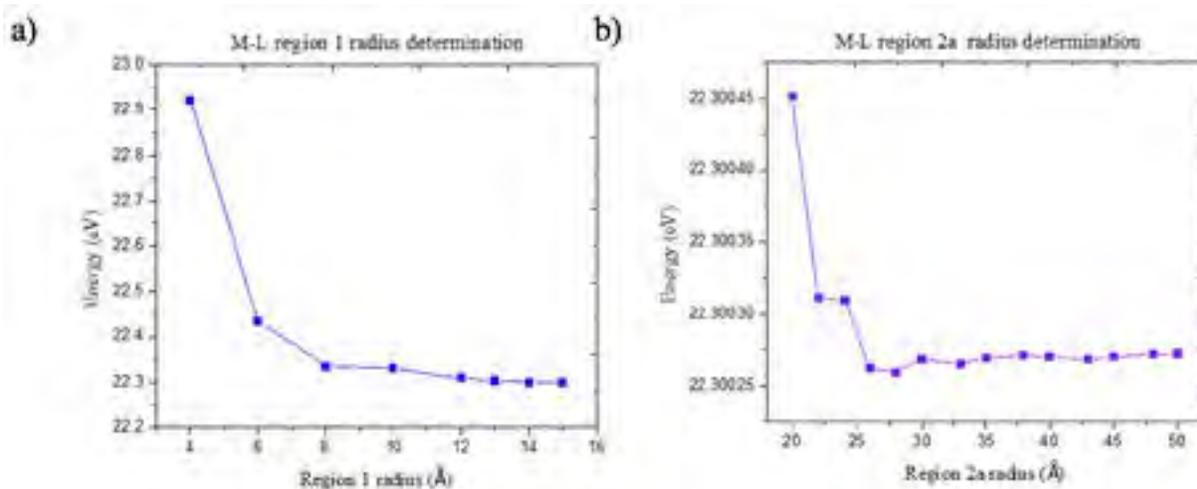


Figure 2. YAlO₃ unit cells: a) reported structure, b) optimized structure.

The small difference between these two structures allowed us to validate the potentials that were used as adequate for the crystal structure simulation.

Additionally, calculations were made to identify the optimal radii of regions in the Mott-Littleton method. For this determination an O²⁻ vacancy was modeled where the radius of region 2a was kept at 50 Å and the radius of region 1 was varied from 4 to 15 Å obtaining the graphic 1a) where there is a comparison between defect energy and radius of region 1, a radius of 14 Å was chosen because the energy is constant from that radius. In a similar way the radius of region 2a was determined, in this case the radius of region 1 was kept at 14 Å, and the radius from region 2a was varied from 20 Å to 50 Å obtaining the graphic 1b), the radius of 30 Å is optimal because from this radius the energy remains constant.



Graphic 1: Determination of Mott-Littleton radii by comparing the defect energy: a) region 1 radii with a constant radius of region 2a at 50 Å, b) region 2a radii with a constant radius of region 1 at 14 Å.

Using the chosen radii for the Mott-Littleton method, we calculated the point defect within the crystal structure: atomic vacancies and interstitial defects with the lowest energies; the related energies for these point defects are shown in table 3, also, in this table lays the coordinates for the calculated interstitial defects.

01 CISQM-JJ-CE01

Vacancy	E (eV)	Interstitial	Interstitial coordinates			E (eV)
			x	y	z	
Y	45.9761					
Al	61.4482	Y	0.50000	0.50000	0.00000	-22.7221
O ₁	22.3003	Al	0.53951	0.25000	0.25000	-42.3753
O ₂	22.2594	O	0.86161	0.75000	0.87500	-12.5738

Table 3. Point defect energies for the YAlO₃ perovskite.

The formation defects energy equations are the sums of the energy terms related to the vacancies and interstitial defect energies, and in the case of Schottky defect there is also the lattice energy, since they arise from the chemical equations of defect formation, where for all structural species (defects and lattice) uses their energy values; this sum is divided by the total number of defects involved to weight and compare the energetic contribution of each point defect: 5 vacancies for Schottky defect and 2 defects, one vacancy and one interstitial in every Frenkel defect. The table 4 shows the values of the formation energies for Schottky and Frenkel defects using the values of point defects energies from table 3 and lattice energy from table 2.

Type of defect	E/defect (eV)
Schottky	5.0549
Frenkel Y	11.6270
Frenkel Al	9.5364
Frenkel O ₁	4.8632
Frenkel O ₂	4.9252

Table 4. Schottky and Frenkel defects energies formation in compound YAlO₃.

Oxygen Frenkel defects and Schottky defect have the lowest formation energy, the difference between those energies is minimal, and for that reason, these defects predominate in the crystal, but the most favorable is the O₁ Frenkel defect.

Conclusions

It was calculated that the favorable defects among the YAlO₃ perovskite are the Schottky and the O₁ and O₂ Frenkel defects, where the O₁ Frenkel defect has the lowest formation energy with a value of 4.8632 eV, this allows us to know that when modeling the ionic migration routes, it would be necessary to build them using O²⁻ vacancies and interstitial sites.

Bibliography

- [1] J. D. Gale. GULP: A computer program for the symmetry-adapted simulation of solids. Journal of the Chemical Society-Faraday Transactions, 93, 2 (1997) 629-637.
- [2] J. D. Gale. General Utility. Lattice Program. Version 5.2.
- [3] J. F. Gómez-García. Estudio del transporte eléctrico en el bronce de niobio: CeNb₃O₉, Tesis de maestría, UNAM (2010).

01 CISQM-JJ-CE01

[4] A. Chroneos, K. Desai, S. E. Redfern, M. O. Zacate and R. W. Grimes. New atomistic scale simulations models for hydroxides and oxyhydroxides. *Journal of Material Science*. 41 (2006) 675-687.

[5] T. S. Bush, J. D. Gale, C. R. A. Catlow and P. D. Battle. Self-consistent Interatomic Potentials for the Simulation of Binary and Ternary Oxides. *Journal of Materials Chemistry*. 4 (1994) 831-837.

[6] E. Ruiz-Trejo, M. S. Islam, and J. A. Kilner. Atomistic simulation of defects and ion migration in LaYO₃. *Solid State Ionics*. 123 (1999) 121-129.

[7] J. Chen, G. Zhao, Y. Sun and T. Liu. Theoretical study on the electronic structures and optical properties of YAlO₃ crystal with interstitial oxygen atom. *Elsevier: Solid State Communications*. 150 (2010) 897-900.

02 CISQM-JJ-CE02

Determinación de rutas de migración de iones en Gd_3NbO_7 con estructura tipo fluorita por medio de simulaciones computacionales

Alberto Monsalvo Hernández y J. Francisco Gómez García

Departamento de Física y Química Teórica, Laboratorio F-233. Edificio F. Facultad de Química. Universidad Nacional Autónoma de México. Cto. Exterior S/N, C.U., Coyoacán, C.P. 04510, Ciudad de México, México.

alberto.monsalvo.h@gmail.com

<https://youtu.be/o2Qf1l0CtQw>

Resumen

En esta investigación se realizaron simulaciones atomísticas en la estructura cristalina del compuesto Gd_3NbO_7 , mediante un software (conocido como GULP) para estudiar la viabilidad de su empleo en celdas combustibles de óxidos sólidos. Se creó una supercelda, ya que los resultados obtenidos para la celda normal fueron inconsistentes, los resultados, indican que la creación de la supercelda le permitió al programa diferenciar entre los cationes presentes en el cristal, debido a la repartición aleatoria de los cationes y vacancias intrínsecas del compuesto. Fue necesario crear un par de superceldas extra, específicas para cationes y aniones, con el fin de que cada ion tenga a su alrededor un ambiente químico igual, esto para mejorar las interacciones iónicas entre los iones al describir una ruta de migración.

Introducción

Celdas Combustibles de Óxidos Sólidos

Las celdas combustibles de óxidos sólidos también conocidas como SOFC (por sus siglas en inglés) se definen como un sistema multicapa de cerámicos trabajando a altas temperaturas usando combustible y oxidante en fase gas. Estas características ofrecen bastantes ventajas tales como el uso del calor de escape (800-900 °C) para un segundo aprovechamiento en la generación de más energía, una alta eficiencia de producción de energía (60%), emisión de CO_2 drásticamente reducida, etc. Las SOFC constan de un electrolito sólido el cual se acomoda en medio de dos electrodos porosos, ánodo y cátodo. El combustible se abastece por al ánodo y sufre una reacción de oxidación ($2H_2 + 2O^{2-} \rightarrow 4e^- + 2H_2O$), liberando electrones a un circuito externo. Por su parte, el oxidante se abastece por el cátodo y acepta los electrones del circuito externo por lo que ocurre una reacción de reducción ($O_2 + 4e^- \rightarrow 2O^{2-}$). El flujo de electrones del circuito externo produce una corriente directa [1], [2]. La parte de interés de esta tecnología en esta investigación es el electrolito sólido, se busca conocer las propiedades de conductividad de oxígeno en Gd_3NbO_7 para una posible aplicación en celdas combustibles de óxidos sólidos.

GULP

GULP, por sus siglas en inglés "General Utility Lattice Program", es un software creado para realizar una gran variedad de tipos de simulación en materiales [3]. Entre la gran variedad de funciones que tiene GULP podemos mencionar el cálculo de la energía de minimización, propiedades de cristales, propiedades moleculares, cálculo de defectos, análisis estructural, cálculo de potenciales interatómicos, entre otros. En este trabajo se determinó la energía asociada a los defectos puntuales en la estructura cristalina tipo fluorita para el compuesto Gd_3NbO_7 .

02 CISQM-JJ-CE02

Se utilizó el potencial de Buckingham, representado en la ecuación 1, que describe las interacciones de corto alcance entre los iones presentes, anión-anión y anión-cación [4].

$$U_{ij}^B = A e^{-\frac{r_{ij}}{\rho}} - \frac{C_6}{r_{ij}^6} \quad (1)$$

Este potencial modela las interacciones de atracción-repulsión que ocurren entre los iones similares a las que se presentan las energías de dispersión de London. Los términos A, ρ y C son parámetros semiempíricos que ya se encuentran reportados en la literatura. Por otra parte, el cálculo del potencial asociado a los defectos está basado en el modelo de Mott-Littleton. Este modelo maneja una estrategia de dos regiones; se define un punto llamado centro del defecto, el cual se encuentra en el sitio inicial del defecto. Después, el cristal alrededor del defecto se divide en dos regiones esféricas: región 1 y región 2 (dividida en región 2a y 2b) [3]. En la región 1 los iones están fuertemente perturbados por el defecto y por lo tanto se relajan explícitamente con respecto a sus coordenadas. En la región 2a los iones están débilmente perturbados y, por lo tanto sus desplazamientos, con las energías asociadas de relajación, se pueden aproximar mediante los cálculos realizados con GULP. Los iones fuera de esta región pertenecen a la región 2b, estos no se encuentran perturbados de ninguna manera por el defecto y, además, esta región se extiende hasta el infinito.

Exposición

Una supercelda de dimensiones 2x2x2 de Gd_3NbO_7 no fue suficiente para que el programa simulara la migración de iones debido a que el ambiente químico alrededor de cada uno de los iones (incluyendo al O^{2-}) no es uniforme. Esto se vio reflejado en; cationes rodeados de 8, 7 o 6 aniones oxígeno y aniones rodeados de 2, 3 o 4 cationes (algunos únicamente de Gd^{3+} , otros con Gd^{3+} y Nb^{5+}), cuando lo óptimo debió ser cationes rodeados de 8 oxígenos, formando un cubo y los aniones de O^{2-} rodeados de 4 cationes, formando un tetraedro. La creación de dos superceldas, cada una específica para los cationes y otra específica para los aniones O^{2-} , ayudó a que las rutas de migración tengan un perfil más adecuado, debido al ambiente químico uniforme generado alrededor de cada ion.

Discusión de resultados

Se investigaron los parámetros necesarios para la simulación de la celda unitaria de Gd_3NbO_7 (se buscó en la literatura los parámetros de Buckingham correspondientes a las interacciones $O^{2-}-O^{2-}$, $O^{2-}-Nb^{5+}$, $O^{2-}-Gd^{3+}$, los valores de Core y Shell, la constante de resorte k, el factor de ocupación y las coordenadas de los iones en el cristal, todos estos datos se muestran en la tabla 1 [6], [7], [8]) y posteriormente se optimizó la celda. Con los datos de la celda optimizada se calculó la energía total optimizada de un defecto, dentro de este se realizó la elección de la región 1 en el modelo de Mott-Littleton. Se determinó que los tamaños óptimos de las regiones fueron: $R_I = 14 \text{ \AA}$, $R_{II} = 50 \text{ \AA}$.

La supercelda se obtuvo por medio de operaciones de traslación de la celda unitaria tipo fluorita de Gd_3NbO_7 , el resultado fue una supercelda de dimensiones 2x2x2 (ilustración 1), esto provocó un aumento en el volumen de la celda, así como un aumento en el número de iones presentes, quedando la fórmula (dentro de la supercelda) del compuesto de estudio como $Gd_{24}Nb_8O_{56}$. Se optimizó la celda y se calcularon las energías de defectos.

02 CISQM-JJ-CE02

De estos se obtuvieron la energía de red optimizada, la energía total del defecto optimizada para los cationes Gd^{3+} , Nb^{5+} , y O^{2-} y las posiciones optimizadas de los cationes y aniones en la supercelda. Con estas posiciones optimizadas de los iones, se realizaron perfiles de energía de migración lineal, la barrera energética que tiene que vencer un ion al desplazarse a una posición de equilibrio vecina.

Elemento	Carga	Par iónico	Parámetros de Buckingham			Constante $k, eV \cdot \text{\AA}^{-2}$	Core	Shell	Factor de Ocupación	Coordenadas		
			Λ, eV	$r, \text{\AA}$	C, eV					x	y	z
Gd	3+	$Gd^{3+}-O^{2-}$	866.339	0.377	0	299.96	-0.973	3.973	0.75	0	0	0
Nb	5+	$Nb^{5+}-O^{2-}$	1796.3	0.35675	0	1358.58	9.496	-4.496	0.25	0	0	0
O	2-	$O^{2-}-O^{2-}$	22764.3	0.149	27.89	103.079	0.811	-2.811	0.875	0.25	0.25	0.25

Tabla 1. Datos utilizados para la realización de los cálculos en GULP.

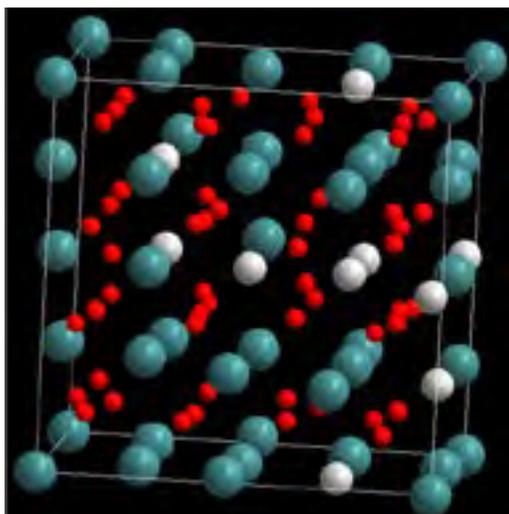


Ilustración 1. Supercelda de Gd_3NbO_7 , las esferas más pequeñas indican los iones de oxígeno, las medianas y las grandes los cationes de niobio y gadolinio, respectivamente.

Se realizaron dos variantes para cada uno de estos perfiles de migración, una de estas variantes tenía declarado el centro de la vacancia justamente en las coordenadas correspondientes al punto medio entre los dos iones declarados, en la otra variante se fue moviendo el centro de la vacancia, coincidiendo sus coordenadas con las del intersticio declarado. Ambas variantes se realizaron con el fin de conocer en cuál de los casos la energía total del defecto sería la menor.

Estos perfiles de migración permitieron observar el comportamiento de la energía referente a la posición declarada de la vacancia entre los dos iones utilizados. De manera general, se observó que, para los cationes, la energía es menor cuando el centro de las vacancias se encuentra fijo (en la posición media entre el punto inicial y final de la migración) y la energía llega a un punto máximo a la mitad de la distancia entre ambas vacancias declaradas. Sin embargo, para los perfiles de migración de los iones de oxígeno, no se observó el mismo comportamiento (refiriéndose a los cationes) en cuanto a la energía.

Esto se debe a que los aniones utilizados para los perfiles de migración tenían un ambiente químico muy distinto los unos de los otros, algunos estaban rodeados a penas de 3 cationes, otros de 2 o incluso, ninguno, provocando que las interacciones entre los iones fueran muy diferentes, a diferencia de los cationes, los cuales tenían un ambiente químico más similar (rodeados de 7 u 8 aniones) y por lo tanto las interacciones iónicas eran más parecidas entre ellos.

Para intentar subsanar este problema con los iones del oxígeno, y tener un comportamiento más uniforme con los cationes, se decidió construir un par de superceldas extra, la primera de ellas fue específica para el anión O^{2-} y la segunda para los cationes Gd^{3+} y Nb^{5+} . La diferencia entre estas superceldas y la original es que los factores de ocupación cambiaron para cada una de las especies, así como para las vacancias intrínsecas del cristal. En la tabla 2 se pueden observar los factores de ocupación de las tres superceldas ocupados para cada una de las especies presentes.

El modificar estos factores de ocupación provocó un ambiente químico igual para los cationes Gd^{3+} y Nb^{5+} y

02 CISQM-JJ-CE02

los aniones O^{2-} , esto se puede apreciar de manera clara en la ilustración 2, se nos presentan las tres superceldas una al lado de la otra, la primera, la supercelda original, tiene un ambiente químico distinto para cada ion, la segunda, la específica para cationes, contiene un ambiente químico igual para cada catión presente y la tercer supercelda, la específica para los iones de oxígeno, muestra cationes mixtos Gd^{3+}/Nb^{5+} distribuidos uniformemente alrededor de cada anión de oxígeno.

Especie	Supercelda original		Supercelda para Gd^{3+} y Nb^{5+}		Supercelda para O^{2-}	
	Factor de ocupación	Número de iones presentes en la estructura	Factor de ocupación	Número de iones presentes en la estructura	Factor de ocupación	Número de iones presentes en la estructura
Gd^{3+}	1	24	1	24	0.75	32
Nb^{5+}	1	8	1	8	0.25	32
O^{2-}	1	56	0.875	64	1	56
Vacancia	1	8	N/A	0	1	8

Tabla 2. Factores de ocupación de las especies presentes en las tres superceldas.

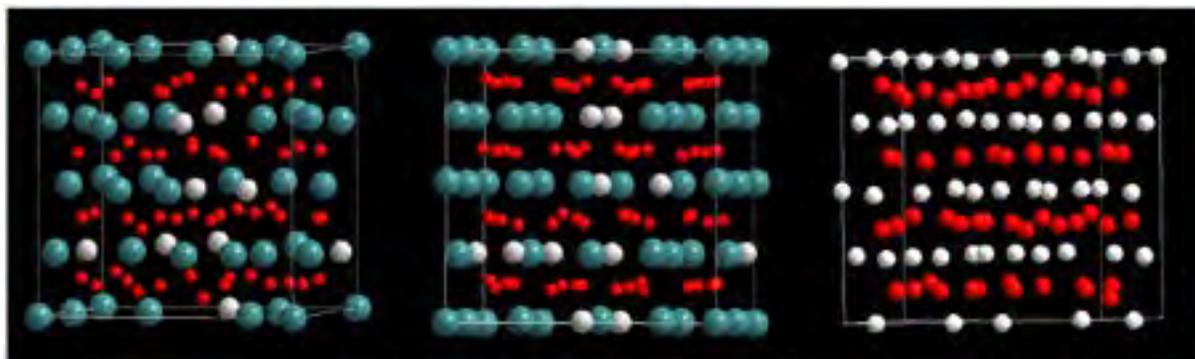


Ilustración 2. De izquierda a derecha, supercelda original, supercelda para Gd^{3+} y Nb^{5+} y supercelda para O^{2-} (esferas rojas O^{2-} , blancas Nb^{5+} , verdes Gd^{3+} y esferas blancas cationes mixtos Gd^{3+}/Nb^{5+}).

Para las nuevas superceldas, se plantearon rutas de migraciones lineales, similares a las de la primer supercelda, pero con la diferencia en que no se hicieron las dos variantes antes descritas, en este caso, únicamente se hicieron las rutas de migración dejando el centro de las vacancias fijo, ya que de los resultados anteriores se concluyó que esta variante entregó una energía menor. Nuevamente, los perfiles de migración de los cationes Gd^{3+} , e incluso los del Nb^{5+} , siguieron un comportamiento en el que, a la mitad de la distancia entre las dos vacancias declaradas, la energía fue máxima y después de ese punto comenzó a disminuir, ambos comportamientos se aprecian en el gráfico 1 y 2, respectivamente. Desafortunadamente, en el caso de los perfiles referentes al oxígeno, no se observa este comportamiento de una forma muy fácil ya que la energía aumenta gradualmente, después disminuye, y finalmente tiene un máximo absoluto seguido de una disminución de energía, gráfico 3.

02 CISQM-JJ-CE02

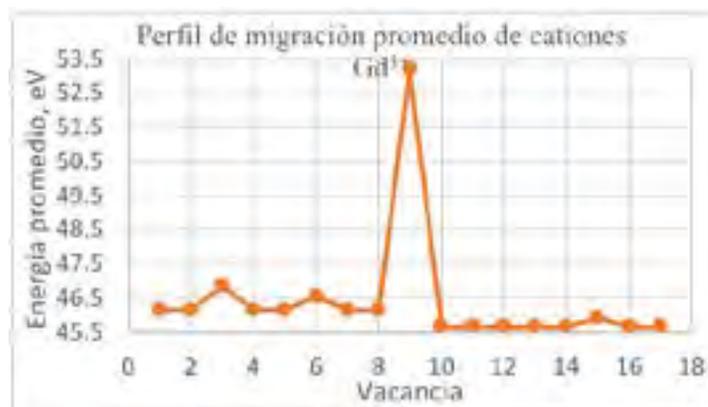


Gráfico 2. Comportamiento de la energía promedio de Gd^{3+} .

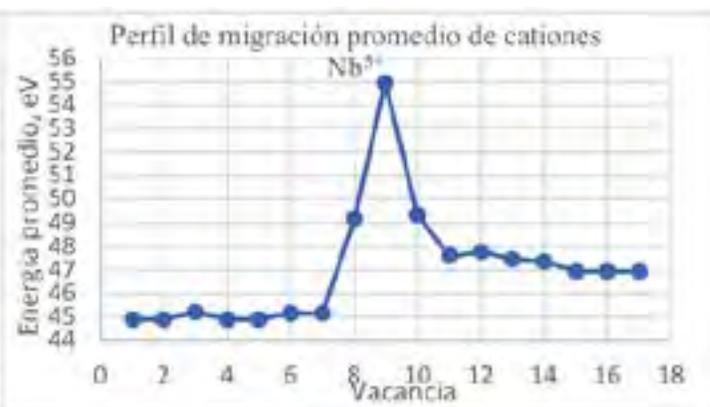


Gráfico 1. Comportamiento de la energía promedio de Nb^{5+} .



Gráfico 3. Comportamiento de la energía promedio de O^{2-} .

Es probable que se deba seguir una ruta no lineal en el perfil de migración del oxígeno, esto con el fin de observar si al modificar dicha ruta, se presenten perfiles más parecidos a una campana, con un solo punto máximo de energía.

Conclusiones

El ambiente químico que rodea a cada una de las especies químicas presentes en la estructura cristalina de Gd_3NbO_7 es de vital importancia para tener perfiles de migración factibles, esto es, un aumento de energía conforme más cerca se encuentra el intersticio del centro de las vacancias y una posterior

disminución de energía proporcional a que tan lejos se encuentre el intersticio del centro. Además, el hecho de haber planteado rutas de migración lineales no implica que estas sean las únicas posibles o las más acertadas, la estrategia a seguir, al menos para los perfiles de migración del oxígeno, es plantear una ruta de migración distinta a la lineal, por ejemplo, una ruta que describa una "V", de tal forma que la posición intersticial pase de un lugar "pequeño" (tetraedro) a uno más grande (hueco octaédrico).

Referencias

- [1] Subhash C. Singhal. (2007). Solid Oxide Fuel Cells. *The Electrochemical Society Interface*. P.p. 41-44.
- [2] Minh, N.Q. (2004). Solid oxide fuel cell technology—features and applications. doi:10.1016/j.ssi.2004.07.042
- [3] Julian D. Gale. General Utility Lattice Program. *Curtin Institute for Computation, School of Molecular and Life Sciences, Curtin University*. Version 5.2. Recuperado desde: <http://gulp.curtin.edu.au/gulp/>
- [4] Gómez G. José Francisco. (2010). Estudio del transporte eléctrico en el bronce de niobio: $CeNb_3O_9$. Tesis de Maestría. Universidad Nacional Autónoma de México.
- [5] Britannica, T. Editors of Encyclopaedia (2006, October 6). Crystal defect. *Encyclopedia Britannica*. Recuperado desde: <https://www.britannica.com/science/crystal-defect>.

02 CISQM-JJ-CE02

[6] Database of Published Interatomic Potential Parameters. Recuperado desde: <https://www.ucl.ac.uk/klmc/Potentials/>.

[7] Timothy S. Bush, Julian D. Gale, C. Richard A. Catlow y Peter D. Battle. (1994). Self-consistent Interatomic Potentials for the Simulation of Binary and Ternary Oxides. *J. Mater. Chem.* 4, 831-837.

[8] Gabriele Balducci, M. Saiful Islam, Jan Kašpar, Paolo Fornasiero, y Mauro Graziani. (2003). *Chemistry of Materials*. 15 (20), 3781-3785.

03 CISQM-JJ-CP01

Uso de un modelo isodésmico en la búsqueda computacional de electrolitos orgánicos para baterías de flujo acuosas

Humberto G. Laguna¹, Alberto Fernández-Alarcón², Mariano Sánchez-Castellanos², Martha M. Flores-Leonar²,
Carlos Amador-Bedolla²

¹ Departamento de Química, Universidad Autónoma Metropolitana - Iztapalapa, CDMX, México. ² Departamento de Física y Química Teórica, Universidad Nacional Autónoma de México, CDMX, México.

hlaguna@izt.uam.mx, al.fedza@gmail.com

<https://youtu.be/9gJNUZY-gkw>

Resumen

En este trabajo se presenta un modelo isodésmico para la búsqueda computacional de electrolitos orgánicos para baterías de flujo redox acuosas. Este método consiste en obtener el potencial de reducción de la especie de interés con respecto a una estructura base que presenta el mismo equilibrio. Se prueba que el modelo elimina el efecto de la base analizando los potenciales de reducción de los derivados de la o-iminoquinona y de la p-fenilendiimina, calculados con la teoría de funcionales de la densidad. Los resultados muestran que los conjuntos de valores de potencial de reducción absolutos con los diferentes niveles de teoría tienen mayor desviación estándar que el conjunto de potenciales de reducción referidos al esqueleto base. Como una aplicación del modelo se presentan los potenciales de reducción de los derivados de la p-fenilendiimina.

Introducción

Las baterías de flujo son una alternativa para lidiar con la intermitencia que tienen fuentes de energía renovables como la fotovoltaica y eólica. El proceso de carga y descarga de la batería se lleva a cabo en dos compartimentos separados que contienen electrolitos que presentan procesos de oxidación-reducción reversibles. Las ventajas de este tipo de dispositivos son: alta escalabilidad, seguridad y, principalmente, que la densidad de energía y potencia son parámetros independientes (1). La densidad de energía es un parámetro que depende exclusivamente de las características del electrolito y se define como $E_d = nCFV$, donde n es el número de electrones transferidos, C es la concentración del electrolito, F es la constante de Faraday y V el voltaje de la batería (2). En particular, el voltaje de la batería está dado por la diferencia de los potenciales de reducción de los dos electrolitos que componen la batería. La predicción de esta propiedad es fundamental para la búsqueda de electrolitos orgánicos para baterías de flujo acuosas.

La búsqueda computacional de electrolitos para baterías de flujo que involucra un gran número de prospectos se suele utilizar un cribado computacional. Este sistema de filtrado comienza con cálculos rápidos y poco precisos y transcurre hacia cálculos más precisos que demandan un mayor coste computacional. La predicción computacional de los potenciales de reducción, en este tipo de búsqueda, se suele hacer empleando la teoría de funcionales de la densidad, debido a que se ha demostrado que arroja valores razonables (3). Para mejorar esta estimación se utiliza un conjunto de valores experimentales para construir una curva de calibración. Esta metodología, aunque es bastante confiable, presenta la limitante de que para cada familia de moléculas estudiadas se necesita una curva de calibración lo que requiere de un conjunto importante de mediciones experimentales.

03 CISQM-JJ-CP01

En una reacción isodésmica el número total de cada tipo de enlace es idéntico en reactivos y productos. Esta definición permite escribir una reacción hipotética entre dos compuestos que tienen en común un mismo esqueleto base responsable del proceso redox. La energía libre de esta reacción estará relacionada con la diferencia de los potenciales de reducción de ambos compuestos. Por lo tanto, si se conoce el potencial de reducción de uno de los compuestos, la energía libre se puede estimar teóricamente y con ello se predice el potencial del otro compuesto. Esta metodología presenta la ventaja de que al tomar dos estructuras similares se tiene la eliminación de errores propios del método de cálculo empleado (4, 5).

Discusión de resultados

La Figura 1 resume el esquema propuesto en este trabajo. En la primera línea se muestra el equilibrio de reducción de derivados de la o-iminoquinona, con esta reacción podemos calcular lo que llamaremos el potencial de reducción absoluto de la especie de interés. Para referir este resultado al electrodo normal de hidrógeno (ENH) debemos introducir el equilibrio de oxidación de la molécula de H₂. En la segunda línea se muestra el equilibrio de oxidación de una especie de referencia, en este caso se trata del esqueleto base sin sustituyentes. Utilizando la Ley de Hess podemos llegar al equilibrio de la línea 3, cuyo ΔG está en función de los potenciales de los dos equilibrios anteriores.

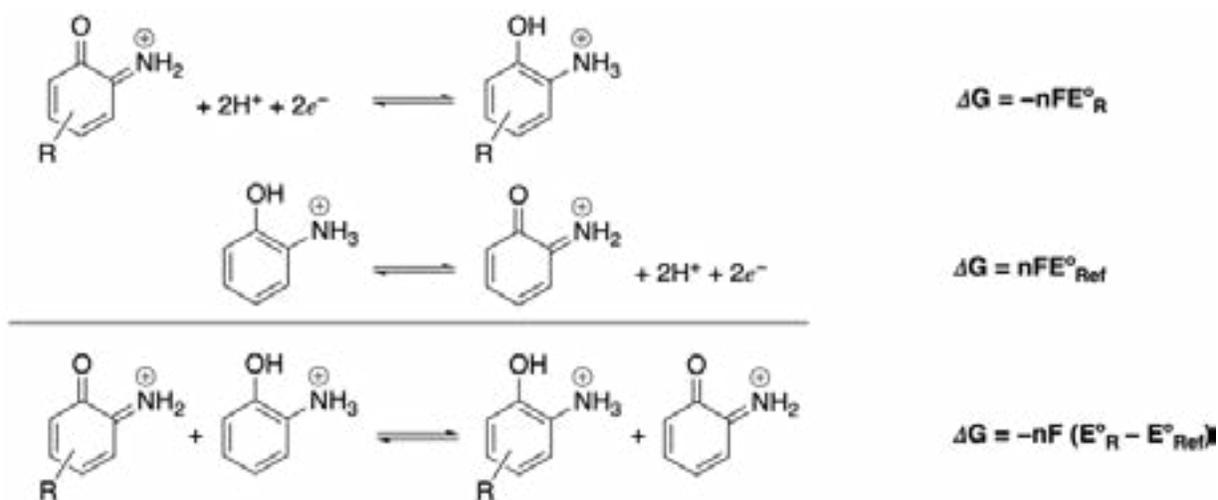


Figura 1. Equilibrios de reducción y reacción isodésmica empleada para el cálculo de los potenciales de reducción de los derivados de la o-iminoquinona en medio ácido.

En la Figura 2 se presentan las moléculas que estudiaremos, derivados de la o-iminoquinona y de la p-feniliendiimina

03 CISQM-JJ-CP01

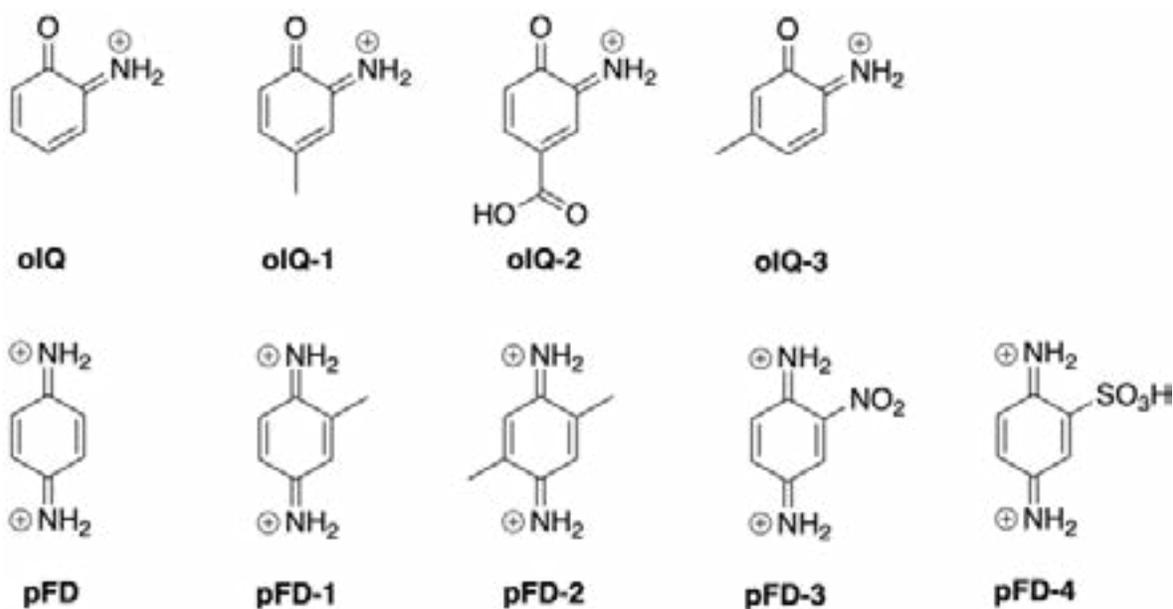


Figura 2. Estructuras de los esqueletos base de la o-iminaquinona y la p-fenilendiimina y sus funcionalizaciones estudiadas en medio ácido. Se presentan las especies oxidadas.

Se calcularon los potenciales absolutos de las nueve especies mostradas en la Figura 2, combinando seis funcionales con cuatro bases (ver la Tabla 1), utilizando la suite de Gaussian 19.

En la Tabla 1 se presentan los resultados de los potenciales absolutos para la molécula oIQ-3 de la Figura 2, se aprecia su dependencia con el funcional y la base, la diferencia más grande entre los datos es de 0.296 V. La desviación estándar de todos los datos de la Tabla 1 es $\sigma=0.0920$, lo que es una medida de la dispersión de los datos.

Tabla 1. Potenciales absolutos de una de la molécula de oIQ-3 (Figura 2), con los diferentes funcionales y bases utilizadas en este estudio.

Potenciales de reducción absolutos oIQ-3, E_R^0				
Funcional / Base	6-31+G(d)	6-311+G(d)	6-311+G(d,p)	6-311++G(d,P)
B3LYP	0.939	0.943	0.993	0.993
M062X	1.147	1.149	1.183	1.183
PBEPBE	0.976	0.979	1.033	1.033
PBE0	1.192	1.185	1.235	1.235
ω B97XD	1.108	1.095	1.145	1.145
HSEH1PBE	1.109	1.107	1.159	1.159

03 CISQM-JJ-CP01

Nuestro interés radica en diseñar un modelo de cálculo que se pueda utilizar para estudiar un amplio número de moléculas de diferentes familias, por lo que es importante buscar el mejor compromiso entre precisión de los datos calculados y tiempo de cálculo. Con este objetivo, estudiamos el modelo isodésmico (potenciales referidos al esqueleto base) representado en el tercer renglón de la Figura 1; los datos para la molécula oIQ-3 (Figura 2) se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Potenciales referidos de una de la molécula de oIQ-3 (Figura 2), con los diferentes funcionales y bases utilizadas en este estudio.

Potenciales de reducción referidos oIQ-3, E_{Ref}^{θ}				
Funcional / Base	6-31+G(d)	6-311+G(d)	6-311+G(d,p)	6-311++G(d,P)
B3LYP	-0.073	-0.073	-0.075	-0.075
M062X	-0.065	-0.067	-0.069	-0.069
PBEPBE	-0.080	-0.081	-0.086	-0.083
PBE0	-0.069	-0.070	-0.072	-0.072
ωB97XD	-0.066	-0.067	-0.069	-0.069
HSEH1PBE	-0.074	-0.075	-0.077	-0.077

Se observa que la dispersión de los datos es mucho menor para los potenciales referidos mostrados en la Tabla 2 que la de los correspondientes a la Tabla 1. Queda así demostrado que el error cometido por el método en el cálculo del esqueleto base y en la molécula sustituida se preserva, por lo que referenciar el potencial permite la cancelación del error. Esta característica abre la puerta para la calibración de los datos con pocos valores experimentales y con independencia del funcional y la base utilizados, lo que nos permitirá utilizar el más barato desde el punto de vista computacional.

En la Tabla 3 se presentan las desviaciones estándar de los potenciales absolutos y referidos de las siete moléculas sustituidas mostradas en la Figura 2. Se observa que las desviaciones estándar de los potenciales absolutos son de casi dos órdenes de magnitud mayores que las desviaciones estándar de los potenciales referidos, verificando nuestro análisis de la Tabla 2 respecto de la dispersión de los datos en ambos casos, siendo menor a causa de cancelación de error en los datos de los potenciales referidos. Resulta de interés señalar que esto parece ser independiente de la familia de que se trate, se muestran en este trabajo las familias de la o-iminoquinona y de la p-fenilendiimina pero esta característica se ha encontrado en otras familias de moléculas orgánicas candidatas a ser utilizadas en baterías de flujo redox.

03 CISQM-JJ-CP01

Tabla 3. Desviación estándar de los potenciales absolutos E_R^0 y referidos E_{Ref}^0 de las siete moléculas sustituidas de la Figura 2.

	oIQ	oIQ-1	oIQ-2	oIQ-3	pFD	pFD-1	pFD-2	pFD-3	pFD-4
$\sigma (E_R^0)$	0.0894	0.0900	0.0916	0.0920	0.0892	0.0912	0.0932	0.0943	0.0895
$\sigma (E_{Ref}^0)$	0	0.0051	0.0072	0.0052	0	0.0038	0.0075	0.0074	0.0054

Aplicación

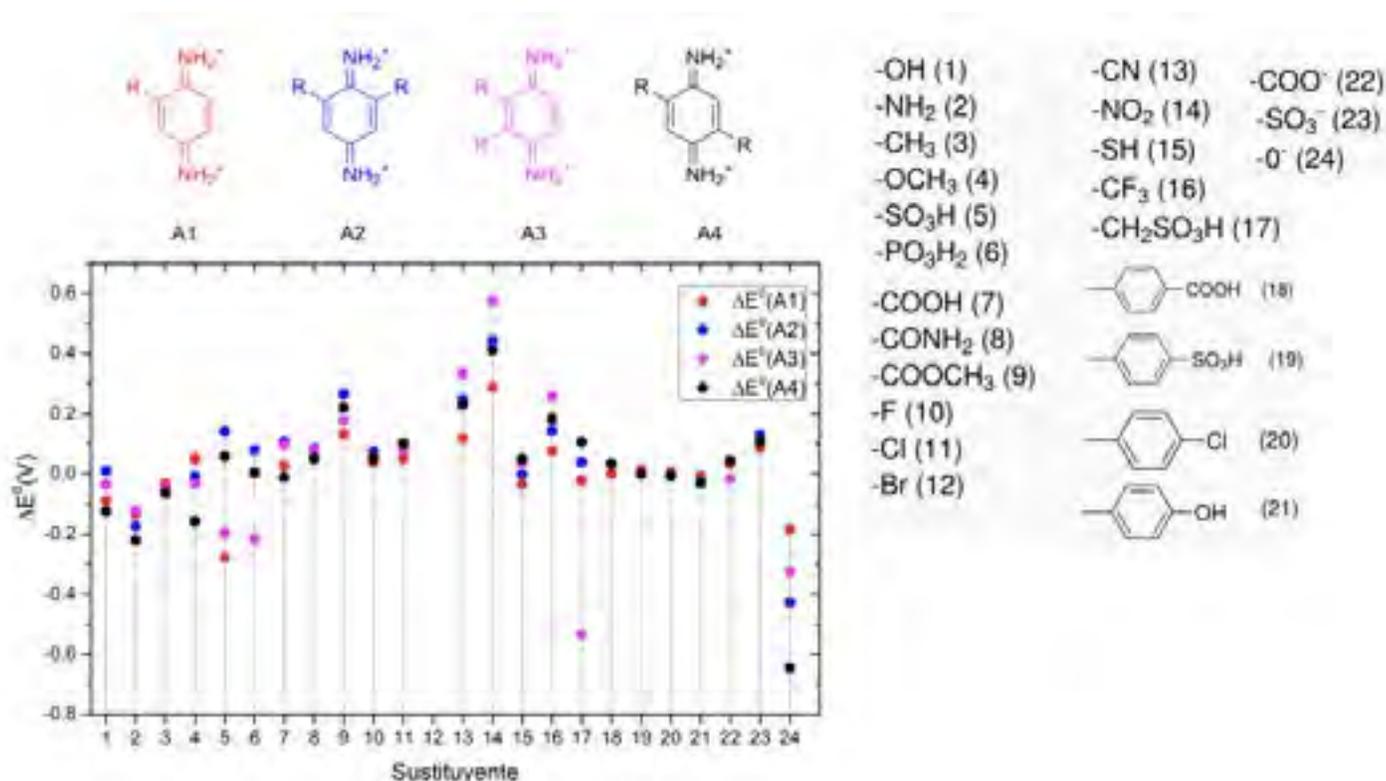


Figura 3. Potenciales de reducción de las diferentes sustituciones de la p-fenilendiimina con grupos electrodonadores, electroattractores y grupos que modifican la solubilidad. La numeración de los sustituyentes (derecha), corresponde con el eje de las abscisas de la gráfica.

Con el modelo propuesto se calculó el potencial relativo de 4 diferentes sustituciones de la p-fenilendiimina con hasta dos sustituyentes utilizando 23 sustituyentes que se muestran en la Figura 3. La selección de estos sustituyentes incluyó grupos electrodonadores, electroattractores y grupos que solo modifican la solubilidad. Los potenciales de reducción calculados se presentan en la Figura 3. La tendencia que se observa es que los grupos electrodonadores disminuyen el potencial de reducción mientras que los electroattractores generan un aumento. Los grupos que modifican la solubilidad tienen un efecto casi nulo en la modulación del potencial

03 CISQM-JJ-CP01

de reducción. Dado que la p-fenilendiimina tiene un potencial de reducción en medio ácido superior a 0.7 V, se espera que estas modificaciones puedan servir como propuestas para electrolitos de la terminal positiva de una batería de flujo acuosa.

Conclusiones

El cálculo del potencial de reducción absoluto de moléculas orgánicas utilizando la teoría de funcionales de la densidad es muy dependiente del funcional y de la base utilizadas. Esto provoca una amplia dispersión de los datos que haría necesario un estudio para seleccionar el mejor funcional y base a utilizar para el cálculo de cada una de las diferentes familias de interés. Cabe señalar que la cancelación de errores no es relevante cuando el potencial se refiere al electrodo normal de hidrógeno.

Utilizar un modelo isodésmico para el cálculo de los potenciales de reducción de moléculas orgánicas permite utilizar la cancelación de errores de la teoría de funcionales de la densidad, si la referencia es lo suficientemente similar a la molécula de interés. Este procedimiento produce una menor dispersión de los datos de los potenciales referidos en comparación con los del potencial absoluto, demostrando una práctica independencia de la base y de funcional utilizados. Esta característica es importante porque nos permite utilizar el método más barato desde el punto de vista computacional.

Cabe destacar que este modelo lo hemos utilizado para el cálculo de otras familias, obteniendo resultados similares a los presentados en la aplicación a las diferentes sustituciones de la p-fenilendiimina.

Referencias

1. J. Luo, B. Hu, M. Hu, Y. Zhao, T. Leo Liu, Status and Prospects of Organic Redox Flow Batteries toward Sustainable Energy Storage. *ACS Energy Letters*. **4** (2019), pp. 2220–2240.
2. J. Winsberg, T. Hagemann, T. Janoschka, M. D. Hager, U. S. Schubert, Redox-Flow Batteries: From Metals to Organic Redox-Active Materials. *Angew. Chem. Int. Ed Engl.* **56**, 686–711 (2017).
3. V. Singh, S. Kim, J. Kang, H. R. Byon, Aqueous organic redox flow batteries. *Nano Research*. **12** (2019), pp. 1988–2001.
4. M. Namazian, H. A. Almodarresieh, M. R. Noorbala, H. R. Zare, DFT calculation of electrode potentials for substituted quinones in aqueous solution. *Chemical Physics Letters*. **396** (2004), pp. 424–428.
5. M. Namazian, H. A. Almodarresieh, M. R. Noorbala, H. R. Zare, Corrigendum to "DFT calculation of electrode potentials for substituted quinones in aqueous solution" [Chem. Phys. Lett. 396(4–6) (2004) 424–428]. *Chemical Physics Letters*. **728** (2019), p. 224.

04 CISQM-JJ-PO01

Evaluación de la eficiencia de conversión fotovoltaica de celdas solares sensibilizadas con tinte sensibilizadas con betalaínas extraídas de pitayas (*Stenocereus spp*)

Paulina Vargas-Rodríguez¹, Ma. Guadalupe Félix-Flores¹, Gustavo Ríos-Moreno¹

¹Unidad Académica de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Zacatecas, Campus Siglo XXI Edificio 6, Carr. a Gdl Km 6.0, Ejido La Escondida, Zacatecas, Zac., México, C. P. 98160

gustavo.rios@uaz.edu.mx

Resumen

Las celdas tipo Grätzel son dispositivos fotovoltaicos que transforman la radiación solar en energía eléctrica por efecto fotovoltaico. Constan de dos electrodos, un electrolito, un semiconductor (TiO_2) y un tinte sensibilizador. Aunque existen de varios tipos de sensibilizadores, recientemente ha crecido el interés por el uso de tintes naturales como las betalaínas. En este trabajo se propone el uso de betalaínas extraídas y purificadas de pitayas deshidratadas (*Stenocereus spp*). Se realizaron pruebas fotovoltaicas en un simulador solar, usando mezclas de diferentes tipos de betalaínas como sensibilizador, obteniéndose la máxima eficiencia de conversión fotovoltaica (η) con una mezcla de betacianinas y betaxantinas ($\eta = 0.112\%$) en comparación a cuando se usan sólo betacianinas ($\eta = 0.025\%$) o sólo betaxantinas ($\eta = 0.0415\%$).

Introducción

Actualmente existe un interés creciente en sustituir los combustibles fósiles por fuentes de energía más sustentables. Una de las principales tendencias es el aprovechamiento de la radiación solar mediante su transformación en energía eléctrica a través de dispositivos fotovoltaicos que sean económicos y eficientes.¹ Entre estos dispositivos, las celdas solares son los más destacados debido a su notable capacidad de transformarla en energía eléctrica por efecto fotovoltaico. Existen de varios tipos de celdas solares, dentro de las cuales se encuentran las celdas solares sensibilizadas con tinte (DSSC por sus siglas en inglés) o tipo Grätzel.^{2,3}

Este tipo de dispositivos, cuyo arreglo típico se muestra en la Figura 1, consta de dos electrodos construidos sobre dos placas de vidrio recubiertas con óxidos conductores transparentes (FTO o ITO). En el ánodo, se coloca una película de algún semiconductor (generalmente TiO_2 en fase anatasa) con un tinte sensibilizador (S) adsorbido en su superficie, que absorba la radiación visible y pase fácilmente a su estado excitado (S^*). El contacto eléctrico se hace mediante un electrolito que contenga un mediador RedOx (frecuentemente el par I^-/I_3^-) y un contraelectrodo (el cátodo) capaz de regenerar el mediador Redox, por ejemplo de platino o grafito. La elección del tinte es la parte fundamental para obtener buenas eficiencias de conversión y es ahí donde se centra la investigación de este tipo de celdas.⁴

Para que una sustancia se pueda usar como tinte sensibilizador, debe tener ciertas características: que absorba la radiación solar en el intervalo del visible-IR cercano, que la energía de la banda de conducción (BC) del semiconductor esté entre el LUMO y el HOMO del tinte (para que los electrones se transfieran del LUMO a

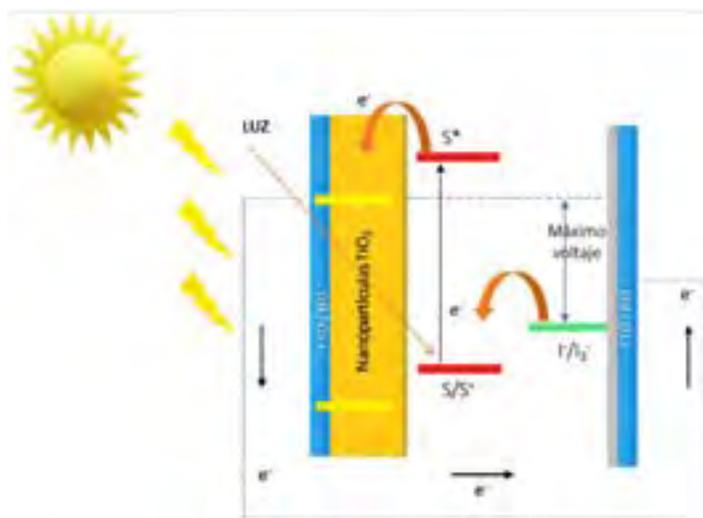


Figura 1. Representación esquemática de una DSSC

04 CISQM-JJ-PO01

la BC), que se adsorba en la superficie del semiconductor por medio de enlaces covalentes a través de un grupo de anclaje, y que tenga un potencial RedOx menor que el electrolito. Existen de varios tipos de tintes: sintéticos, como algunos complejos metálicos o compuestos orgánicos, y compuestos naturales. Al comparar la eficiencia de conversión fotovoltaica, los tintes sintéticos han demostrado altas eficiencias, mientras que la de los tintes de origen natural son comparativamente bajas debido entre otras cosas, a su rápida degradación. Sin embargo, existe un interés creciente por su utilización debido, entre otras cosas a que se pueden obtener fácilmente en la naturaleza.

Los colores de varias plantas, frutos, flores, etc., se deben a la presencia de varios tipos de compuestos, algunos de los cuales han demostrado actuar como tintes fotosensibilizadores eficientes, que aunado a una serie de características beneficiosas como su fácil obtención y que su uso no genera daño al medio ambiente los convierte en una alternativa viable a los sintéticos. De entre estos las betalaínas tienen un gran potencial debido a que absorben en gran parte de la región visible. Las betalaínas son compuestos derivados del ácido betalámico. Existen dos familias de betalaínas: las betacianinas (con máximo de absorción a 535 nm) y la betaxantinas (con máximo de absorción a 485 nm). En la figura 2 se muestra la estructura de ambos tipos de betalaínas.

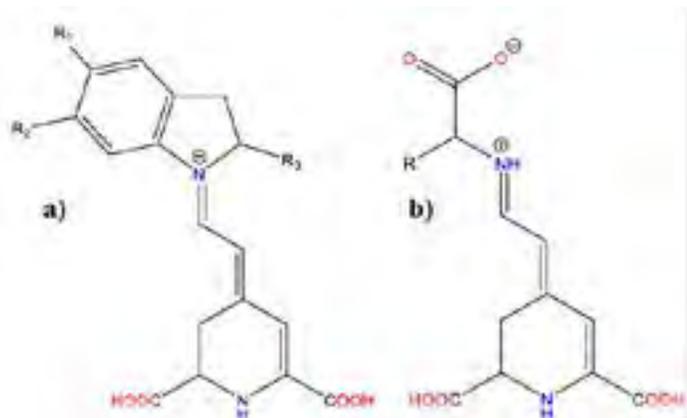


Figura 2. Estructura química de a) betacianinas y b) betaxantinas

Las pitayas (*Stenocereus spp.*) son frutos que se cosechan en el occidente de México, que contienen grandes cantidades de betalaínas, pero que al cosecharse de manera estacional no es posible su aprovechamiento durante todo el año, especialmente si consideramos que se degradan rápidamente. De esta forma, su comercialización se limita a las localidades donde se cultivan. Por lo tanto, el desarrollo de nuevas tecnologías que permitan el aprovechamiento de los biocompuestos presentes resulta altamente atractivo y potencialmente útil. En la literatura se ha demostrado que las betalaínas son potenciales donadores de electrones, cuando están

adsorbidos en la superficie de un semiconductor.⁶ Se ha reportado el uso de diferentes tipos de betalaínas para sensibilizar DSSC.⁷ En este trabajo se plantea evaluar el efecto en la eficiencia de conversión fotovoltaica de las DSSC usando como sensibilizadores una mezcla de betalaínas o bien sensibilizando solo con betacianinas o solo con betaxantinas obtenidas de Pitayas (*Stenocereus spp.*).

Desarrollo experimental

Las betalaínas se obtuvieron de pitayas deshidratadas a 60 °C. La extracción de las betalaínas se realizó usando diferentes disolventes de extracción: para extraer la mezcla de betalaínas de muestras de pitaya roja se usó una solución de H₂O:MeOH 1:1, para la obtención sólo de betaxantinas (Bx) se hizo la extracción con MeOH y para extraer sólo las betacianinas (Bc) se hizo una segunda extracción a la misma muestra con H₂O. En todos los casos, se eliminó el disolvente de extracción en rotavapor; las disoluciones para sensibilización de los ánodos se prepararon usando agua como disolvente.

Preparación de ánodos de TiO₂

Se pesó 0.1 g de TiO₂ (nanopolvo con un tamaño de partícula de 21 nm) se agregaron 15 µL de HNO₃ al 70 %, y 2.5 ml de H₂O destilada y la mezcla se dispersó con ultrasonido. A continuación, se evaporó el H₂O en

04 CISQM-JJ-PO01

rotavapor, se añadió EtOH, nuevamente se dispersó con ultrasonido y finalmente se evaporó el disolvente. A continuación, se agregó EtOH y una mezcla de etilcelulosa y terpineol. Esta se mezcla se dispersó en baño de ultrasonido hasta obtener una mezcla homogénea y se eliminó el EtOH en rotavapor obteniéndose una mezcla viscosa. Se usó vidrio conductor FTO (Óxido de estaño dopado con flúor) con resistividad eléctrica de $30 \Omega/\text{cm}^2$. Se cortaron rectángulos de $1.5 \times 2.5 \text{ cm}^2$, se lavaron en el baño de ultrasonido primero con agua y detergente, luego con agua destilada, y con EtOH. Finalmente se sumergieron en una disolución de H_2O_2 al 5 % y se trató con luz ultravioleta.

La unión entre el vidrio FTO y la capa mesoporosa de TiO_2 se mejoró bloqueando la recombinación de carga en la interfaz con el FTO tratando antes y después de aplicar la capa de TiO_2 con una disolución de TiCl_4 a los vidrios limpios y secos (protegiendo el lado no conductor), sumergiendo en la disolución de TiCl_4 y calentando en la estufa a $70 \text{ }^\circ\text{C}$ por 30 min. Transcurrido ese tiempo, se enjuagaron con agua y EtOH, y se sometieron a tratamiento térmico en cual consistió en una rampa de calentamiento que inició a temperatura ambiente y terminó a $450 \text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 min. Después del tratamiento térmico los vidrios se sacaron y se aplicó la pasta de TiO_2 por el método Doctor Blade.⁸ Finalmente se dejó secar por algunos minutos y se sometió nuevamente al tratamiento térmico anteriormente descrito, obteniéndose un ánodo con un espesor de $8 \mu\text{m}$ aproximadamente, (determinado mediante microscopía electrónica de barrido de emisión de campo JSM-7800F Prime).

Sensibilización de los ánodos y ensamblado de celdas

Se prepararon 7 ánodos (celdas 1-7) haciendo variaciones del tipo de betalaínas (haciendo variaciones de los disolventes de extracción): betacianinas, betaxantinas o mezcla de ambas. Para disolver los extractos concentrados se agregaron 10 ml de H_2O acidificada con HCl al pH que se indica en la tabla 1. En todos los casos, la sensibilización de los ánodos se realizó por 24 h sumergiéndolo en la disolución de betalaínas. En la Tabla 1 se resumen las condiciones particulares para cada solución sensibilizadora usada en cada celda.

Tabla 1. Características del sensibilizador en cada celda

Celda	Color de Pitaya	Betalainas	Disolvente de extracción	pH
1	Roja	Bx	MeOH	2
2		Bx + Bc	H_2O	
3		Bx + Bc	MeOH: H_2O	
4		Bx	MeOH	
5		Bx + Bc	H_2O	
6	Anaranjada	Bx	MeOH: H_2O	
7	Rosa	Bc	MeOH: H_2O	

Construcción de los cátodos de Pt

Se cortaron rectángulos de $1.5 \times 2.5 \text{ cm}^2$ de vidrio conductor FTO de 30Ω y mediante un perforador se hicieron dos orificios dentro de un área de 0.2 cm^2 para inyectar el electrolito a la celda. Al lado conductor se le aplicó una disolución de $\text{H}_2\text{PtCl}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 10 mM en isopropanol, se dejó evaporar el disolvente a temperatura ambiente y finalmente se sometió a tratamiento térmico ya descrito.

04 CISQM-JJ-PO01

Ensamblado de las DSSC y pruebas fotovoltaicas

El electrolito se preparó con una mezcla LiI, I₂, TBP (*terc*-butilpiridina) y TBAI (yoduro de tetrabutilamonio) en una mezcla de 3-metoxipropionitrilo:acetonitrilo en una relación 1:1 en volumen. El ensamblado de las celdas se hizo colocando el ánodo sobre el cátodo y entre ellos un empaque de termoplástico. A continuación, se inyectó el electrolito por los orificios en el cátodo, se retiró el exceso de electrolito y se cubrió con cinta de doble cara. Las curvas de descarga, V vs I se obtuvieron en el simulador solar. Para la evaluación de las celdas primero se obtuvo la curva de V vs I (sin irradiar luz) y luego se hicieron las mediciones de corriente y voltaje irradiando luz.

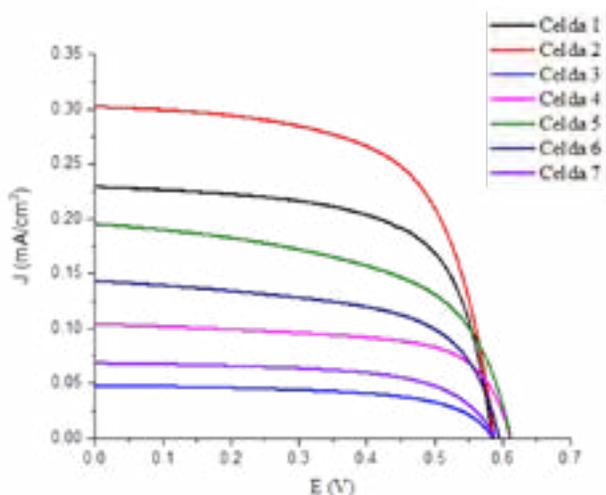
Resultados y discusión

En la Figura 3 se presentan las curvas del voltaje (V) vs la densidad de corriente (J) obtenidas con el simulador solar. La densidad de corriente de cortocircuito (J_{sc}) se obtuvo experimentalmente a partir de los valores de V vs J cuando el voltaje de la celda fue igual a cero. El valor del voltaje a circuito abierto (V_{oc}) se obtuvo cuando la corriente cayó a cero. A partir de los resultados de las curvas de descarga fue posible obtener los parámetros fotovoltaicos que permiten interpretar el funcionamiento de cada celda (ecuaciones 1 y 2): el factor de llenado (FF), la potencia máxima (P_m, la cual es el producto del voltaje máximo y la densidad corriente máxima) y la eficiencia de conversión fotovoltaica (η). Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 2.

$$FF = \frac{V_m I_m}{V_{oc} I_{sc}} \tag{Ecuación 1}$$

$$\eta = \frac{FF \cdot V_{oc} \cdot I_{sc}}{P_{in}} \tag{Ecuación 2}$$

En la figura 3 se muestra la curva de descarga (V vs J) para la celda 1 sensibilizada sólo con Bx extraídas con MeOH, y disueltas a pH 2 en H₂O, muestra una buena V_{oc} y J_{sc}; es la segunda mejor curva antecedida por la curva de la celda 2, la cual se sensibilizó con Bc y Bx, extraídas con H₂O, esta última presenta la mayor J_{sc}, lo que en conjunto con los otros parámetros fotovoltaicos se obtiene la mayor eficiencia. En la tabla 2 se muestra que el valor de la eficiencia es mayor que para la celda 1. Esta diferencia demuestra que sensibilizar con una mezcla de betalaínas a pH 2 en H₂O es mejor que solo usando Bx.



Con base en estos resultados se evaluaron tres celdas nuevas (celdas 3-5), con algunas modificaciones: se disminuyó la temperatura de sellado de 110 °C a 100 °C y disminuyendo el tiempo de sensibilizado a 18 hrs aplicando estas condiciones de la celda 3 a la 7, debido a que las condiciones anteriores pudieran como la degradación de los compuestos a altas temperaturas y el tiempo de sensibilización de 24 h daría una posible saturación de los ánodos que impedirían la transferencia efectiva de electrones.

Las celdas 3-5, se comparan entre si debido a que se tomaron de la misma muestra seca de pitaya; observando sus curvas de V vs J destaca que aunque tienen V_{oc} similares la J_{sc} es muy diferente entre las

04 CISQM-JJ-PO01

tres celdas: la celda 3 tiene la menor *eficiencia* ($\eta = 0.0171 \%$), mientras que la mayor la tiene la celda 5 ($\eta = 0.0665 \%$). La celda 4 tiene un valor intermedio de entre las tres celdas ($\eta = 0.0415 \%$). Esta variación en la eficiencia se atribuye al tipo de betalaínas que se usaron para sensibilizar, que es consecuencia del disolvente de extracción usado. La celda 4 se sensibilizó solo con Bx, obtenidas por extracto metanólico, mientras que la celda 5 se sensibilizó con una mezcla de Bc y Bx extraídas con H₂O después de una previa extracción con MeOH. Los valores para la eficiencia coinciden para las celdas 1 y 2, con lo que se confirma que el mejor resultado se obtiene al sensibilizar con la mezcla de betalaínas.

Sin embargo, al observar la eficiencia para la celda 3 que se sensibilizó con mezcla de betalaínas, ésta fue la que exhibió el valor más bajo. Esto puede deberse a que la extracción completa de estos compuestos se hizo con una mezcla de H₂O:MeOH, mientras que se esperaría tuviera valor similar a la celda 5 no fue así, esto puede deberse a que además de las betalaínas se extraen otros compuestos que impiden el anclaje al TiO₂ del sensibilizador. El V_{oc} exhibió valores dentro del rango que se obtuvo anteriormente con las celdas evaluadas, lo que siguió confirmando que hay una buena reducción del tinte gracias al electrolito. Aunque los valores de FF son mayores al 57 %, la celda con mayor eficiencia fue la que obtuvo el menor FF esto podría deberse a que la potencia generada por la celda se ve afectada por la pérdida de corriente.

Tabla 2. Parámetros fotovoltaicos de las Celdas 1-7

Celda	J_{sc} (mA/cm ²)	V_{oc} (V)	FF (%)	η (%)
1	0.23	0.573	66.1	0.0870
2	0.3	0.577	64.1	0.1120
3	0.0482	0.542	65.5	0.0171
4	0.105	0.585	68.2	0.0415
5	0.195	0.597	57	0.0665
6	0.144	0.573	61.9	0.0509
7	0.068	0.559	65.1	0.0250

Se observó entonces que la eficiencia disminuyó según el disolvente de extracción por la disminución de la polaridad. La polaridad del disolvente puede estar correlacionada, además de la solubilidad, con la polarización del grupo carboxilo y con la posibilidad de deprotonación, lo que posiblemente conduzca a un mejor enlace con el semiconductor. Las celdas sensibilizadas con extractos naturales como la celda 3, incluso en forma acidificada (pH = 2) tienen bajas eficiencias; esto podría ser debido a su composición, ya que contienen varios otros compuestos, diferentes de los colorantes betalámicos. Las moléculas disueltas en la superficie del ánodo pueden actuar como un filtro, restringiendo el acceso de las moléculas de tinte al TiO₂.

La posibilidad de hidrólisis de betanina en agua conduce a un aumento relativo en el contenido de betanidina. En el sustrato, la betanidina es un mejor ligando, debido a que tiene además de los tres grupos carboxílicos, dos grupos hidroxilo más en posición orto, a través de los cuales puede actuar como un agente quelante.⁹ La betanidina es una molécula más pequeña, con un impedimento estérico menor en comparación con la betanina. Otra explicación puede ser que los alcoholes también se adsorben en la superficie de TiO₂ y el proceso puede interferir con la adsorción de los pigmentos de betalaína.¹⁰ En consecuencia, aunque los espectros visibles de los extractos indicaron como pigmento más adecuado el extracto metanólico, los espectros de las capas de TiO₂ sensibilizadas sugirieron que el ánodo apropiado es el obtenido del extracto acuoso.

04 CISQM-JJ-PO01

A la par de las celdas anteriores 3-5 se construyeron las celdas 6 y 7, donde la celda 6 se sensibilizó con Bx obtenidas de pitaya anaranjada y la celda 7 se sensibilizó con Bc obtenidas de pitaya rosa. El V_{oc} y FF continuaron dentro de los mismos valores obtenidos con las celdas anteriores, sin embargo, los valores de J_{sc} fueron bajos en comparación a las demás celdas, podría esperarse que la Celda 7 tendría los valores más altos de η , esto no fue así debido a que sigue habiendo gran cantidad de ambos compuestos que impide la absorción de uno u otro en el TiO_2 , en cambio, la Celda 6 mostró la más alta η , ya que en este fruto no hay cantidad significativa de Bc, por lo que las Bx son libres de unirse al TiO_2 . Aunque se exhibe una baja η comparándola con la de las celdas sensibilizadas con mezcla de betalaínas después de una previa extracción con MeOH.

Conclusiones

El uso de betalaínas obtenidas de muestras deshidratadas de pitaya resultó una buena opción para sensibilizar el ánodo de las DSSC. El uso de una mezcla de ambos tipos de betalaínas en medio acuoso y pH 2 ayudó a un mejor anclaje de los compuestos y absorber en un intervalo más amplio del espectro visible beneficiando a la transferencia de electrones hacia el TiO_2 , obteniéndose una $\eta = 0.112 \%$, que al compararse con resultados previos reportados en la literatura para betalaínas obtenidas de fuentes naturales, resulta mayor al 0.048 %, el máximo reportado.

Referencias

1. Sharma, A.; Kumar, S.; Editors, K. *Green Energy and Technology Energy Sustainability Through Green Energy*; **2015**, 3-21.
2. Simya, O. K.; Radhakrishnan, P.; Ashok, A.; Kavitha, K.; Althaf, R. Engineered Nanomaterials for Energy Applications. In *Handbook of Nanomaterials for Industrial Applications*; **2018**, 751–767.
3. Brian O'Regan, M. G. A Low-Cost, High-Efficiency Solar Cell Based on Dye-Sensitized Colloidal TiO_2 Films. *Nature* **1991**, 353, 56–58.
4. Gong, J.; Sumathy, K.; Qiao, Q.; Zhou, Z. Review on Dye-Sensitized Solar Cells (DSSCs): Advanced Techniques and Research Trends. *Renew. Sustain. Energy Rev.* **2017**, 68, 234–246.
5. Iqbal, M. Z.; Ali, S. R.; Khan, S. Progress in Dye Sensitized Solar Cell by Incorporating Natural Photosensitizers. *Sol. Energy* **2019**, 181, 490–509.
6. Calogero, G.; Di Marco, G.; Cazzanti, S.; Caramori, S.; Argazzi, R.; Di Carlo, A.; Bignozzi, C. A. Efficient Dye-Sensitized Solar Cells Using Red Turnip and Purple Wild Sicilian Prickly Pear Fruits. *Int. J. Mol. Sci.* **2010**, 11(1), 254–267.
7. Berni, A.; Menning, M.; Schmidt, H. Doctor Blade. In *Sol-Gel Technologies for Glass Producers and User*; **2004**, 89–92.
8. Zhang, D.; Lanier, S. M.; Downing, J. A.; Avent, J. L.; Lum, J.; McHale, J. L. Betalain Pigments for Dye-Sensitized Solar Cells. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **2008**, 195(1), 72–80.
9. Bates, S. P.; Gillan, M. J.; V, K. U.; St, S. Adsorption of Methanol on TiO_2 (110): A First-Principles Investigation. **2017**, 2(110), **2017**–2026.

05 CISQM-JJ-CO02

Efecto de la sustitución Cu/Ni en LiNiO_2 como cátodo para baterías de Ion-Litio

Miguel Ángel Martínez-Cruz^{1*}, Ignacio González¹, Guadalupe Ramos-Sánchez¹

¹Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa. Av. San Rafael Atlixco #186, Col. Vicentina, 09340 CDMX, México
miguee.cm@gmail.com

La capacidad de almacenamiento de energía en las Baterías Ion-Li son altamente limitadas por las características del material catódico. Entre una variedad de materiales de cátodo, el LiNiO_2 (LNO) destaca por el bajo costo de Ni en comparación con el Co (el Co es el principal componente principal de las baterías secundarias actuales). En este trabajo se propuso la incorporación de Cu en la estructura de LNO. Los resultados preliminares muestran una mejora en la retención de la capacidad y una reversibilidad estructural durante la inserción/deinserción de iones de litio. El material modificado mantiene una capacidad de 151 mAhg^{-1} después de 36 ciclos, logrando una retención del 100 % en la capacidad de descarga; además, por difracción de Rayos-X *in situ* se observa buena reversibilidad estructural en una ventana de potencial de 3.0 – 4.2 V vs Li^+/Li^0 .



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

**Por un planeta
más eficiente
(PE)**

01 CISQM-PE-CP01

Hexacianocobaltatos de metales de transición útiles en la epoxidación de olefinas: estireno

Rosario Ruiz-Guerrero^{1*}, Paulina Molina Maldonado¹

¹Centro de Investigación e Innovación Tecnológica, Instituto Politécnico Nacional, Cerrada de Cecati S/N, Sta. Catarina, Azcapotzalco CP 02250

maruizg@ipn.mx

RESUMEN

Los hexacianocobaltatos de metales de transición (III) son compuestos de coordinación pertenecientes a la familia de los DMC (Double Metal Cyanide, por sus siglas en inglés), estos han cobrado un interés renovado dadas sus propiedades catalíticas. En este trabajo se reporta el desarrollo y optimización de un proceso de epoxidación que emplea una familia de hexacianocobaltatos (III) como catalizadores, con un metal de transición externo (Mn, Co, Ni y Cu) sobre estireno.

INTRODUCCIÓN

Los hexacianocobaltatos de metales de transición (III), que caen en la clasificación de DMC tienen fórmula general $M_E[M_I(CN)_n]_v \cdot xH_2O$ (M_E : Metal de transición externo; M_I cobalto como metal interno); n , v , x n meros estequiométricos. Una de sus características estructurales es su enrejado cúbico, formado a partir de bloques octaédricos ($[M_I(CN)_6]^{n-}$) unidos a través de un metal de transición apropiado. Estos materiales tienen la particularidad de mantener la propiedad de meso-porosidad lo que los hace potencialmente útiles en catálisis heterogénea.

Los hexacianocobaltatos (III) se han estudiado durante las últimas décadas en aplicaciones que se han encontrado para estos materiales, entre las que se encuentran; foto magnetismo [1], [2], la inversión del dipolo magnético [3], [4] así como sus posibles aplicaciones tecnológicas en el almacenamiento de hidrógeno [5], materiales para elaboración de baterías [6] y electro-fotocatálisis [7] o catálisis [8]–[11]. El uso de los hexacianocobaltatos (III) en catálisis heterogénea debido a que el óxido de estireno se encuentra valorado como un intermediario sintético para la epoxidación del estireno a óxido de estireno ha surgido como una reacción de importancia comercial para la industria química en general.

En el presente trabajo, se reporta el uso de los hexacianocobaltatos (III) para la epoxidación del estireno, con *tert*-butil hidroperóxido (TBHP) así como el estudio correspondiente a las concentraciones de catalizador/olefina óptimas, la evaluación del TBHP para la oxidación, el tiempo de reacción, la conversión y selectividad de la reacción. Por otro las olefinas (en este caso particular, estireno), mantienen distintos tipos de reacción, entre ellas las oxidaciones (formaciones de enlaces carbono-oxígeno), las cuales son particularmente importantes, debido a la introducción de un átomo de oxígeno a su estructura; ejemplo de ello son los epóxidos también llamados oxiranos que se obtienen a partir de reacciones de oxidación, hidroxilación y ruptura oxidativa del doble enlace.

En efecto, para el estireno, los resultados confirman que los hexacianocobaltatos de metales de transición (III) en catálisis heterogénea tiene una potencial aplicación en estos sistemas de oxidación debido a su baja toxicidad, un proceso de preparación simple y económico y una alta actividad catalítica.

01 CISQM-PE-CP01

PARTE EXPERIMENTAL

Se desarrolló una metodología experimental en dos etapas: primeramente, se reprodujo la síntesis de una serie de hexacianocobaltatos con diferentes metales de transición, para en seguida probar su actividad catalítica en la oxidación del estireno, a continuación, se detalla el procedimiento y metodología para las pruebas catalíticas

Síntesis del material

La familia de materiales cúbicos $T_3[Co(CN)_6]_n$ donde T= Mn, Co, Cu y Ni; se sintetizaron por el método de precipitación. En donde una solución 0.01M del cobaltocianuro de potasio se adiciona mediante un goteo lento a la solución del metal ensamblador que se encuentra en exceso, con ayuda de un agitador. La cantidad en exceso de los metales involucrados garantiza la formación de una sola fase. Durante la adición de la solución de cobaltocianuro de potasio se observa la formación de precipitado. La suspensión resultante se agita durante una hora y se deja reposar en el licor madre por 48 h, posteriormente el precipitado se lava con agua destilada y con ayuda de una centrifuga es separado, dejándose secar al ambiente.

Pruebas catalíticas

De acuerdo a la literatura, las reacciones de epoxidación, se llevan a cabo con una cantidad estequiometría de 1-10% mol del catalizador respecto a la olefina, con 1-2 equivalentes de agente oxidante, empleando como medio de reacción disolventes no polares.

La transformación de los reactivos en el producto deseado, fueron seguidas con ayuda de un cromatógrafo de gases *Agilent Serie 6890*, con una columna PE-5 No. De serie: 7509152 (Perkin Elmer), se inyectó 1.0 μL de muestra a 280 °C. Programa de temperatura: 50 °C min^{-1} (2 min), 50-100 °C, 50 °C min^{-1} , 100-150 °C min^{-1} , 150-200 °C min^{-1} (2 min), 1.5 atm de presión para N_2 como gas portador. Se usó un detector de ionización de flama (FID).

DISCUSION DE RESULTADOS

Conforme al patrón de DRX de los materiales, se confirma su estructura cúbica, de acuerdo con lo reportado en bases de datos como; ICSD00-051- 1898, ICSD 01-071-0807, ICSD 01-089-3738 y ICSD 00-051-1895. El patrón de polvos colectado y característico de estos materiales, se muestra en la figura 1. Estos sólidos porosos tienen cavidades con un diámetro aproximado de 8.5 Å y se mantienen comunicados por los espacios intersticiales de alrededor de 4.5 Å. La estructura de estos compuestos tiene el 33 % del bloque molecular $[M(CN)_6]_3$ vacante.

01 CISQM-PE-CP01

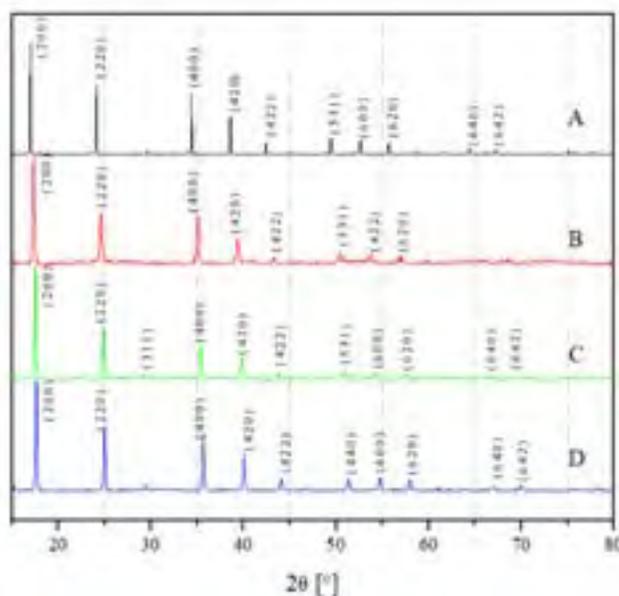


Figura 1. Patr n de DRX de las muestras A) Mn-Co, B) Co-Co, C) Ni-Co y D) Cu-Co

Los espectros de FT-IR de los complejos estudiados están compuestos de tres bandas de absorción correspondiente a las vibraciones $\nu(\text{CN})$, $\delta(\text{CoCN})$ y $\nu(\text{CoC})$, estas dos últimas son de frecuencia baja, la frecuencia de $\delta(\text{CoCN})$, está alrededor de los 450 cm^{-1} pero la frecuencia de $\nu(\text{CoC})$ cae por debajo de los 400 cm^{-1} por lo cual no se observa en los espectros de IR obtenidos (figura 2). También se observan las bandas correspondientes a las vibraciones de las moléculas de agua adsorbidas $\nu(\text{OH})$ y $\delta(\text{HOH})$. Las frecuencias $\rho(\text{H}_2\text{O})$ "sillón" y la frecuencia $\omega(\text{H}_2\text{O})$ "balanceo" pertenecientes a las moléculas de agua que están formando puente, las cuales caen en la región entre 700 y 900 cm^{-1} , no se observaron en los materiales estudiados. Esto indica que las aguas coordinadas se mantienen enlazadas a un solo centro de coordinación. La frecuencia de vibración $\nu(\text{CN})$ en los cobalticianuros se puede utilizar como sensor a las interacciones del C terminal del ligando CN y el catión central, además de la interacción del metal externo enlazado al N terminal [12].

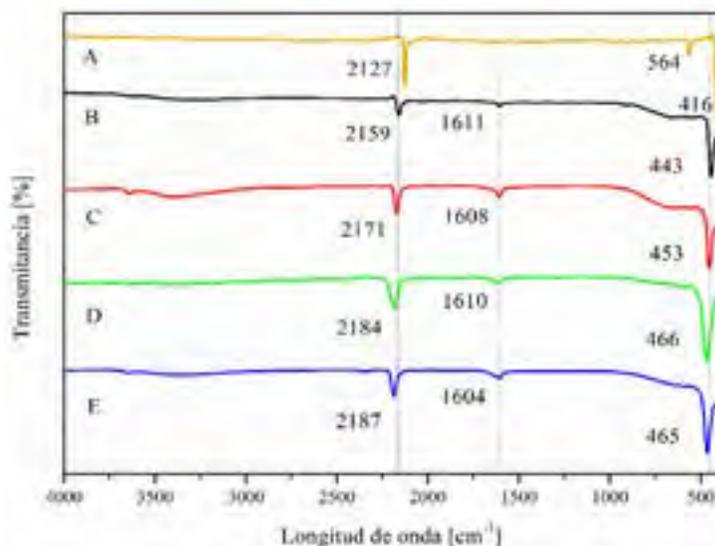


Figura 2. Espectro de Infrarrojo de las muestras. A) Mn-Co, B) Co-Co, C) Ni-Co y D) Cu-Co

01 CISQM-PE-CP01

Las condiciones de reacción fueron optimizadas, la experimentación corrobora la oxidación de estireno y muestra conversiones superiores al 80% hacia oxido de estireno como se indica en la tabla 1. Los cuatro materiales denominados Mn-Co, Co-Co, Ni-Co y Cu-Co fueron caracterizados por las técnicas ya antes mencionadas y confirman que los materiales son estables.

Tabla 1 Avance de reacción con los diferentes catalizadores hexacianocobaltatos en estireno y con TBHP como agente oxidante.

Entrada	Catalizador	Tiempo de Reacción (h)	Conversión (%)			Selectividad (%)		
			Estireno	Agente oxidante	Óxido de estireno	Benzaldehído	Ácido ^a	Óxido de estireno
1	Mn-Co	10	45.3	30.5	26.6	73.4	---	12
2	Co-Co	10	43	28.9	24.9	75.1	---	10.7
3	Ni-Co	10	88.6	61	52.4	47.6	---	46.4
4	Cu-Co	10	95.1	89.6	67.4	32.6	---	64
5	Blanco	8	34	23.5	---	77.1	22.9	---
6	$K_3[Co(CN)_6]_2$	10	44.1	32	21.1	78.8	<1	10
7	$Cu(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$	4	68.3	100	30.3	58.7	11	21.5

Condiciones de reacción Catalizador/Sustrato/Agente oxidante/Disolvente:0.08 mmol/ 1 mmol/ 1.5 mmol / 5 ml.

Temperatura de reacción 75°C a Ácido Benzoico

En esta tabla se muestra que la conversión al 67% para la formación del oxido con el catalizador de Cu-Co para l estireno, se destaca la participación del catalizador Ni-Co que también muestra conversiones muy cercanas. Así como el aparente agotamiento del tert-butil hidroperóxido (TBHP) en donde es evidente que las conversiones en la mayoría de los casos estudiados para el agente oxidante nos permiten sumarnos a la idea de la unión entre el agente oxidante y el compuesto de coordinación.

CONCLUSIONES

La naturaleza del catalizador, de acuerdo a su catión externo hace una clara diferencia en su participación para la oxidación preferencial hacia el oxido de estireno. Cu y Ni son los cationes que producen una oxidación predominante a oxirano. El aumento en la concentración del catalizador en la reacción produce un aumento en la conversión y selectividad lo que comprueba su participación en el ciclo catalítico y revela la posible presencia de un agente intermediario de oxidación catalítica, que pudiera ser una especie intermediaria que se favorece a altas concentraciones de catalizador, y que limita la oxidación consecutiva de cetonas o aldehídos.

01 CISQM-PE-CP01

BIBLIOGRAFIA

- [1] O. Sato, T. Iyoda, A. Fujishima, and K. Hashimoto, *Science*, 272 (1996) 704.
- [2] N. Shimamoto, S. Ohkoshi, O. Sato, and K. Hashimoto, *Inorg. Chem.*, 41 (2002) 678.
- [3] S. Ohkoshi, Y. Abe, A. Fujishima, and K. Hashimoto, *Phys. Rev. Lett.*, 82 (1999) 1285.
- [4] S. M. Yusuf, A. Kumar, and J. V Yakhmi, *Appl. Phys. Lett.*, 95 (2009) 1.
- [5] L. Reguera, J. Balmaseda, L. F. Castillo, and Reguera, *J. Phys. Chem.* 112 (2008) 5589.
- [6] X. Xie, M. Ye, C. Liu, P. C. Hsu, C. S. Criddle, and Y. Cui, *Energy Environ. Sci.*, 8 (2015) 546.
- [7] S. H. Cho, B. Ma, S. B. T. Nguyen, J. T. Hupp, and T. E. Albrecht-Schmitt, *Chem. Commun.*, (2006)no. 24, 2563.
- [8] A. Zhang, L. Li, J. Li, Y. Zhang, and S. Gao, *Catal. Commun.*, 12 (2011) 1183.
- [9] L. Saikia, J. K. Satyarthi, R. Gonnade, D. Srinivas, and P. Ratnasamy, *Catal. Letters*, 123 (2008) 24.
- [10] J. Sebastian and S. Darbha, *RSC Adv.*, 5 (2015) 18196.
- [11] A. Paolella et al., *J. Mater. Chem. A*, 5 (2017) 18919.
- [12] Kazuo Nakamoto, *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, Sixth edit. 2009.

02 CISQM-PE-CP03

Fototransformación de Ag-NPs: sintonizando el plasmón desde el UV hasta el NIR

Efrén González Aguiñaga¹, Rita Patakfalvi¹, Pablo Eduardo Cardoso Ávila²

¹Centro Universitario de los Lagos, Universidad de Guadalajara. Av. Enrique Díaz de León 1144, Colonia Paseos de la Montaña, C. P. 47460 Lagos de Moreno, Jalisco, México.

²Centro de Investigaciones en Óptica, Loma del Bosque 115, Colonia Lomas del Campestre León, C. P: 37150. Guanajuato, México.

efren.gonzalez5990@alumnos.udg.mx

Resumen

Se realizó la fototransformación de nanopartículas de plata esféricas (semillas) utilizando luz LED proveniente de 17 LEDs con una longitud de onda central entre 375 – 725 nm. Los espectros de UV-vis de las Ag-NPs mostraron una sintonización del plasmón entre 400-900 nm, mientras que las imágenes de SEM mostraron la obtención de nanopartículas de plata con diferentes formas y tamaños, entre las formas obtenidas destacan: decaedros, prismas, prismas con vértices truncados.

Introducción

Recientemente se ha despertado un gran interés por las nanopartículas de plata (Ag-NPs) debido a sus propiedades químicas y físicas, las cuales varían con su forma y tamaño (Lu et al., 2016). Las propiedades del plasmón superficial localizado (LSPR) son importantes para distintas aplicaciones como: dispersión Raman mejorada en superficies (SERS), sensores, dispositivos electrónicos, catálisis y fotocatalisis, aplicaciones ambientales, como agente antibacterial y en terapias anticáncer (Pryshchepa et al., 2020; Tang et al., 2011).

El estudio de diferentes protocolos de síntesis para el control de la morfología y tamaño de las nanopartículas ha permitido producir esferas, cubos, barras, decaedros y discos, entre otras morfologías, por métodos químicos, electroquímicos, termales y síntesis fotoquímica. Los métodos termales son los más utilizados para la obtención de estas nanopartículas anisotrópicas, sin embargo, requieren un buen control de temperaturas y el uso de agentes reductores fuertes y surfactantes para controlar el tamaño y la morfología. Como alternativa, los métodos de transformación mediante luz han tomado gran relevancia, para esto se han utilizado diferentes fuentes de iluminación como lámparas de haluros (Chen et al., 2020), lámparas de mercurio (Qi et al., 2019; Wang et al., 2020), lámparas de luz fluorescente (Rong et al., 2015), láseres (Zheng et al., 2007) y leds (Cardoso-Avila & Pichardo Molina, 2018), entre otros. Se ha observado que los productos de la fototransformación, tamaño y morfología de las Ag-NPs, son dependientes de las características espectrales de las fuentes de iluminación usadas; fuentes de iluminación con anchos de banda angostos (LEDs) o monocromáticos (láseres) promueven NPs con alto grado de monodispersión. Si bien la fototransformación de Ag-NPs ha sido demostrado en múltiples experimentos, no existen reportes en la literatura que puedan explicar fehacientemente el porque bajo iluminación intensa se da el cambio morfológico de las Ag-NPs

Los métodos de transformación fotoquímica de Ag-NPs que utilizan LEDs como fuentes de iluminación aprovechan las ventajas que estos ofrecen: fuertes intensidades a bajo costo, anchos de banda angostos y facilidad de escalamiento. Recientemente, las opciones de longitudes centrales de emisión de los LEDs disponibles en el mercado se han ampliado considerablemente, por lo que en este trabajo se propone realizar transformación fotoquímica de nanopartículas esféricas en nanopartículas anisotrópicas utilizando 17 LEDs que cubren un amplio rango de longitudes de onda, desde 375 a 725 nm.

02 CISQM-PE-CP03

Metodología

Las nanopartículas de plata se prepararon siguiendo la metodología antes publicada (Cardoso-Avila & Pichardo Molina, 2018), en un vaso de precipitado se agregaron 379 mg de citrato de sodio en 386 mL de agua desionizada y se mantuvo en agitación vigorosa. Posteriormente se agregaron 8.1 mL de PVP (0.1 M), seguido de 1030 μL de una solución de nitrato de plata (50 mM), se mantuvo en agitación hasta lograr una buena disolución, se agregaron 4.1 mL de NaBH_4 , se notará un cambio de coloración a un tono amarillento en la solución, indicando la formación de las nanopartículas de plata.

Fototransformación

Para la fototransformación se irradiaron las Ag-NPs previamente sintetizadas con luz LED de alta potencia, se cuenta con una gama 17 LEDs con diferentes longitudes de onda en el rango de 375 – 725 nm. Se prepararon muestras de nanopartículas de plata en viales de vidrio de 20 ml las cuales fueron irradiadas por una longitud de onda específica durante 48 h.

Caracterización

La emisión de la longitud de onda central de los LEDs fue caracterizada con un espectrómetro UV-Vis de fibra óptica (Stellarnet). La potencia de los LEDs fue medida mediante un medidor de potencia óptica marca Thorlabs modelo PM100. Las Ag-NPs obtenidas mediante la fototransformación se caracterizaron mediante espectroscopia UV-Vis en el equipo de la marca Agilent modelo Cary 5000 UV-Vis-NIR. Las nanopartículas fueron lavadas mediante centrifugación dispersando en agua milliQ tres veces. Las imágenes de microscopía electrónica de barrido se obtuvieron con un SEM JEOL JSM7800F, colocando las Ag-NPs sobre sustratos de vidrio aluminizados.

Resultados

En la Figura 1 se muestran los cambios de coloración obtenidos en las nanopartículas después de la radiación con LEDs de alta potencia.

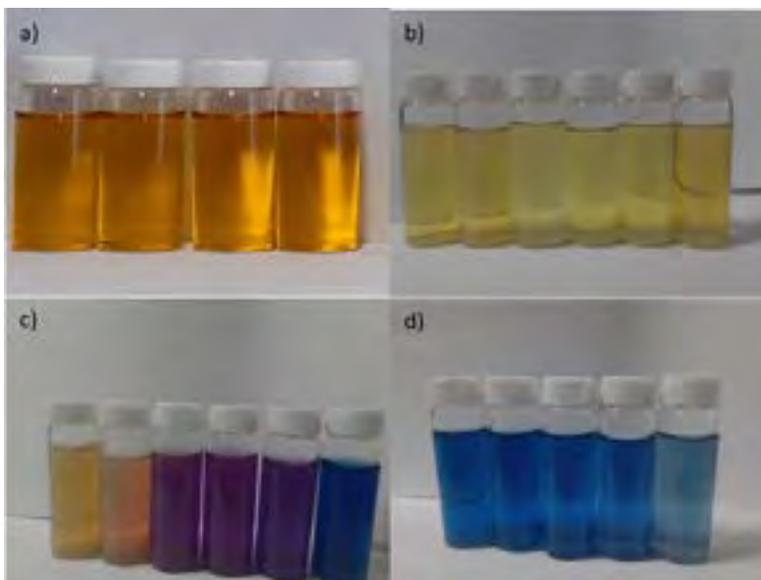


Figura 1. Nanopartículas sintetizadas mediante radiación LED a) semillas, b) muestras 1-6, c) muestras 7-12 y d) muestras 13-17.

02 CISQM-PE-CP03

En la tabla 1 se observan las características de los LEDs obtenidos comercialmente, estos LEDs cuentan con distintas longitudes de onda y se encuentran entre el rango de 375 y 723nm. Se indica también el ancho de banda a media altura ($\Delta\lambda$) de cada LED.

Tabla 1. Características de los LEDs de alta potencia.

LED	Longitud de onda central (nm) [$\Delta\lambda$]	Potencia
		(mW)
1	375 (15)	30
2	381 (15)	19
3	394 (17)	170
4	404 (16)	188
5	408 (17)	180
6	422 (22)	267
7	440 (24)	356
8	457 (28)	307
9	497 (31)	234
10	500 (33)	184
11	509 (42)	128
12	562 (55)	80
13	597 (20)	58
14	605 (27)	80
15	661 (31)	134
16	663 (24)	134
17	725 (48)	105

Los espectros de las Ag-NPs transformadas fotoquímicamente se muestran en la figura 1. Las etiquetas mostradas en los espectros UV-Vis de las NPs corresponden al LED con el que fueron sintetizadas. El espectro de las Ag-NPs antes de la fototransformación (semillas) presenta una banda de absorción centrada en 415 nm y se muestra como referencia en cada una de las gráficas que conforman la Figura 1. Se puede observar que los LEDs 1 a 4, cuya longitud de onda estaban por debajo de la banda de las Ag-NPs semillas, no provocaron un cambio sustancial en las bandas de absorción de las Ag-NPs (Fig. 1a); mientras que a partir del LED 5 las bandas de absorción sufrieron corrimientos al rojo. El corrimiento al rojo en la muestra LED 5 fue de apenas 10 nm, mientras que el LED 6 provocó un corrimiento de 30 nm. Estos resultados son interesantes dado que estos LED están en sintonía con la banda de absorción de las semillas de plata.

Por otro lado, a partir de la muestra LED 7 (Figura 1b y 1c) se presentaron corrimientos considerables hacia el rojo en la banda de absorción, así como la aparición de nuevas bandas plasmónicas, lo que indica cambios morfológicos y de tamaño asociados a nanopartículas anisotrópicas. Se observó una disminución en la banda de absorción característica de las semillas (415 nm) y la aparición de bandas de absorción en longitudes de onda mayores, 472 nm (LED 7), 526 nm (LED 8), 539 nm (LEDs 9 y 10), 553 nm (LED 11) y 639 nm (LED 12) mostradas en la Figura 1b, así como bandas de absorción en 702 nm (LED 13 y 14), 732 nm (LED 15), 760 nm (LED 16) y 902 nm (LED 17), en la Figura 1c.

02 CISQM-PE-CP03

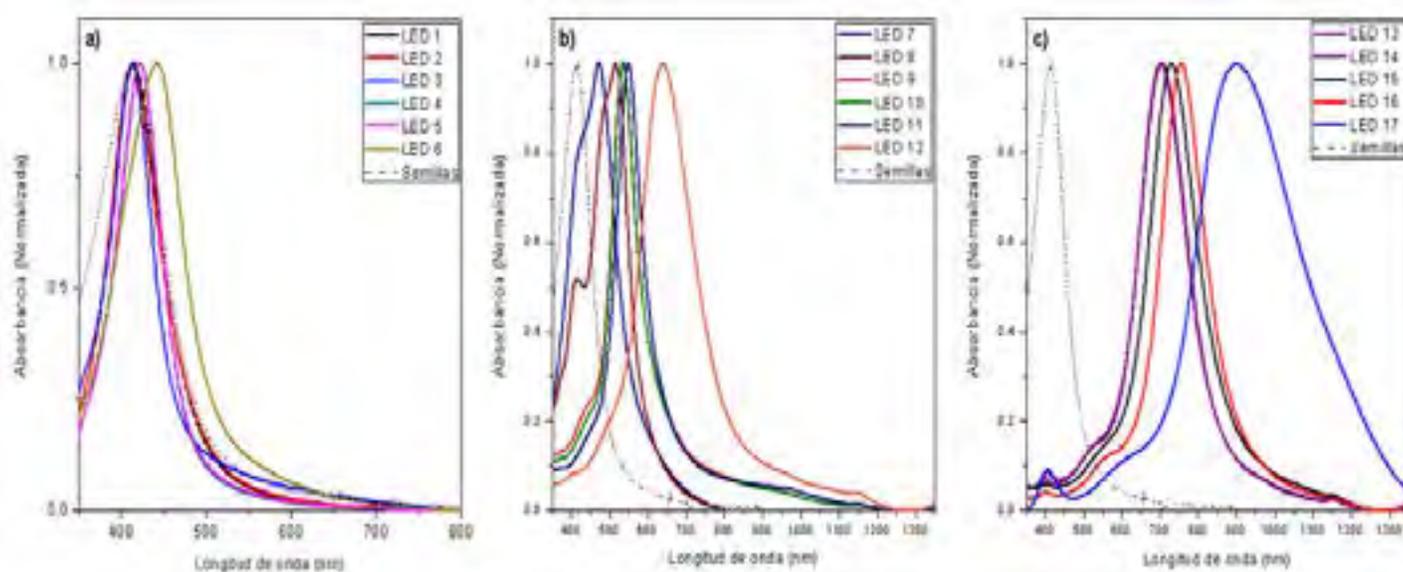


Figura 1. Espectros de absorción UV-Vis-NIR de las nanopartículas sintetizadas con diferentes LED a) LEDs 1-6, b) LEDs 7-12 y c) LEDs 13-17.

En las micrografías de SEM de la Figura 2a se muestran las nanopartículas iluminadas con el LED 3, se observa una distribución de tamaño entre 15 y 25 nm, además de morfologías esféricas, concordando con el espectro de absorción UV-Vis de esta muestra, ya que la banda de absorción no presenta un cambio significativo. En la Figura 2b se observó una distribución más uniforme en la morfología entre esféricas y decaedros, además de una distribución de tamaños de nanopartícula entre 40 y 60 nm. En la figura 2c que corresponde a la muestra irradiada con el LED 7 se observaron partículas con distintas morfologías, decaedros, prismas y algunas partículas con vértices truncados, estos mostraron una distribución de tamaño entre 40 y 60 nm. Por último, en la Figura 2d se observan nanopartículas con tamaños similares a las de la Figura 2c con diferentes en forma de decaedros y prismas con vértices truncos, también se lograron ver algunas partículas con un tamaño de 110 nm.

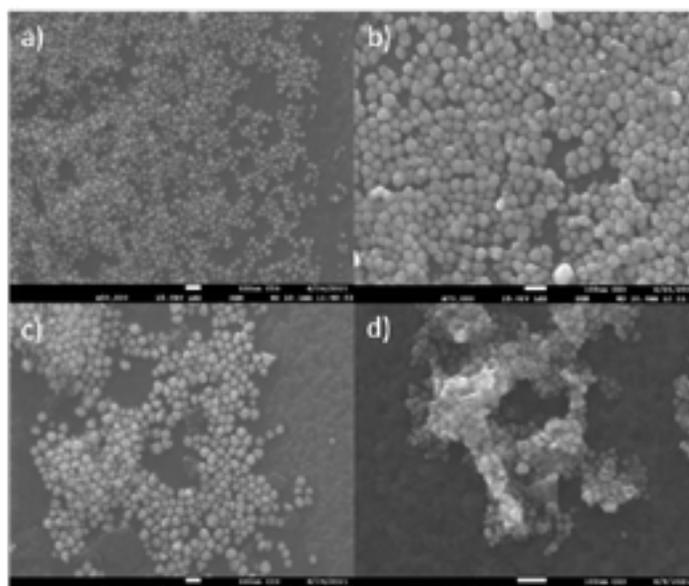


Figura 2. Imágenes de SEM de las muestras a) LED 3, b) LED 6, c) LED 7 y d) LED 12.

02 CISQM-PE-CP03

Conclusiones

Con los resultados obtenidos se puede concluir que la amplia variedad de LEDs de alta potencia disponibles comerciales pueden servir como fuente de radiación para inducir la fototransformación de nanopartículas de plata esféricas en morfologías y tamaños muy variados, lo que permite sintonizar la absorción óptica desde 400 nm hasta 900 nm, cubriendo todo el rango del espectro visible y parte del cercano infrarrojo. Se pudieron observar nanopartículas en forma de decaedros, prismas y prismas truncados. El trabajo a futuro se enfocará en la aplicación de estos coloides metálicos como agentes que faciliten la degradación de colorantes mediante fotocatalisis.

Agradecimientos

Queremos agradecer a Christian Albor (CIO) por su asistencia técnica en la obtención de las imágenes SEM, así como al Laboratorio de Caracterización de materiales (CIO).

Bibliografía

- Cardoso-Avila, P. E., & Pichardo Molina, J. L. (2018). Demonstrating the Photochemical Transformation of Silver Nanoparticles. *Journal of Chemical Education*, 95(11), 2034–2040. <https://doi.org/10.1021/acs.jchemed.8b00266>
- Chen, Y.-S., Chao, B.-K., Nagao, T., & Hsueh, C.-H. (2020). Effects of Ag particle geometry on photocatalytic performance of Ag/TiO₂/reduced graphene oxide ternary systems. *Materials Chemistry and Physics*, 240, 122216. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2019.122216>
- Lu, Y., Zhang, C., Hao, R., Zhang, D., Fu, Y., Moeendarbari, S., Pickering, C. S., Hao, Y., & Liu, Y. (2016). Morphological transformations of silver nanoparticles in seedless photochemical synthesis. *Materials Research Express*, 3(5), 55014. <https://doi.org/10.1088/2053-1591/3/5/055014>
- Pryshchepa, O., Pomastowski, P., & Buszewski, B. (2020). Silver nanoparticles: Synthesis, investigation techniques, and properties. *Advances in Colloid and Interface Science*, 284, 102246. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cis.2020.102246>
- Qi, H.-P., Wang, H.-L., Zhao, D.-Y., & Jiang, W.-F. (2019). Preparation and photocatalytic activity of Ag-modified GO-TiO₂ mesocrystals under visible light irradiation. *Applied Surface Science*, 480, 105–114. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2019.02.194>
- Rong, X., Qiu, F., Zhang, C., Fu, L., Wang, Y., & Yang, D. (2015). Preparation of Ag–AgBr/TiO₂–graphene and its visible light photocatalytic activity enhancement for the degradation of polyacrylamide. *Journal of Alloys and Compounds*, 639, 153–161. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2015.03.163>
- Tang, B., Wang, J., Xu, S., Afrin, T., Xu, W., Sun, L., & Wang, X. (2011). Application of anisotropic silver nanoparticles: multifunctionalization of wool fabric. *Journal of Colloid and Interface Science*, 356(2), 513–518. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2011.01.054>

02 CISQM-PE-CP03

- Wang, Z., Wang, K., Feng, Y., Jiang, S., Zhao, Y., & Zeng, M. (2020). Preparation, characterization of L-aspartic acid chelated calcium from oyster shell source and its calcium supplementation effect in rats. *Journal of Functional Foods*, 75, 104249. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.104249>
- Zheng X., Xu W., Corredor C., Xu S., An J., Zhao B., & Lombardi J.R. (2007). Laser-Induced Growth of Monodisperse Silver Nanoparticles with Tunable Surface Plasmon Resonance Properties and a Wavelength Self-Limiting Effect. *The Journal of Physical Chemistry*, 41, 14962-14967. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jp074583b>

03 CISQM-PE-CP04

Síntesis y caracterización de compósitos Ta₂O₅/Grafeno.

Jorge R. Puga. L.¹, Pablo de la Mora², Gustavo Tavizón¹

¹Departamento de Física y Química Teórica, Facultad de Química.

²Departamento de Física, Facultad de Ciencias.

Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, CDMX., C.P. 04510,

jorge.puga.lec@live.com, gtavizon@unam.mx

El óxido de tántalo (Ta₂O₅) exhibe una estructura cristalina compleja que depende de la ruta de síntesis; el valor de la brecha energética (bandgap, E_g) reportado para este óxido es ~4 eV, limitando su actividad fotocatalítica al intervalo UV del espectro electromagnético. Hemos sintetizado una fase mesoporosa intergranular de Ta₂O₅ mediante la ruta solvotermal y hemos "acoplado" nanopolvos de grafeno exfoliado covalentemente (G-odb) en varias composiciones de G-odb/Ta₂O₅, sensibilizando la E_g. En este trabajo mostramos una nueva fase cristalina determinada para el Ta₂O₅ mediante métodos DFT, cotejada con el patrón de difracción de rayos X por ajustes tipo Rietveld y función de distribución de pares (PDF), así como los valores resultantes para el E_g óptico sensibilizado, espectros Raman, UV-Vis, micrografías SEM y análisis térmicos TGA-DSC de estos compuestos.

04 CISQM-PE-CP05

Síntesis y Caracterización de un Nanocompuesto de Óxido de Zinc (ZnO) soportado sobre Óxido de Grafeno reducido (rGO).

Josue Blancas Lopez*, Amalia Inés Del Moral Gómez, Gerardo Antonio Rosas Trejo

Instituto de Investigación en Metalurgia y Materiales, Edificio "U", Ciudad Universitaria. Av. J. Múgica S/N, Col. Felicitas del Río, Morelos, 58030 Morelia, Mich.

2132199x@umich.mx

El presente trabajo de investigación se centra en la síntesis y caracterización de un nanocompuesto de nanopartículas de óxido de zinc (NPs ZnO) depositadas sobre óxido de grafeno reducido (rGO). La síntesis de las NPs se realizó mediante precipitación empleando como precursor nitrato de zinc e hidróxido de sodio como precipitante. Se uso PVP, como estabilizador. Para la obtención de rGO fue empleado el método de Hummers mejorado, y una posterior reducción con ácido cítrico, para llegar así al rGO. Una vez obtenidos los polvos de ambas síntesis, estos fueron implementados en un proceso de impregnación en solución para así generar la deposición de las NPs en rGO. Las caracterizaciones fueron llevadas a cabo por medio de las técnicas DRX, MEB y UV-Vis. Debido a lo anterior se determinó que el proceso de obtención de ZnO/rGO fue exitoso.

Introducción

El ZnO es un semiconductor que se caracteriza por tener una estructura cristalina tipo wurtzita en condiciones ambientales, y una energía de banda prohibida de 3.37 eV, por otro lado, entre sus propiedades más relevantes tenemos que es blanco a la luz visible pero negro bajo la luz ultravioleta, lo cual es importante para las propiedades luminiscentes, fotoconductoras, fotoquímicas y fotovoltaicas. La estructura electrónica y las características superficiales de ZnO, se combinan para acelerar la velocidad de muchas reacciones químicas, lo que lo vuelve un excelente fotocatalizador. Existen investigaciones que revelan que el ZnO transforma los rayos de sol en energía química, de manera similar a la acción de la clorofila. Es la única materia inorgánica conocida que puede actuar de esta manera (*Verdeja et al., 1992*).

El grafeno es un alótropo estable de carbono con hibridación sp², donde los átomos, están orientados en una red bidimensional (2D), tipo panal, este puede estar formado por capas superpuestas comprendidas desde una hasta diez capas, por lo que puede clasificarse en tres tipos: monocapa, bicapa y multicapa (3 - 10 capas) (*Geim & Novoselov, 2007*). La unión entre los carbonos adyacentes y la deslocalización de los electrones de unión a través de la red bidimensional contribuyen a la mayoría de las propiedades interesantes del grafeno. Entre sus propiedades destaca su límite de movilidad teórica de electrones que oscila en los 200,000 cm² / V s, esto debido a los electrones π conjugados, que es muy alto en comparación con el del silicio (Si), con un valor mucho menor de 1500 cm² / V s, el cual es el material más usado en celdas fotovoltaicas (*Kumar & Pattammattel, 2017*).

Para aprovechar al máximo todas las ventajas que ofrece un material como el grafeno, se fabrican composites formados por él en combinación con un óxido metálico. El objetivo es maximizar las ventajas de ambos materiales con el fin de mejorar sus propiedades eléctricas, y reducir o incluso resolver los problemas de los componentes individuales cuando se usan como materiales activos. En ciencia de materiales, el control sobre la combinación de nanoestructuras puede dar lugar a funcionalidades muy interesantes. En particular, los nanocristales semiconductores que pueden combinarse con otros materiales para aprovechar dentro de lo posible las propiedades de ambos. Un ejemplo de esto es la combinación de nanopartículas semiconductoras

04 CISQM-PE-CP05

y nanotubos de carbono. El alto coeficiente de extinción (absorción) de las nanopartículas junto con las propiedades de transporte balístico (sin resistividad eléctrica) de los nanotubos de carbono los perfilan como buenos candidatos en la búsqueda de materiales para el desarrollo de celdas solares más eficientes (**Juárez, 2011**). Sin embargo, no solo los nanotubos de carbono tienen la capacidad de ser usados en la producción de energía fotovoltaica, ya que no es el único alótropo del carbono con propiedades únicas.

Métodos experimentales

Se empleó el método de precipitación para la obtención de NPs ZnO, usando como sal precursora nitrato de zinc hexahidratado ($\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) marca sigma – Aldrich al 98% y como agente reductor hidróxido de sodio (NaOH) marca Meyer al 97%. Para estabilizar las NPs se usó polivinilpirrolidona (PVP) marca sigma – Aldrich. 4.1.1 Preparación de las soluciones. El primer paso consistió en preparar las soluciones de sal precursora, agente reductor y estabilizante. Para las cuales se pesaron 2.9 g de $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ y se vertieron en 50 ml de H_2O para obtener una concentración al 0.2 M, también se pesaron 4 g de NaOH y se disolvieron en 100 ml de H_2O para tener una concentración al 1 M. Para el caso del PVP se pesaron 0.3 g y se vertieron en 50 ml de agua destilada (H_2O). posteriormente se empleó una relación molar 5:1 de NaOH y $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, respectivamente. Se vertieron 25 ml de solución acuosa de la sal precursora, en un vaso de precipitado de 100 ml para, posteriormente ser calentado en un termoagitador magnético a 60 °C. Al llegar a la temperatura se adicionó el mismo volumen, gota a gota (a una gota por s) de la solución de NaOH, por medio de una pipeta. Finalmente se agregaron 25 ml de PVP para estabilizar la reacción. El primer indicativo de formación de las NPs ZnO fue un cambio de color en la solución que va de transparente a blanco. Posteriormente, la solución se conservó en reposo durante 12 h. obteniendo un precipitado. Para la purificación de las nanoestructuras se realizaron cuatro lavados con agua desionizada y uno con etanol, centrifugando a 8000 rpm durante 10 min. El sólido obtenido se secó en una estufa a 90 °C durante 12 h. Al final, la muestra fue calcinada a 600 °C por 3 h.

Para la obtención del rGO fue necesario dividir la síntesis en tres etapas, para lo cual comenzamos, por la obtención de óxido de grafito por el Método mejorado de Hummers. El primer paso consistió en añadir una mezcla 9:1 de H_2SO_4 / H_3PO_4 concentrado (36 ml: 4 ml) a una mezcla de escamas de grafito (.3 g) y KMnO_4 (1.8 g), la cual produjo una ligera exoterma de entre 35 - 40 °C. Posteriormente, la reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 24 h. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y esta se vertió en hielo (40 ml) con 0.3ml de H_2O_2 al 30%. Se procedió a centrifugar el filtrado (4000 rpm durante 4 h), y se decantó el sobrenadante. El material sólido restante se lavó sucesivamente con 20 ml de agua, 20 ml de HCl al 30% y 20 ml de etanol (2x). El sólido obtenido fue secado al vacío durante la noche a temperatura ambiente.

La segunda etapa consistió de una exfoliación y dispersión por baño ultrasónico para obtener óxido de grafeno. Para la preparación se tomó el polvo seco, 1.25 g, obtenido en la etapa anterior para una concentración de 5mg/mL, este polvo se molió con un mortero de ágata y se agregó en 250 ml de agua destilada para ser sometido a tratamiento con baño ultrasónico a 55Hz durante un tiempo de 3 horas.

La última etapa consistió en la reducción química del GO para la obtención de rGO. La suspensión de óxido de grafeno [5mg/ml] descrita en el paso anterior se colocó en un matraz de 3 bocas y 0.8 g de ácido cítrico se adicionaron. Posteriormente la reacción se mantuvo en un baño de aceite a 70° C durante un tiempo de dos horas, bajo agitación constante. El producto de la reducción precipitó paulatinamente como un sólido negro. Finalmente, el precipitado fue lavado mediante centrifugación con agua destilada y secado a temperatura ambiente durante 48 h.

04 CISQM-PE-CP05

Por último, se empleó el método de impregnación en húmedo para depositar las NPs en la superficie del rGO. Para llevar a cabo esta metodología, fue necesario tomar los polvos obtenidos por las metodologías anteriores, de los cuales fueron requeridas cantidades con una relación en peso de 5:1 del rGO y las NPs ZnO, respectivamente. Estas cantidades fueron agregadas en un vaso de precipitado con 100 ml de agua desionizada en agitación constante. Primero se agregó el rGO al vaso de precipitado sometido a sonicación durante 30 min y posteriormente a una agitación a aproximadamente 400 rpm, este se dejó por un tiempo de 25 min para posteriormente agregar las NPs ZnO. La agitación se mantuvo constante hasta transcurrir un tiempo de 60 min. Una vez terminado este proceso, el polvo resultante secado a 200 °C.

Discusión de resultados

En la figura 1 a-d, podemos observar las micrografías obtenidas por MEB, así como también los análisis químicos efectuados por EDS. Estas se observan a diferentes magnificaciones (a) 5000X, (b) 15000X y (c) 100000X en las cuales se aprecian cúmulos con formas esféricas bien definidos, los cuales están naturalmente aglomerados, tal vez debido al tratamiento térmico posterior a la síntesis. Aunque, en los apartados (A) y (B) logramos observar que estas estructuras presentan tamaños alrededor de los 300 nm, sin embargo, el apartado (C) muestra que estos cúmulos están conformados de NPs con tamaño inferior a los 50 nm. Es importante mencionar que el método es adecuado controlando en buena forma la obtención de partículas esféricas y homogéneas en cuanto a la distribución de tamaño. Mientras que en el apartado (d) se puede confirmar la composición química de estos agregados mediante la investigación de espectroscopía de rayos X de energía dispersiva (EDS, por sus siglas en inglés) en donde se nota la presencia de Zn y O en el espectrograma. Estos resultados confirman la obtención de aglomerados esféricos y homogéneos nanoestructurados de ZnO, también, mediante dichas micrografías se llevó a cabo un histograma (Tabla 1) del tamaño de las nanoestructuras esféricas sintetizadas, obteniendo un tamaño promedio aproximado de 247 nm.

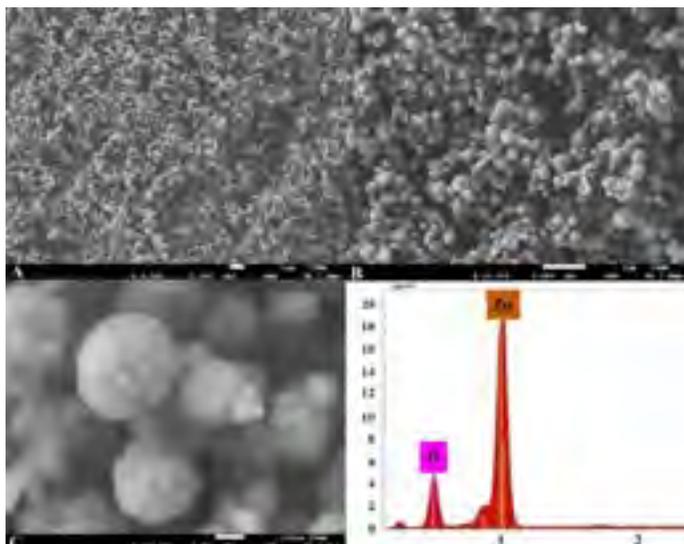


Figura 1. Micrografías y EDS de NPs ZnO por MEB.

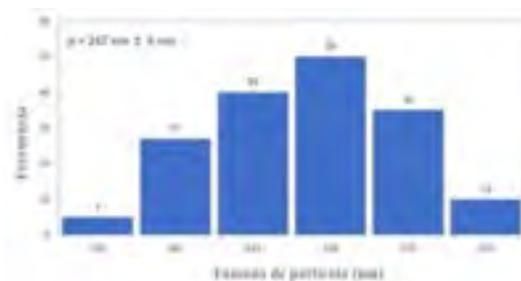


Tabla 1. Tamaño promedio de partícula.

04 CISQM-PE-CP05

En la figura 2, se pueden observar las micrografías obtenidas por MEB, empleando diferentes ampliaciones a 5000X, 10000X y 40000X, así como, el análisis EDS de las muestras de rGO. El apartado A presenta el apilamiento de las varias capas de rGO, es posible que esto suceda por la interacción de los grupos de oxígeno remanentes al proceso de reducción, sin embargo, los apartados B y C, muestran la obtención de capas de grafeno con forma ondulada, lo que indica que el método de obtención empleado tuvo éxito. El EDS muestra una intensidad mayor de C en comparación con el O, lo que confirma una reducción exitosa del rGO.

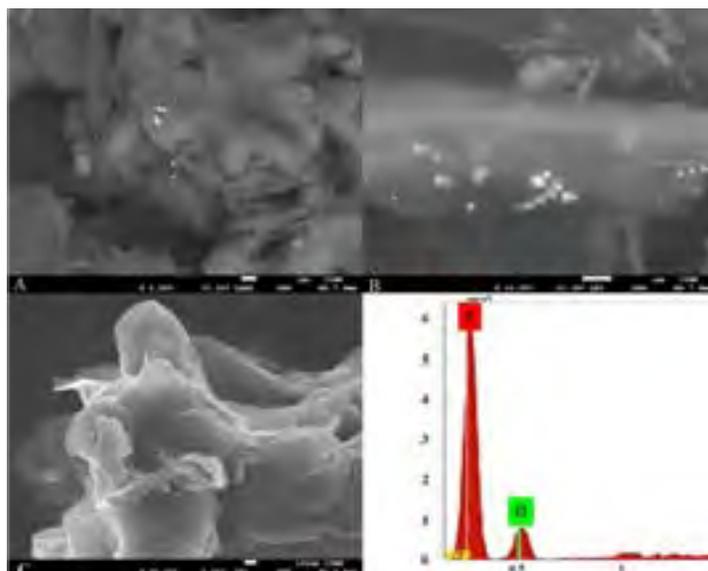


Figura 2. Micrografías y EDS por MEB de rGO.

La figura 3 presenta las micrografías registradas por MEB de la deposición de NPs ZnO en rGO, y el EDS correspondiente. Se observa una interacción homogénea entre las NPs y el rGO, como también, se observa que hay una gran cantidad de estas NPs en la superficie de grafeno, esto puede ser debido al tratamiento térmico efectuado (200 °C) al que fue sometido, en el apartado B y C se puede apreciar con más detalle las NPs con el rGO, sin embargo, estas están aglomeradas formando cúmulos, lo cual puede ser debido a una saturación en las cantidades usadas para la obtención del nanocompuesto. El análisis EDS confirma la presencia de Zn y O, así como la aparición del C, lo que confirma que la deposición de las NPs en el rGO fue realizada con éxito.

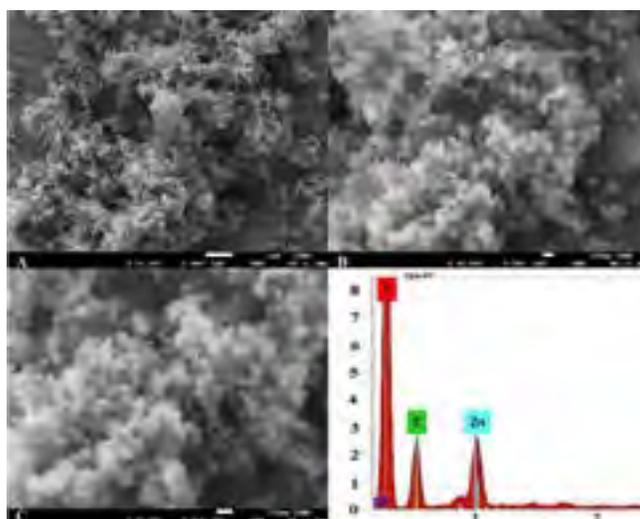
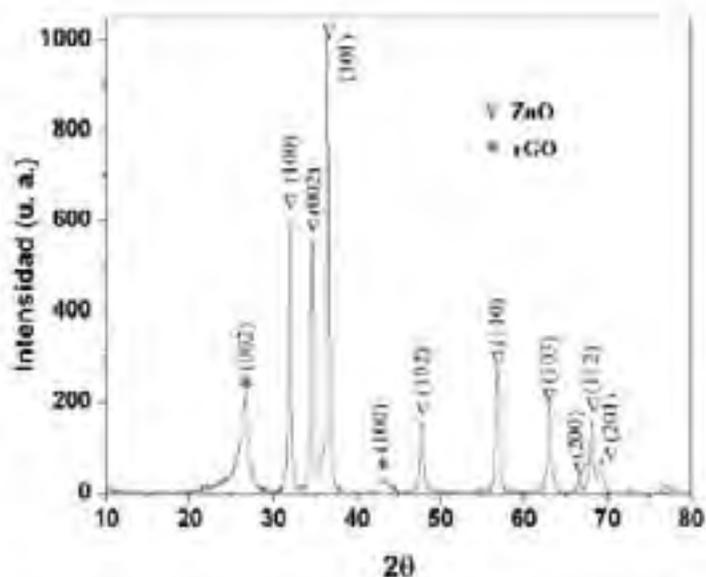


Figura 3. Micrografías y EDS de NPs ZnO depositadas en rGO.

04 CISQM-PE-CP05

Abajo se muestra el difractograma obtenido del nanocompuesto ZnO/rGO, en la cual, pueden observarse picos bien definidos en los ángulos $2\theta = 31.85^\circ, 34.50^\circ, 36.35^\circ, 47.59^\circ, 56.66^\circ, 62.92^\circ, 66.42^\circ, 67.99^\circ$ y 69.12° , respectivamente, estos debido a la difracción de los planos (100), (002), (101), (102), (110), (103), (200), (112) y (201), característicos de la estructura cristalina hexagonal tipo wurtzita del ZnO, de acuerdo con la hoja de datos (JCPDS) N° 01 089 0510. También se muestran los picos característicos de la obtención de rGO en los ángulos $2\theta = 26.6^\circ$ y 43° , debido a la difracción de los planos (002) y (100), característicos de la correcta reducción de GO a rGO por ácido cítrico. El tamaño promedio de cristalito (NPs ZnO) se muestra en la tabla 2, el cual se obtuvo al aplicar la ecuación Debye-Scherrer en los primeros picos, con la cual resulta un tamaño promedio de cristalito de 31.4 nm.



2θ ($^\circ$)	hkl	Tamaño de cristalito (nm)
31.88	(100)	28.9
34.50	(002)	29.2
36.35	(101)	30.4
47.58	(102)	31.8
56.66	(110)	32.6
62.92	(103)	36.2
		Promedio: 31.4

Difractograma de DRX de la muestra obtenida por impregnación de polvos y tabla 2.

Conclusiones

Fue posible obtención del nanocompuesto ZnO/rGO mediante un método coloidal sencillo, mostrando una correcta deposición de las nanopartículas sobre el rGO en las micrografías obtenidas por MEB y EDS, así como también se tuvo éxito en síntesis de NPs ZnO con estructura tipo wurtzita, y tamaño promedio de 31 nm. También fue posible la obtención de rGO por medio del método de Hummers mejorado y su posterior reducción, confirmado por los análisis en MEB y DRX, donde pueden observarse picos característicos en el ángulo $2\theta = 26.4^\circ$ y 42.5° . Sin embargo, las aglomeraciones de NPs, puede ser debido a la naturaleza reactiva de los NPs por a su tamaño nanométrico, esto sin descartar que el tratamiento térmico pudo influir en el fenómeno de coalescencia presente en este tipo de nanoestructuras.

04 CISQM-PE-CP05

Referencias

Geim, A. K., & Novoselov, K. S. (2007). The rise of graphene. *Nature Materials*, 6(3), 183-191. doi:10.1038/nmat1849

Juárez, B. H. (2011). Nanopartículas semiconductoras coloidales y aplicaciones. Paper presented at the Anales de Química.

Kumar, C. V., & Pattammattel, A. (2017). Chapter 1 - Discovery of graphene and beyond. In C. V. Kumar & A. Pattammattel (Eds.), *Introduction to Graphene* (pp. 1-15): Elsevier.

Verdeja, L., García, M., & Huerta, M. (1992). El Óxido de Zinc: Propiedades y aplicaciones. *Revista de Minas*, 87.

05 CISQM-PE-CP06

Síntesis y caracterización de un nanocatalizador de dióxido de titanio (TiO₂) soportado sobre nanotubos de carbono de pared múltiple (MWCNT).

Alvaro Martínez Soto¹, Ismael Santos Ramos¹, Gerardo Antonio Rosas Trejo¹

¹Instituto de Investigación en Metalurgia y Materiales.

Alvaro.martinez.soto.nano@gmail.com

<https://youtu.be/WFxbLhniyk>

Resumen.

El presente trabajo de investigación se enfoca en la síntesis de nanopartículas de TiO₂ por el método de sol-gel modificado, así mismo la dispersión y purificación de MWCNT con la intención de ser utilizados como soporte para la elaboración de un fotocatalizador. El método de sol-gel modificado consta en realizar las etapas generales del método, hasta llegar a la etapa de hidrólisis de la sal precursora (Ti[CHO{CH₃}₂]₄), posteriormente de una etapa de secado y calcinación para algunas muestras para su análisis por MEB, UV – vis y DRX. Mientras que para los MWCNT se purificaron por vía ácida y se dispersaron a distintas concentraciones empelando un tensioactivo iónico. Los resultados mostraron una diferencia evidente entre las muestras de TiO₂ que se sometieron a calcinación; y un efecto positivo en la dispersión y purificación de los MWCNT.

Introducción.

El TiO₂ nanoestructurado resulta ser un gran candidato para la fotodegradación de contaminantes presentes en el agua y el aire, ha sido estudiado ampliamente principalmente por su gran capacidad para la adsorción y degradación de contaminantes orgánicos, estabilidad química, resistencia a la foto-corrosión, baja toxicidad y un buen poder oxidante (Akira Fujishima, 2008) (Paul Fitzpatrick, 2013) (Kazuya Nakata, 2012).

Existen diversos métodos por los cuales podemos sintetizar nanopartículas de TiO₂ como lo son: el método de microemulsión (Zhang Liu, 2012), deposición física de vapor (Mao, 2007), hidrólisis (Manjari Lal, 1998), hidrotermal (A. Vadivel Murugan, 2006) y sol-gel dentro de los que destaca por ser un método simple a baja temperatura y con un producto final fácil de controlar mediante variables como el pH, el porcentaje molar de agua/alcóxido o la naturaleza del solvente (Uche, 2013) (Hamid, 2013) (H. Qu, 2011).

Los compuestos de nanopartículas depositadas sobre nanotubos de carbono han captado la atención ya que el material tiene características nanométricas, propiedades térmicas, electrónicas y ópticas únicas (Zhimin Liu, 2007). Además de que algunos autores han reportado que los nanotubos de carbono aumentan la adsorción y la actividad fotocatalítica del TiO₂ (Hongato Yu, 2008) (Kuo, 2009).

Métodos experimentales.

Purificación y dispersión de los MWCNT.

Para la purificación, se pesaron los MWCNT obtenidos por la institución, los cuales fueron sintetizados por el método "Spray pyrolysis" (I. Santos-Ramos, 2020), posteriormente se mezclaron con agua desionizada para ser tratados en un baño ultrasónico, para su purificación por ataque químico se agregó ácido clorhídrico y ácido nítrico con una relación 3:1 y se mantuvo una agitación constante y a una temperatura de 60 oC durante un periodo de 6 h. Una vez llegado a este paso, fueron lavados con agua desionizada empleando un filtro y una bomba de semi-vacío. Una vez lavados, fueron secados por un periodo de 24 h a 100 oC.

Para la dispersión, empleamos un agente tensioactivo iónico llamado COFOATA 44 a distintas concentraciones, se tomaron muestras de 1 mg de MWCNT y se mezclaron con agua desionizada para después agregar el agente tensioactivo, para después ser sometidos a un baño ultrasónico.

05 CISQM-PE-CP06

Síntesis de las nanopartículas de TiO₂.

Se prepararon dos soluciones una de tetraisopropóxido de titanio (TTiP) en alcohol isopropílico (S₁) y la otra de agua desionizada con alcohol isopropílico (S₂). Se agregó lentamente con ayuda de una probeta S₂ a S₁ con agitación y a temperatura ambiente durante 2 h, pasado este tiempo se agregó PVP como agente inhibidor y se dejó pasar 1 h. Llegado a este punto se agregaron agentes modificadores de pH ácido acético o dietilentriamina. Las muestras fueron dejadas en refrigeración por un tiempo de 4 días. Para su caracterización, algunas muestras solo fueron secadas a 100 oC por 24 h. Para una de las muestras se utilizó alcohol metílico en lugar de alcohol isopropílico y adicional al secado, se sometió a calcinado por 2h a 450 oC.

Discusión de resultados.

A la hora de analizar las muestras en las que se empleó ácido acético como modificador de pH con el fin de promover el crecimiento de cristalita, se observó la presencia de unas placas de TiO₂ cuyo origen se cree es por la acción de PVP y ácido acético. También se observaron otras estructuras creadas por partículas agregadas (Fig. 1). Para corroborar que no exista la presencia de algún agente contaminante que perjudique a la interpretación de la composición de las placas, se realizaron análisis EDS, con ayuda de ellos poder identificar qué elementos componen a la muestra (Tabla. 1).

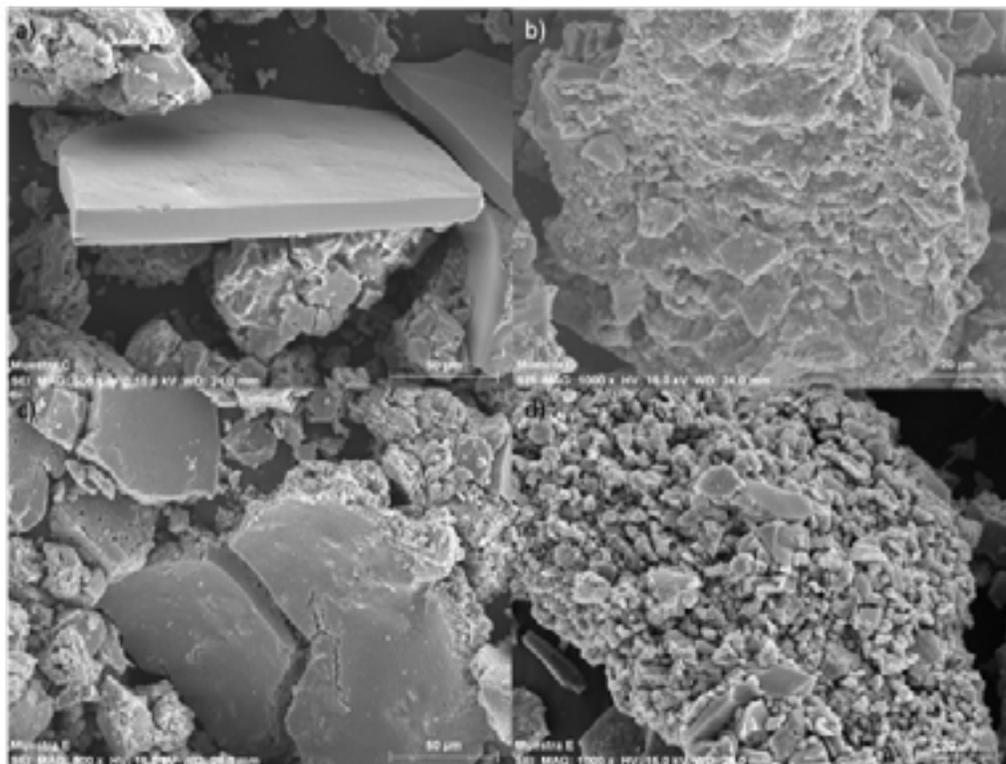


Figura 1.- Análisis por MEB de dos muestras después del secado a) 500x y b) 1000x corresponden a una de ellas, mientras que c) 500x y d) 1000x corresponden a otra.

05 CISQM-PE-CP06

Tabla 1.- Análisis EDS de las muestras C y D.

Muestra C						Muestra D					
Element	series	[wt.%]	[norm. wt.%]	[norm. at.%]	Error in %	Element	series	[wt.%]	[norm. wt.%]	[norm. at.%]	Error in %
Oxygen	K-series	43.13272	50.81296	75.5593	33.2741	Oxygen	K-series	41.48026	54.65219	78.29216	35.87567
Titanium	K-series	41.75254	49.18704	24.4407	1.246384	Titanium	K-series	34.41837	45.34781	21.70784	1.035567
Sum:		84.88526	100	100		Sum:		75.89864	100	100	

Las muestras a las que se les agregó dietilentriamina no presentaron las estructuras de placas en comparación con las muestras anteriores con esto podemos intuir que la mezcla de PVP y ácido acético inducen a la formación de las mismas; presentan un menor tamaño de partícula promedio, sin embargo, se presentaron en mayor medida fragmentos sólidos grandes y aglomerados de pequeñas partículas (Fig. 2). Al igual que con la muestra C, se realizó un análisis EDS para comprobar la composición de la muestra y descartar cualquier contaminación.

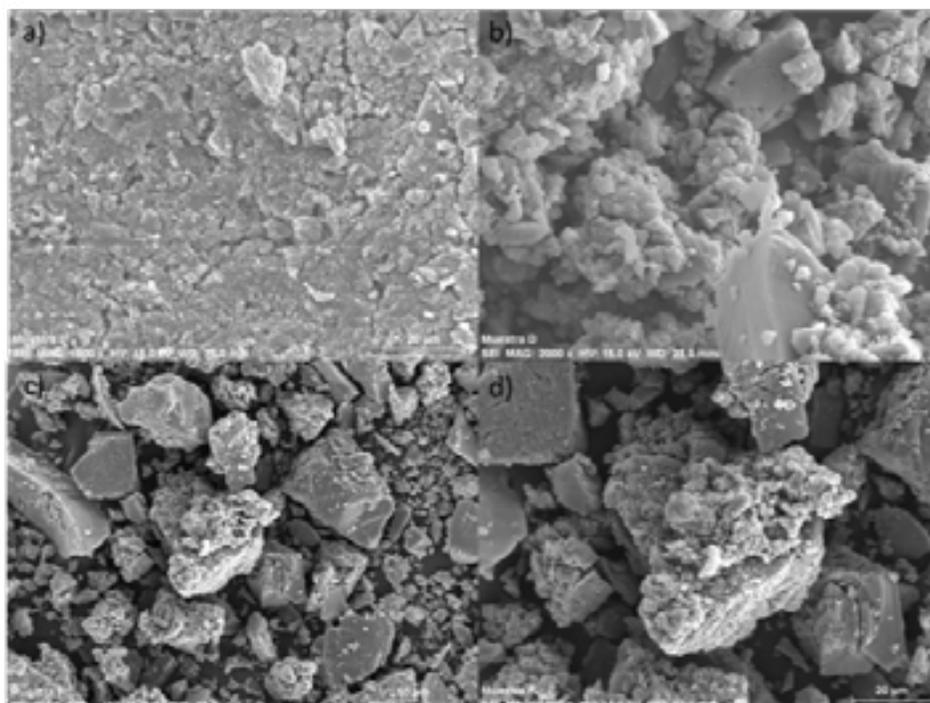


Figura 2.- Análisis por MEB de las muestras D y E, las cuales se utilizó dietilentriamina como agente modificador de pH.

Se realizaron análisis por DRX para las muestras, son embargo la gran mayoría presentaron la misma tendencia a la hora de obtener los resultados, a pesar de que sólo en una muestra se realizó un tratamiento de calcinación, en las demás que solo aplicamos secado presentaron un patrón de difracción un tanto peculiar con una tendencia característica de un material cristalino amorfo, pero se logran observar picos un tanto definidos y en posiciones angulares casi idénticas. Para el caso de la muestra H, se presentan picos muy bien definidos lo que podría interpretarse que se trata de un material cristalino, empleando la ecuación de Debye – Scherrer para poder determinar el tamaño de cristalita, tomamos como valor el pico en $2\theta = 25.37$, obteniendo un valor de $D = 16$ nm, debemos tomar en cuenta que con esta ecuación sólo nos basamos en un pico del difractograma, por lo que este valor es aproximado.

05 CISQM-PE-CP06

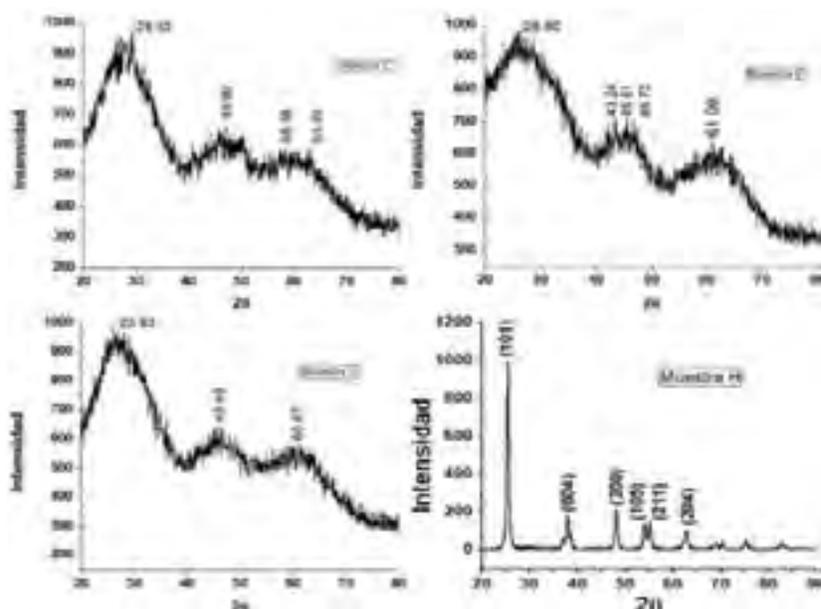


Figura 3.- Análisis DRX de las muestras siendo la muestra H la que fue sometida a un tratamiento térmico de calcinación.

Siguiendo la metodología para la purificación y dispersión de los MWCNT, pudimos observar que los paquetes de nanotubos no se fragmentaban a la hora de someterlos en un baño ultrasonido antes de la metodología experimental y en los análisis de MEB se podían observar grandes y pequeños paquetes de ellos, pero al momento de haber sido manipulados se aprecia un gran cambio en el empaquetamiento y a la hora de ser sometidos al baño de ultrasonido, estos se distribuían de buena manera por toda la solución en la que se encontraban, dando como resultados a una buena dispersión (Fig. 4).

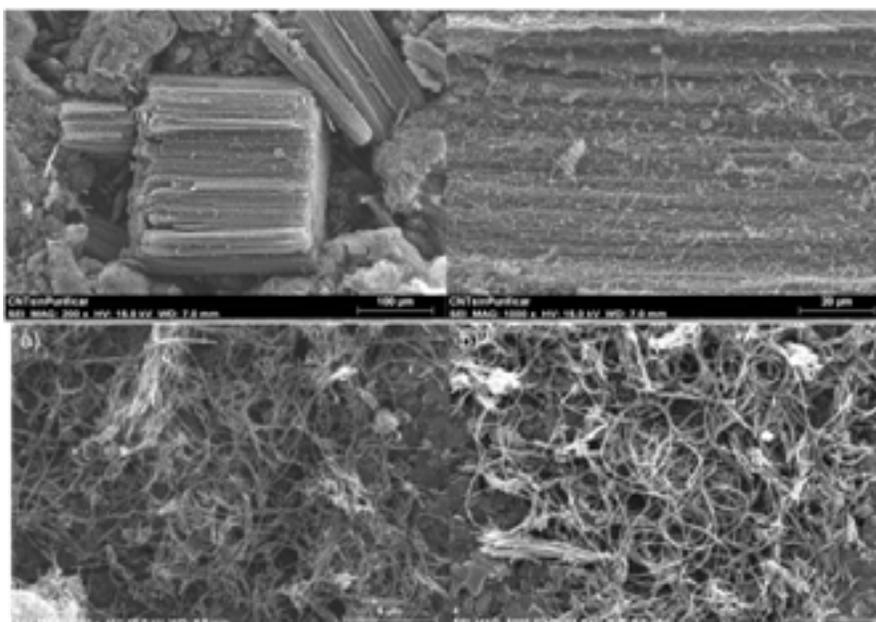


Figura 4.- Análisis MEB de los MWCNT antes y después de ser purificados y dispersados.

05 CISQM-PE-CP06

Conclusiones.

Como se ha podido observar algunas variables influyen a la hora de llevar a cabo la síntesis, y las cuales al modificarse un poco pueden dar distintos resultados. El empleo de un agente modificador de pH influye mucho en el proceso de síntesis, al igual que el uso de un agente inhibidor de tamaño. Una posible solución a la agregación (formación de placas o fragmentos grandes) de las partículas es el empleo de un baño ultrasónico, ya que este puede ser un proceso importante dentro de la síntesis

Analizando los resultados obtenidos en DRX, obtuvimos difractogramas correspondientes a materiales amorfos, a lo largo de las muestras analizadas. Pero no logramos buenos resultados hasta el análisis de la muestra H la cual fue considerada como la muestra sintetizada en las condiciones óptimas para la obtención de anatasa. A diferencia que fue logrado sin el empleo de una temperatura superior al ambiente durante la obtención del sol.

Respecto a los MWCNT, pudimos lograr purificarlos y dispersarlos con buenos resultados.

Con esto podemos decir que es posible la obtención de anatasa con un ahorro en la energía utilizada durante todo el proceso, aún falta analizar su efectividad fotocatalítica por separado y en conjunto con los nanotubos de carbono.

Referencias.

1. A. Vadivel Murugan, V. S. (2006). Synthesis of nanocrystalline anatase TiO₂ by microwave hydrothermal method. *Materials Letters*, 479-480.
2. Akira Fujishima, X. Z. (2008). TiO₂ photocatalysis and relate surface phenomena. *Surface Science Reports*, 515-582.
3. H. Qu, S. B. (2011). Sol-Gel Processed Oxide Controlled Release Materials. *Comprehensive Biomaterials*, 475-495.
4. Hamid, S. B. (2013). Synthesis and characterization of anatase titanium dioxide nanoparticles using egg white solution via sol-gel method. *Journal of chemistry*, 5 pages.
5. Hongato Yu, X. Q. (2008). TiO₂-carbon nanotube heterojunction arrays with a controllable thickness of TiO₂ layer and their first application in photocatalysis. *Journal of photochemistry and photobiology A: chemistry*, 301-306.
6. I. Santos-Ramos, C. M.-Z.-G.-M. (2020). Evaluation of the catalytic properties of carbon nanotubes dispersed in amino trimethyl phosphonic acid and nonylphenol. *Fullerenes, Nanotubes and Carbon Nanostructures*, 603-610.
7. Kazuya Nakata, A. F. (2012). TiO₂ photocatalysis: Design and applications. *Journal of photochemistry and photobiology C: Photochemistry Reviews*, 169-189.
8. Kuo, C.-Y. (2009). Prevenient dye-degradation mechanisms using UV/TiO₂/carbon nanotubes process. *Journal of Hazardous Materials*, 239-244.
9. Manjari Lal, V. C. (1998). Preparation and characterization of ultrafine TiO₂ particles in reverse micelles by hydrolysis of titanium di-ethylhexyl sulfosuccinate. *Journal of materials research*, 1249-1254.
10. Mao, X. C. (2007). Titanium dioxide nanomaterials: synthesis, properties, modifications and applications. *Chemical reviews*, 2891-2959.

05 CISQM-PE-CP06

11. Paul Fitzpatrick, A. O. (2013). Heterogeneous Photocatalysis: Recent Advances and Applications. *Catalysts*, 189-218.
12. Uche, D. O. (2013). sol-gel technique: A veritable tool for crystal growth. *Advances in applied science research*, 506-510.
13. Zhang Liu, Z. J. (2012). Low-temperature reverse microemulsion synthesis, characterization, and photocatalytic performance of nanocrystalline titanium dioxide. *International Journal of Photoenergy*, 8 pages.
14. Zhimin Liu, G. A. (2007). Preparation of titania/carbon nanotube composites using supercritical ethanol and their photocatalytic activity for phenol degradation under visible light irradiation. *Carbon*, 1795-1801.

06 CISQM-PE-PO01

Reacción de cicloadición azida-alquino acelerada de cobre(II) (CuAAC) utilizando ligandos de triazol basados en mercaptopiridina

Karen González Silva¹, Daniel Mendoza Espinosa¹, David Rendon Nava¹, Alejandro Álvarez Hernández¹

¹Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

go259968@uaeh.edu.mx

Resumen

Presentamos la preparación y caracterización de una serie de 1,2,3-triazoles funcionalizados con mercaptopiridina y su uso como ligandos para la preparación de complejos de Cu(II). El complejo **1** basado en un triazol (**A**) funcionalizado con 2-mercaptopiridina muestra un alto rendimiento catalítico de tipo click eficiente en disolventes alcohólicos sin la presencia de un agente reductor externo. Los resultados experimentales sugieren que las especies de Cu(II) son reducidas a Cu(I) catalítico a través de oxidación de alcoholes durante un periodo de inducción. El alcance de la reacción *click* es amplia, incluyendo la síntesis de una serie de mono, bis y tris-triazoles con altos rendimientos, utilizando radiación de microondas con cargas bajas de catalizador.

Introducción

Los triazoles son heterociclos aromáticos de cinco miembros que contienen tres átomos de nitrógeno. Existen reportes de 1,2,3-triazoles desde finales del siglo XIX, cuando Werner y Stiasny describieron el 1-óxido de 2-fenilbenzotriazol¹. En 1937, se observó la capacidad de coordinación del anillo de triazol², y el primer compuesto de coordinación caracterizado cristalográficamente se informó en 1976³.

Los derivados de 1,2,3-triazol se preparan típicamente mediante una reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre un alquino y una azida⁴. Esta reacción de ciclación conocida como cicloadición azida-alquino de Huisgen (AAC), se desarrolló a principios de la década de 1960 por Huisgen⁵. Esta reacción se volvió particularmente popular cuando Sharpless y Meldal informaron por separado su versión catalizada con Cu(I) (CuAAC), lo que permitió una mejora dramática tanto de la velocidad como de la regioselectividad del proceso, produciendo 1,2,3-triazoles disustituidos en las posiciones 1,4 bajo condiciones de reacción suaves. Esta reacción catalizada con Cu(I) es comúnmente llamada reacción *click*⁶. Entre las numerosas ventajas del proceso CuAAC se incluye la alta eficiencia de átomos, selectividad, y tolerancia de grupos. Es su excepcional habilidad de proceder bajo una amplia variedad de condiciones de reacción lo que ha generado duda sobre el mecanismo de reacción en el cual los sustratos de azida y alquino se convierten selectivamente al regioisómero 1,4. En general, los factores que son aceptados en el mecanismo de reacción incluyen el uso de un alquino terminal y el catalizador de cobre en un estado de oxidación +1⁷. Con respecto al estado de oxidación del cobre, por algún tiempo, surgió un debate sobre que aparentemente algunas especies de Cu(II) también eran capaces de catalizar la reacción CuAAC⁸. Sin embargo, investigaciones más detalladas indican que la actividad catalítica en esos reportes eran debidas a impurezas de Cu(I) altamente activas⁹, lo que descartó la idea de especies catalíticas de Cu(II).

Recientemente, Mizuno y colaboradores trabajaron en la reacción acelerada de CuAAC mediada por especies de dicobre(II) donde postularon y demostraron cinéticamente que una reacción de acoplamiento produce las especies activas de Cu(I)¹⁰. Investigaciones adicionales de Zhu y colaboradores extendieron el concepto de la aceleración del proceso CuAAC utilizando complejos de Cu(II) asistido por azidas orgánicas sin la necesidad de

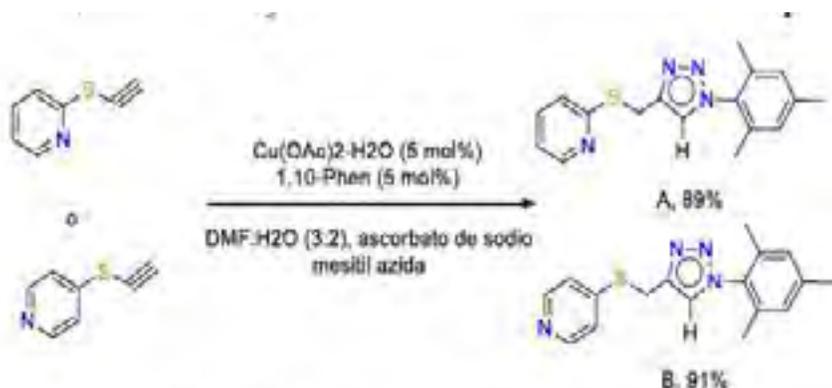
06 CISQM-PE-PO01

un agente reductor externo (como puede ser ascorbato de sodio)¹¹. A partir de los resultados posteriores, fue demostrado que las especie catalíticamente activas de Cu(I) eran generadas en un periodo corto de inducción en el cual las especies de Cu(II) son reducidas por la reacción de oxidación de un disolvente alcohólico.

Como parte de nuestra investigación en curso para desarrollar la química de coordinación de ligandos derivados de CuAAC y explorar la aplicación catalítica de sus respectivos complejos, presentamos la síntesis y caracterización de complejos de cobre (II) con ligandos de 1,2,3-triazol basados en 2-mercaptopiridina y 4-mercaptopiridina. Los nuevos complejos fueron probados en el proceso CuAAC bajo una variedad de condiciones de reacción. Los datos catalíticos generales demostraron que el complejo **1** mostró el mejor desempeño de CuAAC en solventes alcohólicos sin la necesidad de un agente reductor externo. Los resultados experimentales también sugieren que las especies de cobre (II) se reducen a cobre (I) catalítico a través de la oxidación del alcohol durante un período de inducción.

Resultados y discusión

Los 1,2,3-triazoles **A** y **B** fueron sintetizados de acuerdo con un procedimiento reportado en la literatura



Esquema 1. Síntesis de 1,2,3-triazoles A y B

ligeramente modificado. Los triazoles fueron preparados a partir de una reacción click de mesitil azida y la propargilmercaptopiridina apropiada usando una mezcla de acetato de cobre, 1,10-fenantrolina y ascorbato de sodio con altos rendimientos después de una purificación por cromatografía en columna (Esquema 1).

La identidad de los triazoles A y B se evaluó mediante FT-IR, espectroscopía de RMN de ¹H y ¹³C y análisis elemental. La formación de 1,2,3-triazoles fue evidente a partir de la banda de absorción en la región de 3120–

3140 cm⁻¹ debido al estiramiento de =CH del anillo de triazol en los espectros de IR. Además, la presencia de la señal simple característica en ¹H RMN debido a los protones de triazol en la región de δ = 7.54–7.60, y los picos en δ = 121.7–122.6 en ¹³C RMN pertenecientes al átomo C-5, confirman la estructura de los anillos de cinco miembros esperados. Las señales múltiples representativas en el área aromática (6.99–8.59 ppm) pertenecientes a los fragmentos de piridina también son consistentes con la formación exitosa de los triazoles funcionalizados.

El desarrollo de ligandos híbridos de triazol NX (X = N, O, S) ha atraído atención reciente debido a la capacidad de coordinación mejorada que ofrece el par de electrones de heteroátomo que está disponible para la donación al centro de metal. Debido a la coordinación prospectiva bi- o multidentada de los triazoles mixtos NX (X = N, S), la estabilidad y las propiedades catalíticas de los derivados metálicos generalmente mejoran en comparación con los sistemas monodentados⁷. Con estos antecedentes, decidimos probar las capacidades de coordinación de los triazoles **A** y **B** con los precursores de Cu(II) comúnmente utilizados. Como primera prueba, estudiamos la reacción estequiométrica de los ligandos **A** y **B** con CuCl₂ o Cu(OAc)₂ esperando que la relación 1:1 de ligando metálico favoreciera la quelación de tipo NS hacia el centro metálico. Experimentalmente, el tratamiento de Cu(OAc)₂ con triazoles **A** o **B** no presentó cambio de color después de agitar durante 16 h a temperatura ambiente. Esta observación fue indicativa de una coordinación fallida

06 CISQM-PE-PO01

hacia los ligandos y fue corroborada adicionalmente por la recuperación completa de los triazoles iniciales. En cuanto a la reactividad de los triazoles **A** y **B** hacia CuCl_2 , se obtuvieron dos resultados diferentes. Por ejemplo, la adición estequiométrica de una solución metanólica de CuCl_2 al triazol **A** dio como resultado un cambio de color inmediato. Después de la purificación por cristalización en metanol, se obtuvo el complejo **1** con un rendimiento del 93% como un sólido de color verde intenso. La caracterización del nuevo complejo se evaluó mediante espectroscopía FT-IR, punto de fusión, UV-vis y difracción de monocristal de rayos X (Figura 1). Además, los resultados del análisis elemental confirmaron el ligando/metal esperado (1:1). En el caso de la reacción de triazol **B** con CuCl_2 en metanol, se obtuvo un precipitado verde después de 3 h de agitación. El nuevo complejo (**2**) se purificó mediante lavado con metanol frío y, lamentablemente, debido a su solubilidad limitada, solo se caracterizó por FT-IR y punto de fusión. Como se observó para el complejo **1**, el análisis elemental del complejo **2** reveló una relación ligando/metal de 1:1 dando un 78% de rendimiento final.

Desde la introducción de la catálisis de Cu(I) , la reacción de cicloadición dipolar de alquino azida (CuAAC)

ha presentado enormes avances durante la última década¹². En particular, la investigación dedicada a la aplicación de los principios de la química verde a este proceso ha despertado un gran interés en academia e industria, aunque las reacciones CuAAC son llevadas a cabo en métodos ecológicos con alta economía de átomos con disolventes alcohólicos, es necesario el uso de otros co-disolventes no respetuosos con el medio ambiente como DMSO, DMF y disolventes clorados para el correcto funcionamiento de la reacción, debido a la naturaleza diversa de los sustratos orgánicos. Además, como las fuentes catalíticas comunes para el

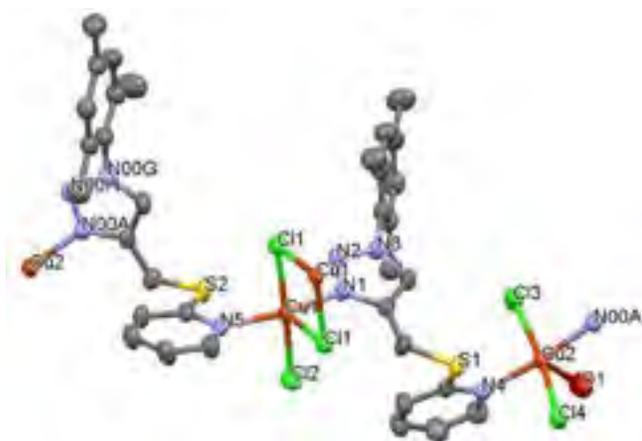


Figura 1. Representación de la unidad asimétrica del complejo **1**. Elipsoides mostradas con un 50% de probabilidad. Átomos de hidrogeno fueron omitidos por claridad.

proceso CuAAC se basan en precursores de Cu(II) , la necesidad de agentes reductores como el ascorbato de sodio, representa un inconveniente importante en las metodologías actuales de formación de triazol. De

acuerdo con nuestro interés en desarrollar complejos que contienen metal-triazol NX (N, S, O) funcionalizado, e inspirados por los resultados de Zhu y sus colaboradores en la reacción AAC empleando precursores de Cu(II) sin ningún agente reductor, decidimos probar el rendimiento catalítico de los complejos **1** y **2** en la metodología AAC en condiciones de reacción similares.

Inicialmente, fueron probados los complejos **1** y **2** en la reacción de *click* de fenilacetileno y mesitil azida como reacción modelo y comparamos su desempeño con la metodología informada anteriormente que empleaba $\text{Cu(OAc)}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$. Las condiciones de reacción iniciales incluyeron la carga del 5% en mol del complejo apropiado, una mezcla de metanol/agua (4:1) y temperatura ambiente (entradas 1-3). Como se observa en la Tabla 1, el complejo **1** y Cu(OAc)_2 mostraron una eficacia superior al doble en comparación con el complejo **2** en las condiciones iniciales. Creemos que el desempeño catalítico pobre del complejo **2** está altamente relacionado con su limitada solubilidad y fallaron varios intentos de mejorar su actividad catalítica cambiando las condiciones de reacción usando una variedad de solventes. La exploración adicional de las capacidades catalíticas de los nuevos complejos implicó la eliminación del agente reductor (ascorbato de sodio) de la mezcla de reacción. Para nuestro deleite, en estas nuevas condiciones, el producto alcanzó un rendimiento de

06 CISQM-PE-PO01

hasta el 95% en presencia de un 5% en mol de complejo **1** (Tabla 1, entrada 5). Por el contrario, la exclusión de ascorbato de sodio disminuyó el rendimiento del producto al 64% cuando se usó $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ y en el caso del complejo **2**, solo se obtuvieron trazas del triazol esperado (entradas 4 y 6).

Satisfechos por los resultados exitosos obtenidos con el complejo **1** en ausencia de agente reductor, llevamos a cabo el proceso AAC de la reacción modelo en varios disolventes alcohólicos (entradas 7-10). Las reacciones en MeOH y EtOH se desarrollaron sin problemas con rendimientos aislados superiores al 94%. El uso de iPrOH también es positivo, aunque el rendimiento se redujo al 74%. Sorprendentemente, la reacción en tBuOH produjo solo un 3% del producto observable por espectroscopía de RMN. Los datos obtenidos de esta selección indican que solo los alcoholes oxidables produjeron el triazol esperado con buenos rendimientos. Esto apoya la hipótesis de que las especies activas de Cu(I) se produjeron mediante la reducción de Cu(II) en el complejo **1**.

Con el metanol como el mejor disolvente de reacción, exploramos la carga óptima de catalizador (entradas 11-13). De acuerdo con los resultados de la Tabla 1, la carga de catalizador **1** puede disminuirse hasta un 2.5% en mol sin una pérdida significativa del rendimiento aislado. Finalmente, con la premisa de que el calentamiento por microondas ha demostrado mejorar los rendimientos en tiempos reducidos en comparación con el calentamiento convencional¹², probamos el rendimiento catalítico del complejo **1** bajo radiación de microondas a 60 °C. De acuerdo con las entradas 14-16, el triazol deseado se puede obtener con rendimientos cuantitativos en solo 30 min con 2.5% en mol de carga de catalizador.

Después de establecer el complejo **1** como el catalizador más eficiente de la serie, decidimos a continuación realizar una diversificación de sustrato. El complejo **1** es capaz de catalizar la formación de una serie de mono-, bis- y tris-1,2,3-triazoles que presentan una variedad de grupos funcionales y topologías. La síntesis optimizada de monotriazoles requirió solo 2.5% mol del catalizador y no fueron necesarios más de 30 min bajo radiación de microondas a 60 °C para lograr rendimientos aislados de buenos a excelentes (89-98%). En el caso de la preparación de bis-triazoles, el tiempo de irradiación siguió siendo el mismo, aunque la cantidad de catalizador tuvo que aumentarse al 5% en mol (2,5% en mol por cada anillo de triazol formado) para alcanzar rendimientos del 87 al 91%. El tris-triazol más desafiante basado en el resto de floroglucinol requirió 5% en mol del catalizador y 45 min de radiación de microondas para alcanzar un rendimiento del 83%.

Conclusiones

En resumen, se ha informado de la preparación de una serie de complejos de cobre(II) con 1,2,3-triazol funcionalizados con mercaptopiridina. Los nuevos complejos se caracterizaron mediante espectroscopía FT-IR, UV-vis y análisis elemental. En estado sólido, el complejo **1** presenta una cadena polimérica extendida que comprende un macrociclo que contiene seis átomos de cobre y cuatro ligandos de triazol. Los complejos **1** y **2** se ensayaron como catalizadores para la reacción AAC en disolventes alcohólicos sin la presencia de un agente reductor. Los datos de selección demostraron que solo los alcoholes oxidables producen el triazol esperado con buenos rendimientos, lo que sugiere que las especies activas de Cu(I) se produjeron mediante la reducción de los precursores de Cu(II) en solución. Los datos catalíticos generales indican que el complejo **1** es el más eficiente de la serie que permite la preparación de una serie de mono-, bis- y tris-triazoles altamente sustituidos en condiciones suaves.

06 CISQM-PE-PO01

Bibliografía

- (1) Werner, A.; Stiasny, E. Ueber Nitroderivate Des Azo-, Azoxy- Und Hydrazo-Benzols. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1899**, *32*, 3256-3282.
- (2) Wilson, R.; Wilson, L. Preparation Of Palladium(II) Chloride-1,2,3-Benzotriazole Coördination Compounds1. *Journal of the American Chemical Society* **1955**, *77*, 6204-6205.
- (3) Meunier-Piret, J.; Piret, P.; Putzeys, J.; Van Meerssche, M. Structure Cristalline Du Complexe De L'hexakis-(Benzotriazolyl)-Hexakis(Allylamine)-Trisnickel(II) Avec La Triphénylphosphine Oxyde. *Acta Crystallographica Section B Structural Crystallography and Crystal Chemistry* **1976**, *32*, 714-717.
- (4) Struthers, H.; Mindt, T.; Schibli, R. Metal Chelating Systems Synthesized Using The Copper(I) Catalyzed Azide-Alkyne cycloaddition. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 675-696.
- (5) (a) Amblard, F.; Cho, J.; Schinazi, R. Cu(I)-Catalyzed Huisgen Azide-Alkyne 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction In Nucleoside, Nucleotide, And Oligonucleotide Chemistry. *Chemical Reviews* **2009**, *109*, 4207-4220. (b) Meldal, M.; Tornøe, C. Cu-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition. *Chemical Reviews* **2008**, *108*, 2952-3015. (c) Houk, K.; Reissig, H. Rolf Huisgen'S Legacy. *Chem* **2019**, *5*, 2499-2505.
- (6) (a) Rostovtsev, V.; Green, L.; Fokin, V.; Sharpless, K. *Angewandte Chemie* **2002**, *114*, 2708-2711. (b) Tornøe, C.; Christensen, C.; Meldal, M. Peptidotriazoles On Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles By Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions Of Terminal Alkynes To Azides. *The Journal of Organic Chemistry* **2002**, *67*, 3057-3064.
- (7) (a) Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V.; Noodleman, L.; Sharpless, K.; Fokin, V. Copper(I)-Catalyzed Synthesis Of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity And Intermediates. *Journal of the American Chemical Society* **2005**, *127*, 210-216. (b) Mendoza-Espinosa, D.; Negrón-Silva, G.; Ángeles-Beltrán, D.; Álvarez-Hernández, A.; Suárez-Castillo, O.; Santillán, R. Copper(I) Complexes Supported By Click Generated Mixed NN, NO, And NS 1,2,3-Triazole Based Ligands And Their Catalytic Activity In Azide-Alkyne Cycloaddition. *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 7069-7077.
- (8) (a) Hein, J.; Fokin, V. Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition (CuAAC) And Beyond: New Reactivity Of Copper(I) Acetylides. *Chemical Society Reviews* **2010**, *39*, 1302. (b) Bai, S.; Jiang, L.; Zuo, J.; Hor, T. Hybrid NS Ligands Supported Cu(I)/(II) Complexes For Azide-Alkyne Cycloaddition Reactions. *Dalton Transactions* **2013**, *42*, 11319. (c) Han, X.; Weng, Z.; Young, D.; Jin, G.; Andy Hor, T. Stoichiometric Sensitivity And Structural Diversity In Click-Active Copper(I) N,S-Heterocyclic Carbene Complexes. *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 1305-1312.
- (9) (a) Cao, R.; Shi, Q.; Sun, D.; Hong, M.; Bi, W.; Zhao, Y. Syntheses And Characterizations Of Copper(II) Polymeric Complexes Constructed From 1,2,4,5-Benzenetetracarboxylic Acid. *Inorganic Chemistry* **2002**, *41*, 6161-6168. (b) Dîrtu, M.; Boland, Y.; Gillard, D.; Tinant, B.; Robeyns, K.; Safin, D.; Devlin, E.; Sanakis, Y.; Garcia, Y. New Mononuclear Cu(II) Complexes And 1D Chains With 4-Amino-4H-1,2,4-Triazole. *International Journal of Molecular Sciences* **2013**, *14*, 23597-23613.
- (10) Kamata, K.; Nakagawa, Y.; Yamaguchi, K.; Mizuno, N. 1,3-Dipolar Cycloaddition Of Organic Azides To Alkynes By A Dicopper-Substituted Silicotungstate. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130*, 15304-15310.

06 CISQM-PE-PO01

- (11) Brotherton, W.; Michaels, H.; Simmons, J.; Clark, R.; Dalal, N.; Zhu, L. Apparent Copper(II)-Accelerated Azide–Alkyne Cycloaddition. *Organic Letters* **2009**, *11*, 4954-4957.
- (12) Kaoukabi, H.; Kabri, Y.; Curti, C.; Taourirte, M.; Rodriguez-Ubis, J.; Snoeck, R.; Andrei, G.; Vanelle, P.; Lazrek, H. Dihydropyrimidinone/1,2,3-Triazole Hybrid Molecules: Synthesis And Anti-Varicella-Zoster Virus (VZV) Evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2018**, *155*, 772-781.

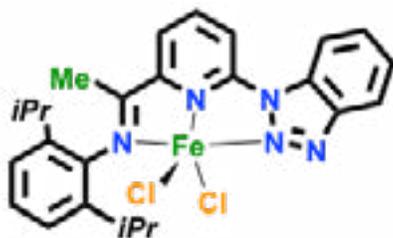
07 CISQM-PE-PO03

Iron-catalyzed reduction of carbonyl derivatives

Israel T. Pulido-Díaz, J. Eduardo Godoy-Gerardo, Karla P. Salas-Martin, **Itzel Guerrero-Ríos** *

Departamento de Química Inorgánica y Nuclear, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México. Av. Universidad 3000, 04510 CDMX, México

itzelgr@unam.mx



The uses of iron as catalyst are expanding every day, and given its abundance and biocompatibility, iron has emerged as a sustainable approach in catalysis. In addition, the transformation of carbon dioxide as C1 component has led to the formation of carboxylic derivatives such as esters, carbonates, and carbamates, and thus the further transformation of these products is considered beneficial from an environmental point of view. The present contribution will show the importance of pyridinimine and pyridinamine substituted with nitrogen heterocycles ligands in iron-catalyzed hydrogenation of carbonyl derivatives,

such as methylformate into methanol.

08 CISQM-PE-PO04

Evaluación de propiedades físico y bioquímicas de nanocompositos derivados de hidróxidos dobles laminares y antioxidantes naturales hidrofóbicos para su uso como suplementos para el tratamiento de cáncer.

Norma Alejandra, González-Rojas*, Gregorio Guadalupe, Carbajal-Arizaga*

División de Ciencias Básicas, Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingeniería, Universidad de Guadalajara*. Blvd. Gral. Marcelino García Barragán 1421, Olímpica, 44430 Guadalajara, Jalisco, México.

norma.gonzalez8327@alumnos.udg.mx

Resumen

Se realizó la evaluación de diversas propiedades físico y bioquímicas en nuevos materiales nanocompositos derivados de hidróxidos dobles laminares y licopeno; con la finalidad de ser utilizados como suplementos alimenticios que contribuyan a disminuir indicadores de inflamación y estrés oxidativo característicos de la enfermedad de cáncer. Los experimentos principales se centraron en el comportamiento de las propiedades de los nanocompositos, como el tamaño de partícula, composición química, concentración y capacidad antioxidante en ambientes gástricos simulados. Se obtuvieron resultados prometedores en los tamaños de partícula tanto en solido como en suspensión, alcanzando ordenes nanométricos en ambos casos, además, se determinó que la capacidad antioxidante del licopeno se mantenía en los ambientes estomacales y del intestino grueso.

Palabras clave: hidróxidos dobles laminares, licopeno, ambiente gástrico simulado, antioxidante.

Introducción

Las células de los seres vivos aerobios se someten a un proceso natural llamado estrés oxidativo, el cual, se manifiesta por la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y está ampliamente relacionado con procesos inflamatorios, además de ciertas patologías como el cáncer, asma y Alzheimer (Vilchis-Landeros et al., 2020). Sin embargo, es posible revertir este proceso gracias a la acción de compuestos denominados antioxidantes; Algunos de ellos existen de manera natural en plantas, animales y microorganismos, como las vitaminas A, C, D y E (Barrera-Mendoza et al., 2018) y otros productos naturales como algunos ácidos grasos, aceites esenciales y carotenoides (Banasaz et al., 2020).

Los carotenoides son compuestos que suelen encontrarse en la naturaleza, mayormente en plantas. Algunos de los compuestos más importantes de este grupo son el alfa-caroteno, el beta-caroteno, beta-criptoxantina y el licopeno (Chadid et al., 2020). El licopeno es un hidrocarburo alifático, encontrado principalmente en frutos de color rojo, tales como

el tomate, la sandía o la papaya (Ma et al., 2021). Su fórmula condensada es $C_{40}H_{56}$ que se distribuye estructuralmente en una cadena de treinta y dos carbonos y ocho metilos ramificados, además, once enlaces dobles conjugados y dos más sin conjugar; estos últimos son el principal motivo de la actividad antioxidante del licopeno (Kumar et al., 2017).

Como ya se ha mencionado anteriormente, el licopeno es de gran interés científico, debido su actividad biológica como antiinflamatorio y de neutralizador de radicales libres, además, se sabe que ayuda a regenerar las células de la piel y retrasa el envejecimiento (Xu et al., 2021). Estas capacidades lo vuelven el objeto de estudio en diversas investigaciones, donde se plantea usarlo como suplementos alimenticios, tratamientos para numerosas afecciones clínicas y alimentos funcionalizados (Liang et al., 2020).

Lo anterior dicho deja en claro la importancia del licopeno para la salud humana, sin embargo, este compuesto presenta una grave problemática al ser administrado *in vivo*, debido a la hidrofobicidad causada por su estructura molecular, ya que, esto

08 CISQM-PE-PO04

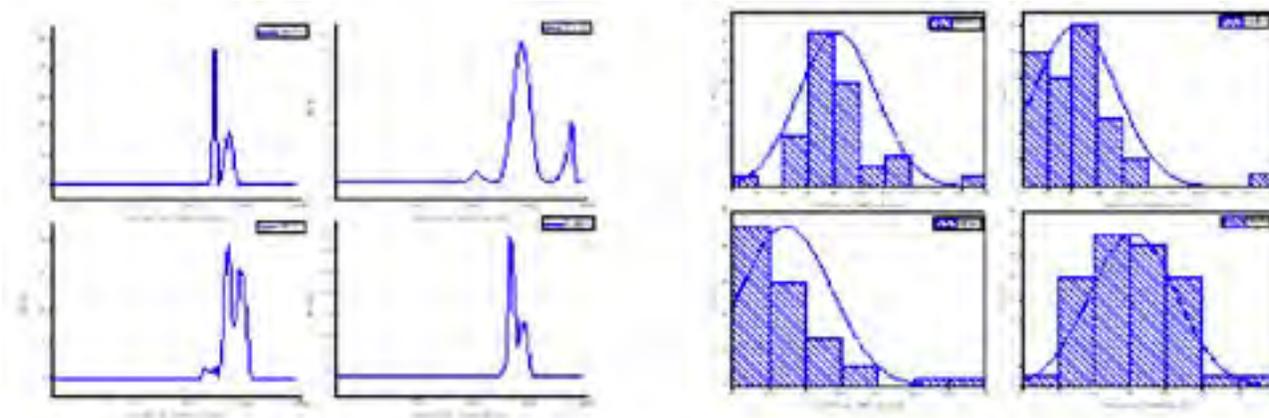


Gráfico 1 Tamaños de partícula determinados por DLS y SEM

dificulta su solubilidad en los jugos gástricos y se refleja con una escasa absorción en el intestino y un bajo aprovechamiento de sus propiedades bioactivas (Liang et al., 2020). Por este motivo, se han realizado investigaciones para mejorar la hidrodispersabilidad de la molécula mediante tratamientos mecánicos, procesos térmicos, encapsulación lipídica, etc. (Liang et al., 2020). No obstante, esta no es la única dificultad que se presenta a la hora de emplearlo; ya que, es un compuesto sumamente inestable a la fotodegradación, factor que se ve determinado por los 13 enlaces dobles presentes en su estructura (Ma et al., 2021). La inestabilidad de este producto puede disminuirse o modificarse utilizando técnicas de encapsulación o emulsificación por medio de fases lipídicas; de esta forma se genera una película que aísla a la molécula de factores que afecten su estabilidad, aunque, estas prácticas suelen encarecer aún más la solubilidad del licopeno en agua. (Kim & Choi, 2020)

Es aquí donde se debe mencionar a los hidróxidos dobles laminares (HDL) que son materiales arcillosos aniónicos derivados de las hidrotalcitas que contienen aniones y moléculas de solvatación entre sus intersticios dando lugar a la posible entrada de compuestos orgánicos a estos huecos estructurales; además, poseen características fisicoquímicas que los vuelven sumamente útiles en la industria (Chen et al., 2020).

Discusión de resultados

Para las siguientes pruebas se utilizó un nanocomposito previamente sintetizado por coprecipitación con un 73.2% en masa de licopeno en HDL de magnesio y aluminio con carbonato como contraión.

Ya que se habla de un nanocomposito que será utilizado como suplemento alimenticio con propiedades antioxidantes, una de las principales propiedades a evaluar es el tamaño de partícula, esperando uno que sea capaz de permear la membrana celular (entre 100 y 300 nm), así como observar el comportamiento de dicha característica en suspensión acuosa.

En el gráfico 1 se muestran los tamaños de partícula determinados por dispersión de luz dinámica (DLS) y por microscopía electrónica de barrido (SEM) respectivamente, siendo el DLS la medición correspondiente a los nanocompositos en suspensión y las de SEM corresponden a la medición en estado sólido.

Además de evaluar los tamaños de partícula del nanocomposito inicial también se determinó esta característica para el compuesto sometido a un ambiente gástrico simulado con una muestra para cada etapa de este (estomago, intestino delgado e intestino grueso).

Una de las principales diferencias entre la medición en suspensión y en estado sólido es que, las

08 CISQM-PE-PO04

nanopartículas en estado sólido son de menor tamaño, concentrándose entre los 60 y 100 nm, mientras que, en suspensión aumenta, dando tamaños entre 400 y 900 nm pudiendo deberse a la aglomeración de partículas más pequeñas.

Con respecto al ambiente gástrico simulado, el tamaño de partícula cambia de manera casi aleatoria en casi todos los casos, disminuyendo en suspensión de 200 a 500 nm para la simulación del estómago, aumentando una vez más de 500nm a un μm para la simulación de los intestinos delgado y grueso; mientras que en estado sólido se mantienen entre 40 y 120 nm en todos los casos.

Se esperaba observar una disminución paulatina con respecto a la simulación gastrointestinal, partiendo de la hipótesis de una posible degradación de los HDL, ya que, se conoce que los HDL se desintegran en contacto con ambientes ácidos. Sin embargo, a pesar de no observar esta degradación esperada en los tamaños de partícula, pudo ser observada en otras determinaciones, como es la de concentración y composición química, efectuadas por espectroscopía UV-Vis e Infrarroja, respectivamente.

únicamente para la simulación de estómago e intestino delgado, mientras que, para el intestino grueso se vio un aumento en la concentración de licopeno, siendo incluso mayor la concentración que en el estómago como se muestra en el gráfico 2.

En un principio se pensó en la posibilidad de que, al ser simulado el ambiente del intestino grueso utilizando hidróxido de sodio que a su vez es utilizado para la síntesis del nanocomposito, se estuviera viendo una resintetización del nanocomposito, no obstante, se descartó dicha hipótesis al observar que el volumen separado entre cada medición era el mismo, sin embargo, el peso total era menor para la muestra NGIG (intestino grueso) que para la muestra NGES (estomago). Por lo que, se llegó a la conclusión de que, las muestras NGES y NGID (intestino delgado) se observaba una liberación de licopeno, mientras que, para la muestra NGIG se observaba una desintegración del HDL, lo que aumentaba significativamente la concentración de licopeno con respecto a la de HDL.

Lo anterior dicho se confirmó por medio del espectro de infrarrojo, que se presenta en el gráfico 3. En este gráfico podemos notar un crecimiento gradual

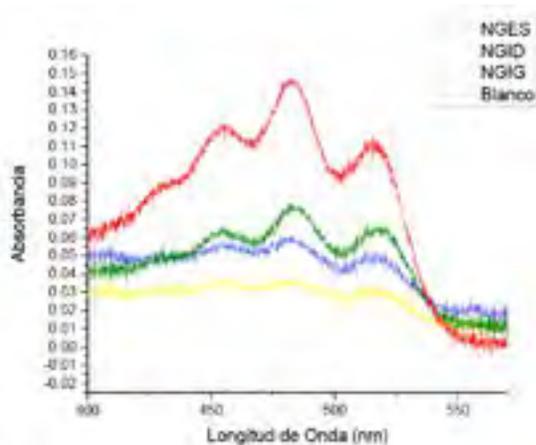


Gráfico 3 Concentración de Licopeno atrapado en HDL.

Como se mencionó anteriormente, se estableció la concentración de licopeno en los HDL por espectroscopía UV-Vis; de la cual esperábamos obtener una disminución de la concentración de licopeno con respecto al avance de la simulación gástrica, sin embargo, esta tendencia se observó

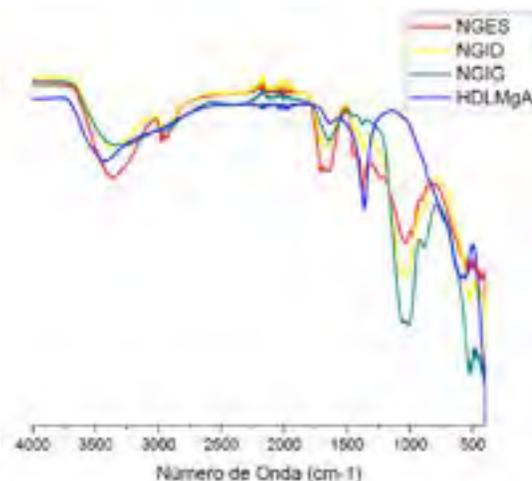


Gráfico 2 Espectro de infrarrojo simulación gastrointestinal HDL-Licopeno.

en la intensidad de la señal ubicada a 1025 cm^{-1} perteneciente a la sección de huella digital y que podría corresponder a una torsión C-H en la estructura del licopeno, ya que, el blanco que se utilizó para este caso fue un HDL sin haber sido tratado con

08 CISQM-PE-PO04

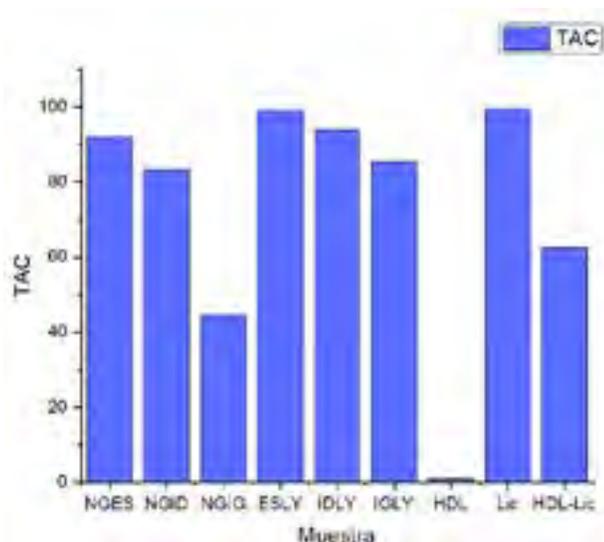
licopeno y no posee esta señal a 1025 cm⁻¹. Caso contrario a la señal ubicada a 1373 cm⁻¹, señal que es medianamente intensa en el espectro del blanco, mientras que disminuye en función de la muestra, siendo más intensa para la NGES y disminuyendo paulatinamente en la NGID y NGIG.

Una vez conocido el comportamiento del nanocomposito a condiciones gastrointestinales, el siguiente paso fue determinar cómo estos ambientes afectaban a la capacidad antioxidante total (TAC) del licopeno utilizando el radical ABTS como oxidante y Trolox como estándar. Lo cual se presenta en la tabla 1 y el grafico 4.

En el grafico 4 se presenta la capacidad antioxidante total del nanocomposito HDL-Licopeno sin tratar, las muestras NGES, NGID y NGIG, además, se sometió a las mismas condiciones gastrointestinales a una muestra de licopeno puro, las cuales tienen la denominación de ESLY (estomago), IDLY (intestino delgado) e IGLY (intestino grueso). También se determinó la TAC de los blancos de HDL sin ningún tratamiento y licopeno puro. Es importante destacar que la evaluación se realizó pesando exactamente 2 mg de cada muestra y contrastar con que 0.01 mg de Trolox dan una capacidad antioxidante total del 90%.

Tabla 1 Capacidad antioxidante total de diferentes muestras del nanocomposito HDL-Licopeno.

Muestra	TAC %	Equivalencia de Trolox (mg)
NGES	92.17	0.01024
NGID	83.44	0.00927
NGIG	44.49	0.00494
ESLY	99.23	0.01103
IDLY	94.04	0.01045
IGLY	85.49	0.0095
HDL	1.15	1.27778E-4
Licopeno	99.58	0.01106
HDL-Licopeno	62.52	0.00695



Capacidad Antioxidante Total TAC.

Gráfico 4 Capacidad Antioxidante Total (TAC)

Según los datos obtenidos vemos que la capacidad antioxidante de los nanocompositos es considerablemente menor en algunos casos con respecto al licopeno puro, lo cual puede deberse a que el peso medido de los 2 mg no corresponde el 100% a licopeno, no obstante, en los casos del NGES y la NGID la TAC es superior a 80%, siendo esta una capacidad antioxidante alta. Con respecto a la muestra NGIG se observa un fenómeno extraño, como vimos en las pruebas anteriores, esta muestra tenía una mayor concentración de licopeno con respecto a HDL, a pesar de ello, la capacidad antioxidante es la más baja de todas las muestras exceptuando el HDL puro, lo que podría significar que gran cantidad del licopeno presente haya sido degradado o transformado durante el proceso de la simulación del intestino grueso, cosa que concuerda de manera lógica con la idea anteriormente planteada de que el HDL se desintegra en este ambiente.

08 CISQM-PE-PO04

Conclusiones

En conclusión, los hidróxidos dobles laminares son capaces de atrapar grandes cantidades de licopeno y mantener sus tamaños de partícula en un orden nanométrico, incluso estando en suspensión, destacando además que, encontrándose en suspensión las nanopartículas son propensas a aglomerarse entre sí. Por otro lado, observamos que el licopeno en unión con HDL conserva gran parte de su capacidad antioxidante y este es capaz de protegerlo de la degradación hasta antes de entrar al ambiente del intestino grueso, donde aparentemente se desintegra la mayor proporción del HDL dejando al licopeno vulnerable ante la degradación por factores externos.

Bibliografía

- Banasaz, S., Morozova, K., Ferrentino, G., & Scampicchio, M. (2020). Encapsulation of Lipid-Soluble Bioactives by Nanoemulsions. *Molecules*, 25(17). <https://doi.org/10.3390/molecules25173966>
- Barrera-Mendoza, C. C., Ayala-Mata, F., Cortés-Rojo, C., García-Pérez, M. E., & Rodríguez-Orozco, A. R. (2018). Vitaminas antioxidantes en asma. *Revista Alergia México*, 65(1), 61. <https://doi.org/10.29262/ram.v65i1.306>
- Chadid, S., Barber, J. R., Nelson, W. G., Gurel, B., Lucia, M. S., Thompson, I. M., Goodman, P. J., Stanczyk, F. Z., Parnes, H. L., Lippman, S. M., De Marzo, A. M., & Platz, E. A. (2020). The association between serum sex steroid hormone concentrations and intraprostatic inflammation in men without prostate cancer and irrespective of clinical indication for biopsy in the placebo arm of the Prostate Cancer Prevention Trial. *Nutrition and Cancer*, 80(11), 895–905. <https://doi.org/10.1002/pros.24023>
- Chen, B., Sun, Q., Wang, D., Zeng, X. F., Wang, J. X., & Chen, J. F. (2020). High-Gravity-Assisted Synthesis of Surfactant-Free Transparent Dispersions of Monodispersed MgAl-LDH Nanoparticles. *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 59(7), 2960–2967. <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.9b06272>
- Kim, J., & Choi, S. J. (2020). Improving the stability of lycopene from chemical degradation in model beverage emulsions: Impact of hydrophilic group size of emulsifier and antioxidant polarity. *Foods*, 9(8). <https://doi.org/10.3390/foods9080971>
- Kumar, P. V. N., Elango, P., Asmathulla, S., & Kavimani, S. (2017). A systematic review on lycopene and its beneficial effects. In *Biomedical and Pharmacology Journal* (Vol. 10, Issue 4, pp. 2113–2120). Oriental Scientific Publishing Company. <https://doi.org/10.13005/bpj/1335>
- Liang, X., Yan, J., Guo, S., McClements, D. J., Ma, C., Liu, X., & Liu, F. (2020). Enhancing lycopene stability and bioaccessibility in homogenized tomato pulp using emulsion design principles. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*. <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2020.102525>
- Ma, Y., Zhong, L., Peng, Z., Liu, X., Ouyang, D., & Guan, S. (2021). Development of a Highly Water-Soluble Lycopene Cyclodextrin Ternary Formulation by the Integrated Experimental and Modeling Techniques. *AAPS PharmSciTech*, 22(1). <https://doi.org/10.1208/s12249-020-01861-3>
- Vilchis-Landeros, M. M., Matuz-Mares, D., & Vázquez-Meza, H. (2020). Regulation of metabolic processes by hydrogen peroxide generated by NADPH oxidases. *Processes*, 8(11), 1–17. <https://doi.org/10.3390/pr8111424>
- Xu, Z., Liu, C., Wang, R., Gao, X., Hao, C., & Liu, C. (2021). A combination of lycopene and human amniotic epithelial cells can ameliorate cognitive deficits and suppress neuroinflammatory signaling by choroid plexus in Alzheimer's disease rat. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 88. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2020.108558>



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

**Lo que obtenemos
de la naturaleza
(PN)**

01 CISQM-PN-CP01
CISQM-PN-CP01QF

Efecto protector de extractos de orégano sobre eventos de isquemia miocárdica

Eduardo Lozano Guzmán¹, Gabriela Pérez Flores², Gerardo Alfonso Anguiano Vega¹, Maribel Cervantes Flores¹,
Ramiro Martínez Acosta³, José David Torres Tirado², Jorge Alejandro Chávez Aguirre¹

¹Universidad Juárez del Estado de Durango – Facultad de Ciencias Químicas

²Unidad Académica Multidisciplinaria Zona Huasteca – Universidad Autónoma de San Luis Potosí

³Empresa Integradora de Productos y Servicios Oreganic SPR de RI

toddfulanito@gmail.com

<https://youtu.be/Lqrhlo5v89Y>

Resumen

La isquemia miocárdica se presenta por la obstrucción de las arterias produciendo una falta de oxígeno y flujo sanguíneo al corazón. La principal afección es la pérdida de la funcionalidad del músculo cardíaco que se traduce en arritmia, infarto y posiblemente la muerte. En el presente ensayo se usaron ratas Wistar que fueron tratadas con extractos de orégano disueltos en aceite de olivo de la marca *Oreganic*, producto elaborado en la región indígena del Mezquital, Durango. Para el estudio se usó el modelo de órgano aislado de Langerdoff evaluándose la funcionalidad ventricular izquierda y la presión de perfusión, antes y después de inducir isquemia. La pérdida de las funciones cardíacas después de la isquemia en las ratas tratadas con extracto de orégano fue significativamente menor ($p < 0.05$) en relación a los otros grupos.

Introducción

La isquemia es un fenómeno de obstrucción en las arterias coronarias que impiden u obstaculizan el flujo de sangre, nutrientes y oxígeno. En las personas esta obstrucción se debe principalmente a que las grasas como el colesterol y triglicéridos se depositan en el interior de las arterias obstruyendo el flujo sanguíneo, lo que se conoce como isquemia. Con el tiempo, puede llegar un momento en el que el corazón sufre una falta aguda de oxígeno ocasionando un infarto. Al momento en el que establece el flujo sanguíneo (conocido como reperfusión) la sangre puede llegar al corazón de forma violenta, dependiendo del tiempo que haya durado la isquemia, lo que puede agravar los daños que se habían producido en el infarto, (Abad et al, 2018).

Durante la isquemia se produce una glucólisis acelerada debido a la falta de oxígeno que termina en la formación de altas cantidades de lactato, esto produce la acumulación de iones H^+ y un descenso de pH intracelular. Esta condición inicial desencadena una serie de eventos que incluyen alteración en el equilibrio de iones calcio, formación de especies reactivas de oxígeno (EROs), daño a membrana celular, activación de factor NF-kb que es un mediador pro-inflamatorio y apoptosis celular. Todo esto se traduce en una disminución de la funcionalidad cardíaca, tanto función contráctil como presión de perfusión, (Wu M et al, 2018)

Metodología

Con el fin de evaluar si hay un efecto protector para isquemia-reperfusión se estableció un ensayo llevado a cabo en ratas. Se usó el extracto comercial marca *Oreganic*® elaborado por una cooperativa de la región semidesértica del Mezquital, Durango. Para llevar a cabo el ensayo, las ratas se dividieron aleatoriamente en tres grupos. Al primero se le suministró solución salina y sirvió como grupo control. Al segundo se le suministró una dosis diaria de aceite de olivo durante 15 días con el fin de comparar el efecto debido a este compuesto. Al otro grupo se le suministró, por el mismo tiempo, una dosis del extracto comercial. El alimento, acceso a agua, condiciones de cuidado y ambiente fueron igual para todos los grupos.

01 CISQM-PN-CP01
CISQM-PN-CP01QF

Al final del tiempo indicado, las ratitas fueron sacrificadas de forma indolora y se les extrajo el corazón el cual se montó en un equipo de Langendorff y se siguió la metodología descrita por Zhang et al (2018). Este equipo suministra una solución al corazón nutrientes y oxígeno que lo mantiene palpitando. El equipo también cuenta con electrodos para medir diversas funciones cardiacas, como la funcionalidad ventricular y la presión de perfusión.



Fig 1. Presentación de los extractos comerciales usados

A cada corazón se le administró Fenilefrina, la cual está plenamente comprobado que es un potente vasoconstrictor. Se midió la presión de perfusión y la funcionalidad del ventrículo izquierdo. Luego se simuló la isquemia por la suspensión de suministro de nutrientes al corazón por espacio de 5 minutos y se reestableció el flujo de nutrientes. Nuevamente se administró Fenilefrina y nuevamente se midió la presión de perfusión y la funcionalidad del ventrículo izquierdo. Se comparó la funcionalidad antes y después de la isquemia en los corazones de cada rata de todos los grupos. Los datos fueron analizados en el programa AcqKnowledge 4.0 se aplicó una ANOVA y prueba Tukey post hoc para comparar los grupos.

Resultados

En cuanto a la pérdida de presión de perfusión, el grupo tratado con extractos de orégano presentó la menor pérdida de funcionalidad con un 46% (figura 1). La pérdida de funcionalidad cardiaca en los grupos Control y tratados con solamente el aceite de olivo fue considerablemente y estadísticamente mayor ($p < 0.05$).

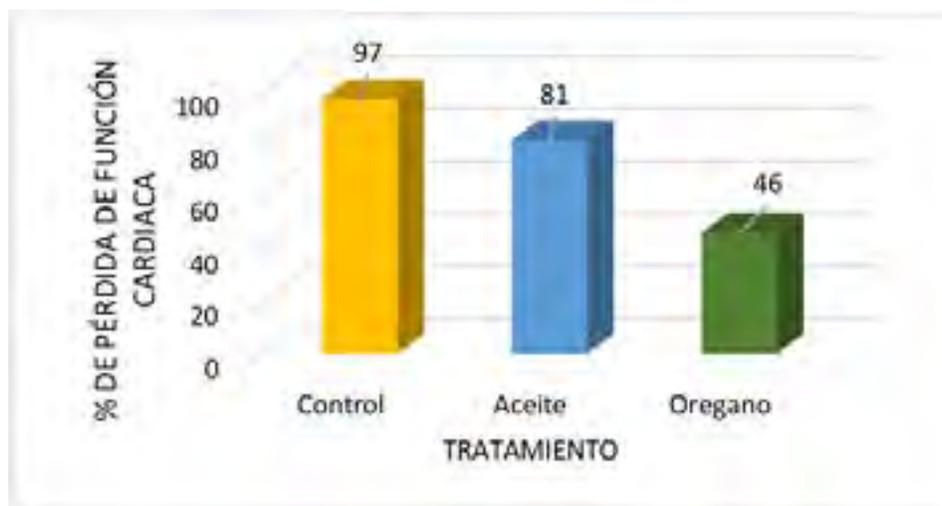


Fig. 2 Porcentaje de la pérdida de la función cardíaca después de isquemia expresada como presión de perfusión

01 CISQM-PN-CP01
CISQM-PN-CP01QF

En cuanto a la funcionalidad del ventrículo izquierdo, los grupos tratados con orégano y aceite de oliva presentaron la menor pérdida no habiendo encontrado diferencias estadísticas entre ambos ($p > 0.05$) mientras que el grupo control presentó una pérdida mayor y estadísticamente diferente de los otros dos.

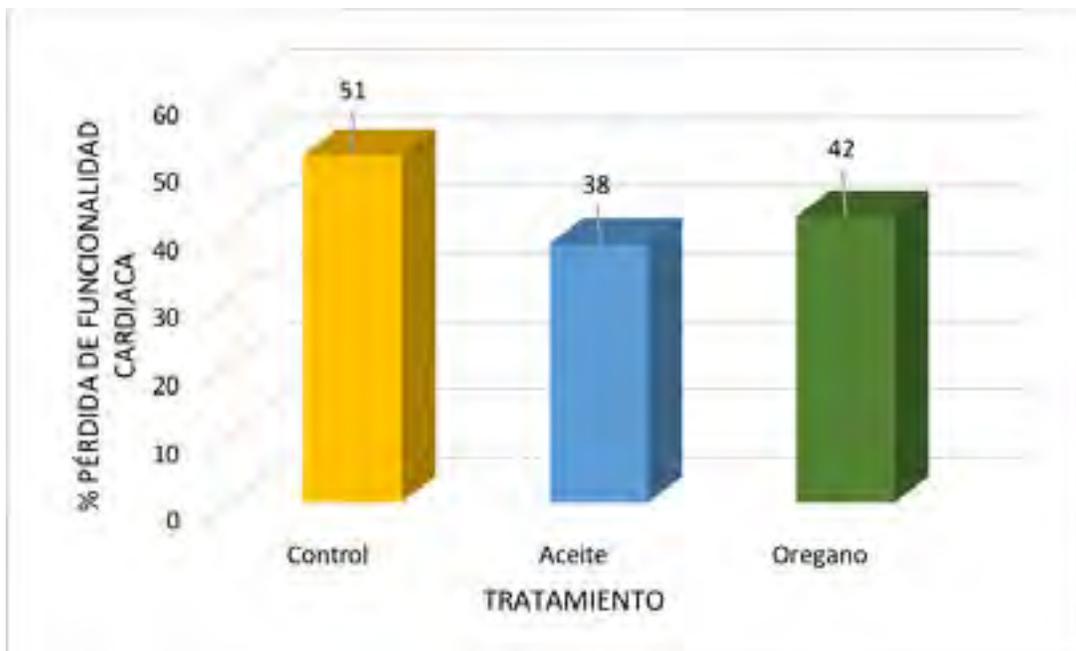


Fig. 3 Porcentaje de la pérdida de la función cardíaca después de isquemia expresada como función del ventrículo izquierdo

Li et al, 2014 y Arbeláez et al 2018, coinciden en señalar que los fenoles presentes en muchos extractos naturales contribuyen a disminuir los efectos de las EROs formados durante la isquemia, disminuyen la activación de promotores como NF- κ B y con ello la formación de interleucinas proinflamatorias y la generación del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). Sin embargo, aparte de los polifenoles que se sabe existen en los extractos de orégano, se encuentra principalmente el carvacrol. Chen et al, en 2017 administraron carvacrol directamente a un grupo de ratas que fueron sometidas a procesos de isquemia-reperfusión. El tamaño de infarto se redujo considerablemente en las ratas tratadas, presentaron también una menor apoptosis en los cardiomiocitos la funcionalidad cardíaca no se vio tan afectada en relación al grupo no tratado. El carvacrol también aumentó los niveles de superóxido dismutasa, catalasa y malonaldehído disminuyendo los efectos de EROs.

Conclusiones

Los extractos comerciales de orégano Oreganic mostraron tener un efecto protector en eventos inducidos de isquemia/reperfusión, por lo que recomendamos su consumo como aditivo alimenticio.

Reconocimiento. El presente trabajo es producto de proyecto de investigación financiado por el Consejo de Ciencia y Tecnología del Estado de Durango (Cocyted) a quienes agradecemos el apoyo recibido.

01 CISQM-PN-CP01
CISQM-PN-CP01QF

Bibliografía

- Abad, C., Castaño-Ruiz, M., Clavo, B., & Urso, S. (2018). Daño por isquemia-reperfusión miocárdico en cirugía cardiaca con circulación extracorpórea. Aspectos bioquímicos. *Cirugía Cardiovascular*, 25(2), 112-117.
- Arbeláez, L. F. G., Pardo, A. C., Fantinelli, J. C., Schinella, G. R., Mosca, S. M., & Ríos, J. L. (2018). Cardioprotection and natural polyphenols: an update of clinical and experimental studies. *Food & function*, 9(12), 6129-6145.
- Chen, Y., Ba, L., Huang, W., Liu, Y., Pan, H., Mingyao, E., ... & Cao, Y. (2017). Role of carvedilol in cardioprotection against myocardial ischemia/reperfusion injury in rats through activation of MAPK/ERK and Akt/eNOS signaling pathways. *European journal of pharmacology*, 796, 90-100.
- Li, Y. W., Zhang, Y., Zhang, L., Li, X., Yu, J. B., Zhang, H. T., ... & Liu, H. G. (2014). Protective effect of tea polyphenols on renal ischemia/reperfusion injury via suppressing the activation of TLR4/NF- κ B p65 signal pathway. *Gene*, 542(1), 46-51.
- Wu, M. Y., Yiang, G. T., Liao, W. T., Tsai, A. P. Y., Cheng, Y. L., Cheng, P. W., ... & Li, C. J. (2018). Current mechanistic concepts in ischemia and reperfusion injury. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 46(4), 1650-1667.
- Zhang, H., Dvornikov, A. V., Huttner, I. G., Ma, X., Santiago, C. F., Fatkin, D., & Xu, X. (2018). A Langendorff-like system to quantify cardiac pump function in adult zebrafish. *Disease models & mechanisms*, 11(9).

02 CISQM-PN-CP02

Combinación de chaya y metformina para control diabético

Eduardo Lozano Guzmán¹, Francisco Javier Moreno Cruz¹, Ashley Stephanie Herrera Godina¹, Maribel Cervantes Flores¹, Manuel Giovanni Pérez Lira¹, María Guadalupe Nieto Pescador¹

¹Universidad Juárez del Estado de Durango

toddfulanito@gmail.com

Resumen

El medicamento de primera línea para tratamiento de diabetes es la metformina. Sin embargo, desde hace tiempo, la población también ha usado el extracto acuoso de chaya como un coadyuvante para control de la glucosa sanguínea. El presente trabajo estuvo enfocado en ensayar combinaciones a diferentes concentraciones de extracto acuoso de chaya y metformina en ratas Long Evans inducidas a diabetes por estreptozotocina. En contra de lo que se esperaba, los resultados mostraron una tendencia a mantener la glicemia alterada a pesar del tratamiento diario con metformina y de que la chaya en sí cuenta con reportes comprobados como hipoglucemiante. Al parecer algunos compuestos como la Naringenina pueden comportarse como agonistas parciales inhibiendo la acción de la metformina. Se recomienda tener precaución en la combinación de ambos.

Introducción

La diabetes tipo 2 es una enfermedad que se caracteriza porque las células del paciente que normalmente requieren de glucosa para su metabolismo se insensibilizan a la acción de la insulina lo que provoca que esta se vaya acumulando en el torrente sanguíneo. A la postre, esta acumulación de glucosa daña seriamente muchos órganos produciendo complicaciones severas como ceguera, amputación de extremidades inferiores y muerte por falla renal entre otras, (ADA, 2018). Se estima que para el 2030 la prevalencia de diabetes tipo 2 en México será del 18%, esto es aproximadamente 21 millones de personas, con el consiguiente costo para los recursos de salud (Rojas MR, 2018).

La metformina ha sido desde hace muchos años el medicamento de primera línea. Se ha observado que pacientes tratados con este fármaco presentan menor riesgo de complicaciones cardiovasculares y un mejor manejo de la glucemia sanguínea (Cases 2008). La metformina pertenece a la familia de las biguanidas, se absorbe en el intestino y se excreta por la orina. La forma de acción es compleja, pero algunas de sus funciones es promover la proliferación de microorganismos benéficos en el tracto digestivo, reducir la gluconeogénesis, ayudar en el metabolismo de los ácidos grasos entre otros. Dado que no interfiere con la segregación de insulina, no produce hipoglicemia (Rodulfo, 2014)

A pesar de que en México se dispone de una gran cantidad de medicamentos hipoglucemiantes orales, la población en general sigue usando otros remedios alternativos siguiendo las tradiciones ancestrales. De hecho, México es una fuente de plantas medicinales tal que las propias autoridades han emitido diversas normas para su regulación y comercialización. Tan solo para uso como antidiabético se han reportado al menos 40 especies de uso tradicional en nuestro país (Juárez, 2014). Entre estas plantas destaca la chaya (*Cidoscolus aconitifolius*) que es un arbusto originario de la región maya. La chaya, sin embargo, se ha diseminado por el resto del territorio nacional y por otras regiones del mundo como India o Túnez debido a su fácil cultivo, incluso como simple planta de ornato, (González, 2016). Los extractos de chaya cuentan con reportes como hipoglucemiante, antioxidante, protector a alteraciones en la homeostasis del metabolismo, entre otras (Sánchez y Méndez, 2013; García et al, 2013)

02 CISQM-PN-CP02

Se han reportado diversas combinaciones con metformina, entre ellas, con pioglitazona, con sulfonilureas como la glibenclamida, y más recientemente la combinación con sitagliptina (Janumet). Sin embargo, no se han estudiado los efectos que puedan tener las combinaciones de metformina con extractos de plantas. El presente trabajo tuvo como objetivo ensayar el efecto hipoglucemiante de las combinaciones de metformina con extractos de chaya en un modelo murino.

Metodología

Se usaron ratas Long Evans de 200 gr de peso alimentadas con alimento Roden Chow *ad libitum*. Para los extractos se usaron hojas de chaya secadas por convección natural al resguardo de la luz hasta una pérdida de peso inicial de al menos 90 %. Los extractos usados se obtuvieron mediante infusión en agua usando 8 mg de hoja seca en un litro de agua. Este extracto se catalogó como al 100%. Se usó metformina en tabletas de 850 mg de marca PiSA las cuales fueron pulverizadas en mortero y se ajustó la dosis de acuerdo a las combinaciones ensayadas.

Las ratas se dividieron aleatoriamente en 5 grupos de 5 ratas cada uno. Todos los grupos, excepto el primero, fueron inducidos a diabetes por inyección intraperitoneal de estreptozotocina a concentración de 60 mg/kg de peso. El primer grupo (G1) sirvió como control y no se le administró ningún tratamiento. Los extractos, en las concentraciones indicadas, fueron suplementados como agua de bebida de libre acceso. El grupo 2 (G2) se le administró el extracto al 100% y metformina en una sola dosis de 10 mg/kg. El grupo 3 (G3) se le administró el extracto diluido al 75% y 7.5 mg/kg de metformina. El grupo 4 (G4) 4.5 mg/kg de metformina y extracto al 50% y finalmente el último grupo (G5) 2.5 mg/kg de metformina y extracto al 25%. Se midió la glucosa cada diez días después de ayuno de 8 horas por 50 días. Se aplicó un análisis ANOVA para comparar el comportamiento intergrupar.

Resultados

El grupo control mantuvo su glicemia normal a lo largo de todo el ensayo. Todos los grupos presentaron una disminución considerable en la glicemia a los 10 días de tratamiento, tal como se muestra en la figura 1, sin embargo, a lo largo del ensayo las tendencias en el control de la glicemia se fueron manifestando.



Figura 1. Comportamiento de la glicemia plasmática en los grupos de estudio

02 CISQM-PN-CP02

Los grupos 2 y 4 mantuvieron una glicemia alta sin tendencia a disminuir. Pero los grupos 5 y 3 presentaron un descenso en glicemia de hasta el 50% en relación a las condiciones iniciales. El grupo 3 mantuvo una glicemia cercana a la normalidad entre los días 10 a 35 pero luego se volvió a elevar. De hecho, el análisis ANOVA arrojó diferencias significativas entre la glucemia entre el grupo control y el resto de los grupos ($p > 0.05$).

Entre los compuestos que ya se tienen reportados en la chaya sobresalen un buen grupo de fenoles, amentoflavona, naringenina y quercetina entre otros, y que ya tienen un reconocimiento como hipoglucemiantes. Sin embargo, como se observa en nuestro ensayo, la combinación con metformina parece antagónica. Yoshida et al (2017) reporta un estudio donde combina Naringenina con pioglitazona y reporta un efecto antagónico. Indica que al parecer la Naringenina tiene un efecto negativo sobre los receptores PPAR γ involucrados en el metabolismo de lípidos y glucosa. Por otro lado, la metformina bloquea los mecanismos por los cuales el factor NF- κ B, (involucrado en procesos proinflamatorios) y algunas quinasas, (involucradas en la gluconeogénesis en el hígado). Al parecer a presencia de Naringenina y otros compuestos fenólicos pudieran tener un efecto agonista parcial por lo que la glicemia en los grupos tratados, en especial G2 que fue el de mayor concentración de extracto, presentan una concentración alta en glicemia a pesar de la presencia de metformina.

Conclusiones

Muchos compuestos naturales resultan benéficos y efectivos para controlar la hiperglicemia y otras complicaciones asociadas a diabetes, sin embargo, se recomendamos tener precaución en el uso de extractos de chaya al combinarlos con metformina.

Bibliografía

- ADA, 2018, [on line] disponible en American Diabetes Association®
- Cases M M. Metformina y diabetes mellitus tipo 2. *Atención primaria*, 2018, 40(3), 147-153.
- García TB, Saldaña BA, Saldaña GL. El estrés oxidativo y los antioxidantes en la prevención. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. 2013, 12(2): 187-196.
- Rodulfo JIA., Blanco TMN, Aure G, Palacios A. Metformina, el fármaco paradigma del siglo XXI. *Medicina Interna*, 2017, 33(1).
- Rojas MR, Basto AA, Aguilar SCA, Zárate RE, Villalpando S, Barrientos GT. Prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo en México. *Salud Pública de México*, 2018, 60(3), 224-232.
- Sánchez VV, Méndez SN. Estrés oxidativo, antioxidantes y enfermedad. *Revista de Investigación Médica Sur*. 2013, 20(3): 161-168.
- Yoshida H, Tshako R, Atsumi T, Narumi K, Watanabe W, Sugita C, Kurokawa M. Naringenin interferes with the anti-diabetic actions of pioglitazone via pharmacodynamic interactions. *Journal of natural medicines*, 2017, 71(2): 442-448.

03 CISQM-PN-CP03

Antimycobacterial, cytotoxic, immunomodulatory and synergistic activity of AE-26

Diana, G. Solis-Perla¹, Karen Y. Reyes-Melo¹, Abraham García¹, Dulce, A. Mata-Espinosa², María del Rayo Camacho-Corona*

¹Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Nuevo León. Av. Universidad S/N, Ciudad Universitaria, San Nicolás de los Garza, C.P. 66455, Nuevo León., ²Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15, Belisario Domínguez Secc 16, Tlalpan, 14080, CDMX.

dg_sp16@outlook.com

The CHCl₃/MeOH extract obtained from the aerial parts of *L. tridentata* was partitioned by liquid-liquid (L-L) partition using water and Ethyl acetate. The organic phase was pass through a column chromatography using silica gel and a gradient of hexane/chloroform. Fractions obtained were analyzed by TLC and those with similar chromatography pattern were pooled. Fractions with *meso*-dihydroguaiaretic acid (AmDG) were further purified by preparative TLC. The amino ether 26 AE-26 was synthesized using as starting material AmDG. The natural product and the amino ether were structural characterized by ¹H and ¹³C NMR technique. The AE-26 will be tested against *M. tuberculosis* H37Rv and CIBIN99 by MABA assay. Further, cytotoxicity and intracellular antitubercular activity as well as the synergistic antimycobacterial activity of AE-26 with a first line drug was determined.

04 CISQM-PN-CP05
CISQM-PN-CP05QF

Inhibición de α -Glucosidasa y perfil fitoquímico de extractos de hojas de *Agave potatorum* Zucc

Nahúm Galindo Vargas¹, Edgar García Sánchez², Patricia Araceli Santiago García¹, Delia Soto Castro²

¹Instituto Politécnico Nacional, Centro Interdisciplinario de Investigación para el Desarrollo Integral Regional Unidad Oaxaca, Hornos 1003, Santa Cruz Xoxocotlán, 71230, Oaxaca, México. ²CONACYT-Instituto Politécnico Nacional, Centro Interdisciplinario de Investigación para el Desarrollo Integral Regional Unidad Oaxaca, Hornos 1003, Santa Cruz Xoxocotlán, 71230, Oaxaca, México

ngalindov2000@alumno.ipn.mx, dsotoc@ipn.mx

Resumen

Las hojas de *Agave potatorum* Zucc. se utilizan en la medicina tradicional como infusión para el manejo de la diabetes mellitus tipo II. Para validar su uso etnomedicinal, se obtuvieron cinco extractos mediante extracción asistida por ultrasonido con extracción secuencial (hexano, diclorometano, acetato de etilo, metanol y agua), así como una infusión. La inhibición de α -glucosidasa por los extractos de hojas de *A. potatorum*, la infusión, y acarbosa, como control positivo, se realizó mediante ensayo bioautográfico de 50 a 200 μ g. La inhibición de la enzima fue positiva para el hexano ($R_f = 0,6$), acetato de etilo ($R_f = 0,09-0,34, 0,38-0,59$ y $0,77-0,98$), e infusión. La fitoquímica por TLC de los extractos activos mostró resultados positivos para terpenos, flavonoides y cumarinas en las zonas de inhibición de la α -glucosidasa, los cuales serían los responsables de la potencial actividad antidiabética de *A. potatorum*.

Introducción

La diabetes mellitus tipo II (T2DM) es una enfermedad metabólica grave y crónica, caracterizada por los altos niveles de glucosa en sangre, con un estimado de 4.2 millones de fallecimientos a causa de la diabetes y sus complicaciones a nivel global en el año 2019 (International Diabetes Federation, 2019). El manejo de los pacientes con DMTII genera altos costos sociales y económicos, por lo que mitigar esta condición es un reto mundial que requiere soluciones al alcance de todos.

Por otro lado, *Agave potatorum* Zucc. es una planta endémica del estado de Oaxaca, utilizada para la producción de mezcal tobalá, cuyo residuo de más del 50 % son hojas. Sin embargo, dentro de la medicina tradicional se ha reportado el uso de hojas de *A. potatorum* para tratar los síntomas de la diabetes mellitus (García-Mendoza, 2010; Padilla Gómez, 2007). Una de las vías para tratar a los pacientes con DMTII es a través de la inhibición de la α -glucosidasa, obstaculizando así la absorción de la glucosa en el tracto gastrointestinal y minimizando la hiperglicemia postprandial (Li, y otros, 2013). A pesar de que existen inhibidores comerciales de α -glucosidasa como la acarbosa, voglibosa y miglitol, estos provocan efectos secundarios (Clapham, 2020; Li, y otros, 2013) que muchas veces llevan al paciente abandonar el tratamiento.

Exposición

La búsqueda de alternativas con menores efectos secundarios para el control de la DMTII, usando como estrategia la inhibición de la α -glucosidasa, ha llevado a la identificación de metabolitos secundarios (alcaloides, flavonoides, fenoles y terpenos) a partir de vegetales de uso común como potenciales inhibidores α -glucosidasa (Assefa, y otros, 2020). En el presente trabajo, se busca validar el conocimiento etnomedicinal, a través de pruebas de inhibición de la α -glucosidasa mediante bioautografía de extractos de las hojas de *A. potatorum*, determinar las familias de metabolitos secundarios responsables de la inhibición mediante fitoquímica en TLC, y en un futuro poder elucidar la estructura de los compuestos responsables de la actividad

04 CISQM-PN-CP05
 CISQM-PN-CP05QF

inhibitoria. Para alcanzar los objetivos planteados, se colectó el material biológico de Infiernillo, Zaachila, Oaxaca, se secó y trituroó; posteriormente, mediante extracción asistida por ultrasonido se obtuvieron cinco extractos de forma secuencial (hexano, diclorometano, acetato de etilo, metanol y agua), así como una infusión. La inhibición de α -glucosidasa por los extractos de hojas de *A. potatorum*, la infusión, y acarbosa, como control positivo, se realizó mediante ensayo autobiográfico con 50, 100, 150 y 200 μ g de extracto y siguiendo la metodología descrita por Simões-Pires, *et al.* (2009). Una vez identificadas las zonas de inhibición de la enzima, se realizó un perfil fitoquímico en TLC mediante técnicas descritas (Wagner y Bladt, 1996).

Discusión de resultados

El contenido de humedad en las hojas de *A. potatorum* está reportado en un $86.19 \pm 1.74\%$ (Soto-Castro y otros, 2021), y después de 8 días de exposición de las hojas a arrastre de aire, temperatura ambiente y aisladas de la luz se logró remover un 86% de humedad. Una vez seco el material, el proceso de extracción asistido por ultrasonido con tres cambios de disolvente permitió obtener 5 extractos de diferente polaridad con rendimientos desde 0.34 ± 0.06 para el AcOEt, hasta 20.46 ± 2.12 para el H₂O, tras concentrar en rotavapor a 40 °C y secar el concentrado en sílice anhidra para remover trazas de agua.

Después de seleccionar el sistema de elución más adecuado para cada extracto se realizó la evaluación de la inhibición de la enzima α -glucosidasa, observándose inhibición por los extractos hexánico a un $R_f = 0.6$, de acetato de etilo ($R_f = 0.09 \sim 0.34$; $0.38 \sim 0.59$; $0.77 \sim 0.98$), además de la infusión y el control positivo (acarbose), todos ellos demostrando inhibición dependiente de la concentración (Figura 1). La inhibición de la enzima por la infusión se visualizó adecuadamente a partir de 100 μ g y sin eluir.

Con los ensayos autobiográficos se demuestra que las hojas de *A. potatorum* poseen metabolitos secundarios capaces de inhibir a la α -glucosidasa, y en consecuencia su ingesta podría minimizar la hiperglicemia postprandial al disminuir la absorción de azúcares en el intestino. Sin embargo, es de interés evaluar si los metabolitos secundarios presentes en las hojas tienen además la capacidad de actuar como estimuladores de la secreción de insulina, lo que daría lugar a un sistema dual para el tratamiento de la DMII. No obstante,

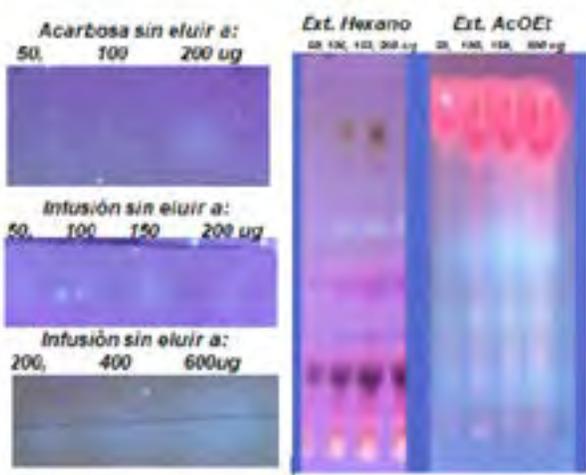


Figura 1. Bioautografía de extracto en Hexano (sistema de elución hexano-acetato de etilo 85:15) y en Acetato de Etilo (sistema de elución cloroformo-metanol-ácido acético 90:10:1)

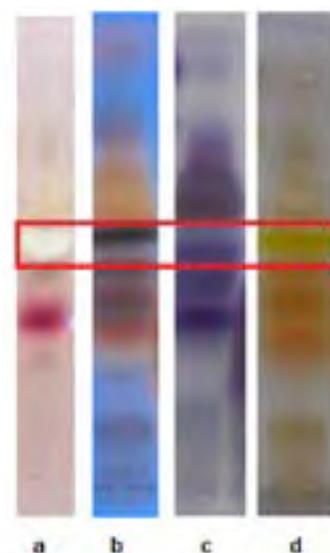


Figura 2. Fitoquímica del extracto en hexano, a) Perfil de inhibición, b) Liebermann- Burchard, c) Vanillina Ácido fosfórico

04 CISQM-PN-CP05
CISQM-PN-CP05QF

aunque los resultados son alentadores aún es necesario profundizar en el conocimiento estructural de los metabolitos mecanismo, porcentaje y concentración de inhibición, estabilidad de los compuestos bioactivos, realizar ensayos *in vitro* e *in vivo* de toxicidad para determinar la inocuidad de estos, etc.

El perfil fitoquímico de la zona de inhibición en el extracto de hexano dio positivo para triterpenos/esteroides de acuerdo con las pruebas de Liebermann- Burchard, Vainillina Ácido fosfórico y Vainillina Ácido sulfúrico. (figura 2). Mientras que en el extracto en AcOEt se encontraron cumarinas, taninos, ácidos fenolcarboxílicos, flavonoides y antraquinonas ($R_f = 0.00\sim 0.60$), y triterpenos en el frente de elución (placas no mostradas). La amplia gama de familias de metabolitos secundarios que inhiben a la α -glucosidasa se explica ya que dicha inhibición se puede dar de manera competitiva o no competitiva, como se ha descrito para otros compuestos de origen natural como los flavonoides (Silva y otros, 2019).

Conclusiones

Los resultados obtenidos validan el uso etnomedicinal de la infusión y jugo de hojas de *A. potatorum* para el tratamiento de la DMTII, específicamente como inhibidores de la α -glucosidasa, por lo que su mecanismo de acción sería a través de la disminución en la absorción de azúcares en el intestino y por lo tanto en la disminución de hiperglicemia postprandial. Además, los metabolitos secundarios capaces de inhibir a la enzima son de las familias de los terpenos, esteroides, flavonoides, cumarinas, taninos y ácidos fenolcarboxílicos, que podrían actuar por un mecanismo competitivo, como la acarbosa, o no competitivo como se ha descrito para diversos flavonoides.

Si bien es cierto que el estudio de residuos como fuente de compuestos bioactivos es atractiva, para obtener candidatos potenciales para el desarrollo de fármacos antidiabéticos, es necesario aún mucho trabajo multidisciplinario.

Agradecimientos

Este trabajo se realiza con el apoyo económico de los proyectos CONACyT 300802, y SIP20210545. Nahum Galindo (964805) agradece a CONACyT por la beca de maestría.

Bibliografía

- Assefa, S., Yang, E., Chae, S., Song, M., Lee, J., Cho, M., & Jang, S. (2020). Alpha Glucosidase Inhibitory Activities of Plants with Focus on Common Vegetables. *Plants*, 9(2), 1-17. doi:10.3390/plants9010002
- Clapham, J. C. (2020). Sixty years of drug discovery for type 2 diabetes: where are we now? *Type 2 Diabetes, Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology*, vol. 2076, New York, USA, Humana Press, 2020, pp. 1-30.
- García-Mendoza, A. (2010). Revisión taxonómica del complejo *Agave potatorum* Zucc. (agavaceae): nuevos taxa y neotipificación. *Acta Botánica Mexicana* (91), 71-93.
- International Diabetes Federation. (2019). *IDF Diabetes Atlas (9th ed.)*. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation.

04 CISQM-PN-CP05

CISQM-PN-CP05QF

- Li, G. Q., Kam, A., Wong, K. H., Zhou, X., Omar, E. A., Alqahtani, A., Li, K. M., Razmovski-Naumovski, V., Chan, K. (2013). Herbal medicines for the management of diabetes. In S. T. Ahmad, Diabetes. An Old Disease, a New Insight (pp. 396-413).
- Padilla Gómez, E. (2007). Estudio ecológico y etnobotánico de la vegetación del municipio de San Pablo Etlá, Oaxaca. (Tesis de maestría no publicada). CIIDIR-IPN: Oaxaca.
- Silva, J. D. R., Silva, N. G. R., & Vargas, J. S. A. (2019). Inhibición de la α -glucosidasa mediante flavonoides de origen natural como vía de control en el desarrollo de diabetes mellitus. *Biociencias*, 14(2), 129-148.
- Simões-Pires, C., Hmicha, B., Marston, A., & Hostettmann, K. (2009). A TLC bioautographic method for the detection of α - and β -glucosidase inhibitors in plant extracts. *Phytochemical Analysis*(20), 511-515.
- Soto-Castro, D., Pérez-Herrera, A., García-Sánchez, E., & Santiago-García, P. A. (2021). Identification and quantification of bioactive compounds in *Agave potatorum* Zucc. leaves at different stages of development and a preliminary biological assay. *Waste and Biomass Valorization*, 1-11.
- Wagner, H., & Bladt, S. (1996). *Plant drug analysis: a thin layer chromatography atlas*. Springer Science & Business Media.

05 CISQM-PN-CP06
CISQM-PN-CP06QF

Poder antioxidante del extracto de *Petroselinum crispum*l y *Laurus nobilis* en la reducción de la plata iónica a plata metálica

Lidia Meléndez Balbuena, José Martín Hernández Girón, Guadalupe López Olivares, Ana Lilia Padilla Velasco, Ismael Soto López.

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.

lmbalbuena@hotmail.com

Resumen

En los últimos años se ha incrementado el interés en la búsqueda de vegetales que contienen antioxidantes naturales, entre los cuales los más importantes son los compuestos polifenólicos y los flavonoides, con bajos potenciales redox. En este trabajo se presentan los resultados obtenidos de la reducción de la plata iónica Ag^{+1} a plata metálica Ag^0 utilizando como agente reductor los extractos de *Petroselinum crispum*l y *Laurus nobilis*. Se realizaron pruebas analíticas para la identificación de polifenoles, Taninos y flavonoides contenidos en los extractos vegetales. Se presenta la ruta de síntesis de la reducción de la plata que se inicia a partir de los desechos de placas radiográficas y su posterior purificación y cuantificación.

Introducción

La recuperación de metales como la plata contenida en desechos de joyería, utensilios para el hogar y placas radiográficas ha sido por muchos años interés de los químicos utilizando para su recuperación procesos en los que se utilizan reactivos de alto costo y lo más lamentable es que son altamente tóxicos para el medio ambiente (Fabregas, 2002). En los últimos años los científicos han implementado uso de plantas en vez de químicos tóxicos, que son capaces de reducir cationes en una disolución de sal metálica (García, 2001), por lo que se ha incrementado el interés en la búsqueda de antioxidantes naturales , generalmente constituidos por mezclas de compuestos con elevada diversidad molecular y funcionalidad biológica, obtenidas de extractos vegetales, que contienen compuestos antioxidantes, entre los cuales los más importantes son los *compuestos polifenólicos* como los flavonoides, taninos y compuestos fenólicos, los cuales son metabolitos secundarios de muchas plantas, y juegan un papel fundamental su la actividad antioxidante, por sus bajos potenciales redox, actúan como donadores de protones produciéndose su oxidación. Los potenciales redox de estos antioxidantes hacen termodinámicamente favorable la reducción de la gran mayoría de radicales libres y algunos metales (Marakarov, 2014). Con la finalidad de contribuir en la recuperación de la plata de una forma más amigable con el medio ambiente, el objetivo de este trabajo fue implementar un método ecoamigable para llevar a cabo la reducción de la plata iónica Ag^{+1} a plata metálica Ag^0 utilizando como agentes reductores los extractos vegetales de *Petroselinum crispum*l y *Laurus nobilis*. La elección de estos vegetales radica en su fácil disponibilidad en el mercado, su bajo costo y por su gran contenido de polifenoles en su composición química.

Se realizaron pruebas analíticas para la identificación de polifenoles, Taninos y flavonoides contenidos en los extractos vegetales.

05 CISQM-PN-CP06
CISQM-PN-CP06QF

Exposición

Para reducción de la plata iónica Ag^{1+} a plata metálica Ag^0 en presencia de los extractos vegetales *Petroselinum crispum* y *Laurus nobilis* se emplearon los reactivos químicos: $AgCl$ (Sigma-Aldrich), NH_4OH (Sigma-Aldrich) y agua desionizada ($18 M\Omega cm^{-1}$). A continuación, se describe la metodología de la parte experimental.

Identificación de compuestos polifenólicos

Para la identificación de la presencia de polifenoles en los extractos vegetales empleados, se realizaron pruebas analíticas cualitativas: Ensayo para compuestos fenólicos: ensayo del $FeCl_3$, Ensayo para Flavonoides: ensayo de Shinoda, Ensayo para taninos: ensayo de la gelatina-sal.

Preparación de los extractos

La preparación de los extractos, se llevó a cabo mediante un proceso de extracción sólido-líquido una temperatura de $80^\circ C$, como disolvente se empleó agua, la cual tiene una elevada capacidad de extracción de polifenoles y no presenta toxicidad alguna. (Naczka, et al., 2006; Naczka, et al., 2011). Los extractos vegetales fueron preparados utilizando 1.0 g de cada uno de ellos en 100 ml de agua desionizada en ebullición, hasta obtener un volumen de 70 ml, esta infusión se filtra con papel Whatman No. 5.

Reducción de la plata iónica a plata metálica

La reducción de la plata iónica a plata metálica se inició con la formación del ion $Ag(NH_3)_2^+$, su síntesis se llevó a cabo de la reacción entre 1.0 g de cloruro de plata, con 30 ml de hidróxido de amonio al 30 %.

La adición de 10 mL de los extractos a este compuesto de coordinación propicio la precipitación de la plata en forma de metal.

Discusión de resultados

La identificación de compuestos fenólicos, flavonoides y taninos que se llevaron a cabo a través de los ensayos cualitativos fue positiva para los dos extractos vegetales *Petroselinum crispum* y *Laurus nobilis*, mostrando coloraciones y la presencia de precipitados, debido a la presencia de compuestos fenólicos, flavonoides y taninos. Para la identificación de fenoles se utilizó el ensayo de $FeCl_3$. La figura 1, muestra la fotografía de la identificación de ácidos fenólicos contenidos en los extractos, apreciándose un color verde amarillento característico su presencia (Ignat, 2011). En la identificación de la presencia de flavonoides se utilizó la prueba "ensayo de Shinoda", prueba que se considera positiva para flavonoides si presenta una coloración rosada, roja, violeta o naranja. Como se puede apreciar en la figura 1, los extractos vegetales utilizados presentan color naranja (Martínez, 2014). Para la identificación cualitativa de los taninos presentes en los extractos se utilizó la prueba de "ensayo de la gelatina-sal", prueba que se considera positiva para taninos si se forma un precipitado. En el caso de los extractos utilizados en este trabajo la prueba fue positiva en todos los dos casos, mostrando el precipitado, prueba de la presencia de taninos. En la figura 1 se observan los resultados obtenidos de las pruebas realizadas.

05 CISQM-PN-CP06
 CISQM-PN-CP06QF



Figura 1. Imagen de los resultados de la presencia de flavonoides, compuestos fenólicos y taninos en los extractos de *Petroselinum crispum* y *Laurus nobilis*

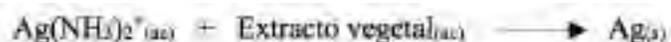
Ruta de reacción de la reducción de la plata

La reducción de la plata iónica a plata metálica con los extractos vegetales se inició con la formación del ion $\text{Ag}(\text{NH}_3)_2^+$, su síntesis se llevó a cabo de la reacción entre 1.0 g de cloruro de plata, con 30 ml de hidróxido de amonio al 30 %. La reacción química que ocurre se muestra en esquema 1.



Esquema 1. Ecuación química de la formación del diamminplata(I)

La reacción de los extractos con el compuesto diamminplata(I): la adición de 10 ml de los extractos preparados al diamminplata(I) origina que los iones plata se redujeran a plata metálica, esto es debido a que $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]^+$ es un oxidante muy débil que reacciona en el transcurso de 10 min con los componentes de los extractos vegetales, la plata formada se depositó en el fondo del recipiente como resultado de la reducción de la plata de Ag^+ a $\text{Ag}^0_{(s)}$, el esquema 2 muestra la ecuación química de la reacción (Skoog, 2010).



Esquema 2. Ecuación de la formación de la plata

La plata en forma metálica se precipitó al fondo del recipiente, se filtró y se lavó cuatro veces con 5 ml de agua, finalmente fue pesada. La plata precipitada se obtiene en forma de hojuelas y polvo muy fino, 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 figura 2 muestra la plata precipitada en el fondo del recipiente, así como la plata obtenida en el papel filtro.

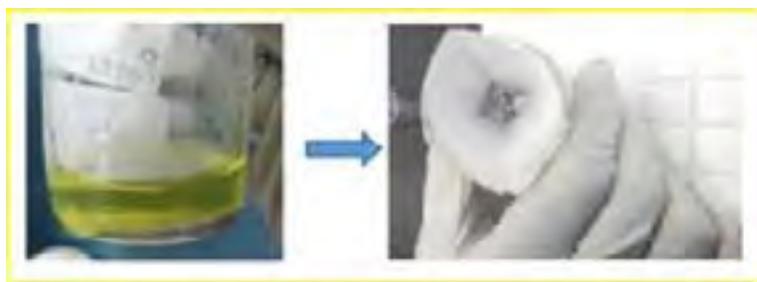


Figura 2. Imagen de la plata metálica precipitada y después de la filtración

05 CISQM-PN-CP06
 CISQM-PN-CP06QF

para el caso del uso del extracto de *Petroselinum crispum*, se obtiene una plata limpia con aspecto brillante. Esta operación se llevó a cabo con cada uno de los extractos *Petroselinum crispum* y *Laurus nobilis*.

La figura 3 muestra, la apariencia de la plata recuperada con cada uno de los extractos acuosos.



Figura 3. Imagen de la plata metálica a) con el extracto de *Laurus nobilis*, b) con el extracto de *Petroselinum crispum*

La plata obtenida a partir de 1.5 g AgCl utilizando los extractos vegetales fue pesada para cada uno de los casos, la plata recuperada con el extracto *Petroselinum crispum* fue de 0.8816 g y para el *Laurus nobilis*, 0.9623 g. Los resultados revelan que el extracto acuoso del *Laurus nobilis* mostro mayor capacidad para reducir la plata iónica a plata metálica. En la tabla 1, se muestran las cantidades de plata obtenida en cada una de las muestras utilizadas.

Tabla 1. Cantidad de plata metálica recuperada de 1.5 g de AgCl.

Extractos acuosos	Plata recuperada (g)	Porcentaje de plata recuperada.
<i>Petroselinum crispum</i>	0.8816	78.09%
<i>Laurus nobilis</i>	0.9623	85.26%

Conclusiones

Las pruebas cualitativas de la presencia de flavonoides, ácidos fenólicos y taninos, en los tres extractos resultaron positivas.

De la reacción del diaminplata(I) con los dos extractos se logró reducir a la plata y obtenerla en forma de hojuelas.

A partir de los resultados obtenidos se puede concluir que es viable utilizar extractos vegetales para la reducción de iones metálicos y de esta forma recuperar metales en forma metálica de desechos de joyería, placas radiográficas, etc., disminuyendo la contaminación.

Es importante mencionar que se está trabajando en estudios sobre la pureza de la plata obtenida

05 CISQM-PN-CP06
CISQM-PN-CP06QF

Referencias

Fabregas, M. J, Estrany C. F, Oliver D R. (2002). Recuperación de la palta de las radiografías. Diversos métodos analíticos y galvánicos. *Técnica Industrial* 241.

García, L., Rojo, D. M., & Sánchez, E. (2001). Plantas con propiedades antioxidantes. *Revista Cubana de Investigación Biomédica*, 20(3): 231-235.

Han R. M., Zhang, J.P., Skibsted, L. H. (2012). Reaction Dynamics of Flavonoids and Carotenoids as Antioxidants. *Molecules.*, 17: 2140-2160.

Ignat I., Volf, I., Popa V.I. (2011). A critical review of methods for characterization of polyphenolic compounds in fruits and vegetables. *Food Chem.*, 126, 1821-1835.

Makarov V., Makarova S. S., Love A. J. (2014). Biosynthesis of Stable Iron Oxide Nanoparticles in Aqueous Extracts of *Hordeum vulgare* and *Rumex acetosa* Plants. *Langmuir.*, 30: 20, 5982–5988.

Naczk, M., Shahidi, F. (2006). Phenolics in cereals, fruits and vegetables: Occurrence, extraction and analysis. *J. Pharm Biomed. Anal.*, 41: 1523-1542.

Skoog A.D., West, M. D., Holler, F. J., Crouch, S. R. Fundamentos de química analítica. 8ª. Ed. CENG

06 CISQM-PN-CP07

Comparación de la composición química del aceite de semillas de *Moringa oleifera* (Aceite de moringa) y del aceite de *Olea europaea* (Aceite de oliva)

Lucía Alicia Cruz Yáñez^{1*}, Jocelyn Estefanía Gabriela Amador González^{2*},
Christian Soto Carreño^{3*}

¹ Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México. ² Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. ³ Universidad Abierta y a Distancia de México y Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México

¹ lucyestrella2010@yahoo.com.mx, ² joyamgo@gmail.com, ³ csc2099@gmail.com

Resumen

La *Moringa oleifera*, o "Árbol Milagro", originario del norte de la India, posee propiedades nutrimentales, farmacéuticas y terapéuticas. El aceite extraído de las semillas de moringa posee un alto contenido de ácidos grasos, así como vitaminas y aminoácidos, por lo que se emplea como suplemento alimenticio y para el cuidado de la piel. **Objetivo** Analizar la composición química del aceite de semillas de *Moringa oleifera* y compararlo con el aceite de *Olea europaea*. **Material y métodos:** Se obtuvo aceite de semillas de moringa mediante extracción mecánica por prensado en frío y por disolución con hexano. La obtención del aceite de oliva fue por centrifugación. La composición de los aceites se realizó por cromatografía de gases, se empleó nitrógeno como gas portador. Los ácidos grasos totales se determinaron como ésteres metálicos. **Resultados:** La extracción de aceite de las semillas de moringa por prensado mecánico en frío, fue de un 65% en comparación con la extracción del 45% obtenido por disolución con el hexano, de las mismas semillas. Se encontró que la extracción del aceite de moringa por medio del prensado mecánico tuvo un mayor porcentaje de extracción, fue más económico y se realizó en menor tiempo. El aceite de moringa posee mayor cantidad de ácidos grasos que el aceite de oliva, y la cantidad de omega 9 es similar a la contenida en el aceite de oliva. **Conclusiones:** Encontramos que el aceite de semilla de moringa es de buena calidad y alto valor nutricional, además su alto contenido de omega 9 es similar al de aceite de oliva, por lo que se puede llegar a sustituir por este como aceite comestible.

Palabras clave: aceite de moringa, semillas, vitamina E, omega 9, ácidos grasos, composición.

Introducción

La *Moringa oleifera* es un árbol caducifolio, de crecimiento rápido, crece aproximadamente 3 metros en su primer año y llega a una altura de 10 a 12 metros en su edad adulta, florece a los 7 meses de su plantación, sus flores son blancas o color crema de 2.5 cm de diámetro, con 5 pétalos, florecen generalmente de una a dos veces al año en climas templados a fríos, y poseen una floración continua en climas secos o tropicales. Las ramas colgantes son quebradizas, de corteza suberosa, hojas color verde claro de 30 a 60 cm de largo con folíolos pequeños de 1.3 a 2 cm de largo por 0.3 a 0.6 cm de ancho. Produce varias vainas de 30 a 120 cm de largo, por 1.8 cm de ancho, internamente están divididas en 3 partes con 15 a 25 semillas cada una. Las semillas son de color marrón oscuro con 3 alas blanquecinas¹.

La moringa es originaria del norte de la India, crece principalmente en climas cálidos con poca precipitación en zonas de Asia y África. En México se cultiva principalmente en zonas con temperatura mínima superior a los 15°C, con una precipitación menor a los 1,000 mm y altitudes de hasta 600 msnm². Esta combinación de características climáticas permite que crezcan principalmente en la depresión del Balsas y en la costa del Pacífico. Existe un total de 13 estados que presentan localidades óptimas para el cultivo de la moringa, destacando por su área Guerrero, Michoacán, Oaxaca y Jalisco³.

06 CISQM-PN-CP07

En las regiones de Asia y África se emplea el aceite extraído de las semillas de moringa, como fuente de alimentación, prevención de ceguera, tratamiento de la piel, tiene efecto antiinflamatorio, bactericida y hipocolesterolemias, antioxidante, desintoxicante, emoliente y suavizante de la piel, también se emplea como aceite comestible. Los aceites extraídos de las diferentes variedades de las semillas de moringa son de color amarillo intenso poco viscoso, siendo empleados en preparaciones y bálsamos para la piel.

De las semillas de *Moringa oleifera* se puede extraer de un 35% a 45% de aceite de alta calidad, poco viscoso y dulce, con un 73 % de ácido oleico, similar al aceite de oliva. Su composición química posee una enorme cantidad de ácidos grasos, tocoferoles y vitamina E, convirtiéndose en un aceite de gran calidad nutricional. Además, es más resistente a la oxidación con un índice de rancidez de 1.97 (mEq/kg), por lo que se mezcla con otros aceites.

Objetivo Analizar la composición química del aceite de semillas de *Moringa oleifera* y compararlo con el aceite de *Olea europaea*.

Material y métodos: Se obtuvo aceite de semillas de *Moringa oleifera* mediante extracción mecánica por prensado en frío y por disolución con hexano. La obtención del aceite de oliva fue por centrifugación.

La composición de los aceites se realizó por cromatografía de gases, se empleó nitrógeno como gas portador. Los ácidos grasos totales se determinaron como esteres metálicos. Se empleó ácido tridecanoico como patrón interno (10 mg por muestra). Para los análisis se utilizó una columna BP 21 (30m x 0,25mm x 0,25µm) en las condiciones siguientes: la corrida cromatografía se realizó durante 30 min y comenzó con una temperatura de 70 °C que fue aumentando a razón de 10°C por min hasta 200 °C. Transcurrido cinco minutos, se incrementó la temperatura hasta 220 °C de la misma manera (10 °C por min) que se mantuvo 30 min.

Las temperaturas del detector y el inyector fueron 250 y 260 °C, respectivamente. El flujo del gas portador fue 5,4mL/min y el volumen de inyección de cada muestra fue 0,1µL. Los análisis se realizaron por triplicado con ácidos grasos (AG) como referencia (Supelco37 componentes FAME mixture Catalog No: 47885-U y Lipid standard Catalog No189-4, 189-6, Sigma, EE. UU.). Las identificaciones se realizaron por comparación con las retenciones relativas de referencias de AG comerciales y las estructuras fueron corroboradas por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masa (CG-MS), según trabajos previos con aceites de otras especies^{4,5}.

Resultados: La extracción de aceite de las semillas de moringa fue de un 45% con el hexano como disolvente. Se encontró que la extracción del aceite de moringa por medio del prensado mecánico tuvo un mayor porcentaje de extracción, fue más económico y se realizó en menor tiempo. El aceite de moringa posee mayor cantidad de ácidos grasos que el aceite de oliva, y la cantidad de omega 9 es similar a la contenida en el aceite de oliva.

06 CISQM-PN-CP07

Tabla 1. Propiedades fisicoquímicas del aceite de semilla de *Moringa oleifera*

Propiedades	<i>Moringa oleifera</i>		Aceite de oliva
	Por disolución	Prensado Mecánico	Por centrifugación
Tipo de extracción	6 horas	15 minutos	20 minutos
Tiempo de extracción	6 horas	15 minutos	20 minutos
Disolvente	Hexano	NA	NA
Tamaño de partículas	Menor de 1mm	Menor 1 mm	Menor de 1mm
Extracción de aceite (%)	45.04 ± 2.7	65.37 ± 3.4	30.5
Índice de acidez (mg HCl/g de aceite)	1.402 ± 0.035	1.301 ± 0.005	0.8
Índice de saponificación (mg de KOH/ g de aceite)	161.68 ± 1.73	172.22 ± 1.73	187.72 ± 2.5
Índice de refracción.	1.4586 ± 0.002	1.466 ± 0.003	1.4679
pH	5.29	4.83	6.8
Densidad(g/cm ³)	0.8593 ± 0.056	0.8852 ± 0.048	0.910
Índice de Iodo (g/g)	654	65.58	65.74
Índice de rancidez (mEq/kg)	1.92	1.97	1.4
Ácidos grasos libres	0.5	0.6	0.92
Saturados	20.8	21	13.80
Monosaturados	77.1	77.3	72.96
Poliinsaturados	1.5	1.6	10.52

Tabla 2. Composición porcentual de la semilla de *Moringa oleifera* y *Olea europaea* (cromatografía gaseosa)

Ácidos Grasos	<i>M. oleifera</i>		<i>Olea europaea</i>
	Tipo de extracción	Disolución con hexano	Centrifugado
C14:0	Ac. Mirístico	0.08	0.05
C16:0	Ac. Palmítico	5.31	7.5
C16:1	Ac. Palmitoleico	1.14	2.1
C18:0	Ac. Esteárico	4.68	4.5
C18:1	Ac. Oleico (Omega 9)	65.14	68.2
C18:2	Ac. Linoleico (Omega 6)	4.73	7.52
C18:3	Ac. Linolenico (Omega 3)	0.49	0.46
C20:0	Ac. Araquidico	9.09	0.6
C20:1	Ac. Gondoico	2.19	0.0
C22:0	Ac. Behenico	6.06	0.21
C24:0	Ac. Lignocérico	0.91	0.18

Además de los ácidos grasos mencionados en las tablas previas se encontró que el aceite de semilla de moringa se compone por campesterol, estigmasterol, β-sitosterol, Δ⁵-avenasterol y clerosterol acompañado de 24 - metilen - colesterol, Delta 7-campestanol, estigmastanol y 28- isoavenasterol, además posee los compuestos bioactivos posee O - etil - 4- (alpha - L - ramnosiloxi), 4 (alpha - L - ramnosiloxi) - bencil isotiocianato, niazimicina,

06 CISQM-PN-CP07

3-O- (6'-O-oleoil- β -Dglucopiranosil) - β -sitosterol, β -sitosterol-3-O- β -D-glucopiranosido, niazirina, β sitosterol y glicerol-1- (9-octadecanoato).

El aceite de moringa también contiene diferentes tocoferoles (α -, γ - y δ -) la concentración de esos es 98,82 - 134,42; 27,90 - 93,70 y 48,00 - 71,16 mg/kg, respectivamente, lo que les confiere una estabilidad oxidativa mayor a los aceites durante el almacenamiento.

Flavonoides: su presencia provee información sobre la capacidad medicinal de la planta. Los compuestos quercetina y kaempferol se detectaron en forma libre en las semillas. La presencia de antioxidantes como tocoferoles y flavonoides de características liposolubles, aseguran la estabilidad oxidativa de este aceite.

La semilla y sus extractos pueden inducir la hemaglutinación, disminuyen el apetito, alteran los patrones de crecimiento, provocan distensión abdominal, atrofia de hígado, páncreas y riñones (similar a la causada por altas dosis del extracto acuoso de las raíces), además de hipertrofia de bazo y timo⁶.

Conclusiones: Como se puede observar el aceite de semilla de moringa es de buena calidad y alto valor nutricional, además su alto contenido de omega 9 es similar al de aceite de oliva, por lo que se puede llegar a sustituir por este como aceite comestible. Respecto a la extracción, la mejor opción fue por prensado en frío de manera mecánica, ya que se obtuvo un mayor porcentaje de extracción, fue más económico y en menor tiempo. El contenido de tocoferoles y flavonoides permite que el aceite de moringa posea una mayor estabilidad oxidativa respecto al aceite de oliva, por tanto, tardara más tiempo en saponificarse.

Bibliografía:

1. Pérez, A., Sánchez, T., Armengol, N. y Reyes, F., (2010). Características y potencialidades de *Moringa oleifera*, Lamark. Una alternativa para la alimentación animal. Pastos y Forrajes, Vol. 33 (4): 1-10.
2. Folkard G, Sutherland J. (1996), *Moringa oleifera* un árbol con enormes potencialidades. Agroforestería. 1996;8(3):23-6.
3. Olson, M.E., Alvarado-Cárdenas, L.O. (2016). Revista Mexicana de Biodiversidad 87 (2016) 1089–1102.
4. Institute for Nutraceutical Advancement (INA). Method 108.003. Fatty Acid Content in Saw Palmetto by GC. Disponible en: URL <http://www.nsf.org/busines/ina/fattyacids.asp>.
5. Muñoz, S. R., Martínez, R. M., Roque, O. G., & Santana, E. F. (2005). Empleo de un producto Coagulante Natural para Clarificar Agua. Revista CENIC. Ciencias Químicas, 36.
6. Lim, T. K. (2012). Edible Medicinal and Non Medicinal Plants, Volume 3. Springer. Dordrecht. Makkar, H. P. S., y Becker, K. (1996). Nutritional value and antinutritional components of whole and ethanol extracted *Moringa oleifera* leaves. Elsevier Science, 63(1-4): 211-228.

07 CISQM-PN-CP08

Cadinanos de *Heterotheca inuloides* (Asteraceae) como sensibilizadores de cepas bacterianas resistentes a cefalosporinas y sus interacciones *in silico* con β -lactamasas

Yesica R. Cruz-Martínez¹, Tzasna Hernández-Delgado², Israel Valencia-Quiroz², Francisco J. Espinosa-García,³ Guillermo Delgado¹

¹Instituto de Química, UNAM, Ciudad Universitaria, 04510, Ciudad de México 04510, México. ²Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM, Av. de los Barrios No. 1, Tlalnepantla 54090, Estado de México, México. ³Instituto de Investigaciones en Ecosistemas y Sustentabilidad, UNAM, Ex Hacienda de San José de la Huerta 58190, Morelia, México.

yesica_11@comunidad.unam.mx, delgado@unam.mx

Los sesquiterpenos **1** – **4** (aislados de *Heterotheca inuloides*) se evaluaron en dos cepas bacterianas resistentes: *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*. La presencia de concentraciones subinhibitorias de los compuestos **1** y **4** en los ensayos *in vitro*, incrementaron la sensibilidad de las cepas bacterianas hacia las cefalosporinas cefuroxima y cefepima. Las energías libres de unión obtenidas en estudios *in silico* mostraron una inhibición competitiva de β -lactamasas por los cadinanos **1** y **4**, lo cual es considerado como un posible mecanismo de sensibilización de las bacterias resistentes. Se agradece el apoyo del proyecto UNAM DGAPA PAPIIT IG200821.

Introducción

La farmacorresistencia se presenta como la disminución de la sensibilidad de un organismo a los fármacos administrados (antimicrobianos, antihelmínticos, antineoplásicos) para el tratamiento de diversas enfermedades. En particular, la resistencia a los antibióticos representa una amenaza a la salud pública.¹ Este fenómeno es un proceso natural e inevitable, ya que forma parte de los procesos evolutivos de los seres vivos. Sin embargo, existen diversos factores asociados a este hecho, como son los hábitos de prescripción médica, accesibilidad y sobreutilización de los fármacos, entre otros.²

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha previsto que hacia el año 2050, la resistencia a antibióticos será la principal causa de muerte en el mundo, con aproximadamente 10 millones de defunciones cada año.³ Por ello resulta pertinente la búsqueda de nuevas alternativas para contrarrestar dichos microorganismos.

En la literatura se reconocen algunas estrategias para combatir el fenómeno de resistencia; sin embargo, la que compete al presente proyecto, es la utilización de entidades químicas de origen natural que puedan actuar como quimiosensibilizadores de los mecanismos de resistencia. En diferentes trabajos se ha informado que su uso coadyuva a aumentar la efectividad de los fármacos ya conocidos.⁴

Heterotheca inuloides Cass. (Asteraceae) es una planta endémica de México que se utiliza ampliamente en la medicina tradicional para el tratamiento de afecciones asociadas con procesos inflamatorios, afecciones de la piel, infecciones urinarias, entre otros. Los estudios químicos previos de la especie vegetal han permitido el aislamiento de sesquiterpenos, compuestos fenólicos y fitoesteroides, los cuales se han informado con diversas actividades biológicas.⁵

Con el objetivo de generar conocimiento novedoso respecto a la bioactividad de productos naturales (PNs), se evaluaron mediante ensayos *in vitro* los cadinanos 3,4-dihidro-7-hidroxicadalenoleno (**1**), 4-metoxi-isocadalenoleno (**2**), 1-hidroxi-1-(4H)-isocadalen-4-ona (**3**) y el ácido (1R,4R)-4H-1,2,3,4-tetrahidro-1-hidroxicadalen-15-oico (**4**) (Figura 1), para ponderar su actividad sensibilizadora frente a dos cepas bacterianas de importancia clínica: *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli* resistentes a cefuroxima (CEFM) y cefepima (CPM). Adicionalmente,

07 CISQM-PN-CP08

se realizaron estudios *in silico* con la enzima β -lactamasa involucrada principalmente con la resistencia a cefalosporinas con el objetivo de dilucidar uno de los posibles mecanismos de sensibilización.

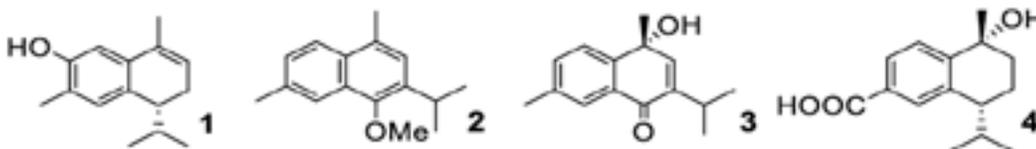


Figura 1. Estructuras moleculares de los compuestos evaluados

Métodos experimentales

Productos naturales: los cadinanos **1-4** se purificaron del extracto $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ de partes aéreas de la especie vegetal *Heterotheca inuloides* empleando métodos cromatográficos convencionales. La elucidación estructural de los compuestos se realizó empleando métodos espectroscópicos y espectrométricos. **Ensayos de actividad biológica:** se utilizaron cepas bacterianas de control *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 y *Escherichia coli* ATCC 25922 así como cepas resistentes: *S. aureus* 23MR y *E. coli* 82MR proporcionados por la Clínica Universitaria de la Salud Integral (CUSI) de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala. Los microorganismos se mantuvieron en Agar Müller Hinton y se subcultivaron previo a los ensayos. La determinación de las Concentraciones Mínimas Inhibitorias (CMI) de los cadinanos **1-4**, los antibióticos cefuroxima (CEFM) y cefepima (CPM) así como su combinación, se determinaron por el método de microdilución en caldo. En los ensayos de sensibilización de resistencia se incluyó al ácido clavulánico como control positivo a una concentración de 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$. **Estudios de acoplamiento molecular:** para los cálculos teóricos se utilizaron las estructuras de la β -lactamasa de *S. aureus* (PDB:1BLC) y β -lactamasa de *E. coli* (PDB:3BLS); la información tridimensional de los ligandos (cadinanos **1** y **4**, CEFM, CPM y ácido clavulánico) se obtuvieron de la base de datos PubChem. Todas las estructuras se prepararon para ser sometidas a los cálculos correspondientes empleando el software AutoDock 4.2; para visualizar las interacciones entre las proteínas y los ligandos se utilizó el software Discovery Studio 2020 así como PyMOL2.

Resultados y discusión

En la presente investigación se obtuvieron las Concentraciones Mínimas Inhibitorias (CMI) de los antibióticos cefuroxima (CEFM) y cefepima (CPM) en ausencia y presencia de concentraciones subinhibitorias de los cadinanos **1-4**. La incorporación de los compuestos 3,4-dihidro-7-hidroxicadalen (**1**) y ácido (1*R*,4*R*)-4*H*-1,2,3,4-tetrahydro-1-hidroxicadalen-15-oico (**4**) incrementaron la sensibilidad de los microorganismos hacia dichos antibióticos provocando la disminución de sus CMI, los resultados obtenidos se presentan en la tabla 1. La magnitud de la actividad sensibilizadora se obtuvo como un factor de reversión (FR) de acuerdo a la siguiente fórmula: $\text{FR} = \text{CMI fármaco} / \text{CMI fármaco} + \text{producto natural}$.

Como se puede observar en la tabla 1, el compuesto 3,4-dihidro-7-hidroxicadalen (**1**) sensibilizó a la cepa de *S. aureus* 23MR hacia la CEFM y CPM, al disminuir la CMI dos y cuatro veces, respectivamente. Sin embargo, no superaron la actividad observada por el control (ácido clavulánico). El ácido (1*R*,4*R*)-4*H*-1,2,3,4-tetrahydro-1-hidroxicadalen-15-oico (**4**) mostró actividad en ambas cepas bacterianas; en *S. aureus* 23MR redujo la CMI de CEFM y CPM dos y trece veces, respectivamente, mientras que en *E. coli* 82MR redujo cuatro veces la CMI de CEFM. Es pertinente destacar dicho resultado debido a que la actividad del producto natural superó la observada por el control, el cual mostró un factor de reversión de 2.

07 CISQM-PN-CP08

Tabla 1. Concentración Mínima Inhibitoria ($\mu\text{g}/\text{mL}$) de cefuroxima y cefepima en cepas bacterianas resistentes en presencia de los PNs **1-4**.

Compuesto	CMI (FR)				
	<i>S. aureus</i> 23MR			<i>E. coli</i> 82MR	
	(-)	CEFM (+)	CPM (+)	(-)	CEFM (+)
CEFM		15			120
CPM			0.9		
1	390.6	7.5 (2)	0.22 (4)	6250.0	120 (1)
2	SA	15 (1)	0.9 (1)	SA	120 (1)
3	SA	15 (1)	0.9 (1)	SA	120 (1)
4	97.6	7.5 (2)	0.07 (13)	24.4	30 (4)
Ácido clavulánico	25.0	3.75 (4)	0.03 (30)	25.0	60 (2)

CEFM = cefuroxima; CPM = cefepima; SA = sin actividad; FR = factor de reversión; (-) = CMI de los compuestos **1-4** en los ensayos de sensibilidad; CEFM (+) y CPM (+) = CMI de cefuroxima y cefepima en presencia de concentraciones subinhibitorias de los compuestos **1-4** en los ensayos de sensibilización de resistencia.

Por otra parte, la resistencia a CEFM y CPM se atribuye principalmente a la actividad de las enzimas β -lactamasas, las cuales están presentes tanto en bacterias gram-positivas como gram-negativas, provocando la hidrólisis de los antibióticos, y con ello anulando su actividad.⁶ Por tal motivo, se consideró pertinente realizar estudios de acoplamiento molecular entre dichas enzimas y los cadinanos **1 y 4**, con miras a dilucidar su posible mecanismo de sensibilización de resistencia. Las mejores conformaciones se eligieron de acuerdo con los valores más negativos de energía libre de unión expresadas en kcal/mol (Tabla 2).

Tabla 2. Energías de unión (kcal/mol) de antibióticos y PNs 1 y 4 con β -lactamasas de *S. aureus* (1BLC) y *E. coli* (3BLS) calculadas con AutoDock 4.2.

Compuesto	Energía de unión (kcal/mol)	
	1BLC	3BLS
CEFM	-4.71	-7.83
CPM	-1.04	ND
1	-5.2	-4.82
4	-6.06	-6.94
Ácido clavulánico	-4.96	-4.98

CEFM = cefuroxima; CPM = cefepima; ND: no determinado.

07 CISQM-PN-CP08

Como se puede observar, los PNs 1 y 4 sometidos a cálculo mostraron cierto grado de afinidad hacia ambas β -lactamasas, con energías libres de unión de -4.82 a -6.94 kcal/mol. Para la mayoría de los casos, el valor de energía libre de unión superó la obtenida por los antibióticos, así como por el ácido clavulánico (inhibidor de referencia para β -lactamasas). Las Figuras 2A y 2C muestran que los cadinanos 1 y 4 se unen al sitio activo de las enzimas, al igual que el ácido clavulánico, lo cual sugiere una inhibición de tipo competitiva con los antibióticos CEFM y CPM.

De acuerdo con los resultados obtenidos del docking molecular, con la β -lactamasa de *S. aureus* (Figura 2B) se observaron interacciones de puentes de hidrógeno de los grupos hidroxilo del compuesto 4 con los residuos de Ser-235 y Asn-132. Adicionalmente, el carbonilo mostró interacción con el residuo de Arg-244. Para la β -lactamasa de *E. coli* se observaron dichas interacciones entre los grupos hidroxilo del mismo compuesto con los residuos de Ser-257 y Gln-253 (Figura 2D). Los resultados teóricos obtenidos para los PNs 1 y 4 sustentan los resultados de los ensayos *in vitro*, debido a que, al inhibir dichas enzimas, habrá una mayor concentración intracelular del antibiótico para llegar a su blanco molecular, y por ende se presentan CMLs menores.

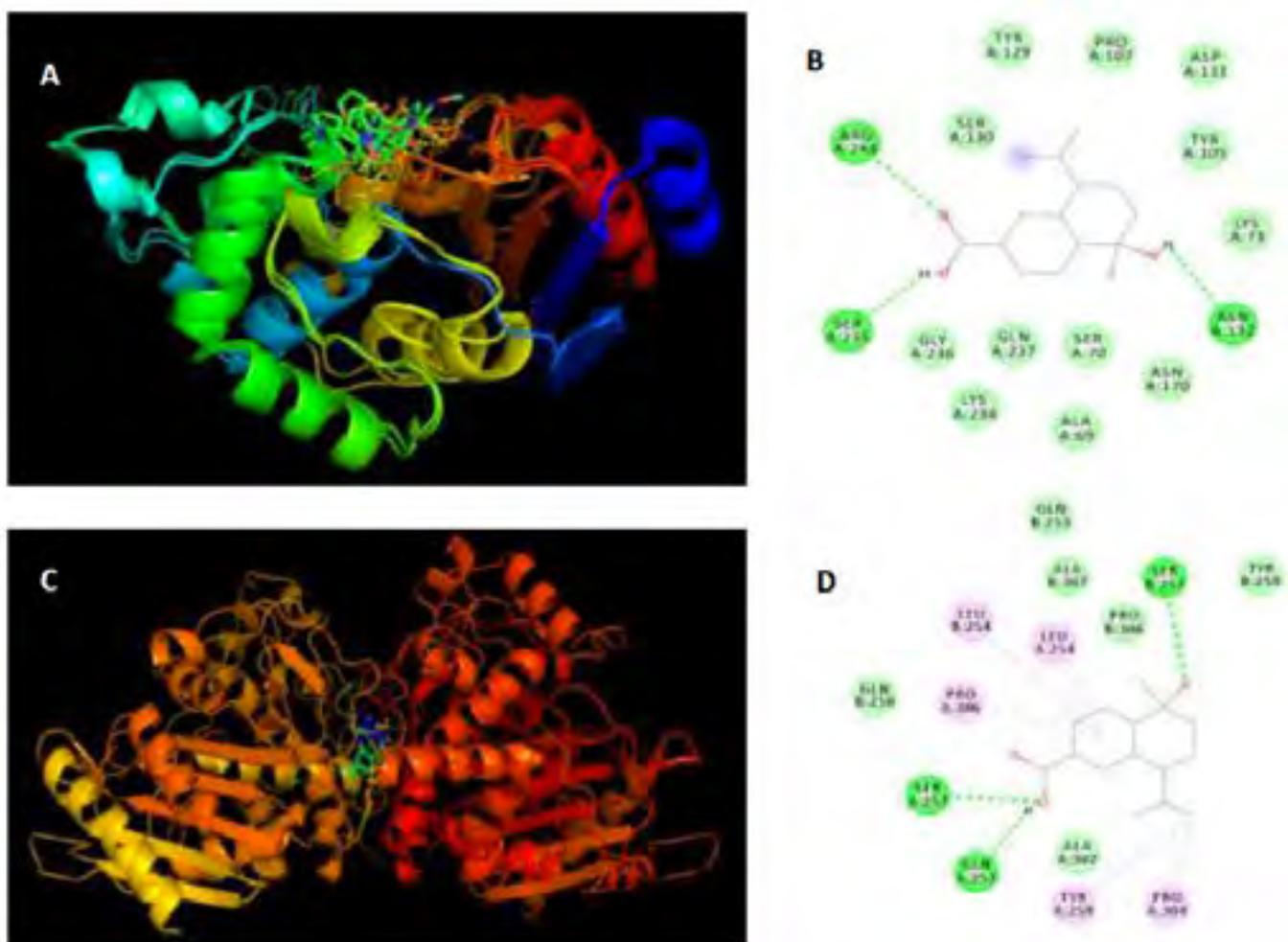


Figura 2. A) Unión de cefuroxima, cefepima, ácido clavulánico y PNs 1 y 4 con la betalactamasa de *S. aureus*. B) Unión de cefuroxima, ácido clavulánico y PN 4 con la betalactamasa de *E. coli*. C) Diagrama 2D de las interacciones por puentes de hidrógeno (color verde) observadas para el compuesto 4, con residuos de aminoácidos de la β -lactamasa de *S. aureus*. D) Diagrama 2D de las interacciones por puentes de hidrógeno (color verde) observadas para el compuesto 4, con residuos de aminoácidos de la β -lactamasa de *E. coli*.

07 CISQM-PN-CP08

Conclusiones

La presente investigación contribuye con nuevo conocimiento referente a la bioactividad de los cadinanos: 3,4-dihidro-7-hidroxicaleno (**1**) y ácido (1*R*,4*R*)-4*H*-1,2,3,4-tetrahidro-1-hidroxicalen-15-oico (**4**) como quimiosensibilizadores de cepas bacterianas resistentes a cefalosporinas.

Los valores negativos de energías libres de unión obtenidos en los estudios *in silico* y la unión en el mismo sitio activo de la enzima sugieren un mecanismo de inhibición competitiva de β -lactamasas por los cadinanos 1 y 4, lo cual es considerado como un posible mecanismo de sensibilización de las cepas bacterianas.

Referencias

1. Jyoti, T.; Shrayanee, Das.; Zeeshan, F.; Saif, H. Multidrug Resistance: An Emerging Crisis. *Interdiscip. Perspect. Infect. Dis.* **2014**, ID 541340, 7 páginas. DOI: 10.1155/2014/541340.
2. Klein, E.Y.; Van Boeckel, T.P.; Martinez, E.; Pant, S.D.; Gandra, S.; Levin, S.; Goossens, H.; Laxminarayan, R. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2018**, *115*, E3463-E3470. DOI: 10.1073/pnas.1717295115.
3. World Health Organization (2021). Resistencia a los antimicrobianos. Recuperado de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
4. Tinoush, B.; Shirdel, I.; Wink, M. Phytochemicals: Potential Lead Molecules for MDR Reversal. *Front. Pharmacol.* **2020**, *11*:832. DOI: 10.3389/fphar.2020.
5. Rodríguez-Chávez, J.L.; Egas, V.; Linares, E.; Bye, R.; Hernández, T.; Espinosa-García, F. J.; Delgado, G. Mexican Arnica (*Heterotheca inuloides* Cass. Asteraceae: Astereae): Ethnomedical uses, chemical constituents and biological properties. *J. Ethnopharmacol.* **2017**, *195*, 39-63. DOI: 10.1016/j.jep.2016.11.021.
6. Blair, J.M.; Webber, M.; Baylay, A.; Ogbolu, D.; Piddock, L. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nat. Rev.* **2015**, *13*, 42-51. DOI: 10.1038 / nrmicro3380.

08 CISQM-PN-CP09

Natural products from *Swietenia humilis* seeds for control of phytophagous mites

Miguel A., Maldonado-Michel¹, Hortensia Parra-Delgado¹, Wilberth Chan-Cupul²

¹Laboratorio de Química de Productos Naturales, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad de Colima. Km. 9 Carretera Colima-Coquimatlán s/n, Coquimatlán, 28400 Coquimatlán, Colima.

²Laboratorio de Fitopatología y Micología Aplicada, Facultad de Ciencias Biológicas y Agropecuarias, Universidad de Colima, 28100 Tecomán, Colima, México.

miguel_michel@uclm.mx

Acaricidal activity of *Swietenia humilis* seed organic extracts was evaluated against adult females of papaya pest *Tetranychus urticae* employing leaf deep bioassay. Ethyl acetate fraction demonstrated to be the most active extract against *T. urticae* ($EC_{50} = 0.0738$ %). Results suggest synergistic effects of limonoids and fatty acids detected in such fraction.

09 CISQM-PN-CP10

Anticancer coumarins isolated from *Brosimum alicastrum* bark

Lina Barragán-Mendoza¹, Lisa Dalla-Via², Hortensia Parra-Delgado¹

¹Laboratorio de Productos Naturales, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad de Colima, Carr. Colima-Coquimatlán km 9, 28400 Coquimatlán, Colima, México

²Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Padova, via F. Marzolo 5, 35131 Padova, Italia

lina_barragan@uacol.mx

Brosimum alicastrum is a species employed in the traditional Mexican medicine as anticancer and antidiabetic. Aqueous extract was obtained from its bark as reported in folk medicine, and its HPLC analysis led to identify four coumarins as main constituents (xanthyletin, luvangetin, 8-hydroxyxanthyletin, and methoxyrutaretin). Extract and isolates were evaluated in three different cancer cell lines (HeLa, A2780, and MSTO-211H). The results showed an important cytotoxic activity by the extract ($IC_{50} = 1.63, 9.27, \text{ and } 20.17 \mu\text{g/mL}$), while the isolated compounds exerted a major effect only against ovarian carcinoma cells.

10 CISQM-PN-PO01

Estudio de derivados de productos naturales en su interacción con la tubulina utilizando herramientas *in silico*

Edgar López-López^{1,2,*}, José L. Medina-Franco², Carlos M. Cerda-García-Rojas¹

¹Departamento de Química y Programa de Posgrado en Farmacología, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, Apartado 14-740, Ciudad de México 07000, México.

²DIFACQUIM Research Group, Departamento de Farmacia, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México 04510, México.

*elopez.lopez@cinvestav.mx

Resumen

La modificación de la dinámica del sistema tubulina-microtúbulos (Tub-Mts) ha permitido generar estrategias efectivas para tratar diferentes tipos de cáncer. Una gran cantidad de datos sobre inhibidores en la clínica respaldan a Tub-Mts como un objetivo validado. Sin embargo, la mayoría de los inhibidores reportados hasta ahora se han desarrollado alrededor de andamios químicos (*scaffolds*) comunes que cubren una región estrecha del espacio químico con una innovación limitada. Este estudio tiene como objetivo presentar un protocolo de cribado virtual de productos naturales mexicanos con un enfoque consenso (diseño basado en el ligando + diseño basado en la estructura) cuya función es identificar inhibidores potenciales del sistema Tub-Mts. Se empleó una estrategia combinada de cálculos de similitud molecular, acoplamiento y dinámica molecular, así como cálculos de propiedades ADMET para seleccionar los compuestos que se priorizarán en posteriores evaluaciones biológicas.

Introducción

Los microtúbulos (MTs) son polímeros formados por subunidades de α - y β -tubulina cuya participación es fundamental en la composición del citoesqueleto celular. Sus funciones biológicas se relacionan con procesos de proliferación, transporte intracelular y migración. Estas estructuras son dinámicas y sufren cambios bruscos de un estado polimerizado a otro despolimerizado (catástrofe), o a la inversa (rescate). Esto genera una rápida adaptabilidad en los diferentes eventos celulares en los que participan [1].

Por lo anterior, la modificación de la dinámica de MTs permite elaborar estrategias anticancerígenas efectivas debido a que en el cáncer se presenta un crecimiento descontrolado y/o acelerado de un conjunto celular. Un ejemplo claro de estas estrategias incide en la interrupción (o arresto) de los usos mitóticos en la fase G2/M del ciclo celular [2].

Existe una gran diversidad estructural de compuestos que interactúan con el sistema Tub-MTs. Dentro de los más comunes destacan los alcaloides derivados de la vinca, los taxanos, los derivados de la colchicina y los derivados de la laulimalida. Cada uno de estos grupos de compuestos posee su respectivo sitio de unión [3]. De ahí la complejidad en modelar o diseñar racionalmente nuevos agentes que interactúen en el sistema Tub-MTs.

Las herramientas *in silico* son variadas y versátiles según el objeto de estudio. Por ejemplo, el modelo basado en la estructura de la diana biológica y la estructura de los ligandos (método consenso), que reúne y analiza simultáneamente las características del objetivo (*target*) y de los ligandos conocidos (activos e inactivos), permite cribar un gran número de moléculas y seleccionar a los mejores candidatos de diversas bibliotecas de compuestos, por ejemplo, productos naturales, compuestos semisintéticos e incluso aquellos sintetizables en un determinado laboratorio a lo que se le conoce como biblioteca de compuestos *in house* [4-6].

10 CISQM-PN-PO01

Finamente, los protocolos de cribado virtual pueden ser aplicados y adaptados a una escala académica, lo que contribuye significativamente al proceso de innovación, desarrollo y economía de la propuesta de compuestos eficaces y seguros [7-10].

Exposición

Existen un gran repertorio y diversidad estructural de compuestos que actúan como inhibidores de la polimerización de la tubulina y otros que actúan como inhibidores de la despolimerización de los microtúbulos. No obstante, muchos de ellos tienen un perfil ADMET deficiente que ha limitado su estudio en fases clínicas. Por lo anterior, el desarrollo e implementación de protocolos de cribado virtual con un enfoque consenso permiten proponer sistemáticamente inhibidores novedosos del sistema Tub-MTs que además tengan un perfil ADMET mejorado y que permitan priorizar la evaluación *in vitro* de aquellos candidatos con mayor potencial.

Usualmente, los estudios que relacionan la estructura química y la actividad de una serie de compuestos se construyen a partir de datos bioquímicos (ensayos de inhibición directamente en la diana biológica) lo que suele generar información útil sobre las características estructurales necesarias para que un compuesto posea buena actividad. No obstante, estudios recientes han demostrado que construir modelos a partir de datos basados en la inhibición de líneas celulares permite mejorar las predicciones de actividad. Con esto en mente, construimos la primera base de datos de inhibidores reportados con actividad sobre el sistema Tub-Mts que además presenten actividad contra líneas celulares cancerígenas (Figura 1).

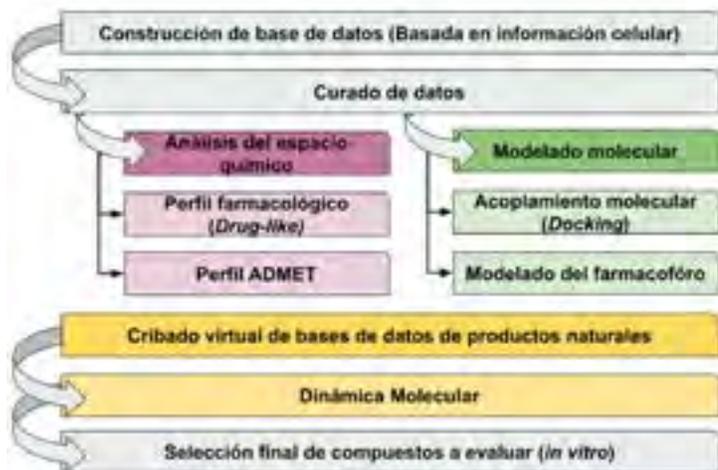


Figura 1. Protocolo de cribado virtual. El cribado virtual consenso consta de dos enfoques: (1) diseño basado en los ligandos (coloreado en morado); y (2) diseño basado en la estructura del complejo ligando-proteína (coloreado en verde). Una vez identificados los criterios de selección, se cribó virtualmente una base de datos de productos naturales (coloreado con amarillo). Todo lo anterior permitió priorizar a los compuestos seleccionados para posteriores Evaluación Fotocatalítica de TiO₂/MgO en la degradación de Azul de Metileno biológicas.

Discusión de resultados

- Construcción y curado de una base de datos de compuestos con actividad contra líneas celulares.

Para generar la base de datos, se llevó a cabo la búsqueda bibliográfica (periodo de publicación del año 2010 a 2020) de compuestos con actividad reportada de inhibición del fenómeno de polimerización-despolimerización de microtúbulos y que contuvieran la información de la actividad inhibitoria de la replicación de líneas celulares tales como: HeLa, MFC-7 y HCT-116. La actividad citotóxica de los compuestos se expresó en pCI50 (-log CI50) y el formato de entrada de las moléculas se recopiló en formato SMILES (.smi). Finalmente, la base de datos fue procesada (estandarización de SMILES) y curada (eliminación de estructuras repetidas y correcciones de errores estructurales).

10 CISQM-PN-PO01

• Espacio químico (gráfico de constelación)

Un gráfico de constelación es una representación del espacio químico basada en redes y coordenadas. Cada nodo representa un grupo de series químicas análogas. En otras palabras, un gráfico de constelación reduce el número de puntos en las representaciones del espacio químico, al tiempo que aumenta la calidad y el volumen de los datos incorporados de manera legible en un gráfico de espacio químico 2D. Su objetivo es agrupar análogos que comparten un núcleo común, que se puede comparar con otros núcleos y sus correspondientes moléculas asociadas [11].

Utilizando nuestra base de datos que contiene la información de inhibición de la replicación celular, se identificaron las series análogas con alto potencial de ser optimizadas. Por ejemplo, la Figura 2 muestra al núcleo **AS130**, un núcleo que en promedio tiene una alta actividad (color verde) y que además pocas estructuras comparten este núcleo (tamaño del punto), lo que lo hace una estructura química interesante para futuras optimizaciones al ser un compuesto novedoso y potente.

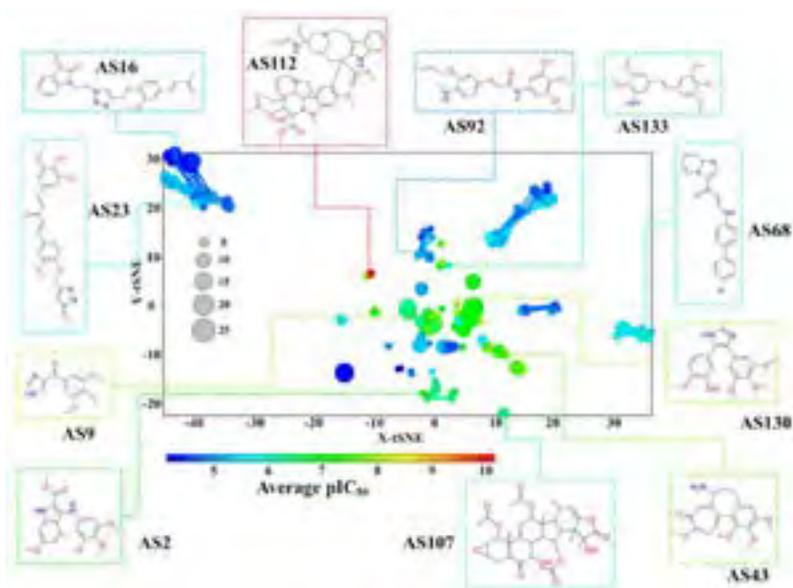


Figura 2. Panorama de actividad de inhibidores del sistema Tub-MTs utilizando datos basados en la inhibición de la replicación de líneas celulares. Cada punto representa una serie análoga (estructuras químicas cuyo esqueleto base se repite en varios compuestos). El tamaño de los puntos es equivalente a la cantidad de veces que distintos compuestos en la base de datos comparten esta serie análoga. Los puntos se iluminaron en una escala de colores desde azul (bajo promedio de actividad biológica de compuestos que comparten el mismo núcleo) hasta rojo (alto promedio de actividad biológica).

• Acoplamiento molecular y construcción del modelo farmacofórico.

Utilizando una de las estructuras cristalizadas de la tubulina (PDB ID: 4O2B), se acoplaron cada uno de los compuestos diseñados para interactuar con el sitio de unión de la colchicina utilizando el algoritmo "induce fit". Las poses de unión de los compuestos más activos se utilizaron para construir el modelo farmacofórico. Una vez identificados los sitios claves de unión, los compuestos de nuevas bases de datos *in house* (productos naturales mexicanos y derivados) se cribaron utilizando el modelo del fármacoforo construido. Los compuestos que cumplieron con las interacciones clave se consideraron como "compuestos con potencial actividad inhibidora del sistema Tub-Mts". El acoplamiento molecular (*docking*) y el modelo farmacofórico se generaron empleando el software MOE.

• Cálculo de propiedades ADMET.

Utilizando la plataforma SwissADME (<http://www.swissadme.ch/index.php>) se predijeron parámetros farmacocinéticos (p. ej. absorción gastrointestinal y posible inhibición de citocromos) y el perfil de química medicinal (p. ej. presencia de alertas estructurales) para cada compuesto contenido en nuestra base de datos *in house*. Estas predicciones permitieron seleccionar y priorizar a compuestos para realizar posteriores evaluaciones biológicas.

10 CISQM-PN-PO01

• Dinámica molecular

Se utilizaron las poses de unión de los compuestos seleccionados como punto de partida, se prepararon complejos proteína-ligando en el software Maestro, con la herramienta System Builder. Los complejos se amortiguaron en una caja de octaedro truncado (15 Å) alrededor de la proteína, el sistema se neutralizó y se añadió NaCl para obtener una concentración de 0.15 M. El sistema fue parametrizado con el campo de fuerza OPLS 2005. Cada sistema se minimizó en tres pasos siguiendo la metodología propuesta por Rocha-Garduño, et al. [12]. Se calcularon 120 ns de dinámica molecular por triplicado para cada compuesto seleccionado, utilizando diferentes poses de unión iniciales. Las trayectorias se analizaron con la herramienta "simulation interaction diagram utility" utilizando el software Desmond.

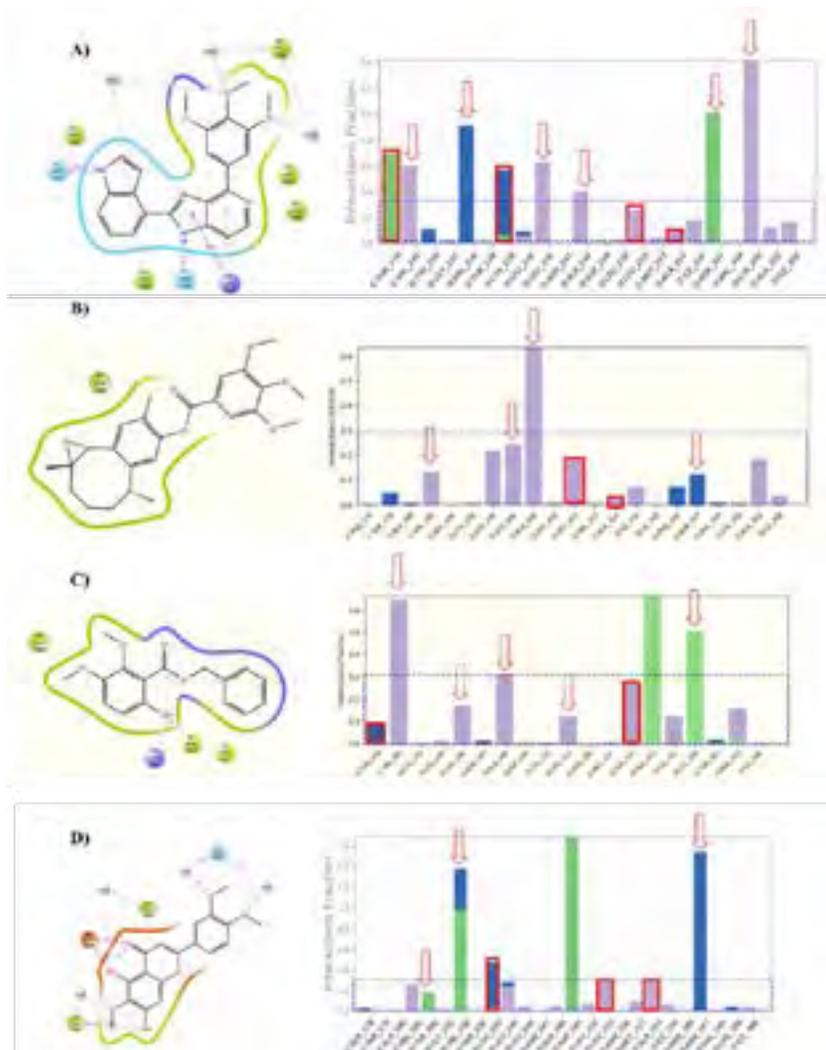


Figura 3. Interacciones clave identificadas durante la dinámica molecular. A) Dinámica molecular del compuesto DJ101 (compuesto con actividad inhibitoria contra el sistema Tub-Mts), que interactúa en el sitio de unión de la colchicina. B) Dinámica molecular del compuesto CINV1. C) Dinámica molecular del compuesto FQNP443. D) Dinámica molecular del compuesto FQNP112. Los compuestos del panel B, C y D son compuestos seleccionados a partir del protocolo de cribado virtual propuesto. Los recuadros de color rojo remarcan interacciones clave clásicamente reportadas y las flechas rojas, a su vez, muestran aquellas interacciones clave que se identifican en inhibidores novedosos del sistema Tub-Mts que interactúan en el sitio de unión de la colchicina (p. ej., interacciones reportadas para el compuesto DJ101).

Conclusiones

Finalmente, cinco derivados de productos naturales se identificaron como inhibidores potenciales del sistema Tub-Mts. Dos de ellos tienen reportes experimentales asociados que sustentan su actividad inhibitoria sobre el sistema Tub-Mts. A manera de perspectiva, los compuestos CINV1, FQNP443 y FQNP112 se evaluarán en ensayos in vitro con el objetivo de corroborar experimentalmente su potencial actividad sobre el sistema Tub-Mts.

10 CISQM-PN-PO01

Bibliografía

1. Arnst, K. E., Banerjee, S., Chen, H., Deng, S., Hwang, D. J., Li, W., Miller, D. D. (2019). Current advances of tubulin inhibitors as dual acting small molecules for cancer therapy. *Medicinal Research Reviews*, 39, 1398–1426, doi:10.1002/med.21568
2. Chang, C. H., Yu, F. Y., Wu, T. S., Wang, L. T., Liu, B. H. (2010). Mycotoxin citrinin induced cell cycle G2/M arrest and numerical chromosomal aberration associated with disruption of microtubule formation in human cells. *Toxicological Sciences*, 119, 84–92, doi:10.1093/toxsci/kfq309
3. Naaz, F., Haider, M. R., Shafi, S., Yar, M. S. (2019). Anti-tubulin agents of natural origin: targeting taxol, vinca, and colchicine binding domains. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 171, 310–331, doi:10.1016/j.ejmech.2019.03.025
4. Guo, Q., Zhang, H., Deng, Y., Zhai, S., Jiang, Z., Zhu, D., Wang, L. (2020). Ligand- and structural-based discovery of potential small molecules that target the colchicine site of tubulin for cancer treatment. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 196, 112328, doi:10.1016/j.ejmech.2020.112328
5. Prieto-Martínez, F. D., López-López, E., Juárez-Mercado, K. E., Medina-Franco, J. L. (2019). Computational drug design methods—current and future perspectives. In: *In silico drug design*, Roy, K. ed. Capítulo 2, pp. 19–44, doi:10.1016/b978-0-12-816125-8.00002-x
6. Wu, F., Zhou, Y., Li, L., Shen, X., Chen, G., Wang, X., Liang, X., Tan, M., Huang, Z. (2020). Computational approaches in preclinical studies on drug discovery and development. *Frontiers in Chemistry*, 8, 726 (1-32), doi:10.3389/fchem.2020.00726
7. Silva-García, E. M., Cerda-García-Rojas, C. M., del Río, R. E., Joseph-Nathan, P. (2019). Parvifoline derivatives as tubulin polymerization inhibitors. *Journal of Natural Products*, 82, 840–849, doi: 10.1021/acs.jnatprod.8b00860
8. Chávez-Estrada, E. J., Cerda-García-Rojas, C. M., Román Marín, L. U., Hernández-Hernández, J. D. Joseph-Nathan, P. (2020). Synthesis, molecular docking, and saturation-transfer difference NMR spectroscopy of longipinane derivatives as novel microtubule stabilizers. *Journal of Molecular Structure*, 1218, 128519 (1-12), doi: 10.1016/j.molstruc.2020.128519
9. Arreaga-González, H. M., Pardo-Novoa, J. C., del Río, R. E., Rodríguez-García, G., Torres-Valencia, J. M., Manríquez-Torres, J. J., Cerda-García-Rojas, C. M., Joseph-Nathan, P., Gómez-Hurtado, M. A. (2017). Methodology for the absolute configuration determination of epoxythymols using the constituents of *Ageratina glabrata*. *Journal of Natural Products*, 81, 63–71, doi: 10.1021/acs.jnatprod.7b00637
10. García-Gutiérrez, H. A., Cerda-García-Rojas, C. M., Hernández-Hernández, J. D., Román-Marín, L. U., Joseph-Nathan, P. (2008). Oxygenated verticillene derivatives from *Bursera suntu*. *Phytochemistry*, 69, 2844–2848, doi: 10.1016/j.phytochem.2008.09.013
11. López-López, E., Cerda-García-Rojas, C. M., Medina-Franco, J. L. (2021). Tubulin Inhibitors: A Chemoinformatic Analysis Using Cell-Based Data. *Molecules*, 26, 2483 (1-14). doi: 10.3390/molecules26092483
12. Rocha-Garduño, G., Hernández-Martínez, N. A., Colín-Lozano, B., Estrada-Soto, S., Hernández-Núñez, E., Prieto-Martínez, F. D., Medina-Franco, J. L., Chale-Dzul, J. B., Moo-Puc, R., Navarrete-Vázquez, G. (2020) Metronidazole and secnidazole carbamates: synthesis, antiprotozoal activity, and molecular dynamics studies. *Molecules*, 25, 793 (1-15). doi: 10.3390/molecules25040793

11 CISQM-PN-PO02

A natural based temporary removable paint

Luz María Rivera Rivera, Luisa Fernanda Agudelo Figueroa, María Cristina Ruiz Arango, Cristiam Santa Chalarca, Alexander Franco Castrillón

Glasst Innovation Company, Carrera 32 # 13 – 49, Of 504, 050021 Medellín, Colombia

lriviera@glasst.co

The field of decorative architectural painting is vast and represents a very large market, nevertheless, no significant disruptive innovations have been developed in a long time. Depending on the market there are different interior and exterior decoration customs, in some countries such as Colombia these customs are more conservative, however, in other cultures it is common to find riskier wall decorations, such as bright colors or patterned wallpapers.

The base of this paint is a polymeric resin from a natural source, which is subjected to a process in which the chains that compose it are reinforced to give the film resistance and impermeability once it is dry, the presence of additives allows the formation of an elastic and cohesive film so that there is no adhesion to the substrate or color transfer.

The removable paint offers a new possibility never before contemplated for wall decoration, which thanks to its temporary nature appeals to both the most open and risky markets as well as the most conservative ones. This paint based on natural polymers allows decoration with any type of color, from pastels to vibrant colors, the paint presentation is in the format of inky bases, allowing customers to choose a specific color and prepared it using the tinting machines that are currently used with conventional paints. Removable paint is presented in two types of bases: accent and pastel and in two gloss levels: satin and semi-matt, to satisfy the needs of all users, this means that the clients can have at their disposal all the colors available in traditional paint.

This innovation is designed to meet the decorative needs of shop windows, fair stands, nurseries, college dorms, apartment rentals, festive events, meetings, business events, congresses and any activity that requires a reversible change in the color applied to the walls, additionally, this paint is eco-friendly (low VOC content) and does not stain the substrate where it is applied, it also does not require prior preparation of the wall and can be applied as a conventional paint with brush, roller or spray gun. Once the event is over, the user can easily peel off the paint from the wall, reestablishing the previous appearance of the enclosure in seconds, additionally, as it is a water-based paint, its application is easier and the instruments are easily washable, which represents a better user experience.

12 CISQM-PN-PO03

Aislamiento y Caracterización de los Flavonoides de la Especie Vegetal *Heliotropium angiospermum* Murray

Arlen Camilo Ceballos Vargas¹, Jhon Fredy Castañeda-Gómez²

^{1,2} Grupo Químico de Investigación y Desarrollo Ambiental, Semillero de Química, Programa de Licenciatura en Ciencias Naturales y Educación Ambiental, Universidad Surcolombiana, Neiva-Huila.

¹u20161147370@usco.edu.co, ²jhon.castaneda@usco.edu.co

Resumen

La especie vegetal *Heliotropium angiospermum* Murray, es una planta nativa del departamento del Huila que es ampliamente utilizada en la medicina popular, para el tratamiento de la dentición, cuadros respiratorios, fiebres, molestias hepáticas y como agentes antioxidantes, etc. La presente investigación consistió en el aislamiento e identificación de los flavonoides mayoritarios de esta especie. Para tal fin, se llevó a cabo la extracción mediante la técnica de reflujo y la Cromatografía en Columna. La identificación de estos compuestos se realizó mediante la prueba de Shinoda y por la Técnica de Cromatografía en capa fina con Luz UV. La aparición de puntos de color rojo intenso a 366nm, indicaron la presencia de flavonoides en el extracto y en las fracciones obtenidas.

Introducción

Desde tiempos prehistóricos, el hombre emplea las plantas con propósitos medicinales para la cura y tratamiento de las diferentes enfermedades, a partir de prácticas que van desde la preparación de decocciones e infusiones, pasando por los productos fitoterapéuticos, hasta el desarrollo de técnicas altamente especializadas, como lo es la obtención de principios activos para la elaboración de medicamentos (Carvajal et al., 2009).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) señala que, aproximadamente el 80% de la población mundial utiliza ocasionalmente la medicina tradicional para satisfacer las necesidades de atención primaria en salud (OMS, 2007, citado por Ochoa et al., 2018).

No obstante, se estima que "menos del 10% de las especies de angiospermas existentes en el mundo han sido evaluadas para determinar su composición química y sus propiedades farmacológicas" (Ochoa et al., 2018, p. 11). Por ejemplo, la presente investigación nace de la necesidad por caracterizar la especie vegetal *Heliotropium angiospermum* Murray, una planta nativa del departamento del Huila, Colombia, que es ampliamente utilizada en la medicina popular, pero que no cuenta con investigaciones que permitan confirmar sus efectos medicinales.

Gracias a los estudios que se han desarrollado y reportado en la literatura, se sabe que, aunque existen diferentes análisis para la familia taxonómica a la que pertenece *Heliotropium angiospermum* M. (Boraginaceae), las investigaciones con las que cuenta el género son muy pocas, al igual que para la especie vegetal, pues por lo menos para el caso nacional no existen reportes de su composición química. Sin embargo, los usos populares son múltiples, pues es comúnmente utilizada para el tratamiento de la dentición, cuadros respiratorios, fiebres, molestias hepáticas, como agentes antioxidantes, entre otros (Procházková et al., 2011, citado por Martínez, 2014).

Los agentes antioxidantes son indispensables, pues un desbalance respecto a la existencia de radicales libres en el organismo, puede llegar a desencadenar incluso enfermedades crónico-degenerativas. De acuerdo con

12 CISQM-PN-PO03

Núñez (2011, citado por Coronado *et al.*, (2015), gracias los estudios epidemiológicos y clínicos que se han adelantado, se ha demostrado la estrecha relación existente entre la suplementación con antioxidantes y las enfermedades que se pueden desencadenar con el desbalance del sistema oxidativo, entre otras: cáncer, diabetes, arterosclerosis, desordenes neurodegenerativos, problemas cardiovasculares y envejecimiento. "Todas estas condiciones patológicas están asociadas a un estado conocido como "estrés oxidativo", es decir, un aumento en las especies oxidantes (principalmente Especies Reactivas del Oxígeno-EROs) y/o una disminución en los mecanismos de detoxificación de ellas" (Lodoño, 2012, p.131).

Dentro de los compuestos químicos sintetizados por las plantas a partir de excedentes del metabolismo primario, se distinguen los flavonoides, metabolitos secundarios precursores de la actividad antioxidante. Esto, sumado a su extensa disponibilidad en el reino vegetal, les ha conferido gran importancia para la comunidad científica a fin de aislar compuestos antioxidantes naturales (Martínez, 2014). Las estadísticas revelan que una dieta rica en polifenoles aporta significativamente a una menor incidencia de enfermedades cardiovasculares, infarto cáncer, entre otras (Lodoño, 2012). Lodoño (2012, p. 140), señala que, "7 de 12 estudios epidemiológicos que evaluaron el riesgo de enfermedades cardiovasculares reportan un efecto protector de los flavonoides atribuido principalmente a su actividad antioxidante, puesto que el hecho común de estas patologías es un desbalance oxidativo".

El propósito de este trabajo es contribuir al conocimiento fitoquímico de la especie vegetal *H. angiospermum* a partir del aislamiento y caracterización de su contenido en flavonoides, a través del uso de técnicas cromatográficas, espectroscópicas y espectrométricas. Así mismo, se espera evaluar los efectos antioxidantes como eventuales agentes responsables de la actividad biológica de esta planta.

Objetivo General: Aislar, caracterizar, cuantificar y evaluar el potencial antioxidante de los flavonoides de la especie vegetal *Heliotropium angiospermum* Murray.

Objetivos Específicos:

- Aislar los flavonoides de la especie *Heliotropium angiospermum* Murray mediante las técnicas de extracción y cromatografía en columna y capa fina.
- Caracterizar los flavonoides mediante pruebas colorimétricas y por técnicas espectroscópicas (UV/VIS - RMN) y espectrométricas (MS).
- Cuantificar los Flavonoides aplicando el método de Folin-Ciocalteu.
- Determinar la capacidad antioxidante de los flavonoides mediante la técnica del radical libre 2,2-difenil-1-picrilhidracilo (DPPH) y la prueba TEAC (Capacidad antioxidante equivalente a TROLOX).

Metodología

La colecta del material vegetal se realizó en la ciudad de Neiva, departamento del Huila, Colombia y las partes aéreas fueron seleccionadas, limpiadas y secadas durante 2 meses. Posteriormente, se pulverizaron. La obtención de los extractos se llevó a cabo mediante la técnica de reflujo con etanol. Posteriormente, se procedió a realizar la identificación cualitativa por medio del reactivo de Shinoda y la reacción de Rosenheim. El fraccionamiento primario del extracto se llevó a cabo mediante la técnica de cromatografía de columna (CC) y seguidamente se realizó la cromatografía en capa fina (CF) de cada una de las fracciones, las cuales fueron reveladas por exposición a la luz UV, para la identificación de los flavonoides. Para llevar a cabo la elucidación estructural de las sustancias, se hará uso de técnicas espectroscópicas y espectrométricas. Finalmente, para determinar el contenido de flavonoides totales y la evaluación de su capacidad antioxidante, se hará mediante el ensayo de Folin-Ciocalteu y el radical libre del α,α -Difenil- β -Picrilhidrazilo, respectivamente.

12 CISQM-PN-PO03

Resultados y Discusión

Para la obtención de los extractos crudos se emplearon 800 g de material vegetal seco y pulverizado mediante la técnica de reflujo (1,25L EtOH/200g de material vegetal). La cantidad de extracto obtenido fue de 125 g.

Una vez obtenido el extracto etanólico, se llevó a cabo la identificación cualitativa de los flavonoides mediante pruebas colorimétricas a través de la reacción de la cianidina, conocida también como prueba de Shinoda (Zn/HCl) y la reacción de Rosenheim, denominada como prueba para Leucoantocianidinas. En cuanto a la primera prueba, el resultado fue positivo (ver figura 1A), ya que el extracto con el reactivo de Shinoda, se tornó de color marrón. El cambio de coloración ocurre por la interacción entre el reactivo de Shinoda y la presencia de compuestos con el núcleo de la γ -benzopirona (flavonas, flavonoles, flavanonas, flavanonoles, isoflavonoides y xantonas) (Ardoino et al., 2013; Carvajal et al., 2009). Por su parte, la prueba de Rosenheim para detectar la presencia de leucoantocianidinas arrojó un resultado negativo, pues de acuerdo con el fundamento de la prueba, la aparición de colores carmesí hasta rosa pálido indica la presencia de leucoantocianidinas (Ardoino et al., 2013; Carvajal et al., 2009); sin embargo, como se observa en la figura 1B, no hubo cambios notorios.

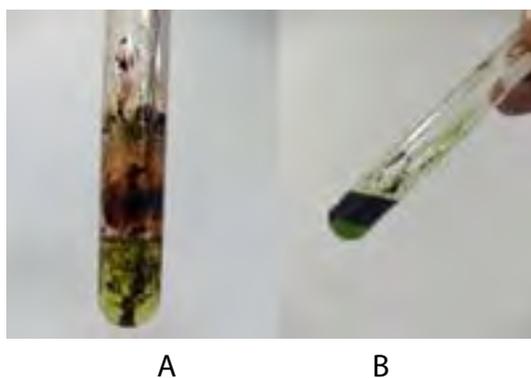


Figura 1: Pruebas Preliminares. **A.** Reacción de Shinoda (Positiva). **B.** Reacción de Rosenheim (Negativa).

El fraccionamiento primario del extracto etanólico por cromatografía en columna (CC), se realizó con 400g de silica gel utilizando hexano como disolvente. La muestra se eluyó inicialmente con hexano y se fue incrementando las polaridades con mezclas de disolventes (Tabla 1).

Tabla 1: Relación de disolventes en orden de menor a mayor polaridad.

Disolventes	Proporciones	Fracciones
C_6H_{14}	500mL	1-10
C_6H_{14} -ACOEt	7:3	11-20
C_6H_{14} -ACOEt	1:1	21-30
ACOEt- C_6H_{14}	7:3	31-40
ACOEt	500mL	41-50
ACOEt-MeOH	1:1	51-60
MeOH	500mL	61-70

12 CISQM-PN-PO03

Una vez culminado la CC, se obtuvieron 70 fracciones de 50mL cada una (ver figura 2). A continuación, se procedió con una cromatografía en capa fina (CF). Para ello, las 70 fracciones se dispusieron en grupos de 5 en cromatoplasacas de 6x6cm; los eluyentes empleados para correr cada una de las placas fueron dispuestos en correlación con los empleados en la CC (ver tabla 2). Finalmente, las fracciones fueron reagrupadas en 11 subfracciones en función de la similitud con el factor de retención (Rf) (ver figura 3A). Asimismo, cada una de las placas fue revelada por exposición a la luz ultravioleta a una longitud de onda de 366 nm (ver figura 3B), evidenciando la aparición de puntos coloreados como indicativos de la presencia de flavonoides (Cartaya y Reynaldo, 2001).



Figura 2: Fraccionamiento primario del extracto etanólico mediante cromatografía en columna.

Tabla 2: Número de fracciones y fracciones combinadas en función del factor de retención (Rf).

No. Placa	Fracciones	Fase Móvil (5mL)	Subfracción
1	11—15	C ₆ H ₁₄ -ACOEt (9:1)	11-13 (I)
2	16-20	C ₆ H ₁₄ -ACOEt (9:1)	14-22 (II)
3	21-25	C ₆ H ₁₄ -ACOEt (9:1)	23-32 (III)
4	26-30	C ₆ H ₁₄ -ACOEt (7:3)	33-35 (IV)
5	31-35	C ₆ H ₁₄ -ACOEt (7:3)	36-37 (V)
6	36-40	C ₆ H ₁₄ -ACOEt (7:3)	38-40 (VI)
7	41-45	ACOEt-C ₆ H ₁₄ (9:1)	41-45 (VII)
8	46-50	ACOEt-C ₆ H ₁₄ (9:1)	46-53 (VIII)
9	51-55	ACOEt	54-60 (IX)
10	56-60	ACOEt	61-64 (X)
11	61-65	ACOEt	65-70 (XI)
12	66-70	ACOEt	

12 CISQM-PN-PO03

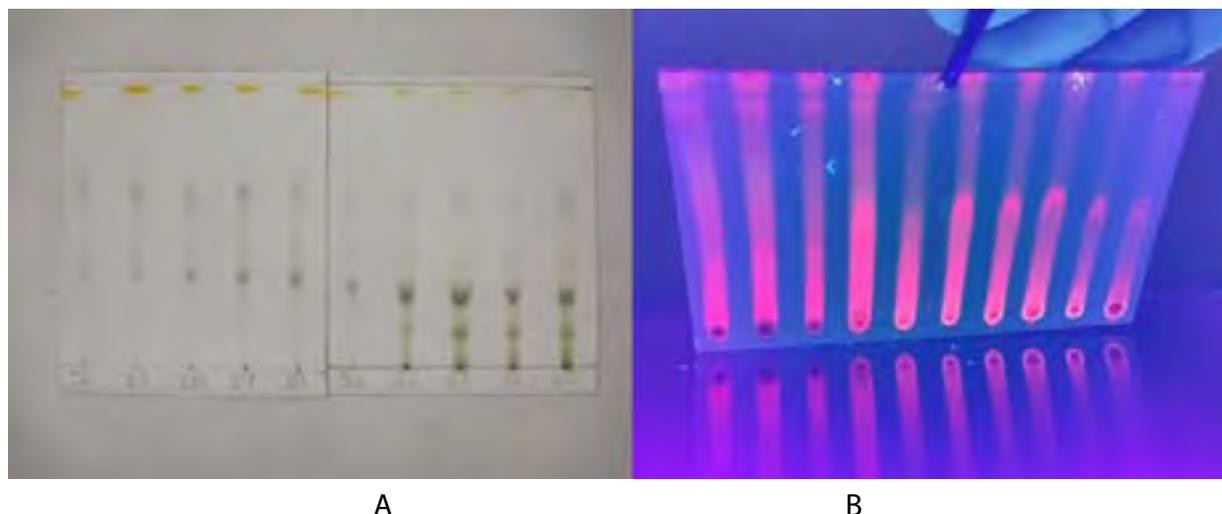


Figura 3: **A.** Cromatografía en Capa Fina. **B.** Revelado de las cromatoplasas a luz UV (366nm).

Conclusiones

- Con base en los resultados obtenidos hasta el momento, se puede concluir que, el extracto de esta especie vegetal cuenta con la presencia de flavonoides, pues para la prueba de Shinoda, la coloración a la que se tornó fue de color carmesí, indicando un resultado positivo. Así mismo, al visualizar cada una de la cromatoplasas al UV (366 nm), se apreció la aparición de puntos coloreados como indicativos de la presencia de esta clase de compuestos.
- Se espera continuar con la identificación de los componentes por métodos espectroscópicos y la evaluación de los efectos antioxidantes del extracto.

Bibliografía

- Arduino, S. M., Boeris, M. A., & Toso, R. E. (2013). Caracterización fitoquímica de *Prosopis flexuosa* var. *flexuosa* (algarrobo) y *Prosopis flexuosa* var. *depressa* (alpataco), plantas con acción farmacológica. *Revista Ciencias Veterinarias*, 15(1), 115-125. Obtenido de <http://170.210.120.129/index.php/veterinaria/article/viewFile/1778/1743>
- Cartaya, O., & Reynaldo, I. (2001). Flavonoides: Características Químicas y Aplicaciones. *Cultivos Tropicales*, 22(2), 5-14. Recuperado el 07 de abril de 2020, de <https://www.redalyc.org/pdf/1932/193215009001.pdf>
- Carvajal Rojas, L., Hata Uribe, Y., Sierra Martínez, N., & Rueda Niño, D. (2009). Análisis fitoquímico preliminar de hojas, tallos y semillas de cupatá (*Strychnos schultesiana* Krukoff). *Revista Colombiana Forestal*, 12(1), 161-170. doi: <https://doi.org/10.14483/udistrital.jour.colomb.for.2009.1.a11>
- Coronado, M., Vega, S., Gutiérrez, R., Vázquez, M. y Radilla, C. (2015). Antioxidantes: perspectiva actual para la salud humana. *Revista Chilena de Nutrición*, 42(2), 206-212. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182015000200014>
- Londoño, J. (2012). Antioxidantes: importancia biológica y métodos para medir su actividad. En Desarrollo y Transversalidad serie Lasallista Investigación y Ciencia (Ed), *Métodos para la medición de la actividad antioxidante* (pp. 129-162). Corporación Universitaria Lasallista.

12 CISQM-PN-PO03

Martínez García, C. A. (2014). IDENTIFICACIÓN DE FLAVONOIDES CON ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE PRESENTES EN *Alchornea coelophylla* (Euphorbiaceae). Pereira: Universidad Tecnológica de Pereira. Recuperado el 17 de noviembre de 2020, de

<http://repositorio.utp.edu.co/dspace/bitstream/handle/11059/4609/547869M385.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Ochoa Amado, L. S., & Sarmiento Mora, A. J. (2018). Estudio Fitoquímico de la Especie Vegetal *Bucquetia glutinosa* (L. f.) DC. (Melastomataceae) y Evaluación de su Actividad Biológica. Bogotá D. C.: Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales. Obtenido de

<https://repository.udca.edu.co/bitstream/11158/996/1/TESIS%202018-05-22.pdf>

13 CISQM-PN-PO04

Efecto sinérgico del extracto etanólico de semillas de *Mucuna pruriens* e iones yoduro sobre la inhibición de la corrosión del acero al carbono en medio ácido

Pablo Javier-Maldonado Rivas¹, Esteban G. García Ochoa², Francisco Eduardo Corvo Pérez², Luis Román Dzib Pérez², Román Alberto Pérez Balan¹, Manuel Jesús Chan Bacab¹.

¹Facultad de Ciencias Químico-Biológicas; Universidad Autónoma de Campeche, Avenida Ing. Humberto Lanz Cárdenas S/N, Colonia Ex Hacienda Kalá, C.P. 24085, San Francisco de Campeche, Campeche, México. ²Centro de Investigación en Corrosión (CICORR), Universidad Autónoma de Campeche, Av. Agustín Melgar s/n, Col. Buenavista, San Francisco de Campeche, CP. 24039.

pjmaldon@uacam.mx

Resumen

El presente trabajo de investigación evaluó el efecto sinérgico del extracto etanólico de semillas de *Mucuna pruriens* (picapica) y el ión yoduro como inhibidor de la corrosión del acero al carbono en una solución de ácido clorhídrico 1 M mediante técnicas electroquímicas. Los resultados demostraron que los componentes de dicho extracto en sinergia con el ión yoduro pueden inhibir la corrosión del acero al carbono en más de un 80%.

Introducción

La corrosión es uno de los principales problemas en la industria, costando billones de dólares cada año. Debido a su bajo costo y disponibilidad, el acero es empleado como principal material de construcción en la industria química, petrolífera, naval, de construcción civil, transporte, sistemas de comunicación, entre otros. Los metales y aleaciones producidos con alto contenido energético reaccionan química y electroquímicamente con el medio que los rodea, formando un compuesto estable y que conlleva a la pérdida del metal en un proceso conocido como corrosión.

En un medio acuoso la corrosión es de naturaleza electroquímica; este fenómeno denota la existencia de una zona anódica, una zona catódica y un electrolito, por lo que resulta necesario la presencia de estos tres elementos para que el proceso pueda presentarse (Raja & Sethuraman, 2008).

La corrosión involucra el movimiento de iones metálicos en la solución, los cuales se desplazan desde las zonas activas del metal (ánodo) hacia un aceptor en zonas menos activas (cátodo), a través del electrolito, causando la dilución y desgaste del material (Dar, 2011). Lo anterior, ha conducido a la implementación de acciones de control y prevención de este proceso.

El empleo de inhibidores de corrosión es el método más práctico y rentable para retardar la corrosión de metales en medios ácidos. Los inhibidores son sustancias que, al ser agregadas en pequeñas concentraciones en el medio corrosivo, disminuyen o previenen la reacción entre el metal y el medio. En general, muchos de los inhibidores de la corrosión pueden desencadenar problemas de salud y/o ambientales debido a su toxicidad. Por esta razón, se ha sugerido el uso de extractos de plantas como inhibidores de corrosión. Los extractos de plantas representan una rica fuente de compuestos químicos sintetizados de forma natural y que pueden ser extraídos por procedimientos simples con bajo costo. La mayoría de los inhibidores naturales no son tóxicos, son biodegradables y son abundantes en la naturaleza. En los extractos de semillas, frutas, hojas y flores de diversas plantas, están presentes un gran número de compuestos químicos, especialmente heterocíclicos, que han demostrado una respuesta favorable en la reducción de la velocidad de corrosión. El efecto inhibitorio se atribuye a la adsorción de estas sustancias orgánicas sobre la superficie del metal, bloqueando los sitios activos o formando una capa protectora.

13 CISQM-PN-PO04

Diversas investigaciones han señalado que la influencia sinérgica de los iones de haluro se ha establecido para seguir la tendencia: $I^- > Br^- > Cl^-$. La mayor influencia del ion yoduro en comparación con otros iones haluro podría atribuirse a su gran radio iónico, alta hidrofobicidad y baja electronegatividad.

La adición de yoduro de potasio a una solución que contiene un inhibidor orgánico muy a menudo produce un fenómeno sinérgico en el proceso de inhibición de corrosión, facilitando que la molécula orgánica llegue a la superficie metálica y se adsorba. La adsorción de iones yoduro en la superficie del metal disminuye las cargas estáticas.

Mucuna pruriens (picapica), considerada una maleza en muchos países, es una leguminosa no convencional perteneciente a la familia de las fabáceas. Comúnmente se encuentra en zonas tropicales húmedas y puede crecer en pastizales, matorrales y bosques ribereños. Las semillas de *Mucuna pruriens* contienen L-Dopa, glutatión, ácido gálico, β -sitosterol, aceites y ácido palmítico, oleico, esteárico y linoleico.

Considerando que *Mucuna pruriens* ha sido poca estudiada para fines de inhibición de la corrosión (Akalezi, Ogukwe, Ejele, & Oguzie, 2016), el presente trabajo de investigación se realizó con el objetivo de evaluar el efecto sinérgico existente del extracto etanólico de semillas de *Mucuna pruriens* con el ión yoduro como inhibidor de la corrosión del acero al carbono en una solución de ácido clorhídrico 1 M mediante técnicas electroquímicas.

Exposición

Materiales y soluciones.

El experimento fue desarrollado con un electrodo de acero al carbono con la siguiente composición química (% en peso): C (0.18); Mn (0.35); P (0.03); Si (0.17); S (0.025) y Fe balanceado. El medio corrosivo fue una solución de HCl 1 M preparada a partir de reactivos de grado analítico. Para los estudios sinérgicos se utilizó una solución de yoduro de potasio 0.5 mM.

Material vegetal.

Las semillas de *Mucuna pruriens* fueron recolectadas en el poblado de Pocyaxum de la Ciudad de San Francisco de Campeche, México.

Extracción.

La solución stock de semillas de *Mucuna pruriens* fue preparada hirviendo 28.1 g de semillas trituradas de *Mucuna pruriens* en 280 mL de etanol, a reflujo durante 3 h. La solución resultante se enfrió y se filtró para eliminar cualquier material sólido. Posteriormente, el filtrado se concentró usando un rotaevaporador para producir una suspensión espesa. El extracto obtenido fue utilizado en la preparación de una solución de HCl 1 M conteniendo 200, 600, 800 ppm y 1000 ppm del inhibidor en ausencia y presencia de yoduro de potasio 0.5 mM.

Mediciones electroquímicas.

Las pruebas electroquímicas fueron realizadas con una celda tradicional de tres electrodos, que consiste en una varilla de grafito como contraelectrodo, electrodo de Ag-AgCl como electrodo referencia y la probeta de 1 cm² de acero al carbono como electrodo de trabajo. El electrolito fue una solución de HCl 1 M que contenía diversas concentraciones del extracto en ausencia y presencia de yoduro de potasio 0.5 mM.

13 CISQM-PN-PO04

Se llevaron a cabo las pruebas de espectroscopía de medición de impedancia electroquímica (EIS) a potencial de circuito abierto (OCP) impuesto, aplicando un voltaje sinusoidal de 15 mV en el rango de frecuencia de 30000 Hz a 0.05 Hz.

Discusión de resultados

Los diagramas de impedancia del acero al carbono en solución de HCl 1 M en ausencia y presencia del inhibidor a diferentes concentraciones, y en ausencia y presencia de yoduro de potasio 0.5 mM se muestran en la figura 1.

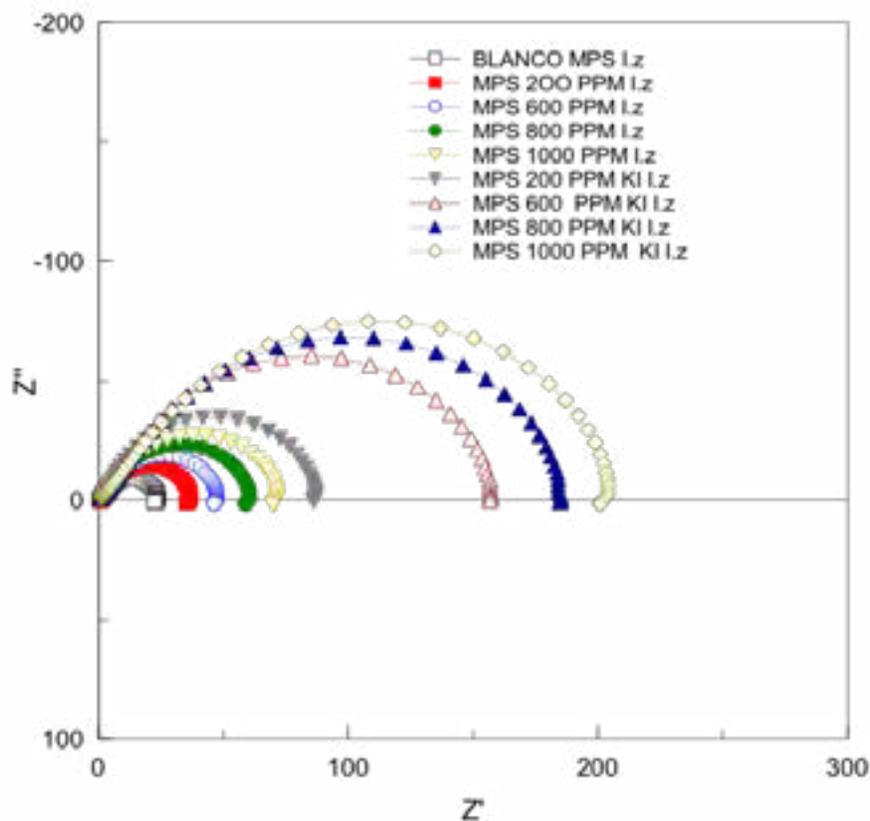


Figura 1. Diagramas de impedancia obtenidos en ácido clorhídrico 1M para el acero en presencia de 0, 200, 600, 800 ppm y 1000 ppm del extracto alcohólico de *Mucuna pruriens*.

Considerando que los principales componentes de las semillas de *Mucuna pruriens* son L-dopa, Glutati3n, 3cido g3lico y β -sitosterol, aunado a la cantidad de amina (-NH), grupos hidroxilo (-OH) y anillos arom3ticos se facilita la adsorci3n en la superficie del metal y, por ende, el comportamiento anticorrosivo.

Por otro lado, fue posible observar que a mayor concentraci3n del inhibidor se alcanzaban valores mayores de R_p y por ende, una mejor eficiencia, tal y como se ilustra en la tabla 1.

13 CISQM-PN-PO04

Sistema	Valor de Rp	% Eficiencia del inhibidor
Blanco	22.569	0
200 ppm del extracto	35.293	36
600 ppm del extracto	46.075	51
800 ppm del extracto	58.988	61.7
1000 ppm del extracto	69.841	67.7
200 ppm del extracto con KI 0.5 mM	86.075	73.7
600 ppm del extracto con KI 0.5 mM	156.66	85.59
800 ppm del extracto con KI 0.5 mM	185.02	87.8
1000 ppm del extracto con KI 0.5 mM	203.63	88.9

Tabla 1. Valores de Rp en dependencia de la concentración del extracto de semilla de *Mucuna Pruriens* con respecto al tiempo.

Conclusiones

Quedo demostrado el efecto sinérgico del extracto etanólico de *Mucuna pruriens* y el ión yoduro en la inhibición de la corrosión del acero al carbono en HCl 1 M. La eficiencia del inhibidor se incrementó con la adición del ión yoduro, corroborando que el poder anticorrosivo es debido a la adsorción del ión yoduro sobre la superficie del acero cargada positivamente, favoreciendo la adsorción del compuesto protonado. Las mediciones de EIS revelaron que la resistencia de polarización se incrementa ante mayor concentración del extracto.

13 CISQM-PN-PO04

Bibliografía

Akalezi , C., Ogukwe , C., Ejele , E., & Oguzie , E. (2016). Mild steel protection in acidic media using *Mucuna pruriens* seed extract. *International Journal of Corrosion and Scale Inhibition*, 5(2), 132-146.

Benítez, L. P., Castellar, P. J., Percy, E., & Bravo, M. J. (2014). Uso de extractos de plantas como inhibidores de corrosión. *Informador técnico*, 78(2), 155-164.

Dar, M. (2011). A review: plant extracts and oils as corrosion. *Industrial Lubrication and Tribology.*, 227-233.

Raja, P. B., & Sethuraman, M. (2008). Natural products as corrosion inhibitor for metals in corrosive media—a review. *materials letters*, 62(1), 113-116.

14 CISQM-PN-PO05

Pigmentos naturales para la tinción de palma mediante una metodología sostenible

Susana García Rodríguez¹, María del Pilar Castañeda Arriaga¹, Maritere Domínguez Rojas¹, Rosa María de los
Ángeles Cabrera¹, María Olivia Noguez Córdova¹

¹Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM

oncqo2014@gmail.com.

Resumen

Es de conocimiento la riqueza artesanal de varias regiones de la república mexicana y que estas actividades son el principal sustento para las familias que las conforman. Al respecto, la tinción de palma y las diferentes presentaciones que se derivan de este procedimiento resulta en una gama de productos altamente vistosos. Sin embargo, se sabe que la fuente principal para llevar a cabo esas tinciones y lograr esos colores tan llamativos en diversos productos artesanales, es a través del empleo de anilinas, lo que hace que sus tejidos sean más atractivos para los consumidores, desconociendo el gran daño que las anilinas están provocando tanto para su salud como para el medio ambiente en el que se desarrollan. Dentro de los malestares a presentar: cianosis, dolores de cabeza, etc. y en casos más graves el desarrollo de cáncer, debido a que no tienen los medios y equipos de protección correctos al teñir la palma. Las anilinas son tóxicas, si se ingieren, inhalan o por contacto con la piel.

Debido lo anteriormente expuesto, la finalidad de este trabajo fue desarrollar una metodología integral que mejore la calidad de vida de comunidades que emplean el teñido de palma en la elaboración de productos artesanales para la mejora del proceso y de esta manera evitar daños al entorno a través de un programa sostenible planeado y dirigido por un equipo multidisciplinario. Particularmente, aquí se presenta la parte química de dicha metodología.

Introducción

Considerando los tres pilares del Desarrollo Sostenible (Economía, Medio Ambiente y Sociedad), todo lo que implique una aportación para alguno de éstos, será bien recibido. De acuerdo con los 17 objetivos planteados dentro de la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible.¹ Además de poner fin a la pobreza en el mundo, los ODS (Objetivos del Desarrollo Sostenible) incluyen, entre otros puntos, erradicar el hambre y lograr la seguridad alimentaria (primer objetivo); garantizar una vida sana y una educación de calidad; lograr la igualdad de género; asegurar el acceso al agua y energía; promover el crecimiento económico sostenido; adoptar medidas urgentes contra el cambio climático; promover la paz y facilitar el acceso a la justicia. De ahí que se requieran implementar metodologías que se centren en cualquiera de estos objetivos, principalmente en aquellas comunidades más vulnerables.

Por otro lado, la comunidad de Tlamacazapa ubicada en el Estado de Guerrero², es una comunidad indígena, la cual tiene como medio de vida la creación de artesanías tejidas con hoja de palma, mismas que para hacerlas más atractivas son teñidas con colorantes a base de anilinas, sin embargo la comunidad desconoce información acerca del uso de las mismas, llevando a la población a exponer su salud al tener contacto directo con ellas y generar problemas de contaminación al desechar los residuos al aire libre o usarlos como agua de riego en sus cultivos. Problemática que se ha ido incrementando pues además de ser su principal actividad económica, carecen de metodologías alternas al teñido con anilinas. La población que habita en Tlamacazapa no tiene acceso a la mayoría de los servicios públicos. Tampoco a la educación, por esta misma razón es que

14 CISQM-PN-PO05

gran parte de los pobladores son analfabetas. No conocen medidas sanitarias ni los peligros que conlleva trabajar con los productos que utilizan para teñir la palma.

Los artesanos, comúnmente mujeres, utilizan colorantes textiles minerales los cuales forman parte del grupo de los compuestos azo. Estos compuestos tienen en su estructura anillos aromáticos sustituidos y entre ellos -N=N-, el cual es un cromóforo fuerte. Por tanto, la mayoría de estos compuestos tienen coloración intensa y sirven como excelente colorante en la industria.³

Cabe resaltar que este trabajo forma parte de una metodología implementada en la comunidad de Tlamacazapa, Guerrero en 2019, y que se hizo acreedor al reconocimiento al recibir el Premio Nacional CISS 2020 categoría Institucional por el Programa: Innovación en el proceso de teñido de fibras naturales empleando una metodología sostenible para la elaboración de productos artesanales, dentro del marco del 37° Congreso Nacional y 11° Internacional de servicio Social y Voluntariado Universitario, octubre de 2020.

Metodología

Proceso de teñido: La palma es particularmente especial, pues su hoja tiene propiedades mecánicas buenas, las cuales hace que sea fácil su manipulación, esta posee en su estructura 3 capas de cutícula en la superficie (Lignina), que no permiten que se pueda realizar una tinción con productos naturales.

Para lograr impregnar el color en la misma, es necesario utilizar un mordiente, el cual es un agente vegetal o mineral que sirve para facilitar las uniones entre el tinte y la fibra, obteniendo uniformidad y brillo al teñido. El mordentado puede ser previo a la tinción (pre-mordentado) o posterior a la tinción (post-mordentado). Con estas acciones se buscó eliminar dichas capas utilizando ceniza; también se consideró el uso de alumbre, hidróxido de sodio y carbonato de sodio ya que son sales con propiedades básicas, ayudando a fijar el color en el teñido.

Mordentado: Es el proceso de preparación de la fibra para recibir el tinte. Se coloca agua en un recipiente y se agrega el mordiente, en este caso se utilizó ceniza por su fácil y económico acceso, se lleva a ebullición y posteriormente se sumerge la palma por una hora. Se deja reposar la fibra dentro del baño durante la noche, se saca, se lava y se tiende a la sombra. Dada la preparación, está lista para teñirse.

Extracción de pigmentos y teñido: Con base en la investigación previa y las propiedades fisicoquímicas de cada una de las plantas tintóreas y extractos utilizados, se estandarizó el método adecuado para una extracción específica de cada uno de sus pigmentos al igual que el método de teñido.

Discusión de resultados (incluir tablas, gráficas y fórmulas, materiales y métodos)

Al tratar la fibra con agua y ceniza se observó que no hubo daño en la hoja de palma después del proceso, este punto de "blanqueado" fue gracias a las artesanas que estuvieron buscando una alternativa a este tratamiento, con materiales que en su comunidad fueran sencillos de obtener y sobre todo accesibles económicamente. Como resultado de dicho tratamiento se obtuvo una materia prima con mayor flexibilidad y con sensación más suave al tacto. No hubo cambios en la coloración, ni en sus características de resistencia, lo que representó una ventaja en el proceso posterior de teñido usando los pigmentos naturales.

En la tabla 1 se muestra el resultado del mordentado de la palma

14 CISQM-PN-PO05

Tabla 1. Tratamiento de la palma (mordentado con ceniza).

Materia Prima	Tiempo de calentamiento	Tiempo de reposo	Resultado del tratamiento
Palma para tratamiento (100 g) Ceniza (250 g) Agua (3 L)	20 minutos	Hasta obtener producto seco	 <i>Imagen 1 Palma tratada</i>

En la tabla 2 se muestran los resultados obtenidos del trabajo experimental de las diferentes materias primas

Tabla 2. Resultados de la obtención del pigmento y teñido de palma.

Materia Prima	Cantidad, Muestra e/agua	Tiempo de calentamiento		Tiempo de reposo para el teñido	Resultado del teñido
		Extracción	Teñido		
COL MORADA					
Col morada	100 g / 2 L agua	45 min	—	7 días	<i>Imagen 2</i>
AZUL DE MATA					
Planta Azul de Mata	100 g (seca) / 1 L	10 min	30 min	1 día	<i>Imagen 3</i>
ACHIOTE					
Achiote en polvo	4 cucharadas / 4 L agua	20 min	20 min	48 h	<i>Imagen 4</i>
Achiote en polvo e/ cal	1 cucharada / 2 L agua	15 min	30 min	48 h	<i>Imagen 5</i>
Extracto de pigmento Achiote c/agua y café	3 cucharadas de café / 4 L agua	15 min	20 min	48 h	<i>Imagen 6</i>
CURCUMA					
Curcuma en polvo	6 cucharadas / 2 L agua	1 h	1 h	10 min	<i>Imagen 7</i>
MUJCLE					
Mujcle	500 g / 3 L agua	15 min	—	7 días	<i>Imagen 8</i>
HOJA DE JAMAICA					
Hojas de Jamaica	300 g / 2 L agua	30 min	—	5 hrs	<i>Imagen 9</i>
Pigmento del extracto de Jamaica con ceniza	200 g / 2 L	30 min	—	5 h	<i>Imagen 10</i>

14 CISQM-PN-PO05

IMÁGENES



Imagen 2. Palma teñida con col morada color Rosa-Morado



Imagen 3. Palma teñida con azul de mata color Azul-Verdoso



Imagen 4. Palma teñida con Achiote en polvo color Amarillo



Imagen 5. Palma teñida con Achiote en polvo con cal color Amarillo



Imagen 6. Palma teñida con Achiote y café color café



Imagen 7. Palma teñida con Cúrcuma en polvo color Amarillo



Imagen 8. Palma teñida con Muicle color Verde-azul



Imagen 9. Palma teñida con Jamaica color Rojo



Imagen 10. Palma teñida con Jamaica y ceniza color Verde

14 CISQM-PN-PO05

Conclusiones

Dados los resultados para la obtención del teñido con los pigmentos naturales, se encontró que el tiempo de ebullición y el tiempo de reposo son factores importantes para obtener un teñido uniforme y que conserve las características físicas de la palma ya que es fundamental para que dicho proceso sea funcional para la comunidad y su tejido.

Encontrando por supuesto que en cada pigmento se presentan características sumamente distintas tanto así que algunos presentan la posibilidad de obtener más de un color dependiendo de las condiciones de teñido, pH, contenido elemental tal como el calcio o algunos minerales, los cuales pueden derivar en múltiples tonalidades e intensidades de pigmentación, así mismo las condiciones de "blanqueamiento" e inclusive las condiciones microbiológicas del pigmento acuoso (tal como la técnica de podrido) pueden afectar tanto textura como la intensidad de color, el tiempo y la calidad del teñido, mostrándose inclusive en algunos casos patrones en que se presentan directamente los bordes exteriores de la morfología de la hoja de palma con tonalidades intensas, que disminuyen hacia el centro, pero con propiedades mecánicas ideales, lo cual permite generar a las artesanas patrones asimétricos o bien dar una característica única a su trabajo, algo que sería imposible con el uso de anilinas, trabajos que ellas mismas describen como "elegantes" y que otorgan una distinción al ser teñidos con pigmentos naturales.

Bibliografía

1. Doxsee K. M.; Hutchison J. E. (2003). Green Organic Chemistry. Strategies, Tools, and Laboratory Experiments. USA: Thomson Brooks.
2. Secultura (2017). Tlamacazapa - Taxco. La Cultura del Estado de Guerrero. <https://bit.ly/3f1DWO9>
3. Leroy G. Wade Jr.. (2009). Química Orgánica Vol. 2. Pearson.
4. Baqueiro, I., Guerrero, J. (2012). Antioxidant and Coloring Characteristics of Muicle (*Justicia spicigera*). Universidad de las Américas Puebla. <https://bit.ly/3vo67lk>
5. Barrero, M., Carreño, J. (1998). Evaluación de los pigmentos de cúrcuma cultivada en Venezuela. Universidad Central de Venezuela. <https://bit.ly/3oUveJV>
6. Devia, J., Saldarriaga, L. (2012). Planta piloto para obtener colorante de la semilla del achiote (*Bixa orellana*). Revista Universidad EAFIT, 39 (131), 8-22. <https://bit.ly/3fKol4l>
7. Klever Bayardo Ayala Pastaz , Julio Amilcar Pineda Insuasti , Astrid Stefanía Duarte Trujilo , Claudia Patricia Soto Arroyave , Camilo Alejandro Pineda Soto. (2018). Toxicidad de los colorantes sintéticos: de lo global al Ecuador. Revista Biorrefinería, 1,
8. Nicholls, J., Ramírez, J. (2014). Usos y aplicaciones medicinales e industriales de la flor de jamaica. Monografía. <https://bit.ly/3i6xAnV>

15 CISQM-PN-PO06

Study of the reactivity of the diterpenoid riolozatrione

Juan F. Tamez-Fernández¹, Tannya R. Ibarra-Rivera¹, Gabriel E. Cuevas², Verónica M. Rivas-Galindo¹.

¹Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Medicina, Departamento de Química Analítica. Av. Madero y Dr. Aguirre Pequeño s/n, Monterrey, C.P. 64460. ²Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto de Química, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Delegación Coyoacán, C.P.04510 Ciudad de México, México.

juan.tamezfrn@uanl.edu.mx

The study of the chemical reactivity of riolozatrione (1) resulted in an unexpected formation of diterpene derivatives (**2-4**). Rioloatrione was subjected to different reaction conditions, using two types of bases. The double enolization of rioloatrione by using potassium methoxide leads to a pseudopericyclic reaction; meanwhile, a bulky base as potassium tert-butoxide induces the mono-deprotonation and, consequently, the formation of structurally different products. All compounds were fully characterized by using NMR and MS. Compounds **3** and **4** were confirmed by X-ray diffraction analysis. Base-catalyzed mechanism reactions were studied at M06-2X/6-31+G(d,p) level of theory. Finally, cytotoxic and antiherpetic activities of the new compounds were evaluated. Only compound **4** showed slightly higher anti-herpetic activity, compared to rioloatrione.

16 CISQM-PN-PO07

Estudio del alga *Pyropia Perforata* como consolidante en fibras de lino degradadas

Valeria Cervantes Luévano¹, Juana María Miranda Vidales¹, Jesús Emanuel de A. Bojórquez Quintal², Daniel Jiménez Anguiano¹, Lilia Narváez Hernández¹

¹Facultad del Hábitat, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Niño Artillero 150, Zona Universitaria

²Laboratorio de Análisis y Diagnóstico del Patrimonio, El Colegio de Michoacán A. C. Extensión La Piedad, Cerro de Nahuatzen 85, Fracc. Jardines del Cerro Grande, 59370. La Piedad, Michoacán

cervantesl.valeria@gmail.com

Resumen

El empleo de las algas marinas ha demostrado un buen desempeño como consolidantes en soportes textiles. En este trabajo se exponen los resultados de la utilización del alga *Pyropia Perforata* como una alternativa para consolidar fibras textiles de lino degradado. Se obtuvo el extracto seco del alga y se caracterizó mediante FTIR. Se prepararon soluciones consolidantes con *Pyropia Perforata* al 0.5%, 1.5% y 2.5% en peso, las cuales fueron aplicadas sobre probetas de lino natural previamente degradado. Después de esto se realizaron ensayos mecánicos sobre las fibras para conocer el desempeño consolidante del alga. Los resultados indican que las fibras de lino degradadas y tratadas con la solución de 1.5% de extracto presentaron el mejor comportamiento mecánico. La *Pyropia Perforata* es una propuesta viable para ser utilizada como consolidante de fibras vegetales.

Introducción

La pérdida de cohesión en los materiales orgánicos e inorgánicos es uno de los principales problemas en el campo de la conservación-restauración. Los procesos de consolidación de un material consisten precisamente en devolver la cohesión o consistencia a las partículas del soporte de un objeto o de un estrato determinado, es decir devolver la estabilidad estructural, mejorando la resistencia mecánica del sustrato afectado por distintos agentes como lo es la contaminación, humedad, factores biológicos o antropogénicos (Pérez, 2013). Las características más importantes que debe cumplir un consolidante en el campo de la Restauración del Patrimonio son: no alterar el aspecto estético; ser reversibles; facilitar la transpiración de los materiales constitutivos y no formar una película impermeable en las superficies (Calvo, 2002).

La consolidación de las fibras vegetales son una de las problemáticas que atañen al campo de la Conservación y restauración del patrimonio, estando éstas presentes en un sin número de documentos en papel, libros, lienzos de pintura, vestimenta, tapices, etc. El componente principal de las fibras vegetales es la celulosa, por lo que varios investigadores han utilizado polímeros naturales que se asemejen a este compuesto, y que además se utilizan debido a su nula toxicidad y baja higroscopicidad tales como: almidón (Sánchez, 2017), la quitina, el lactitol, el quitosán (Abdel-Kareem, 2015) entre otros.

Investigaciones recientes han propuesto productos gelificantes a base de algas marinas como consolidante en fibras de seda (Gallego, 2011). Dentro de estas algas marinas se encuentran las conocidas como algas rojas que contienen carragenanos, hidrocoloides ricos en galactosa, que les confieren propiedades gelificantes (Rhein-Knudsen, 2017).

El propósito de este estudio es evaluar el comportamiento de alga roja conocida como *Pyropia Perforata* como consolidante de fibras de lino degradadas.

16 CISQM-PN-PO07

Metodología

Materiales. Se utilizó el extracto de alga liofilizado de *Pyropia Perforata* (siglas P.P) procedente del Centro Regional de Investigación Pesquera en Ensenada, B.C. (INAPESCA). Fueron separados los compuestos insolubles del extracto del alga mediante precipitación de acuerdo al método (López, 2018) y caracterizados mediante espectroscopía infrarroja y Reflexión atenuada total (FTIR-ATR por sus siglas en inglés) en un equipo Perkin-Elmer Spectrum 100.

Se utilizó tela de lino con 24 hilos de trama y 25 hilos de urdimbre, previamente se eliminó el apresto de la tela y se cortaron probetas de 135 x 40 mm. Las probetas fueron deterioradas con una solución de ácido sulfúrico al 10% durante una hora asegurando que la solución cubriera completamente la tela, posteriormente las probetas de lino fueron enjuagadas y secadas (Michael, 2004).

Las soluciones consolidantes se prepararon a concentraciones de 0.5%, 1.5% y 2.5% en peso de *Pyropia Perforata*, siguiendo estos cinco pasos, hidratación en 100 ml de agua destilada, maceración, filtración y calentamiento durante 60 min entre 60° y 90°C (Swider, 2013). Se determinó el pH y los grados Brix de las tres soluciones preparadas.

Proceso de consolidación. El proceso de consolidación se llevó a cabo aplicando una capa de la solución consolidante con una brocha de pelo suave por medio de un velado sobre papel japonés tipo nonwoven, la aplicación del consolidante se realizó en la misma dirección de las fibras del papel japonés. El velado se dejó actuar y secar durante 7 días, después fue removido mediante aspersion de agua destilada tibia.

Técnicas de análisis. Después del tratamiento de consolidación, las probetas de lino consolidadas fueron evaluadas mediante ensayos mecánicos. Los ensayos de tensión se realizaron en una máquina universal Shimadzu modelo AG-100KNI a una velocidad de 200 mm/min de acuerdo a la norma UNE 40-085-75. Las probetas fueron ensayadas en dirección de la urdimbre (sentido vertical de la fibra). Con los valores obtenidos se determinó el Módulo de elasticidad (módulo de Young).

Discusión de resultados

En la figura 1 se presenta el espectro FTIR-AR de los grupos funcionales presentes que corresponden a los compuestos contenidos en el alga *Pyropia Perforata*.

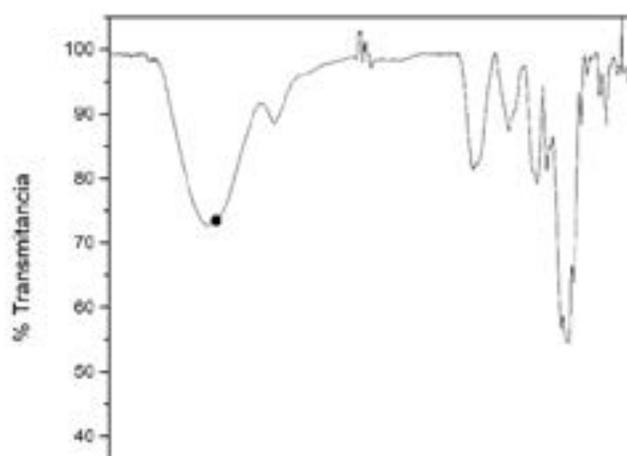


Figura 1. Espectro FTIR-ATR de los precipitados de pectinas de *Pyropia Perforata*.

16 CISQM-PN-PO07

En el espectro se observan las bandas ubicadas en 2923 cm^{-1} que corresponden a las vibraciones O-H, mientras que las bandas entre 1200 y 970 cm^{-1} corresponden a las vibraciones de C-C y C-O del anillo piranoide y el estiramiento de C-O-C de los enlaces glucosídicos presentes en los polisacáridos. La banda ubicada en 765 cm^{-1} corresponde a los galactanos productores de agar (Gómez, 2011). La glucosa presente en los carragenanos se localiza entre las bandas 990 - 1150 cm^{-1} (Lakshmi, 2017). La banda ubicada en 1227 cm^{-1} corresponde a las vibraciones características de los ésteres de sulfato y del alginato sulfatado presentes en las algas (Gómez, 2011).

La vibración de las bandas a 1648 cm^{-1} confirma la presencia del α -(1-4) D-ácido galacturónico el cual corresponde a la forma oxidada de la D-galactosa (Muñoz, 2015), este compuesto forma parte de la estructura principal de la pectina. A la presencia de este compuesto en el alga se le atribuyen las propiedades emulsificantes, texturizantes, espesantes y gelificantes (López, 2018), las cuales favorecen la formación de películas consolidantes.

El pH de las soluciones consolidantes fue evaluado a las tres concentraciones de extracto de alga propuestas, 0.5% (pH=8.1), 1.5% (pH=8.3) y 2.5% (pH=8.4). Estos valores de pH ligeramente alcalinos se encuentran dentro del rango adecuado (pH=5-9) para realizar la intervención de pintura sobre tela, ya que, a un pH superior o inferior de estos valores, podrían provocar reacciones de hidrólisis o catálisis de los materiales pictóricos, con la progresiva despolimerización y reducción de las propiedades de los materiales (Borgioli, 2005).

Los contenidos de azúcares en las soluciones consolidantes determinadas en los diferentes procesos se muestran en la Tabla 1:

Tabla 1. °Brix evaluados durante los procesos de hidratación del extracto de Pyropia Perforata.

Proceso	°Brix de las soluciones		
	0.5% PP	1.5% PP	2.5% PP
Hidratación	1.12	3.2	4.6
Maceración y Filtración	1.32	3.3	4.8
Primera ebullición	2.55	4.6	8.2

En esta tabla se aprecia que el contenido de azúcares en la solución se incrementa durante el proceso de ebullición, debido a que se favorece la solubilidad de los polisacáridos presentes en la solución.

En la figura 2 se expone el comportamiento mecánico (fuerza-alargamiento) de las probetas de lino en dirección a la trama con los siguientes tratamientos: a) fibra de lino original (probeta de referencia), b) fibra de lino degradado artificialmente, c) fibra de lino consolidadas con soluciones a diferentes concentraciones de P.P: 0.5%, 1.5% y 2.5%.

16 CISQM-PN-PO07

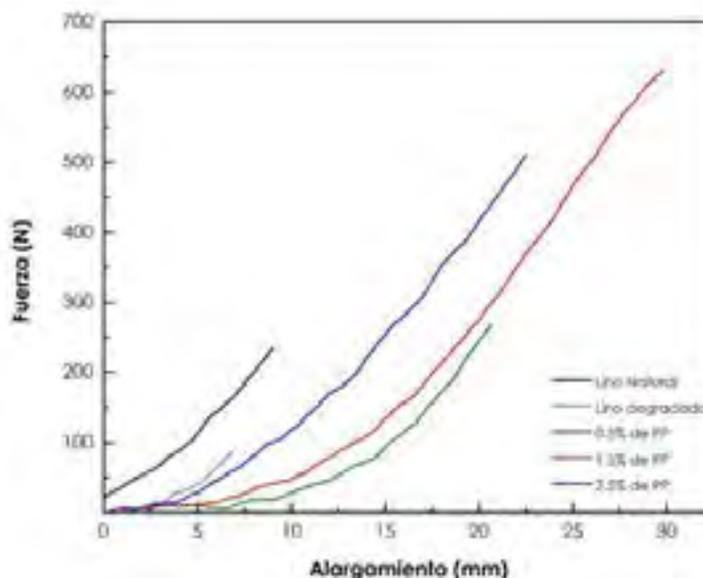


Figura 2. Curvas fuerza-alargamiento del lino natural, lino degradado y lino consolidado con soluciones al 0.5%, 1.5% y 2.5% en peso de PP.

En esta figura puede observarse el efecto de deterioro provocado por el tratamiento de ácido sulfúrico ya que si se compara la fibra de referencia con la fibra deteriorada se pueden ver diferencias en el alargamiento y la carga máxima aplicada hasta de 2.2 mm y 134 Newtons (N) respectivamente, poniendo de manifiesto la agresividad del medio ácido; se sabe que las reacciones de oxidación llevadas a cabo durante este proceso provocan el rompimiento de los enlaces glucosídicos y los grupos hidroxilo presentes en las cadenas de celulosa de las fibras de lino.

En esta figura también se puede apreciar el efecto de los consolidantes base PP en las fibras de lino deterioradas. Como puede verse el mejor comportamiento se obtuvo cuando se utilizó la solución con 1.5% de PP, estos valores se aprecian claramente en la tabla 2.

Tabla 2. Valores de Carga máxima, alargamiento y módulo de Young del lino natural, lino degradado y lino consolidado con soluciones al 0.5%, 1.5% y 2.5% en peso de PP.

	Carga máxima (N)	Alargamiento (mm)	Módulo de Young (N/mm)
Lino de referencia	234	9.0	21.06
Lino degradado	100	6.8	13.64
Solución 0.5% PP	271	20.6	12.41
Solución 1.5% PP	631	29.8	21.05
Solución 2.5% PP	509	22.5	19.44

La tabla 2 muestra los valores de la carga máxima o carga de rotura, ésta representa la resistencia a la tracción, la cual es directamente proporcional; es decir, entre mayor sea la carga, mayor es la resistencia a la tracción. El alargamiento, expresado en mm hace referencia a la deformación de las fibras; mientras que la tangente a la curva trazada desde el origen, representa el módulo de elasticidad o Módulo de Young. El módulo de elasticidad es una medida de la tenacidad y rigidez del material o su capacidad elástica.

16 CISQM-PN-PO07

Los valores de carga máxima del lino consolidado con las tres concentraciones propuestas de PP son superiores al lino de referencia. Al emplear el consolidante con 1.5% de PP se obtuvo el mejor comportamiento mecánico con valores superiores a 600 N; sin embargo, al incrementar el contenido de extracto de alga, se aprecia la disminución en la carga máxima a valores cercanos a 500 N. En cuanto a los valores de alargamiento, el proceso de consolidación favorece una mayor deformación. Estas modificaciones en los comportamientos mecánicos de las probetas de lino consolidadas, una mayor rigidez y una alta plasticidad/elasticidad pueden deberse a los alginatos presentes en las algas, ya que estos compuestos favorecen la formación de una red ramificada polimérica (Lacoste, 2018). Finalmente, los valores del módulo de Young obtenidos reflejan que se lograron valores de elasticidad iguales al lino de referencia al utilizar la solución consolidante en porcentajes de 1.5% en peso de PP.

Conclusiones

1. Se encontró que uno de los principales componentes del extracto de PP es la pectina, a la cual se le atribuye la formación de películas consolidantes en las fibras de lino degradadas.
2. Las soluciones preparadas con PP (0.5, 1.5 y 2.5% en peso) mostraron un pH adecuado para ser utilizadas como consolidantes en las fibras textiles. El proceso de ebullición en la preparación de las soluciones favoreció la solubilidad de los azúcares presentes en el extracto de PP.
3. La concentración de 1.5% en las soluciones ensayadas fue la que mostró mejores resultados en los ensayos mecánicos, logrando superar los valores de la probeta de referencia.
4. El extracto del alga *Pyropia Perforata* en solución al 1.5% resultó ser una buena alternativa como consolidante para las fibras de lino degradadas, con la ventaja de ser un material reversible, natural y de naturaleza química similar al sustrato.

Bibliografía

- Abdel-Kareem, O., Abdel-Rahim, H., & Ezzat, I. (2015). Evaluating the use of chitosan coated Ag nano-SeO₂ composite in consolidation of Funeral Shroud from the Egyptian Museum of Cairo. *Journal of Cultural Heritage*, 486-495.
- Borgioli, L., Cremonesi, P. (2005) *Le resine sintetiche usate nel trattamento di opere policrome*. Padova: Il Prato.
- Calvo, A. (2002). *Conservación y restauración de pintura sobre lienzo*. Ediciones del Serbal.
- Carrera i Gallissà, E. (2015). *Caracterización de tejidos: Principales ensayos físicos para evaluarla calidad de los tejidos de los textiles*. Departamento de Ingeniería Textil y Papelera: Universidad Politécnica de Catalunya.
- Gallego Monzonís, D. (2011). *Estudio de la idoneidad del Funori como consolidante de tejidos de seda degradados. Parte 2. Caracterización Físico-Mecánica*. Universidad Politécnica de Valencia: Máster Universitario en Conservación y Restauración de Bienes Culturales.
- Gómez-Ordóñez, E., & Rupérez, P. (2011). FTIR-ATR spectroscopy as a tool for polysaccharide identification in edible brown and red seaweeds. *Food Hydrocolloids*, 1514-1520.
- Lacoste C., El Hageb R., Bergereta A., Corna S., Lacroi P. (2018). Sodium alginate adhesives as binders in wood fibers/textile waste fibers biocomposites for building insulation. *Carbohydrate Polymers*, 184, 1-8.

16 CISQM-PN-PO07

Lakshmi, D. S., Trivedi, N., & Reddy, C. (2017). Synthesis and characterization of seaweed cellulose derived carboxymethyl cellulose. *Carbohydrate Polymers*, 157, 1604-1610.

López-Mercado, J., Nambo A., Toribio-Nava M.E., Melgoza-Sevilla O., Cázarez-Barragán L., Cajero-Zul L., Guerrero-Ramírez L.G., Handy B., Cardenas-Galindo M.G. (2018) High and low esterification degree pectins decomposition by hydrolysis and modified Maillard reactions for furfural production. *Clean Technologies and Environmental Policy*.

Michael, M. N., & Tera, F. M. (2004). Degradation Measurements of Linen Fabrics. *Polymer-Plastics. Technology and Engineering* (pp. 1377–1386). National Institute for Standards, El Harem, Egypt.

Muñoz Almagro, N. (2015). Obtención y caracterización de pectinas modificadas mediante tratamientos químicos y físicos. Máster en Química Agrícola y Nuevos Alimentos, por la Universidad Autónoma de Madrid.

Pérez, N. A. & Lima, E. (2013). Diseño y evaluación de consolidantes para el patrimonio pétreo de origen volcánico. *Intervención*.

Rhein-Knudsen, N., Tutor Ale, M., & Ajalloueiian, F. (2017). Rheological properties of agar and carrageenan from Ghanaian red seaweeds. *Food Hydrocolloids*, 50-58.

SánchezValenzuela, G. M., Alonso, A., & Escalante, M. f. (2017). Estudio comparativo de sistemas de consolidación y flexibilización (almidón-PEG, quitina-PEG y lactitol-PEG) para la conservación de objetos de fibras duras provenientes de contextos arqueológicos secos y húmedos de México. *Intervención*, 5-21.

Swider, J. R., & Smith, M. (2013). Funori: Overview of 300-Year-Old Consolidant. *Journal of the American Institute for Conservation*, 117-126.

17 CISQM-PN-PO07

Efecto del Zoapatle (*Montanoa tormentosa*) sobre el índice de hipertrofia en un modelo de hipertrofia cardiaca inducido con isoproterenol en ratas

Carlos E. López Luna¹, Karla A. Aguayo Cerón¹, Cruz Vargas de León¹, Rodrigo Romero Nava¹, María E Ocharán Hernández¹

jimmyubermensch@live.com

¹Laboratorio de Señalización Intracelular, Sección de Estudios de Posgrado, Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional

Resumen

En México las enfermedades cardiovasculares representan la primera causa de mortalidad. La alta incidencia y prevalencia de enfermedades que predispongan al desarrollo de insuficiencia cardiaca promueve una constante búsqueda de modificadores del pronóstico de estos pacientes. Zoapatle es una planta medicinal milenaria utilizada como uterotónico desde tiempos antiquísimos. El presente estudio evaluó el efecto del Zoapatle en un modelo murino de hipertrofia cardiaca y se encontró un efecto benéfico de esta planta en cuanto a la reducción del índice de hipertrofia.

Introducción

La insuficiencia cardiaca es un estado fisiopatológico y clínico en el que el corazón no pueda aportar la demanda de oxígeno a la periférica con efectividad. Uno de los principales mecanismos de compensación del corazón ante estímulos de sobrecarga de trabajo es la hipertrofia cardiaca, una adaptación fisiológica del tejido miocárdico, caracterizada por una elongación de las fibras musculares con una mejora en el acoplamiento y contracción, preservando su arquitectura cardiaca [1]. Por otro lado, la hipertrofia patológica es aquella que se caracteriza por muerte de cardiomiocitos y remodelación fibrótica compensatoria, que genera una remarcable disminución de la función eyectora del corazón que puede progresar a insuficiencia cardiaca [2]. Existen patologías asociadas íntimamente con insuficiencia cardiaca son obesidad, hipertensión, Diabetes Mellitus 2, tabaquismo y enfermedad arterial coronaria[1-3].

La hipertrofia cardiaca puede ser clasificada en tres variantes: simétrica, excéntrica y concéntrica, las cuales, están relacionadas con la estructura geométrica del corazón [4,5]. Se ha demostrado la participación de diversas citocinas proinflamatorias como IL-6, IL-1 β , IL-1RA, TNF- α , así como, la activación de la vía de señalización NF- κ B en el tejido cardiaco hipertrófico[5].

Montanoa tomentosa, también es llamado el Zoapatle mexicano, es una planta tipo arbusto que crece en zonas semiáridas[6-7]. La especie *Montanoa* tiene tres subespecies principales: *xanthiifolia*, *microcephala* y *tomentosa* [8]. Se han identificado diversos efectos pleiotrópicos del género *Montanoa*, entre ellos podemos destacar efectos anticonceptivos [6, 9] posee efecto embriotóxico [9], favorece la dilatación cervical [6, 10], aumento de contractilidad uterina y posee sus propiedades ansiolíticas [11]. Los compuestos más relevantes producidos en las plantas *tomentosa* son terpenoides [12]. Los terpenoides son compuestos químicos que intervienen en el crecimiento y desarrollo de las plantas, de igual forma se les confiere un papel protector contra múltiples estresores como cambios de temperatura, estrés oxidativo y microorganismos patógenos[13]. En la variedad **tomentosa** se han aislado tres diterpenos tetracíclicos (ácido kaurenoico, ácido kauradienoico y ácido monoginoico) con diferentes actividades dentro de las que destacan las funciones uterotónicas [14], antiespasmódicas [15], propiedades ansiolíticas [11], antiinflamatorias [16], antineoplásicas [17], antifúngicas [18] y antituberculosa[14].

17 CISQM-PN-PO07

Exposición

En México las enfermedades crónicas degenerativas predominan entre la población de edad adulta y entre ellos las enfermedades cardiovasculares representan la primera causa de mortalidad[3]. Por lo anterior, existe la necesidad de encontrar sustancias con efecto antiinflamatorio que potencialmente retarde el progreso hacia la hipertrofia ventricular izquierda. Si bien se han descrito los efectos benéficos de algunas sustancias de origen natural, los mecanismos moleculares aún no han sido esclarecidos.

Material y Métodos

Se formaron 3 grupos: grupo control (sin cirugía, n=3), grupo infartado (isoproterenol, n=3) y grupo infartado tratado con zoapatle (isoproterenol + zoapatle, n=3). Al grupo control se le administró solución salina a razón de 2 ml intraperitoneal por dos días consecutivos con un intervalo de 24 horas entre aplicaciones. Se desarrolló un modelo de infarto con la administración de 150 mg/kg/día de isoproterenol por vía intraperitoneal durante dos días con un intervalo de 24 horas entre aplicaciones (n=3)[19]. El grupo infartado se dividió en dos grupos, un grupo sin tratamiento (n=3) y un grupo tratado con zoapatle (n=3). Al grupo infartado tratado con zoapatle se le administró un extracto acuoso de *Montanoa tomentosa*. Las hojas fueron secadas durante 20 días, una vez secas, fueron pulverizados 100 gramos de material en 1 litro de solución con agua bidestilada y calentado aproximadamente 10 minutos, justo antes de hervir. La infusión obtenida fue filtrada y secada al horno a 55°C y el residuo pardusco producido del extracto fue calculado a 80 u 85 mg. El tratamiento se administró una vez al día por un total de 28 días consecutivos a un volumen equivalente a 1 ml/kg a través de una cánula de administración oral [11]. Posteriormente se sacrificaron los animales por decapitación, seguida de una toracotomía para la extracción del corazón, para posteriormente medirlo y cuantificar su peso. El índice de hipertrofia fue calculado de la relación del peso del corazón entre el peso total de la rata.

Discusión de resultados

La hipertrofia cardíaca es una respuesta de adaptación del corazón ante múltiples estímulos inocuos inicialmente que con el tiempo terminan siendo deletéreos, como la hipertensión, la sobrecarga hemodinámica, infartos al miocardio, enfermedades endocrinas, renales y mutaciones genéticas de proteínas contráctiles [20]. El isoproterenol induce hipertrofia mediante un mecanismo similar al que se produce en el infarto al miocardio, genera daño celular al provocar un desequilibrio súbito entre la demanda y el aporte de oxígeno debido al incremento de la estimulación adrenérgica que condiciona un efecto cronotrópico e inotrópico positivo [19], de acuerdo con el modelo desarrollado se observó que al comparar el grupo control con el grupo al cual se le indujo la hipertrofia cardíaca mostró un aumento significativo en el valor del índice de hipertrofia. (Figura 1) Además, se observaron cambios en la morfología. El grupo con hipertrofia (grupo 2) mostro un aumento en la masa ventricular izquierda con respecto al grupo control, mientras que el grupo con isoproterenol y zoapatle (grupo 3) no mostro diferencia significativa al compararse con el grupo control (grupo 1). Lo cual permitió asegurar un modelo de hipertrofia cardíaca con las condiciones utilizadas.

Posteriormente cuando se evaluó el efecto del Zoapatle sobre el desarrollo de la hipertrofia ventricular izquierda en un modelo animal de insuficiencia cardíaca (isoproterenol), los resultados mostraron una reducción significativa del valor del índice de hipertrofia comparado con el grupo control y el grupo al cual se le indujo la hipertrofia y que no recibió ningún tratamiento (Figura 1). Estos resultados sugieren que el Zoapatle confiere un efecto cardioprotector en el tejido miocárdico al evitar el desarrollo del proceso hipertrófico ante un estímulo similar al que se provoca en un infarto al miocardio, evitando el engrosamiento de las paredes del corazón. Lo anterior sugiere una nueva alternativa para el tratamiento de la hipertrofia cardíaca, sin

17 CISQM-PN-PO07

embargo, es importante evaluar algunos marcadores inflamatorios relacionados con la enfermedad cardiovascular, para dilucidar los mecanismos a través de los cuales el Zoapatle actúa en esta patología.

Es menester indagar en futuros objetivos terapéuticos para una enfermedad con tanta prevalencia y repercusión en la salud pública como la insuficiencia cardiaca, por ende, la investigación de los efectos en los diterpenos del Zoapatle podría ser una alternativa prometedora, que a través de sus blancos terapéuticos retrasen el desarrollo de la insuficiencia cardiaca y su aplicación temprana en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo hipertrófico ventricular izquierdo.

Conclusiones

La insuficiencia cardiaca es una entidad nosológica prevalente en la sociedad mexicana, la cual conlleva un pronóstico ominoso a largo plazo en la mayoría de los casos. La administración de Montanoa tomentosa (Zoapatle) demostró que puede disminuir el índice de hipertrofia en modelos murinos sometidos a un modelo de insuficiencia cardiaca.

Bibliografía

- [1] S. Grossman, *Porth. Fisiopatología*. Wolters Kluwer, 2014.
- [2] I. Shimizu and T. Minamino, "Physiological and pathological cardiac hypertrophy," *J. Mol. Cell. Cardiol.*, vol. 97, pp. 245–262, 2016, doi: 10.1016/j.yjmcc.2016.06.001.
- [3] "World Health Organization (2021, June 21) Cardiovascular diseases (CVDs) [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))," 2021.
- [4] A. M. Chamberlain et al., "Risk Factors for Heart Failure in the Community: Differences by Age and Ejection Fraction," *Am. J. Med.*, vol. 133, no. 6, pp. e237–e248, 2020, doi: 10.1016/j.amjmed.2019.10.030.
- [5] M. Samak et al., "Cardiac Hypertrophy: An Introduction to Molecular and Cellular Basis," *Med. Sci. Monit. Basic Res.*, vol. 22, pp. 75–79, 2016, doi: 10.12659/MSMBR.900437.
- [6] A. J. Gallegos, "The zoapatle I - A traditional remedy from Mexico emerges to modern times," *Contraception*, vol. 27, no. 3, pp. 211–225, 1983, doi: 10.1016/0010-7824(83)90001-X.
- [7] L. Southam et al., "The zoapatle IV - Toxicological and clinical studies," *Contraception*, vol. 27, no. 3, pp. 255–265, 1983, doi: 10.1016/0010-7824(83)90004-5.
- [8] A. E. Plovanich and J. L. Panero, "A phylogeny of the ITS and ETS for Montanoa (Asteraceae: Heliantheae)," *Mol. Phylogenet. Evol.*, vol. 31, no. 3, pp. 815–821, 2004, doi: 10.1016/j.ympev.2003.10.021.

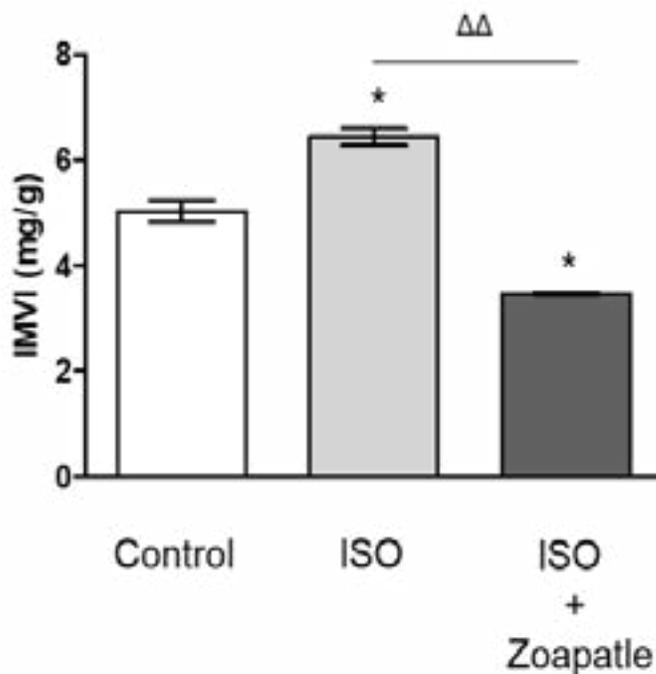


Figura 1. Índice de hipertrofia cardiaca. Calculo de la relación entre el peso del corazón y el peso total de la rata. IMVI (índice de masa ventricular izquierda); Grupo control; Grupo ISO (isoproterenol); Grupo ISO + Zoapatle (isoproterenol + Zoapatle). * p < 0.05 vs control; ΔΔ p < 0.01 vs ISO (hipertrofia).

17 CISQM-PN-PO07

- [9] N. Pedrón, A. V. Estrada, H. Ponce-Monter, A. Valencia, A. Guzmán, and A. J. Gallegos, "The zoapatle VII. Antiimplantation effect in the rat of zoapatle aqueous crude extract (ZACE) from *Montanoatomentosa* and *Montanoafrutescens*," *Contraception*, vol. 31, no. 5, pp. 499–507, 1985, doi: 10.1016/0010-7824(85)90085-X.
- [10] B. M. Landgren, A. R. Aedo, K. Hagenfeldt, and E. Diczfalusy, "Clinical effects of orally administered extracts of *Montanoa tomentosa* in early human pregnancy," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 135, no. 4, pp. 480–484, 1979, doi: 10.1016/0002-9378(79)90435-6.
- [11] J. F. Rodríguez-Landa et al., "The Aqueous Crude Extracts of *Montanoa frutescens* and *Montanoa grandiflora* Reduce Immobility Faster Than Fluoxetine Through GABAA Receptors in Rats Forced to Swim," *J. Evidence-Based Integr. Med.*, vol. 23, pp. 1–12, 2018, doi: 10.1177/2515690X18762953.
- [12] C. P. Alessandra Braca, Giuseppina Cioffi, Ivano Morelli, Fabio Venturella, "Two new sesquiterpene lactones from *Montanoa tomentosa* ssp. *microcephala*," *Planta Med.*, vol. 67, no. 6, pp. 774–776, 2001.
- [13] D. Toll, "Biosynthesis and Biological Functions of Terpenoids in Plants," *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.*, vol. 123, no. July 2015, pp. 127–141, 2014, doi: 10.1007/10.
- [14] T. Akihisa et al., "Antitubercular activity of triterpenoids from asteraceae flowers," *Biol. Pharm. Bull.*, vol. 28, no. 1, pp. 158–160, 2005, doi: 10.1248/bpb.28.158.
- [15] C. R. Tirapelli, S. R. Ambrosio, S. T. Coutinho, D. C. R. de Oliveira, F. B. da Costa, and A. M. de Oliveira, "Pharmacological comparison of the vasorelaxant action displayed by kaurenoic acid and pimaradienoic acid," *J. Pharm. Pharmacol.*, vol. 57, no. 8, pp. 997–1004, 2010, doi: 10.1211/0022357056578.
- [16] L. A. F. Paiva et al., "Anti-inflammatory effect of kaurenoic acid, a diterpene from *Copaifera langsdorffii* on acetic acid-induced colitis in rats," *Vascul. Pharmacol.*, vol. 39, no. 6, pp. 303–307, 2002, doi: 10.1016/S1537-1891(03)00028-4.
- [17] B. C. Cavalcanti et al., "Genotoxicity evaluation of kaurenoic acid, a bioactive diterpenoid present in *Copaiba* oil," *Food Chem. Toxicol.*, vol. 44, no. 3, pp. 388–392, 2006, doi: 10.1016/j.fct.2005.08.011.
- [18] N. Villa-Ruano and E. Lozoya-Gloria, "Anti-fertility and other biological activities of zoapatle (*Montanoa* spp.) with biotechnological application," *Bol. Latinoam. y del Caribe Plantas Med. y Aromat.*, vol. 13, no. 5, pp. 415–436, 2014.
- [19] H. G. L. Filho, N. L. Ferreira, R. B. de Sousa, E. R. de Carvalho, P. L. D. Lobo, and J. G. L. Filho, "Modelo experimental de infarto do miocárdio induzido por isoproterenol em ratos," *Brazilian J. Cardiovasc. Surg.*, vol. 26, no. 3, pp. 469–476, 2011, doi: 10.5935/1678-9741.20110024.
- [20] P. Di Ciano et al., "A calcineurin-dependent transcriptional pathway for cardiac hypertrophy," *Cell*, vol. 93, no. 2, pp. 215–228, 1998.

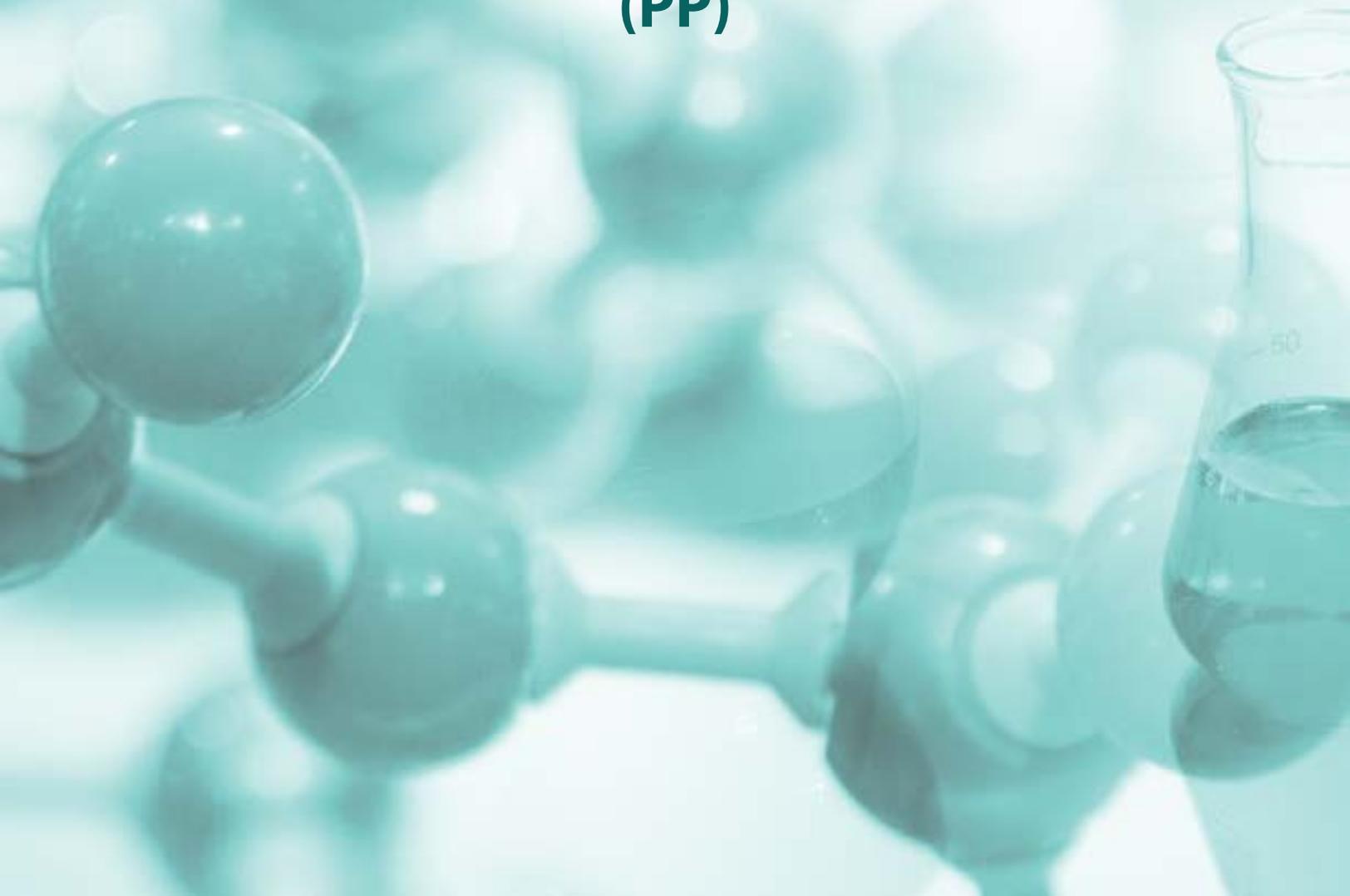


Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

Protegiendo al planeta (PP)



01 CISQM-PP-CE01

Reúso de residuos de FeSO₄ como catalizador en un proceso Fenton para la remoción de colorantes en una mezcla binaria

Ortega Herrera Rosa Ernestina¹, Ximena Berrones Bastar¹, Martínez Sánchez Carolina^{2*}, González Chávez Rodolfo¹

¹Laboratorio de Fitoquímica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Zona Universitaria Poniente, San Luis Potosí, S.L.P. CP. 78210

²CONACYT-Centro de Investigación y Desarrollo Tecnológico en Electroquímica, Pedro Escobedo, Querétaro, C.P. 76703

csanchez@cideteq.mx

<https://youtu.be/vKU2VRzr6KM>

En este trabajo se avaluó el reúso de FeSO₄ generado en la industria acerera como catalizador en un proceso Fenton para la remoción en mezcla de los colorantes Rodamina-B (RhB) y Naranja de Metilo (NM). Primero se caracterizó el FeSO₄ residuo por espectroscopia de infrarrojo encontrándose las mismas bandas que para FeSO₄ grado reactivo indicando gran similitud entre ambos. Posteriormente se estudió la degradación de los colorantes en forma individual variando la relación de los reactivos Fenton (FeSO₄ residuo:H₂O₂) y la concentración inicial de los colorantes encontrando porcentajes de remoción de hasta 96% de RhB y 97% de NM en 10 minutos de tratamiento. Mientras que, el estudio en mezcla mostró que la degradación es casi completa en tan solo 5 minutos de tratamiento cuando se empleó 150 mg/L y 50 mg/L de FeSO₄ residuo y H₂O₂ respectivamente.

02 CISQM-PP-CE02

Eliminación de microplásticos presentes en agua utilizando sistemas de separación con membranas

Maria Jose Rios-Rojas, Teresa Alejandra Razo-Lazcano, María del Pilar González-Muñoz

Universidad de Guanajuato, División de Ciencias Naturales y Exactas. Departamento de Química, Noria Alta S/N; C.P. 36050; Guanajuato, Gto. México.

mj.riosrojas@ugto.mx

La presencia de microplásticos altera la calidad tanto de recursos hídricos como de alimentos obtenidos de los cuerpos dulce acuícolas y marinos; México no cuenta con información acerca de microplásticos en aguas interiores y fuentes de suministro, una tarea importante es investigar e implementar métodos de análisis a fin de generar evidencia técnica que nos facilite diseñar estrategias de remoción en aguas de consumo humano y residuales. En este trabajo se presenta una revisión bibliográfica que permitió la identificación de las principales metodologías aplicadas en el mundo para la eliminación de microplásticos del agua, y se propuso un método de eliminación utilizando sistemas de separación con membranas.

Introducción:

Los microplásticos son partículas de plástico menores a 5 mm que se pueden clasificar en primarios y secundarios dependiendo de la fuente de donde se obtienen. Al hablar de microplásticos primarios, se hace referencia a los que son manufacturados a propósito de este tamaño para una industria particular o aplicación domestica por ejemplo en exfoliantes faciales, mascarillas, jabones, pastas de dientes, cosméticos, etc. Mientras que al hablar de microplásticos secundarios, se hace referencia a los que son producidos al fragmentarse plásticos de mayor tamaño por condiciones ambientales o causas mecánicas.

Entre los principales microplásticos que se han reportado en diversos estudios como contaminantes se encuentran polipropileno (PP), polietileno (PE), tereftalato de polietileno (PET) y poliestireno (PS)¹.

Actualmente hay una gran diversidad de factores causantes de contaminación por plásticos en diversos ecosistemas, entre ellos se encuentran desde factores antropogénicos, como mala gestión de sistemas de recolección de residuos y tratamientos de aguas residuales y urbanas poco eficientes, hasta factores naturales como fuertes vientos, tormentas e inundaciones que propician la dispersión de estos contaminantes¹.

Son considerados como un contaminante emergente y debido a su pequeño tamaño, los microplásticos suelen ser ingeridos por una gran variedad de organismos acuáticos afectando sus sistemas. Constituyen una amenaza de orden global debido a que alteran tanto la calidad del agua como de los alimentos de consumo humano que se obtienen de los diversos cuerpos de agua, entre los efectos desfavorables con los que se les ha asociado se encuentran: bioacumulación, alteraciones del sistema hormonal, reducción de población de peces, disminución del crecimiento y reproducción de anfibios de agua dulce, así como actividad cancerígena².

Panorama mundial

Hubo un incremento en la producción mundial de plástico de cinco millones de toneladas en 1950 a 322 millones de toneladas en 2015³. Durante el año 2017 China produjo alrededor del 26% del total de la producción global de microplástico (primario y secundario)⁴ colocándose como el país que generó la mayor cantidad de microplásticos. Debido a sus características, los microplásticos son muy resistentes, lo que los ha llevado con el paso del tiempo a estar presentes en diversos cuerpos de agua como presas, lagos, ríos, océanos, además de

02 CISQM-PP-CE02

suelos y aire³. Por décadas se ignoró la acumulación de estos contaminantes y sus posibles consecuencias en el medio ambiente pero recientemente se les comenzaron a estudiar más, por lo que, en los últimos 10 años, los artículos publicados sobre estos contaminantes superaron 3000, de estos el 18% fueron publicados en China y 14% en Estados Unidos de América², cabe resaltar que China como el mayor productor de microplásticos también es el que publica el mayor número de investigaciones dedicadas a estos contaminantes.

Panorama en México

De acuerdo con la Asociación Nacional de Industrias del Plástico (ANIPAC), en México se producen más de siete millones de toneladas de plásticos al año, 48% de ellas destinadas a envases, empaques y embalajes, muchos de estos productos son denominados plásticos de un solo uso⁵.

En México la mayoría de los trabajos realizados se han centrado en la identificación y cuantificación de microplásticos presentes en diferentes playas a lo largo del territorio nacional, entre estos estudios se encuentran investigaciones realizadas en playas del Golfo de California donde se encontró que la concentración media de microplásticos presentes era de 99 partículas por Kilogramo de muestra y la forma de microplásticos más abundante reportada fue fibras⁶, en playas del sur de México también se han realizados estudios principalmente en playas que se caracterizan por ser turísticas encontrándose contaminación por microplásticos en todas ellas⁷ donde al igual que en playas del norte se encontraron principalmente fibras plásticas, en México se carece de información sobre microplásticos en aguas interiores y en fuentes de suministro. Entre los trabajos efectuados se encuentran las investigaciones realizadas por el Instituto Mexicano de Tecnología del Agua (IMTA) en las plantas potabilizadoras de Los Berros y Miravalle y en sus fuentes de abastecimiento: la presa Valle de Bravo, en el Estado de México y el lago de Chapala, en Jalisco, respectivamente, a través del proyecto, "Contaminación por fibras, fragmentos, y/o gránulos plásticos microscópicos en fuentes superficiales de abastecimiento de agua potable en México" sitios en los que se ha evidenciado la presencia de fibras y partículas menores a 45 micrómetros, encontrando presencia de fibras de acrílico, nylon y licra⁸.

Remoción de microplásticos presentes en agua

La mayoría de artículos publicados dedicados a métodos para eliminar microplásticos y nanoplasticos se centran en aguas residuales y agua potable, entre los que se encuentran los siguientes estudios: mediante procesos de tratamiento tradicionales, en un estudio se investigó el contenido de microplásticos en agua cruda y agua tratada de tres plantas de tratamiento de agua potable de República Checa, para la planta 1 el proceso incluye coagulación/floculación y filtración de arena, para la 2 el proceso incluye coagulación/floculación, sedimentación, filtración de arena y filtración de carbón activado y para la 3 el proceso incluye coagulación/floculación, flotación, filtración de arena y filtración de carbón activado, al comparar el contenido de microplásticos en agua ya tratada se observó que se redujo considerablemente en comparación con agua cruda, obteniéndose una eficiencia de eliminación de 70% para la planta 1, 81% para la planta 2 y 83% para la planta 3, es necesario mencionar que la eficiencia de cada etapa individual del tratamiento no fue investigada⁹. En otro estudio se comparó el desempeño de remoción de poliestireno y polietileno por coagulación con FeCl₃ y PAC (Cloruro de polialuminio), encontrándose que PAC fue mejor que FeCl₃ en la eliminación de poliestireno y polietileno, se observó que para polietileno la eficiencia de remoción aumento al disminuir el tamaño de partícula en cambio para el poliestireno se vio una mayor eficiencia de eliminación al aumentar el tamaño de partícula, observándose las mayores eficiencias de eliminación a un pH de 9¹⁰. Mediante la técnica de electrocoagulación se ha encontrado que la eliminación de microplásticos presentes en agua es efectiva y

02 CISQM-PP-CE02

la eficiencia de eliminación supera el 90% aumentando con el tiempo, manteniéndose en un punto máximo pasados 40 minutos, sin encontrarse una diferencia significativa con la variación del pH. Pudiéndose utilizar esta técnica en un amplio rango de pH (3-10)¹¹. Sin embargo, los microplásticos pueden aumentar indirectamente la cantidad de coagulantes requeridos para el proceso debido a que su superficie usualmente muestra cargas negativas¹². En otro estudio se determinó que la electrocoagulación puede funcionar como un pretratamiento para aumentar la remoción de los microplásticos más pequeños y ligeros mediante GAC (Carbón-granulado-activado) en una etapa siguiente, se vio que luego de 30 minutos de electrocoagulación con electrodos de aluminio, los microplásticos disminuyeron en un 90%¹³. Por medio de la técnica de extracción magnética se utilizaron nanopartículas de Fe debido a su bajo costo, alta superficie específica y propiedades ferromagnéticas. Las nanopartículas de Fe se recubrieron con hexadeciltrimetoxisilano para hacerlas hidrofóbicas, permitiendo el aislamiento de microplásticos del agua, se midieron 3 rangos de tamaños de microplásticos, grandes (1-8 mm), medianos (200 nm-1mm) de los cuales se logró recuperar 84% y pequeños (<20 nm) de los que se recuperó el 92%, por lo que se considera un buen método para la recuperación de microplásticos pequeños¹⁴. En otro estudio se modificaron nanopartículas de Fe con metoxisilano para generar enlaces siloxano (Si-O-Si) y formar nanopartículas hidrófobas de 300 a 400 nm teniendo un efecto de adsorción de los microplásticos y logrando su extracción mediante el uso de un imán y eliminación, esta metodología resultó ser eficiente para diferentes tipos de microplásticos, entre ellos, HDPE (Polietileno de alta densidad), LDPE (Polietileno de baja densidad), PP (Polipropileno), PET (Tereftalato de polietileno), obteniéndose una tasa de recuperación mayor al 93% para microplásticos de un rango de 1mm-5mm y un 100% de recuperación para microplásticos menores a 1mm en agua¹⁵.

La tecnología de sistemas de separación por membranas se utiliza a menudo en el tratamiento de agua potable, debido a que las membranas cuentan con una fuerte selectividad y separación por lo que proveen un método práctico para eliminar microplásticos presentes en corrientes de agua potable ya que funcionan como una barrera física, los microplásticos y otras impurezas separadas se retienen en un pequeño volumen listos para un tratamiento posterior¹². En una investigación sobre el destino de los microplásticos en plantas de tratamiento de aguas residuales en Australia, en la cual se utilizaban procesos de tratamientos primarios, secundarios y terciarios se encontró que la concentración de microplásticos disminuyó a 2.2 partículas/L después del tratamiento primario, mientras que 0.28 y 0.21 partículas/L fueron medidas luego del tratamiento terciario de ultrafiltración y osmosis inversa, por lo que se considera un buen método para limpieza final en plantas de agua potable¹⁶. Uno de los principales problemas del uso de membranas es el fenómeno de ensuciamiento, debido a que las partículas de soluto quedan incrustadas en las membranas disminuyendo el tiempo de vida útil¹². De acuerdo con lo revisado hasta el momento se propone aplicar el método de ultrafiltración micelar mejorada ya que posee una gran ventaja sobre el método convencional de ultrafiltración, se ha observado que a concentraciones muy bajas de soluto, que son usualmente muy pequeñas para ser eliminados mediante ultrafiltración, se pueden eliminar satisfactoriamente mediante la ultrafiltración mejorada con micelas¹⁷ además de disminuir el fenómeno de ensuciamiento en las membranas evitando que disminuya su vida útil, en esta metodología son formadas micelas mediante el uso de un tensioactivo debido a interacciones iónicas o hidrofóbicas con el soluto, de esta manera se separan con mayor facilidad en la etapa de ultrafiltración en comparación con los solutos individuales; Los tensioactivos son moléculas anfífilas, tienen dos partes una cadena hidrofóbica y una cabeza hidrofílica, basado en el tipo de cabeza se clasifican en cuatro categorías: aniónicos, catiónicos, no iónicos y anfotericos, el tipo de tensioactivo determinará que tipo de soluto podrá ser removido¹⁷, para el caso de los microplásticos que son solutos hidrofóbicos no cargados lo más conveniente sería utilizar un tensioactivo no iónico, como son, Tritón (TX-100) o Polioxietileno- lauril-eter (Brij35).

02 CISQM-PP-CE02

Conclusiones:

La contaminación por microplásticos se encuentra cada vez en más lugares y sus consecuencias irán en aumento si no se hace algo al respecto, gracias a las investigaciones de los últimos años se conoce más sobre los daños a la salud que causan estos contaminantes y diversas metodologías para su remoción se han llevado a cabo, cada una de ellas con sus ventajas y desventajas, en el presente trabajo se propone una metodología de remoción mediante sistemas con membranas que de acuerdo con la bibliografía presenta ventajas sobre otros métodos, esta metodología funciona bien para diversos contaminantes en aguas residuales como compuestos orgánicos (derivados de fenol, aminoácidos, ácidos orgánicos), colorantes de la industria textil, cationes (Cu^{2+} , Ni^{2+} , Cd^{2+} , Pb^{2+} , etc.), y por las características de los microplásticos podría aplicarse eficientemente a estos contaminantes.

Bibliografía:

1. Cera, A., Cesarini, G. & Scalici, M. (2020). *Microplastics in Freshwater: What Is the News from the World? Diversity*, 12(7), 276. <https://doi.org/10.3390/d12070276>
2. Szymańska, M. & Obolewski, K. (2020). *Microplastics as contaminants in freshwater environments: A multidisciplinary review. Ecohydrology & Hydrobiology*. 20(3), 333-345. <https://doi.org/10.1016/j.ecohyd.2020.05.001>
3. Instituto Mexicano de Tecnología del Agua. (24 de abril de 2020). Contaminación por microplásticos, Blog. <https://www.gob.mx/imta/articulos/contaminacion-por-microplasticos>
4. Instituto Mexicano de Tecnología del Agua. (16 de noviembre de 2018). El desafío de los contaminantes emergentes. Blog. <https://www.gob.mx/imta/articulos/el-desafio-de-los-contaminantes-emergentes>
5. Rivera-Garibay O., Álvarez-Filip L., Rivas M., Garelli-Ríos O., Pérez-Cervantes E. & Estrada-Saldívar N. (2020). *Impacto de la contaminación por plástico en áreas naturales protegidas mexicanas, Greenpeace México*. https://www.greenpeace.org/static/planet4-mexico-stateless/2020/09/12e508ed-estudio_impacto_contaminacion-plastico.pdf
6. Piñon-Colin, T. de J., Rodríguez-Jimenez, R., Pastrana-Corral, M. A., Rogel-Hernandez, E., & Wakida, F. T. (2018). *Microplastics on sandy beaches of the Baja California Peninsula, Mexico. Marine Pollution Bulletin*, 131(A), 63–71. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2018.03.055>
7. Retama, I., Jonathan, M. P., Shruti, V. C., Velumani, S., Sarkar, S. K., Roy, P. D., & Rodríguez-Espinosa, P. F. (2016). *Microplastics in tourist beaches of Huatulco Bay, Pacific coast of southern Mexico. Marine Pollution Bulletin*, 113(1-2), 530–535. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2016.08.053>
8. Instituto Mexicano de Tecnología del Agua. (08 de julio de 2019). Contaminación por microplásticos estudios en dos fuentes de agua potable, Blog, <https://www.gob.mx/imta/articulos/contaminacion-por-microplasticos-estudio-en-dos-fuentes-de-agua-potable>
9. Pivokonsky, M., Cermakova, L., Novotna, K., Peer, P., Cajthaml, T. & Janda, V. (2018). *Occurrence of microplastics in raw and treated drinking water. Science of the Total Environment*. 643, 1644-1651. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.08.102>
10. Zhou, G., Wang, Q., Li, J., Li, Q., Xu, H., Ye, Q., Wang, Y., Shuc, S. & Zhang, J. (2021). *Removal of polystyrene and polyethylene microplastics using PAC and FeCl3 coagulation: Performance and mechanism. Science of the Total Environment*, 752. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.141837>

02 CISQM-PP-CE02

11. Perren, W., Wojtasik, A. & Cai, Q. (2018). *Removal of microbeads from wastewater using electrocoagulation*. *ACS Omega*, 3(3), 3357-3364. <https://doi.org/10.1021/acsomega.7b02037>
12. Shen, M., Song, B., Zhu, Y., Zeng G., Zhang Y., Yang Y., Wen X., Chen M. & Yi H. (2020). *Removal of microplastics via drinking water treatment: Current knowledge and future directions*. *Chemosphere*, 251. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.126612>
13. Yavuz, Y. & Ögütveren, Ü.B. (2018). *Treatment of industrial estate wastewater by the application of electrocoagulation process using iron electrodes*. *Journal of Environmental Management*, 207, 151-158, <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2017.11.034>
14. Grbic, J., Nguyen, B., Guo, E., You, J.B., Sinton, D. & Rochman, C.M. (2019). *Magnetic extraction of microplastics from environmental samples*. *Environmental Science & Technology Letters*, 6(2), 68-72. <https://doi.org/10.1021/acs.estlett.8b00671>
15. Xiyan, S; Qing, W; Jia, T; Jianmin, Z; Rongfang, Z. (2019). Preparation of iron magnetic nanoparticles and application thereof in extraction and removal of microplastics, CN 110237821, <http://epub.cnipa.gov.cn/tdcdesc.action?strWhere=CN110237821A>
16. Ziajahromi, S., Neale, P.A., Rintoul, L. & Leusch, F.D. (2017). *Wastewater treatment plants as a pathway for microplastics: development of a new approach to sample wastewater-based microplastics*. *Water Research*, 112, 93-99. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2017.01.042>
17. Schwarze, M. (2017). *Micellar-enhanced ultrafiltration (MEUF)- state of the art*. *Environmental Science: Water Research & Technology*, 3(4), 598-624. <https://doi.org/10.1039/C6EW00324A>

03 CISQM-PP-CE03

Uso de membranas de filtración en la remoción de colorantes de efluentes acuosos

Wendy Jacqueline Hurtado-González, Teresa Alejandra Razo-Lazcano, María del Pilar González-Muñoz,
División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato. Noria Alta S/N, 36050 Guanajuato, Gto.

wj.hurtadogonzalez@ugto.mx

Resumen

La industria textil es una de las más importantes en México, pero también es la que genera más aguas residuales contaminadas por colorantes. Estos tienen un enorme impacto negativo en el ambiente y en la salud humana. Al ser contaminantes persistentes, por presentar estructuras complejas y ser de origen sintético, requieren de un tratamiento complejo para su remoción de aguas residuales. El presente trabajo es una revisión bibliográfica de la aplicación de las técnicas de separación utilizando membranas para la eliminación de colorantes. Estas técnicas tienen un papel fundamental en el tratamiento de los efluentes textiles al permitir clarificar, concentrar y/o separar los colorantes de manera eficiente.

Introducción

La industria textil es una de las más importantes en México, existen más de 20000 empresas destinadas a este sector. Sin embargo, es también una de las industrias con mayor consumo de agua¹. En una escala mundial, la industria textil utiliza de seis a nueve mil billones de litros de agua cada año solo para el teñido de tejidos². El mayor problema con esta industria no es tanto el consumo de agua, sino la una enorme cantidad de agua residual que genera. Cada empresa produce alrededor de 120000 litros de agua procesada por cada tonelada de fibra producida, lo que equivale a casi tres cuartas partes del agua que utilizan en todo el proceso de tinción.

Uno de los contaminantes más importantes del agua residual proveniente de la industria textil son los colorantes, los cuales son solubles en agua y tienen la propiedad de absorber ciertas longitudes de onda y reflejar otras, se les coloca las fibras textiles principalmente con esta finalidad, que puedan reflejar longitudes de onda predeterminadas, es decir, impartirles cierto color, sin ser afectados por factores como la luz, temperatura e incluso el jabón. El colorante está constituido por dos partes importantes, el grupo cromóforo y el grupo auxocromo; el primero, es el responsable de absorber y reflejar la luz, es la parte que da el color y dentro de la estructura molecular es el que les confiere alta estabilidad los hace muy resistentes a la degradación. Las estructuras químicas de las moléculas de colorantes resisten la exposición solar o el ataque químico, por lo que, en la mayoría de los casos, resultan también resistentes a la degradación microbiana.

Actualmente existen más de diez mil tipos de colorantes sintéticos diferentes, los cuales podemos clasificar por:

- Su estructura química, concretamente por el grupo cromóforo que poseen. Dentro de estos se encuentran los azoicos, antraquinonas e índigos, por mencionar algunos.
- El método de aplicación a la fibra, la cual se basa en las condiciones en las cuales se efectúa el proceso de tintura. Por ejemplo, los aniónicos, catiónicos, directos, reactivos, entre otros.

Estos compuestos al no poder removerse por completo con los métodos convencionales siguen contaminando los ecosistemas y siendo un riesgo para la salud humana. Son responsables de muchos de los efectos nocivos sobre la flora y la fauna acuática³. Los más significativos son la disminución del oxígeno disuelto, la eutrofización, la formación de compuestos recalcitrantes y tóxicos para las células y la obstaculización del

03 CISQM-PP-CE03

paso de la luz a los cuerpos de agua³. Al igual, interfieren en el proceso fotosintético que realizan algunos organismos y potencialmente entran en la cadena alimentaria, son tóxicos, cancerígenos e incluso con la capacidad de alterar la información genética de un organismo⁴.

En México, la Comisión Nacional del Agua (Conagua) es el organismo encargado de monitorear la calidad del agua través de parámetros físicos, químicos y biológicos, como son la transparencia, turbidez, color, olor, sabor, temperatura, conductividad eléctrica y pH. Para que la Conagua controle la calidad de las aguas residuales se ha establecido la NORMA Oficial Mexicana NOM-065-ECOL-1994, que establece los límites máximos permisibles de contaminantes en las descargas de aguas residuales a cuerpos receptores provenientes de las industrias de pigmentos y colorantes. En ella se establece que los valores máximos permisibles para el vertimiento de aguas son: pH de 6 – 9, demanda química de oxígeno 300 mg/L, grasas y aceites 40 mg/L, sólidos sedimentables 1.0 mg/L y sólidos suspendidos totales 200 mg/L.

Los tratamientos utilizados en las plantas tratadoras no son suficientes para eliminar del agua contaminantes orgánicos como los colorantes, que son considerados persistentes, ya que al ser de origen sintético y con estructuras complejas no son fáciles de remover. Se requiere de procesos más complejos con un tratamiento secundario o incluso terciario.

Algunos de los métodos propuestos para el tratamiento de este tipo de efluentes son los métodos físicos dentro de los cuales se encuentra los métodos de separación por membranas. En estos, la membrana funciona como una barrera de separación selectiva, algunas sustancias pueden atravesar la membrana, mientras que otras quedan atrapadas en ella. Este tipo de sistemas se consideran altamente eficientes al permitir clarificar, concentrar y/o separar los colorantes del efluente, debido a que son altamente selectivos y aplicables a un número amplio de colorantes, presentan buenos rendimientos, alta eficiencia energética y pueden ser resistentes a altas temperaturas y diversos ambientes químicos. Se disponen de distintas técnicas de membranas: ultrafiltración (UF), microfiltración (MF), nanofiltración (NF) y ósmosis inversa (OI); las cuales tienen un diferencial de presión como fuerza conductora para llevar a cabo la separación y se diferencian por el tamaño de partículas que pueden retener y la presión que se utiliza en cada una de ellas. Debido a las ventajas que presenta sobre otros métodos tradicionales, como la ozonación o la coagulación-floculación, es uno de los métodos de tratamiento con mayor potencial y por ello en los últimos años hay un gran número de reportes del uso de membranas para la eliminación de colorantes.

Tenemos, por ejemplo, a Foorginezhad y Zerafat⁵, quienes prepararon membranas para microfiltración (MF) a partir de nanoarcilla, zeolita natural y polietilenglicol, la cuales tenían una carga negativa a un pH 6. Esta característica química sugiere la adsorción de colorantes catiónicos como el azul de metileno y el violeta de cristal como mecanismo de eliminación. Las membranas obtuvieron una remoción del 95.55% de cristal violeta y del 90.23% para el azul de metileno. En otro caso utilizando la técnica de MF, Natália Cândido y colaboradores⁶, modificaron la superficie de las membranas de polietersulfona (mPES) con polietilenimina (PEI) y óxido de grafeno (GO) para mejorar el rendimiento en la eliminación de colorantes reactivos. Las membranas lograron un rechazo del colorante Blue Corazol (BC) del 97,8% en el laboratorio. Cabe mencionar que se evaluó el rendimiento de la membrana en aguas residuales de un baño de tinte real y se obtuvo un rechazo del 96%.

De igual manera se han creado nuevas membranas para implementar con la técnica de ultrafiltración, Chengyu Yang y colaboradores⁷, sintetizaron una membrana a base de un nuevo polímero de poliimida (PI). La membrana exhibió un rechazo del 98,65% hacia el colorante rojo directo-23. De esta manera concluyen que esta nueva membrana actúa como candidata potencial para la eliminación de colorantes de aguas residuales producidas por la industria textil. Así mismo, Isloor y colaboradores⁸, sintetizaron una membrana de fibra

03 CISQM-PP-CE03

hueca y matriz mixta de polifenilsulfona (PPSU)/nano óxido de estaño (SnO_2) y la probaron en la eliminación del negro reactivo-5 (RB-5) y del naranja reactivo-16 (RO-16) utilizando la técnica de UF. La membrana mostró un rechazo mayor al 94% y al 73% para RB-5 y RO-16, respectivamente; por esta razón, la presentan como una membrana rentable para la eliminación de colorantes de aguas residuales.

En otros reportes, ahora usando la técnica de nanofiltración, Jincheng Ding y colaboradores⁹, crearon membranas mediante la reacción reticulada entre la polietilenimina sulfonada (SPEI) y cloruro de trimesoilo (TMC) mediante polimerización interfacial. Las membranas tuvieron un rechazo arriba del 97% para el azul Victoria B, el rojo Congo, el azul de metilo y el rojo reactivo-120. Se determinó una estabilidad de rendimiento a largo plazo de la membrana, por lo que es potencial candidata para el tratamiento de aguas residuales textiles. A su vez, Dongdong Kang y colaboradores¹⁰, elaboraron una nueva membrana de fluoruro de copolímero de polivinilideno (PVDF)/estireno-anhídrido maleico (SMA) con microestructuras uniformes, la cual exhibió altos rechazos de colorante a rojo Congo (99,9%), azul de metilo (96,7%) y fucsina ácida (96,1%). Además, presentó excelentes propiedades antiincrustantes frente a proteínas y colorantes, por lo que aseguran también haber diseñado una membrana prometedora para el tratamiento de aguas residuales textiles.

En los reportes, el desempeño de las membranas se ve afectado por el ensuciamiento de las mismas debido a la adsorción de los colorantes relacionado directamente con las propiedades del material con que están elaboradas. El material ideal para una membrana es aquel que produzca un alto flujo sin producir ensuciamiento, que garantice durabilidad física, estabilidad química y resistencia química¹¹, aunque claramente no existe uno como tal, los materiales hidrofílicos son buena opción al presentar menor grado de colmatación lo que aumenta la productividad del proceso.

Conclusión

A partir de la revisión realizada y el análisis hecho, se propone el desarrollo de metodologías utilizando membranas de Ultrafiltración para la eliminación de colorantes provenientes de la industria textil. Se buscará tener membranas con superficies altamente hidrofílicas con el fin de disminuir los problemas de ensuciamiento que es una de las mayores limitantes de estos procesos. Se llevarán a cabo dos tipos de modificaciones: tratamientos químicos y uso de plasma. Se evaluará el desempeño funcional de las membranas antes y después de su modificación, se compararán los resultados obtenidos para elegir la mejor membrana para la retención de colorantes. Se llevará a cabo un estudio que permita evidenciar la estabilidad de las modificaciones realizadas.

La problemática de contaminación del agua cada día se acrecenta más debido al incremento de la población mundial, de esta manera el volumen de aguas residuales contaminadas con colorantes va en aumento pues al haber más población se consumen más tejidos para la elaboración de prendas de vestir. Aunque hoy en día existen muchas metodologías propuestas este fin a nivel mundial, la realidad es que en México sigue siendo un problema importante la contaminación por colorantes y los procesos de eliminación de estos de las aguas residuales, por ello es importante el desarrollo de metodologías eficientes que permitan el tratamiento de dichas aguas. A partir de la investigación realizada se puede concluir que los procesos de separación con membranas pueden ser una buena alternativa para este fin.

Bibliografía

1. Cortazar Martínez, A., Coronel Olivares, C., Escalante Lozada, A., & González Ramírez, C. (2014). Contaminación generada por colorantes de la industria textil. *Vida Científica Boletín Científico De La Escuela Preparatoria No. 4*, 2(3). Recuperado el 02/04/2021 a partir de <https://repository.uaeh.edu.mx/revistas/index.php/prepa4/article/view/1862>.

03 CISQM-PP-CE03

2. Jess Cole. (2019). El teñido de tejidos: el mayor problema de contaminación de la industria de la moda. Vogue. Recuperado el 02/04/2021 a partir de <https://www.vogue.es/moda/articulos/tintes-toxicos-ropa-problemas-contaminacion-industria-moda>.
3. Bermeo Garay, Martha, & Tinoco Gómez, Oscar (2016). Remoción de colorantes de efluente sintético de industria textil aplicando tecnología avanzada. *Industrial Data*, 19(2),91-95. [Fecha de Consulta 02 de abril de 2021]. ISSN: 1560-9146. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=81649428011>
4. Arteaga Jiménez, A., & Martínez Balbuena, L. (2021). Extracción de colorantes del agua mediante micelas de surfactantes. *+Ciencia*, (25), 19-23. Recuperado el 02/04/2021 a partir de <http://revistas.anahuac.mx/masciencia/article/view/563>
5. S. Foorginezhad y M.M. Zerafat. Microfiltration of cationic dyes using nano-clay membranas. *Ceramics International*, Volume 43, Issue 17, 2017, paginas 15146-15159. ISSN 0272-8842. Recuperado el 08 de abril de 2021 a partir de <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2017.08.045>.
6. Natália Cândido Homem, Natália de Camargo Lima Beluci, Sara Amorim, Rui Reis, Angélica Marquetotti Salcedo Vieira, Marcelo Fernandes Vieira, Rosângela Bergamasco, Maria Teresa Pessoa Amorim. Surface modification of a polyethersulfone microfiltration membrane with graphene oxide for reactive dyes removal. *Applied Surface Science*, Volume 486, 2019, Pages 499-507. ISSN 0169-4332. Recuperado el 08 de abril de 2021 a partir de <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2019.04.276>.
7. Chengyu Yang, Weixing Xu, Yang Nan, Yiguang Wang, Yunxia Hu, Congjie Gao, Xianhong Chen. Fabrication and characterization of a high performance polyimide ultrafiltration membrane for dye removal. *Journal of Colloid and Interface Science*, Volume 562, 2020, Pages 589-597. ISSN 0021-9797. Recuperado el 08 de abril de 2021 a partir de <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2019.11.075>.
8. Arun M. Isloor, M. Chandrashekhara Nayak, Inamuddin, Balakrishna Prabhu, Norafiqah Ismail, A.F. Ismail, Abdullah M. Asiri. Novel polyphenylsulfone (PPSU)/nano tin oxide (SnO₂) mixed matrix ultrafiltration hollow fiber membranes: Fabrication, characterization and toxic dyes removal from aqueous solutions. *Reactive and Functional Polymers*, Volume 139, 2019, Pages 170-180. ISSN 1381-5148. Recuperado el 08 de abril de 2021 a partir de <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2019.02.015>.
9. Jincheng Ding, Huiqing Wu, Peiyi Wu. Preparación de membranas de nanofiltración sueltas altamente permeables utilizando polietilenimina sulfonada para un fraccionamiento eficaz de colorante/sal. *Chemical Engineering Journal* 396 (2020) 125199. ISSN 1385-8947. Recuperado el 03 de abril de 2021 a partir de <https://doi.org/10.1016/j.cej.2020.125199>.
10. Dongdong Kang, Huiju Shao, Guijing Chen, Xiaoliang Dong, Shuhao Qin. Fabrication of highly permeable PVDF loose nanofiltration composite membranes for the effective separation of dye/salt mixtures. *Journal of Membrane Science*, Volume 621, 2021, 118951. ISSN 0376-7388. Recuperado el 03 de abril de 2021 a partir de <https://doi.org/10.1016/j.memsci.2020.118951>.
11. Barrera Sandoval, Carol Sofía (2012). Estudio de materiales post-consumo de Polietileno Tereftalato (PET) y Polietileno de Baja Densidad (LDPE) y su viabilidad para la fabricación de membranas poliméricas [Tesis de Doctorado, Pontificia Universidad de los Andes]. Repositorio Institucional Séneca de la Universidad de los Andes. Recuperado el 05 de abril de 2021 a partir de <http://hdl.handle.net/1992/24693>.

04 CISQM-PP-CE04

Catalizadores soportados en membranas poliméricas para la eliminación de nitratos presentes en efluentes acuosos

Carlos Oswaldo Hernández-Trujillo*, Fernanda Albana Marchesini**, Teresa Alejandra Razo- Lazcano*, María del Pilar González-Muñoz*

*Universidad de Guanajuato. División de Ciencias Naturales y Exactas. Noria Alta S/N; C.P. 36050; Guanajuato, Gto.

** Instituto de Investigación en Catálisis y Petroquímica—INCAPE—(FIQ, UNL-CONICET)—Santiago del Estero 2829, Santa Fe 3000, Argentina

co.hernandeztrujillo@ugto.mx

Resumen

La contaminación por nitratos provenientes de tanto de fuentes naturales como antropogénicas, tales como, las heces fecales de animales y uso excesivo de fertilizantes en la agricultura, son un problema que viene en aumento y afecta en gran medida la calidad de los cuerpos de agua, provocando que no sea apta para el consumo humano, teniendo futuras consecuencias si se ingiere de manera cotidiana, a pesar de los métodos con los que se cuenta en la actualidad, no hay una solución final a la problemática de la contaminación por nitratos, de modo que en este trabajo se presenta una revisión bibliográfica, que permitió tener como una alternativa de remoción el método de catálisis heterogénea, señalando de manera puntual los catalizadores soportados más utilizados en dicho método, además de generar una propuesta empleando membranas poliméricas como soportes catalíticos.

Introducción

La contaminación por nitratos en la época contemporánea es un problema palpable, que no solo afecta a un sector de la población sino a todos los seres vivos en la tierra, este contaminante llega a las aguas subterráneas que en el futuro se pondrán a disposición de la sociedad como agua de consumo, trayendo consigo problemas de salud severos y la inutilización del líquido debido a las altas concentraciones del contaminante hasta que se emplee un método de purificación.

El nitrógeno es considerado un nutriente de suma importancia, esto al influir en el crecimiento y la productividad de las plantas, la manera como se suministra es mediante las actividades agrícolas en forma de fertilizante o estiércol. Las bacterias Nitrosomas y Nitrobacter son parte del proceso de nitrificación al transformar el nitrógeno en nitrato (NO_3^-), para posteriormente incentivar el crecimiento de las plantas [1]. Existen dos tipos de fuentes en la producción de nitratos, naturales y antropogénicas, a estas últimas se les atribuye el aumento en la concentración de nitratos observado en los años más recientes. Es relevante señalar que hay varias industrias que constituyen una fuente importante de contaminación en el agua por nitratos debido a sus residuos industriales, dichas industrias son los mataderos, destilerías, industrias de levadura, de almidón, textilera, fertilizantes y azucareras, sin embargo, las emisiones ocasionadas por estas industrias suelen estar bastante controladas y son muy puntuales, en la actualidad el foco de contaminación por nitratos más alarmante proviene de actividades como la agricultura y la ganadería intensiva, esto se debe a que en zonas donde se practica la agricultura se utilizan cantidades enormes de abonos químicos, a los que se le suman los abonos naturales provenientes de los excrementos animales. La justificación para el uso de abonos que contengan compuestos nitrogenados son las ventajas que trae consigo, como el mejoramiento del crecimiento de las plantaciones y el aumento del rendimiento, lo anterior es en casos donde se utilizan

04 CISQM-PP-CE04

proporciones adecuadas, sin embargo, cuando estos compuestos se suministran en cantidades demasiado altas, se impide una total absorción por las plantas, se filtran a través del suelo y entran en contacto con las aguas subterráneas, contaminando pozos y acuíferos. De la misma forma, los excrementos que provienen de los animales de granjas se suman a la concentración de nitratos en el suelo, que pasan a los acuíferos que hay bajo ellos, lo preocupante es que en un futuro esa agua será utilizada para consumo humano y se desencadenarán problemas de salud en los seres humanos que la consuman.

Consecuencias de los nitratos en el agua y normas

La contaminación debido a la deposición de nitratos en el agua es un problema grave que afecta a todo el mundo, es causada no solamente por las emisiones de las actividades agrícolas sino también las industriales, que amenazan la salud humana, debido a la carga negativa de los nitratos, el suelo no puede absorber los nitratos y como consecuencia se transportan del suelo al acuífero a través de la infiltración o el riego [2].

El exceso de nitratos en las aguas subterráneas provoca un deterioro en la calidad del agua dulce debido a la descarga del flujo base y finalmente puede llevar a la eutrofización. Además, los niveles altos de nitratos en las aguas subterráneas traen consigo riesgos para la salud pública, debido a que se utilizan las aguas subterráneas como agua para consumo lo que provoca enfermedades, tales como, daño hepático, varios tipos de cáncer, diabetes, hipertensión arterial, además, se ha demostrado que los nitratos también tienen efectos como la metahemoglobinemia en los bebés [3]. Para controlar este problema, se han establecido el nivel máximo de contaminantes en el agua potable, por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (USEPA) que establecieron un límite de 50 mg/L para NO_3^- , 10 mg/L para NO_3^- -N, 3 mg/L como ion nitrito y 1,5 mg/L para amoníaco, respectivamente, en México se estableció una norma, la NOM-127-SSA1-1994 (SSA 2000) que señala una concentración máxima permisible de N-NO_3^- en agua de consumo es de 10mg/L (44.26 mg/L expresado como NO_3^-) [4].

Técnicas para la eliminación de nitratos en el agua

Los nitratos se tratan en la actualidad en base a cuatro métodos: intercambio iónico, ósmosis inversa, electrodiálisis, y desnitrificación biológica. El intercambio iónico, la ósmosis inversa y la electrodiálisis son métodos que permiten separar los nitratos del agua y dar lugar a un concentrado residual de nitrato, mientras que la desnitrificación biológica transforma los nitratos en nitrógeno mediante una reacción de reducción, pero es un proceso de reacción lento. En todos estos métodos comerciales, la preocupación común es la gestión de residuos. Por lo tanto, otro enfoque alternativo que pueda reducir eficientemente los nitratos a compuestos no tóxicos atrae cada vez más como la desnitrificación catalítica [5].

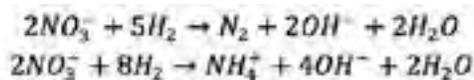
En una reacción catalítica, el nitrato se reduce con un catalizador a hidrógeno. La ventaja de la técnica de desnitrificación catalítica en comparación con otras técnicas es el costo reducido de la gestión de residuos. Además, el proceso generalmente se ejecuta a temperatura ambiente y la presión atmosférica, por lo que es una técnica viable y económica.

La hidrogenación catalítica de nitrato / nitrito en agua fue demostrado en sitios de agua subterránea a escala de campo [6]. Claramente, la reducción de nitratos para el tratamiento de aguas subterráneas demanda catalizadores muy activos ya que la reacción tiene que realizarse a la temperatura del agua subterránea. Además, es necesaria una alta selectividad para evitar la producción de iones de amonio por reducción excesiva de los intermedios de hidrogenación de nitrato por etapas. La formación de amonio es la principal preocupación del proceso porque también es un contaminante en el agua.

Es bien sabido que la hidrogenación del nitrato se realiza en dos pasos [7]. Primero, el nitrato se reduce a nitrito, requiriendo un promotor no noble como por ejemplo Cu, que generalmente determina la velocidad de

04 CISQM-PP-CE04

la reacción, además como se ve en las siguientes reacciones se usa el H₂ como agente reductor. La conversión adicional de nitrito es mucho más rápida y determina la selectividad de N₂ de acuerdo con las siguientes ecuaciones de reacción:



Se debe recalcar que el amonio es un producto que no se desea obtener por ser otro contaminante en el agua, este es obtenido por la sobrerreducción, lo que nos deja como tarea la correcta selección de un buen catalizador que promueva una alta selectividad por el N₂ tal como la primera reacción y que sea resistente a las altas temperaturas que se presentan en las aguas subterráneas. Como se muestra en las reacciones anteriores, por cada nitrato que se reduce se forma un ion hidroxilo, lo que provoca un aumento del valor de pH que se traduce a una alta selectividad por amoníaco, es por ello por lo que se debe prestar especial atención a la regulación del pH de la reacción, para que permita la selectividad a N₂, que es lo que se pretende obtener [8].

Se han descrito diversos tipos de catalizadores activos para esta reacción, ofreciendo diferentes resultados en función del metal utilizado, del soporte y de las condiciones de reacción. La mayor parte de los catalizadores utilizados son catalizadores bimetálicos que combinan un metal noble y un metal no noble. Las combinaciones de metales utilizadas han sido numerosas, empleando como metal noble Pt, Pd, Ru, Rh, Ir, y como metal no noble Ge, Co, Sn, In, Bi, Au, Fe, Ni, Ag, Cu, Sn. De todas estas, las combinaciones de Pd o Pt con Cu o Sn han sido las más estudiadas y las que mejores resultados presentaban [9-10].

En los últimos tiempos el método de catálisis heterogénea ha sido objeto de estudio para la remoción de nitratos, empleando catalizadores que tengan por característica la presencia de un metal noble y un promotor, la naturaleza de los catalizadores está dada en: monometálicos y bimetálicos, aun cuando existe una gran variedad de metales con las características antes mencionadas, el uso de los metales de Pt y Pd es frecuente debido a ser sumamente activos y selectivos al N₂ comparándolo con los otros metales, de esta manera se sabe que un buen rendimiento catalítico se obtiene por una buena interacción entre el metal noble y el promotor, para fines de nuestra investigación el uso que se le da a los catalizadores es para darle un aumento de la actividad catalítica y posteriormente obtener una buena selectividad, sumándole a los catalizadores bimetálicos una ventaja por el doble aumento de estos factores, destacando que todos estos aspectos dependen intrínsecamente de la naturaleza de los metales usados, que son usados de manera específica para determinadas tareas en función de las características que posea.

Soportes

Los catalizadores tienen sus desventajas, debido a su presentación en polvo, su recuperación es complicada en plantas de tratamiento, por lo que se necesita un soporte que actúe como una red para atrapar la mayor parte del catalizador. Esto se vuelve especialmente importante cuando se investigan catalizadores que operan en medios líquidos polares (como agua), y se encuentra que la actividad se ve ampliamente afectada por la carga superficial neta obtenida por el portador del catalizador al pH de trabajo.

Los soportes tienen varias propiedades inherentes que los hacen más o menos activos al cambiar las condiciones ambientales. Estos metales anteriormente mencionados han sido soportados sobre una gran variedad de materiales como óxidos, carbones y materiales laminares. Así se ha estudiado el uso de alúmina, SiO₂, TiO₂, CeO₂, ZrO₂, SnO₂, carbón activo, hidrotalcitas, zeolitas, fibras de vidrio, piedra pómez y polímeros aniónicos, entre otros [11-12].

04 CISQM-PP-CE04

A partir de lo visto en la revisión bibliográfica se propone realizar un estudio sobre la eliminación de nitratos contenidos en soluciones acuosas usando el método de catálisis heterogénea, se probará la eficiencia de catalizadores de carácter bimetalico, los cuales serán soportados sobre membranas poliméricas, previamente tratadas para lograr un buen anclaje de los catalizadores sobre las mismas.

Existen diferentes tipos de membranas las cuales son clasificadas de acuerdo con su tamaño de poro: microfiltración (MF), ultrafiltración (UF), nanofiltración (NF) y osmosis inversa (OI), existe una especificidad para estas dos últimas, se necesita que los poros tengan el tamaño correcto para que permita el flujo de agua y la posterior retención de los iones contenidos en ella [13]. No solo la porosidad es un factor de gran impacto en las membranas, otras características a tomar en cuenta son: la hidrofobicidad, configuración de los poros, relación de rechazo, estabilidad térmica y la relación costo-beneficio. El material del que está hecha la membrana debe tener un rango alto para factores como el pH y la temperatura, lo que se pretende con esto es que el rendimiento de la permeabilidad sea estable por un periodo de tiempo bien establecido, por ejemplo, para las membranas comerciales este periodo es de 5 a 10 años [14].

Para este trabajo se propone el uso de membranas de microfiltración, debido a las ventajas que tienen con respecto a los otros tipos de membranas antes mencionadas, por ejemplo, no se requiere una alta presión para su manejo, las acciones manuales se reducen por lo que existe una menor posibilidad de errores en su operación, bajo consumo de energía para la configuración con respecto a las membranas de nanofiltración y de ósmosis inversa y por último un costo relativamente bajo.

Con esta propuesta, se pretende mejorar los resultados obtenidos en otros métodos con respecto a la eliminación de los nitratos contenidos en efluentes acuosos, ya que el problema aumenta cada año, el catalizador propuesto es uno bimetalico de Pd/Pt, destacando su uso al demostrar su fiabilidad por su alta actividad catalítica y su selectividad

Conclusiones

La contaminación por nitratos es un problema que debe ser tratado de manera urgente, se tienen distintos métodos para su eliminación que no han dado los resultados que la comunidad científica espera, ampliando un poco más este conocimiento, por medio de una revisión bibliográfica que permitió conocer más con respecto al tema, se encontró que el método de catálisis heterogénea en la actualidad es uno de los de mayor interés para su estudio a nivel laboratorio, mediante ese método se propone usar membranas poliméricas de microfiltración como soportes de catalizadores bimetalicos, siendo importante señalar también la influencia del tipo de catalizador así como del soporte que lo acompaña, para lograr el objetivo que es la eliminación de los nitratos en el agua. Con todo lo que se menciona, se espera que, en un pronto regreso a los laboratorios de manera presencial, se pueda poner en marcha lo planteado y demostrar no solo de manera teórica sino de manera experimental, los beneficios del uso de las membranas poliméricas de microfiltración como soportes catalíticos usados en la eliminación de nitratos en efluentes acuosos.

Bibliografía

1. G. Gulis, M. Czompolyova, J.R. Cerhan, An ecologic study of nitrate in municipal drinking water and cancer incidence in Trnava District, Slovakia, *Environ. Res.* 88 (2002) 182–187, <https://doi.org/10.1006/enrs.2002.4331>.
2. C.S. Bruning-Fann, J.B. Kaneene, The effects of nitrate, nitrite and N-nitroso compounds on human health: a review, *Vet. Hum. Toxicol.* 35 (1993) 521– 538, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8303822>.
3. J. Schullehner, B. Hansen, M. Thygesen, C.B. Pedersen, T. Sigsgaard, Nitrate in drinking water and colorectal cancer risk: a nationwide populationbased cohort study, *Int. J. Cancer* 143 (2018) 73–79, <https://doi.org/10.1002/ijc.31306>.
4. W.H. Organization, *Guidelines for Drinking-water Quality FOURTH EDITION*, n.d. Consultado el 5 de junio del 2021.
5. Siedel C, Darby J, Jensen V. An Assessment of state of Nitrate treatment Alternatives, Final Report. Davis: The American Water Works Association Inorganic Contaminant Research and Inorganic Water Quality Joint Project Committees, 2011.
6. Radjenovic J, Sedlak D L. Challenges and opportunities for electrochemical processes as next-generation technologies for the treatment of contaminated water. *Environmental Science & Technology*, 2015, 49(19): 11292–11302.
7. H.C. Aran, J.K. Chinthaginjala, R. Groote, T. Roelofs, L. Lefferts, M. Wessling, R.G. H.H. Lammertink, Porous ceramic mesoreactors: a new approach for gas– liquid contacting in multiphase microreaction technology, *Chem. Eng. J.* 169 (2011) 239–246, <https://doi.org/10.1016/j.cej.2010.11.005>.
8. Albana Marchesini, F. (2008). *Tecnologías Catalíticas para el tratamiento de aguas. Eliminación de Nitratos y Nitritos en agua utilizando catalizadores bimetálicos* (Maestría). UNIVERSIDAD NACIONAL DEL LITORAL.
9. C. García M. Evaluation of mono and bimetallic catalysts supported on Al₂O₃TiO₂ in the reaction of hidrodechlorination of 1,2-dichloroethane. *Rev. Mex. Ing. Quím* vol.11 no.3 México dic. 2012.
10. Xiangchen Huo. A hybrid catalytic hydrogenation/membrane distillation process for nitrogen resource recovery from nitrate-contaminated waste ion exchange brine. *Water Research* 175 (2020) 115688.
11. BappiPaul Room-Temperature Catalytic Reduction of Aqueous Nitrate to Ammonia with Ni Nanoparticles Immobilized on an Fe₃O₄@n-SiO₂@h-SiO₂-NH₂ Support. *European Journal of Inorganic Chemistry* (2017), 2017, (18), 2450-2456. Publisher: (Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA,).
12. Dr. Jose L. Cerrillo Dr. Christian W. Lopes Prof. Fernando Rey. The Influence of the Support Nature and the Metal Precursor in the Activity of Pd-based Catalysts for the Bromate Reduction Reaction *ChemCatChem* (2021), 13, (4), 1230-1238. Publisher: (Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA,).
13. Maldonado Lopez, L. E. (2017). *Obtención y caracterización de membranas poliméricas para desanilización de agua* (Maestría). Instituto Potosino de Investigación Científica y tecnológica.
14. Lilia Berenice Orozco Solorio , Pedro Nava Diguero, Cesia Guarneros Aguilar y Felipe Caballero-Briones.. (2019). *FILTRACIÓN DE AGUA POR MEMBRANAS*. 8 de junio del 2021, de CINESTAV Sitio web: <https://avanceperspectiva.cinvestav.mx/filtracion-de-agua-por-membranas/#>

05 CISQM-PP-CO01 QF

Caracterización química de partículas atmosféricas. ¿Cómo hacerlo y para qué?

Dra. Violeta Mugica Álvarez
Av. San Pablo 180 Col Reynosa, Azcapotzalco, 02200 CDMX

Resumen

La caracterización de las partículas atmosféricas finas ($PM_{2.5}$) es de vital importancia para determinar su origen, así como para determinar el impacto a la salud de la población ya que la Organización Mundial de la Salud ha reportado que la contaminación por partículas atmosféricas es causa de 4.1 millones de muertes prematuras. Por ello, se requieren análisis químicos muy finos y precisos para caracterizar cada tipo de especie química en concentraciones de hasta picogramos por gramo de $PM_{2.5}$, utilizando análisis instrumental como: espectrometría de absorción atómica o espectrometría por plasma acoplado inducido para el análisis elemental; cromatografía de gases y gases-mases (CG, CG-MS) para identificar y cuantificar especies orgánicas; cromatografía de líquidos de alta eficiencia (HPLC) para el análisis de iones; equipos ópticos o termoópticos para el análisis de carbono negro, carbono elemental y orgánico y microscopía electrónica que proporciona información sobre la morfología y composición. La aplicación de estas y otras técnicas instrumentales representa una aportación fundamental de la química para comprender la química atmosférica y para el diseño de estrategias de control y de prevención de daños a la salud.

06 CISQM-PP-CP01

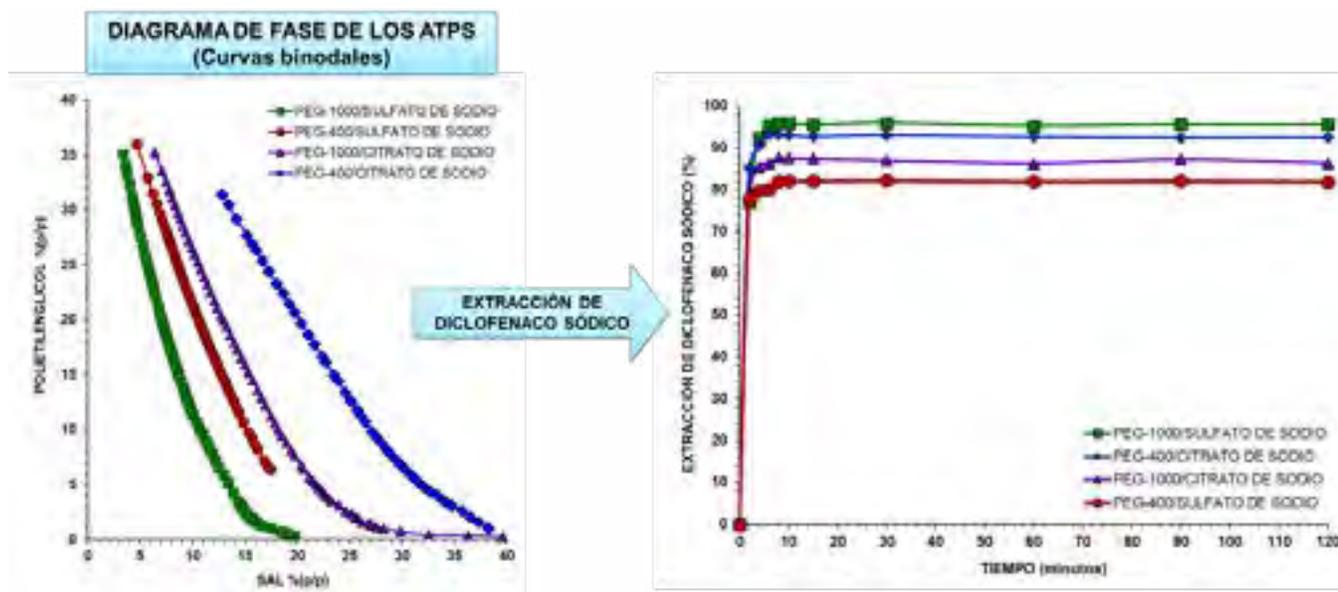
Estudio de la extracción de diclofenaco sódico por medio de sistemas bifásicos acuosos

Diana Esmeralda Martínez Rodríguez, María del Pilar González Muñoz, Liliana Hernández Perales, Mario Ávila Rodríguez. ^(a)

^(a) Universidad de Guanajuato. División de Ciencias Naturales y Exactas, Departamento de Química. Cerro de la Venada s/n. Pueblito de Rocha. C.P. 36049, Guanajuato, Guanajuato, México.

de.martinezrodriguez@ugto.mx

Los sistemas bifásicos acuosos (ATPS) se han utilizado como alternativa para reducir el uso de disolventes orgánicos utilizados en técnicas de extracción. El diclofenaco es un fármaco antiinflamatorio de los más utilizados a nivel mundial; sus residuos pueden acumularse en el entorno, afectando a los seres vivos. En este trabajo se estudió la eficiencia de extracción de diclofenaco sódico utilizando ATPS conformados por polietilenglicol (PEG-400 y PEG-1000) y sales de sodio (sulfato de sodio y citrato de sodio). Los resultados muestran que los ATPS utilizados realizan una recuperación eficiente del fármaco (82 % a 96 % de extracción dependiendo del ATPS). Mediante análisis de espectroscopia UV-Vis se explica, hasta el momento, que la transferencia del diclofenaco hacia la fase polímero se da, posiblemente, mediante enlaces de hidrógeno entre el diclofenaco y el PEG.



07 CISQM-PP-CP02

Molecular simulations of CO₂ and CH₄ adsorption on a solid graphite surface by surfactant molecules

S. E. Pérez-Figueroa, A. Álvarez de la Paz, H. Domínguez

Instituto de Investigaciones en Materiales,
Universidad Nacional Autónoma de México, 04510 Ciudad de México, México.

zhehpzfa@gmail.com

Evaluation about the role that surfactants have in the encapsulation of natural gases (CO₂, CH₄) through molecular simulations are presented in this work. These evaluations will allow us to know the main interactions on the surfactant self-aggregation process and to know the outstanding physicochemical properties, to capture pollutant molecules or particles on solid surfaces. In this work the authors present isothermal adsorption curves as a function of the molecule concentration to study the efficiency of the sodium dodecyl sulfate surfactant (SDS) to capture CO₂ and CH₄ gases on a graphite surface. The findings will give us more insights about the applicability of surfactants in real problems such as the remediation of polluting molecules and particles.

08 CISQM-PP-CP03

Degradación de B[a]A en bioensayos de actividad enzimática con extractos crudos de microalgas verdes

Becerril Mercado José Eduardo¹, García Camacho Martha Patricia²

¹Universidad Nacional Autónoma de México

bmjduardo@gmail.com

Resumen

La biodegradación de hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) se ha estudiado en hongos y bacterias describiendo la presencia de mono y dioxigenasas respectivamente. El sistema enzimático involucrado en microalgas verdes no está descrito. El empleo de extractos celulares (E_c) provenientes de *Selenastrum capricornutum* y *Scenedesmus acutus* con capacidad de degradar B[a]A pueden ser útiles en la determinación de condiciones óptimas para la caracterización de componentes enzimáticos involucrados en la degradación de los HAP. El presente trabajo evaluó la obtención E_c con intención de evidenciar la persistencia de la actividad enzimática. La evaluación de la permanencia de la actividad enzimática se realizó a través de la identificación y cuantificación del metabolito de aparición temprana, el 5,6 dihidrodiol benzo [a] antraceno (5,6 cis dB[a]A).

Palabras clave: Microalga, biodegradación, B[a]A, B[a]P, sistema enzimático, cromatografía.

Introducción

El sistema enzimático de las microalgas verdes involucrado en el proceso de degradación de HAP de alto peso molecular aún no se encuentra descrito. Evidencia sugiere la participación de mono oxigenasas y dioxigenasas en hongos y bacterias respectivamente (Warshawsky et al., 1995, Ke et al., 2010). Para lograr la caracterización del sistema enzimático es importante primero lograr su contención en extractos celulares (E_c), los cuales deben preservar su capacidad de biodegradación. Mediante la determinación e identificación de metabolitos de aparición temprana, productos de la degradación de HAP en E_c , se pueden obtener las condiciones adecuadas para la preservación y evidencia de actividad enzimática. Se han evaluado procesos de tratamiento de muestras como extracción en fase sólida (EFS) y análisis cromatográfico para la determinación de este tipo de analitos (Olmos-Espejel et al., 2012, Hernández Blanco y García de Llasera, 2016). El proceso de activación se realizó a través de una primera exposición frente al B[a]A (266 ng mL^{-1}). Tras la activación se realizó la obtención de los E_c ; el sobrenadante identificado como extracto crudo extracelular (E_{ce}) y de la biomasa por lisis celular empleando ultrasonido se obtuvo el extracto crudo intracelular (E_{ci}) con los cuales se realizó los bioensayos de actividad enzimática, una segunda exposición frente al HAP. El tratamiento y el análisis de los extractos se realizó por EFS y cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR). Se realizó la identificación del metabolito de seguimiento 5,6 dB[a]A, evidencia de persistencia de la actividad enzimática. El presente trabajo desarrolló las condiciones idóneas para la obtención de E_c de las microalgas verdes *Selenastrum capricornutum* y *Scenedesmus acutus* con evidencia de actividad enzimática, degradación de B[a]A, determinada mediante la cuantificación del metabolito 5,6 dB[a]A. La presencia del analito en los E_c se comparó con controles de bioensayos de actividad enzimática (bioensayos bajo condiciones de exposición en ausencia del B[a]A) con el fin de determinar la presencia del metabolito de interés a causa de un segundo evento de degradación.

08 CISQM-PP-CP03

Parte experimental

Reactivos y materiales

Se empleó el estándar B[a]A (Sigma Aldrich 99% de pureza PA, EE. UU.) y el metabolito 5,6 cis-dB[a]A (99 % pureza NCI, MO, EE. UU.). Se emplearon los disolventes metanol grado cromatográfico J.T. Baker (NJ, EE. UU.), acetonitrilo grado HPLC J.T. Baker (NJ, EE. UU.), H₂O grado cromatográfico obtenida con el desionizador (Millipore, Bedford EE. UU.). Buffer Tris (BioRad Laboratories CA, EE. UU.). Se utilizó el cromatógrafo de líquidos de alta resolución (CLAR) Varian 9012 con una bomba 210, una válvula de inyección manual Rheodyne 7725i con rizo de 20 µL, un detector de fluorescencia Varian ProStar 363, una tarjeta de interfase Star 800 y software de control y procesamiento de datos, Star Workstation. Se uso de la columna Microsorb MV 100-5 C18 (250 mm x 4.6 mm), fase móvil constituida por metanol y agua (en una proporción 62:38). Los procesos de extracción emplearon reservorios de polipropileno de 6 cc (Varian, EE. UU.), adsorbente supelclean LC-18 Supelco, 300 mg (PA, EE. UU.), filtros para reservorio de 6 cc (MA. EE. UU.). Se emplearon las cepas puras de las microalgas *Selenastrum capricornutum* y *Scenedesmus acutus* (UTEX, EE. UU.). La obtención de lisados celulares empleó la sonda de ultrasonido Cole Palmer CP505.

Obtención de extractos celulares (E_c)

Después de la exposición de medios de 15 mL (5.6×10^6 células mL⁻¹) de *Selenastrum capricornutum* y *Scenedesmus acutus* a B[a]A (266 ng mL⁻¹ / 34 °C / 50 rpm), se recuperó el sobrenadante (E_{CE}) y la biomasa por centrifugación. Posteriormente mediante el empleo de 3 mL de buffer Tris 50 mM pH 7.6 se enjuagó y centrifugó la biomasa. Posteriormente se homogenizó en un volumen nuevo y final de 5 mL del buffer Tris para realizar de manera individual la lisis celular por aplicación del ultrasonido por pulsos. Finalmente, los lisados celulares (ECI) obtenidos fueron centrifugados a alta velocidad para eliminar restos celulares y se llevaron a un volumen final de 15 mL en presencia del medio Bristol y preservando la concentración del buffer Tris. Los EC se expusieron de nueva cuenta al HAP por un periodo específico de tiempo. Finalmente se realizó la determinación del metabolito de seguimiento del 5,6 dB[a]P por EFS-CLAR al término del bioensayo. Empleando estas condiciones se realizaron dos tipos de ensayo. El primero definido como activación-actividad y el segundo activación-control, este sin segunda exposición al B[a]A. Tras realizar estos ensayos por tratamiento y análisis empleando EFS-CLAR analitos (Olmos-Espejel et al., 2012, Hernández Blanco y García de Llasera, 2016)

Evaluación de actividad en E_c

En los EC se evaluó la persistencia de la actividad enzimática por preservación de la capacidad de degradar el B[a]A de nueva cuenta. Para ello como se mencionó se diluyeron los ECI en 15 mL de medio Bristol y buffer Tris 50 mM / pH 7.6. Los ECE se colectaron después del proceso de centrifugación. Cada EC se sometió a un bioensayo de actividad por un periodo de tiempo establecido a temperatura y luz ambiente. Al finalizar este periodo de exposición las muestras se trataron y analizaron por EFS- CLAR. En este proceso se cuantificó la presencia del metabolito de seguimiento, 5,6 dB[a]A, la cual se comparó con la concentración del mismo metabolito obtenida en extractos de ensayos de activación-control, sustrayendo este remanente a lo observado en los ensayos activación-actividad

08 CISQM-PP-CP03

Resultados y discusión

Tratamiento de EC (E_{CE} y E_{CI})

La metodología de lisis empleada otorgó condiciones ideales, para la obtención de E_{CI} esto se pudo verificar por evaluación de la presencia de clorofila asociada a ruptura de la pared celular y expulsión del contenido intracelular a causa del fenómeno de cavitación conteniendo el sistema enzimático responsable del proceso de biodegradación como se observará más adelante. Los EC contaron con una baja viscosidad y se encontraron libres de partículas características que favorecieron el empleo de la EFS (Olmos-Espejel et al., 2012). Los tiempos empleados para el proceso de activación en los medios de cultivo al igual que los intervalos en los cuales se evaluó la persistencia de la actividad enzimática en ambos E_{CI} , E_{CE} y E_{CI} . Los datos de los bioensayos de actividad enzimática se encuentran en la tabla 1.

Tabla 1. Periodos de activación y bioensayos de actividad empleados en las microalgas empleadas. Seguimiento de metabolito de aparición temprana, 5,6 dB[a]A, en ECE y ECI.

Microalga	Activación (h)	Bioensayo de actividad (h)	5,6 cis dB[a]P E_{CE} (ng)		5,6 cis dB[a]P en E_{CI} (ng)		
			Cuantificación	Ajuste	Cuantificación	Ajuste	
<i>S. capricornutum</i>	48	Control	43.96	NA	5.64	NA	
		3	31.1	-12.86 ± 3.08	4.27	-1.37 ± 0.56	
		6	41.56	-2.40 ± 0.92	2.89	-2.75 ± 0.25	
		9	37.9	-6.06 ± 3.59	2.56	-3.08 ± 0.20	
		14	40.24	-3.72 ± 4.72	8.4	2.76 ± 0.62	
		17	54.76	10.80 ± 0.83	5.53	-0.11 ± 0.98	
		72	Control	41.63	NA	7.03	NA
	3	39.23	-2.40 ± 2.44	6.06	-0.96 ± 0.17		
	<i>S. acutus</i>	48	Control	2.37	NA	0.68	NA
			3	6.94	4.57 ± 0.72	1.12	0.44 ± 0.13
72		Control	11.22	NA	2.48	NA	
		3	14.66	3.44 ± 1.56	2.52	0.04 ± 0.62	

NA: no aplica ajuste a los ensayos control

Evaluación de actividad en E_{CI} .

Los ensayos de actividad realizados en los E_{CI} pudieron demostrar la permanencia de la actividad en los extractos evaluados. Sin embargo, esta no se pudo determinar en bioensayos de actividad de 3 a 9 h en los extractos obtenidos de *S. capricornutum* como se muestran en los resultados de la tabla 1 con los valores ajustados negativos mediante la sustracción de la cantidad de hallada en los controles. Fue hasta el empleo de intervalos de tiempo prolongados, 14 y 17 h para el E_{CI} y E_{CE} respectivamente, que fue posible determinar la presencia y actividad del sistema enzimático involucrado en el proceso de degradación de B[a]A. Se observó un aumento en la producción del metabolito de aparición temprana 5,6 cis dB[a]P en el ECE cuantificando su formación en 10.80 ± 0.83 ng a las 17 h de comenzado el bioensayo de actividad enzimática. Un comportamiento similar se observó al aplicar esta metodología en los ECI ya que a las 14 h se pudo cuantificar la producción del metabolito en 2.76 ± 0.62 ng. En este proceso se pudo observar que la producción del metabolito de degradación se vio favorecida en el ECE posiblemente por la internalización del B[a]A y posterior liberación del sistema enzimático al medio para la eliminación del agente estresante, en este caso el HAP de alto peso molecular. Al comparar los resultados del proceso de activación realizados por un intervalo de 48 y 72 h se observó que en este último no se puede asumir la presencia de la actividad enzimática de los extractos debido a que posiblemente la tasa de degradación del metabolito de seguimiento es la misma que la tasa de producción de este.

08 CISQM-PP-CP03

En los E_c de *S. acutus* se pudo observar la persistencia de la actividad enzimática dado que en los bioensayos de actividad enzimática de 3 h se pudo determinar su presencia no aportando diferencia significativa de entre un proceso de activación de 48 y 72 h en el caso de la evaluación del E_{ce} . Se observó en el E_{cl} que bastó un periodo de activación de 48 h para la determinación de actividad enzimática pudiendo determinar la presencia del metabolito de seguimiento a causa del bioensayo de actividad enzimática cuantificándolo en 0.44 ± 0.13 ng del 5,6 dB[a]P.

Conclusiones

El proceso por el cual se obtienen E_{cl} es efectivo independiente de la especie de microalga empleada ofreciendo la posibilidad de obtenerlo con el sistema enzimático. Estos extractos pueden tener empleo en procesos de biorremediación. Se puede presumir la presencia del similar sistema enzimático en ambas especies de microalgas empleadas debido a la degradación del B[a]A a través del mismo metabolito de seguimiento. Esta característica permite el empleo de consorcios de microalgas para la evaluación de la degradación de HAP. El periodo de activación de 48 h, la persistencia de la actividad en *S. capricornutum* se observó hasta 17 h. En *S. acutus* la actividad está se diferencia desde las 3h.

Agradecimientos

Se agradece a CONACYT por el proyecto CB No. 283377 y beca de Doctorado No. 577195 otorgada a J. E. Becerril Mercado. Al proyecto PAIP 50009034 de la Facultad de Química, UNAM.

Referencias.

- Hernández Blanco, F. J., & García de Llasera, M. P. (2016). Monitoring dihydrodiol polyaromatic hydrocarbon metabolites produced by the freshwater microalgae *Selenastrum capricornutum*. *Chemosphere*, 158. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.05.065>
- Ke, L., Luo, L., Wang, P., Luan, T., & Tam, N. F. Y. (2010). Effects of metals on biosorption and biodegradation of mixed polycyclic aromatic hydrocarbons by a freshwater green alga *Selenastrum capricornutum*. *Bioresource Technology*, 101(18), 6950–6961. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2010.04.011>
- Olmos-Espejel, J. J., García de Llasera, M. P., & Velasco-Cruz, M. (2012). Extraction and analysis of polycyclic aromatic hydrocarbons and benzo[a]pyrene metabolites in microalgae cultures by off-line/on-line methodology based on matrix solid-phase dispersion, solid-phase extraction and high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography A*, 1262, 138–147. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2012.09.015>
- Warszawsky, D., Cody, T., Radike, M., Reilman, R., Schumann, B., LaDow, K., & Schneider, J. (1995). Biotransformation of benzo[a]pyrene and other polycyclic aromatic hydrocarbons and heterocyclic analogs by several green algae and other algal species under gold and white light. *Chemico-Biological Interactions*, 97(2), 131–148. [https://doi.org/10.1016/0009-2797\(95\)03610-X](https://doi.org/10.1016/0009-2797(95)03610-X)

Evaluación Fotocatalítica de TiO₂/MgO en la degradación de Azul de Metileno

Carlos Arturo Flores Claros, María del Rosario Ruiz Guerrero¹, Ángel de Jesús Morales Ramírez²

¹Centro de Investigación e Innovación Tecnológica – Cerrada de Cecati S/N, Sta. Catarina, Azcapotzalco, Ciudad de México C.P. 02250. Instituto Politécnico Nacional, ²Escuela Superior de Ingeniería Química e Industrias Extractivas – Instituto Politécnico Nacional – Unidad Profesional “Adolfo López Mateos”, Col. Lindavista, Gustavo A. Madero, Ciudad de México, México C.P.07300

arturo.flores1988@gmail.com

Resumen

El óxido de titanio (TiO₂) ha sido empleado como catalizador para degradar compuestos orgánicos contaminantes debido a que se ha demostrado que es un semiconductor con propiedades fotocatalíticas, acelerando la descomposición de contaminantes. Este trabajo presenta resultados de la evaluación fotocatalítica de sistemas de óxido de titanio/óxido de magnesio (TiO₂/MgO) obtenidos vía Sol-Gel, y posteriormente impregnado en níquel-molibdeno (Ni-Mo) en presencia de rayos UV para la degradación de una solución acuosa de Azul de Metileno (AdM) a 20ppm. Se sintetizaron fotocatalizadores variando su composición de Mg (5, 7 y 10% mol), la temperatura de calcinado (700 y 900°C) y si hubo o no impregnación de Ni-Mo. Los fotocatalizadores sin y con impregnación lograron la degradación de la AdM de 50 % y 96% respectivamente.

Introducción

Los problemas ambientales de México son más graves debido a la creciente formación de productos de varias industrias, como la textil o papelera, y su consecuente liberación de desechos orgánicos industriales al aire, agua y suelo. Por ejemplo, algunos de los desechos liberados son contaminantes orgánicos persistentes (COPs), que son sustancias tóxicas resistentes a la degradación que se acumulan en tejidos en seres vivos y pueden recorrer grandes distancias, siendo así peligrosos para el medio ambiente y a la salud humana.[1] En la naturaleza ocurre un proceso espontáneo llamado fotólisis, proceso químico por el cual los enlaces químicos de las moléculas se rompen debido a la transferencia de energía en forma de luz o energía en forma de radiación hacia estos enlaces [2].

Lamentablemente, en ocasiones los procesos de fotólisis naturales producidos por los rayos del sol no son suficientes para degradar los desechos orgánicos, tales como los COPs; por ello, son necesarias otras condiciones para lograr la degradación de tales compuestos. Debido a la necesidad de preservar el medio ambiente, se han promovido formas de desarrollar procesos de tratamiento de desechos para reducir los niveles de contaminación. Para acelerar tales procesos de descomposición es necesario la presencia de Procesos de Oxidación Avanzada (POA). Uno de los POAs más prometedores es la fotocatalisis heterogénea, que consiste en oxidar las moléculas de una solución líquida o gaseosa por medio de la presencia de un semiconductor sólido que es excitado cada vez que es incidido por luz visible o UV.

La materia puede interactuar con la luz (fotones) en un amplio rango de longitudes de onda y con diversos cambios en la estructura de las moléculas. Las radiaciones cerca del espectro visible o ultravioleta (240-720nm) interactúan con los electrones de una molécula. Los fotocatalizadores necesitan tener un potencial de redox de la banda prohibida, es decir, la energía mínima necesaria para mover los electrones que se encuentran en la banda de valencia, lleguen a la banda de conducción, dejando atrás huecos con carga positiva, para lograr la oxidación de la materia orgánica. La formación de los radicales, tales como los radicales hidroxilos (OH.) o radicales superóxidos (O₂.) en medios acuosos son esenciales en el proceso de fotocatalisis, ya que son las

09 CISQM-PP-CP04

especies químicas muy reactivas que reaccionan rápidamente con los compuestos orgánicos degradándolos, incluso pueden alcanzar la mineralización [3].

El material semiconductor más utilizado por la industria como fotocatalizador es el óxido de titanio (TiO_2), debido a que es de bajo costo y muy estable, sin embargo, tiene limitaciones debido a que solo absorbe longitudes de onda que se encuentran solamente a 400nm o menos [4], por lo que gran parte del espectro lumínico natural no se aprovecha, por esta razón se ha estudiado la modificación del TiO_2 mezclándolo con diferentes compuestos, tales como el óxido de magnesio (MgO) o el óxido de Silicio (SiO_2). Como, por ejemplo, se analizó el sistema $\text{SiO}_2/\text{TiO}_2$ para la degradación del naranja de metilo [5] Por otra parte, se ha evaluado el grado de reducibilidad de un sistema $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{TiO}_2$ impregnado con Ni/Mo para medir su eficiencia catalítica en ácido sulfhídrico. [6].

En este trabajo se sintetizaron fotocatalizadores a base de TiO_2 y MgO por medio del método Sol-Gel para posteriormente evaluar su poder oxidativo degradando Azul de Metileno (AdM) en presencia de rayos UV durante una hora. Posteriormente, para los fotocatalizadores se utilizó el método de impregnación con el propósito de integrar óxidos de níquel (Ni) y molibdeno (Mo) a la superficie de tales fotocatalizadores y nuevamente evaluar su poder oxidativo una vez ya lista la impregnación.

Si bien es ya usado el TiO_2 como fotocatalizador masivamente en la industria, los cambios de composición y estructura muestran mejores resultados cuando degradan ciertos tipos de contaminantes orgánicos. El método de impregnación permite que nuevos elementos reactivos se incorporen al catalizador y aumenten el área de la fase nueva activa y reduciendo costos.

Metodología Experimental

Síntesis de Fases

La preparación de los sistemas TiO_2/MgO se realizó por medio de química suave Sol-Gel, en el que se usaron como precursores el butóxido de titanio y acetato de magnesio tetrahidratado elaborando tres composiciones; 5% 7% y 10% mol de Mg, y cada grupo de tres composiciones fue llevado a tratamiento térmico de 700°C y 900°C respectivamente. Los soles de TiO_2 y MgO fueron elaborados individualmente en agitación constante y a temperatura ambiente para luego hacer una mezcla en relación mol necesarias para cada fotocatalizador. Para la formación de sol de Ti se necesitaron 18.78 mmol de butóxido de titanio, 4ml de ácido acético puro, 2.5ml de Tritón X-100 y 0.5ml de alcohol isopropílico. Mientras que para la formación de un sol de Mg se requirieron cantidades de acetato de magnesio para cada distinta composición 5%, 7% y 10% mol (2.08, 1.41 y 0.98 mmol respectivamente), 1ml de agua a 0.1M de ácido oxálico disuelto en etanol absoluto en 10ml. Después de 3 horas de agitación por separado, se mezclaron los dos soles y se agitaron constantemente durante 24 horas. Posteriormente la mezcla se lleva a un horno a 120°C durante un lapso de 24 horas para volverlo un xerogel, removiendo el exceso de disolvente. Luego los xerogeles se llevan a calcinación, a 700°C y a 900°C durante 4 horas respectivamente.

Evaluación catalítica

Una vez sintetizados, para medir su poder fotocatalítico, se agregaron 0.1g de fotocatalizador dentro un matraz tipo bola con una solución acuosa de 20ml de AdM de 20 partes por millón (ppm) y en presencia de una lámpara de luz UV de 6 W y a 365nm de longitud de onda con agitación constante durante una hora. Se midieron las concentraciones iniciales y finales de AdM por medio de un espectrómetro de UV-Vis, tomando una alícuota al final de proceso de degradación. Simultáneamente los catalizadores sintetizados se llevaron a análisis de difracción de rayos X para observar las fases presentes en los catalizadores.

09 CISQM-PP-CP04

Método de Impregnación

Después de evaluar y seleccionar los fotocatalizadores más eficientes, éstos fueron mezclados en una solución acuosa de 10 ml que contenía sales metálicas de nitrato de níquel hexahidratado y heptamolibdato de amonio tetrahidratado, de 1 mmol cada uno, por cada 2g de catalizador durante una hora. Luego pasaron a una etapa de secado a 100°C durante 24 horas para eliminar el disolvente y remover el agua al interior de los poros del catalizador. Finalmente, para la activación del fotocatalizador, se hizo mediante la calcinación de catalizadores secos a 400°C por 3 horas para volver las sales de Ni y Mo en óxidos de níquel y de molibdeno (NiO y MoO₃). Nuevamente se repitió el proceso de evaluación catalítica con AdM una vez ya impregnados con Ni y Mo.

Discusión de Resultados

En la Figura 1 se observa el conjunto de espectros de difracción de rayos X (DRX) de los catalizadores sintetizados. Comparando las cartas de difracción ya registradas en bases de datos, se observa que la fase preponderante es Tetragonal (Rutilo) la cual está presente en varios catalizadores de TiO₂, siendo que a mayor temperatura los picos se ven más refinados, mientras que en menor medida se percibe en menor proporción la aparición de la fase Ortorrómbica. La presencia de estas 2 fases apunta que aumenta el proceso de fotooxidación. Por otro lado, Mayores concentraciones de Mg en el sistema sólido TiO₂/MgO aumenta el band gap, lo cual dificulta el proceso de fotocatalisis [7].

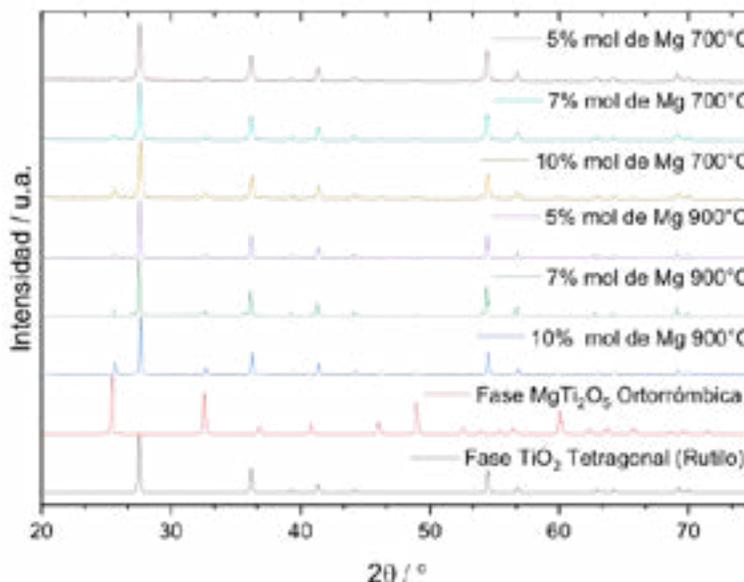


Figura 1. Espectros de Difracción de Rayos X de los fotocatalizadores sintetizados a distintas concentraciones de Mg y temperaturas de calcinación.

En la Figura 2. aparecen los espectros de UV-vis a distintas concentraciones de AdM. La línea negra representa la concentración inicial de 20ppm de una solución acuosa, mientras que la línea roja representa la concentración después de una hora por degradación foto-oxidativa del fotocatalizador TiO₂/MgO con una concentración molar de Mg de 10% y sintetizado a 700°C en presencia de rayos UV. Comparando estos espectros con la curva de calibración "Absorbancia Máxima en 665nm contra concentración de AdM" (Figura no mostrada) se obtiene una concentración final aproximada de 9.91 ppm, lo cual implica que hubo un porcentaje de degradación de 50.5%. Por otro lado, cuando el mismo catalizador fue impregnado con Ni-Mo y posteriormente degradó AdM bajo las mismas condiciones, el porcentaje de degradación de AdM fue de 96.4%, representado por la línea azul, un aumento de porcentaje de degradación de casi 46%.

09 CISQM-PP-CP04

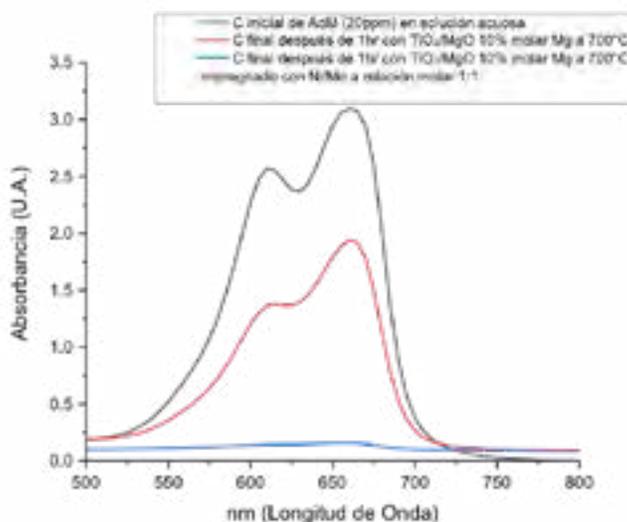


Figura 2. Espectros de UV-vis a distintas concentraciones de AdM antes y después de la degradación.

Los resultados del poder oxidativo de los distintos catalizadores a distintas concentraciones de Mg, temperatura de calcinación y con impregnación de Ni/Mo se muestran en la Tabla 1. El aumento de la composición molar de Mg en el sistema TiO_2/MgO incrementa el poder oxidativo de los catalizadores; esto se ve más significativamente cuando la síntesis de calcinación fue de $900^\circ C$. Por otro lado, el poder oxidativo una vez que el catalizador fue impregnado no tiene mucha variación, rondando en un porcentaje de oxidación de 96%. Esto puede deberse en parte a que el proceso de impregnación aumentó el área superficial del catalizador y a las interacciones que hay entre los óxidos de molibdeno y níquel, con el AdM y no tiene mucha participación el MgO.

Tabla 1. Porcentaje de degradación de AdM después de una hora por medio de los sistemas de TiO_2/MgO variando las condiciones de temperatura, la composición molar de Mg y si se impregnó o no con Ni/Mo.

	Composición de 5% mol de Mg	Composición de 7% mol de Mg	Composición de 10% mol de Mg
Calcinación a $700^\circ C$	49.3%	49.8%	50.5%
Calcinación a $900^\circ C$	28.6%	22.6%	33.7%
Calcinación a $700^\circ C$ más impregnación de Ni/Mo a $400^\circ C$	96%	95.9%	96.4%

Conclusiones

La evidencia de estas experimentaciones sugiere que la presencia de las dos fases cristalógraficas mejora el poder fotocatalítico de los catalizadores del sistema TiO_2/MgO , en donde la fase cristalógrafica dominante es la fase Rutilo. La impregnación del Ni/Mo del sistema TiO_2 mejoró sustancialmente la degradación del AdM, evidenciando que promueven una fase activa, propiciando la reducción del molibdeno y reaccionado con los átomos de azufre que componen el AdM, logrando así su descomposición. Es necesario realizar posteriormente la evaluación de la composición de los catalizadores impregnados con Ni/Mo para medir su composición y los posibles cambios que hicieron en la estructura cristalina del fotocatalizador.

09 CISQM-PP-CP04

Bibliografía

- [1] S. de Relaciones Exteriores "¿Qué son los contaminantes orgánicos persistentes?" 25/06/21 En línea Disponible en -<https://www.gob.mx/sre/articulos/que-son-los-contaminantes-organicos-persistentes>
- [2] Vallero, D.A. Characterizing Air Pollution. Fundamentals of Air Pollution, Academic Press, pp 199-262, 2008.
- [3] J. A. C. Penagos" Sobre las reacciones de eliminación de compuestos contaminantes de aguas por fotocatalisis con TiO₂/UV: caso del azul de Metileno" Elementos no. 3pp. 149-156, 2013.
- [4] Barakat, M.A., R. Kumar,"Photocatalytic Activity Enhancement of Titanium Dioxide Nanoparticles, Springer, 2016
- [5] Y. Pu, J. Fang, F. Beng, B. Li y L. Huang,"Microemulsion Synthesis of Nanosized SiO₂/TiO₂ Particles and their photocatalytic Activity", Chinese Journal of Catalysis vol. 28, 3 251-256, 2007.
- [6] C. Caero y R. Solís,"Caracterización de catalizadores NiMo modificados con titanio para hidrotratamiento", Revista Mexicana de Ingeniería Química, vol. 2, 15-19, 2003.
- [7] U. Sharma, P. Jeevanandam," Synthesis of Titanium-doped MgO heteronanostructures with tunable band gap", Journal of Nanoparticle Research, vol., 4 pp. 1-20 2016.

10 CISQM-PP-CP05

Compuestos de Zr-aminoácidos-óxido de grafito utilizados en la remoción de ion fluoruro

Efrén González Aguiñaga¹, José Antonio Pérez Tavares¹, Rita Patakfalvi¹, Héctor Pérez Ladrón de Guevara¹,
Israel Águila Martínez¹, Pablo Eduardo Cardoso Ávila²

¹Centro Universitario de los Lagos, Universidad de Guadalajara. Av. Enrique Díaz de León 1144, Colonia Paseos de la Montaña, C. P. 47460 Lagos de Moreno, Jalisco, México.

²Centro de Investigaciones en Óptica, Loma del Bosque 115, Colonia Lomas del Campestre, C. P: 37150. León, Guanajuato, México.

efren.gonzalez5990@alumnos.udg.mx

Resumen

Se desarrollaron compuestos novedosos de tipo zirconio-aminoácidos-óxido de grafito para la remoción de ion fluoruro en agua. Estos compuestos fueron sintetizados por el método de precipitación química utilizando distintos aminoácidos (ácido aspártico y ácido glutámico). Se realizaron pruebas de adsorción y presentaron una eficiencia de remoción del ion fluoruro por encima del 95%. Las pruebas de cinética de adsorción sugieren que el mecanismo de remoción se puede dar por el modelo de Pseudo Segundo Orden (PSO) lo cual indicaría una adsorción de tipo química.

Introducción

El agua es uno de los recursos más importantes para la vida y el suministro de agua es una necesidad básica para la humanidad. Se estima que cerca del 80% de las enfermedades alrededor del mundo se relacionan con el consumo de agua de baja calidad (Goncharuk, 2014).

La condición del agua varía de acuerdo con sus condiciones geológicas. Aguas subterráneas y superficiales comienzan como precipitados y se ven afectadas por los minerales presentes en la tierra. El agua dulce contiene cierta cantidad de gases minerales y materia orgánica de origen natural (Rosborg et al., 2015).

La región Altos Norte de Jalisco se caracteriza por presentar altas concentraciones de ion fluoruro superiores al límite permisible (1.5 mg/L) que marca la Organización Mundial de la Salud (Hurtado-Jiménez & Gardea-Torresdey, 2005) y la Norma Oficial Mexicana 127. La ingesta de este contaminante puede causar distintas adversidades a la salud (Dufour et al., 2006), tales como fluorosis dental, esquelética, neurotoxicidad, alergias y aumento de fracturas óseas (Rosborg et al., 2015).

Se han utilizado diversos métodos para la remoción de ion fluoruro, entre estos se encuentra la filtración, adsorción, intercambio iónico, etc. De esto la adsorción ha sido de gran interés ya que presenta eficiencias altas y facilidad de aplicarse. Dentro del estudio de adsorbentes se encuentran los polímeros, compositos, nanopartículas metálicas, entre otras (Ali et al., 2017). Los materiales a base de zirconio han despertado un gran interés ya que presentan una alta afinidad y estabilidad con el ion fluoruro (Muthu Prabhu & Meenakshi, 2015).

Por lo cual en este trabajo se presenta la investigación de compuestos Zr-aminoácidos-óxido de grafito (Zr-aa-OG), como una alternativa para la remoción de ion fluoruro del agua.

10 CISQM-PP-CP05

Metodología

Síntesis del óxido de grafito

El óxido de grafito fue sintetizado mediante el método de Hummers mejorado. Posteriormente fue dializado en una membrana para remover el exceso de sales presentes en la muestra.

Síntesis de los compuestos Zr-aa-OG

Los compuestos fueron sintetizados mediante el método de precipitación química (Prabhu et al., 2016). Se utilizó el óxido de grafito al 30% en relación con el zirconio. El óxido de grafito fue sonificado por 30 minutos y posteriormente se agitó a una temperatura de 40 °C durante 30 minutos. Se agregó la sal de oxiclورو de zirconio (0.1 M) por goteo durante 60 min, después el aminoácido (0.2 M) (ácido aspártico, Asp o ácido glutámico, Glu) por durante el mismo tiempo. Se dejó envejecer durante 24 h. Después se procedió a lavar mediante centrifugación por 7 ocasiones durante 15 minutos a 6000 rpm, para eliminar el exceso de sales presentes. El compuesto fue secado durante 72 h a una temperatura de 40 °C. Finalmente, los materiales fueron molidos y almacenados para su uso. Los compuestos fueron identificados como Zr-Asp-OG y Zr-Glu-OG.

Cinética de adsorción

Las cinéticas de adsorción se determinaron variando el tiempo de contacto de los compuestos Zr-aa-OG con la solución de ion fluoruro a una concentración de 10 mg/L y tiempos desde 5 min hasta 24 h. Se añadieron 50 mg del adsorbente a 50 mL de la solución estándar. Las muestras fueron agitadas a 40 rpm utilizando un rotor de agitación. Pasado el tiempo de contacto, las suspensiones fueron filtradas con un filtro de jeringa de 20 µm. Se mezclaron 25 mL del filtrado con 25 mL de una solución de TISAB II y se determinó la concentración de ion fluoruro en equilibrio mediante la técnica de electrodo selectivo de iones fluoruro.

Discusión de resultados

Caracterización FTIR

Los espectros FTIR de los compuestos Zr-Asp-OG y Zr-Glu-OG se muestran en la Figura 1. Se observan señales similares entre ambos, en el rango de 3500-3000 cm⁻¹ se observan una señal débil que pertenece a los grupos hidroxilo pertenecientes al óxido de grafito. En la región de 1580-1500 cm⁻¹ se presentaron dos señales y en la región 1450-1300 cm⁻¹ se presentaron tres señales correspondientes a las vibraciones asimétricas (C=O) y simétricas (C-O), respectivamente, las cuales se asocian con los grupos carboxilo presentes en los aminoácidos y la superficie del óxido de grafito. Además de presentar una señal con intensidad media en 620cm⁻¹ asociada a la interacción entre el zirconio y el oxígeno (Zr-O).

10 CISQM-PP-CP05

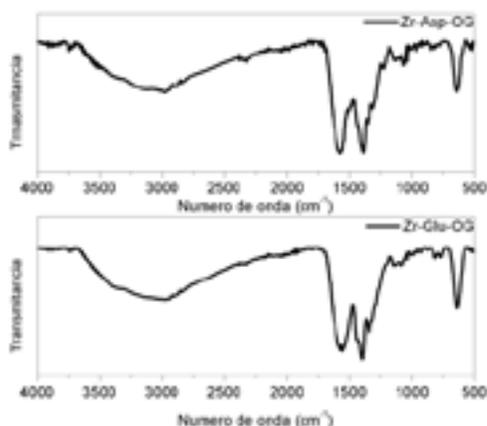


Figura 1. Espectros FTIR de los compuestos Zr-Asp-OG y Zr-Glu-OG.

La Figura 2 presenta los resultados de porcentaje de remoción de los materiales, se puede observar un incremento hasta llegar a l equilibrio. Los resultados de las pruebas de adsorción muestran que los compuestos de tuvieron un 95.7 % y 96.7 % para Zr-Asp-OG y Zr-Glu-OG respectivamente, que representa una q_e (capacidad de adsorción experimental) de 9.24 mg/g para Zr-Asp-OG y 9.22 mg/g para Zr-Glu-OG, además de alcanzar el equilibrio de adsorción después de las 3 h de contacto.

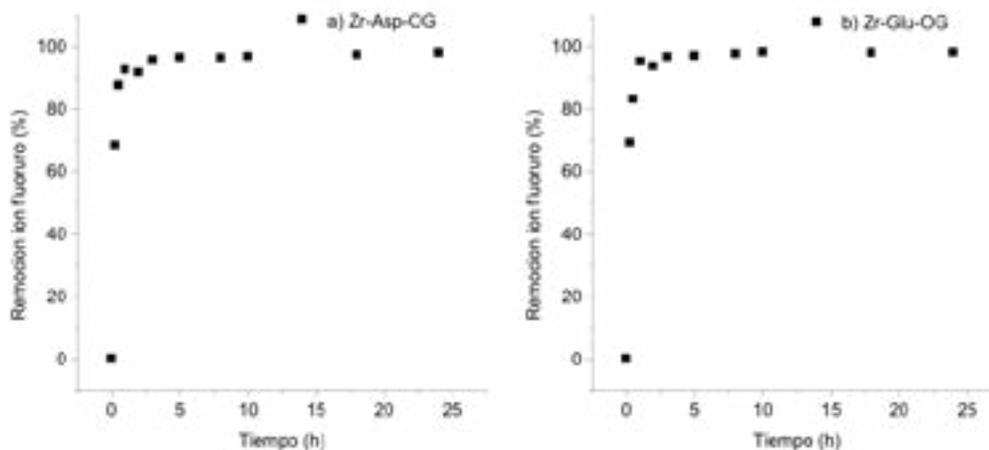


Figura 2. Porcentajes de remoción de ion fluoruro para los compuestos a) Zr-Asp-OG y b) Zr-Glu-OG.

Estos datos fueron evaluados por los modelos teóricos de Pseudo Primer Orden (PSO), Pseudo Segundo Orden (PSO), Elovich (Elo) y Difusión intrapartícula (DI). Para evaluar los modelos lineales y no lineales de las cinéticas de adsorción se utilizaron las ecuaciones de la Tabla 1 (Ho, 2006) y se ajustaron en el programa OriginLab8.

Tabla 1. Ecuaciones para evaluar los modelos cinéticos de adsorción (Ho, 2006).

Ecuación	Forma no Lineal	Forma Lineal	Valores para graficar
PFO	$q_t = q_e(1 - e^{-k_1 t})$	$\ln q_e - q_t = -k_1 t + \ln q_e$	$\ln(q_e - q_t)$ vs t
PSO	$q_t = \frac{q_e^2 k_2 t}{1 + k_2 q_e t}$	$\frac{t}{q_t} = \frac{1}{q_e} t + \frac{1}{k_2 q_e^2}$	$\frac{t}{q_t}$ vs t
Elo	$q_t = \frac{1}{\beta} \ln 1 + \alpha \beta$	$q_t = \frac{1}{\beta} \ln t + \frac{1}{\beta} \ln \alpha \beta$	q_t vs $\ln t$
DI		$q_t = k_{DIF} \sqrt{t} + I$	q_t vs \sqrt{t}

De acuerdo con los datos obtenidos en los modelos cinéticos de adsorción que se muestran en la Tabla 2 se descartaron los modelos de Elovich y Difusión Intraparticular, ya que presentan un ajuste de correlación (R^2) muy bajo y una diferencia bastante considerable entre los resultados lineales y no lineales. Después se realizó el análisis de los datos de la cinética de PPO. A pesar de presentar una buena correlación (R^2) para el ajuste no lineal y una capacidad de adsorción similar a las experimentales los ajustes lineales presentan una correlación de datos bastante diferente, por lo cual el modelo fue descartado. Mientras que el modelo PSO presenta un buen coeficiente de correlación (R^2), de acuerdo con los datos obtenidos de la forma experimental y teórica, presentan una variación mínima para ambos ajustes (lineal y no lineal). Por lo cual, el modelo PSO es el que describe de mejor manera el proceso de cinéticas de adsorción para estos compuestos. Este modelo describe una quimisorción que implica una interacción de intercambio de electrones entre el adsorbente y el adsorbato. Mediante este modelo se obtiene que la velocidad de reacción es dependiente de la concentración del adsorbato.

Tabla 2. Parámetros calculados de los ajustes lineales y no lineales de las cinéticas de adsorción

Modelo	Constantes	Ajuste Lineal		Ajuste no Lineal	
		Zr-Glu-OG	ZAspO-II	Zr-Glu-OG	Zr-Asp-OG
Pseudo Primer Orden	q_e (mg/g)	0.83	0.81	9.09	8.99
	k_1 (1/min)	0.43	0.17	4.65	4.95
	R^2	0.75	0.68	0.94	0.95
	X^2			0.04	0.04
Pseudo Segundo Orden	q_e (mg/g)	9.25	9.22	9.35	9.24
	k_2 (g/mg*min)	1.79	1.58	1.09	1.17
	R^2	0.99	0.99	0.96	0.93
	X^2			0.03	0.05
Elovich	α	0.51	0.51	1.01	2.71
	β	0.24	0.24	2.01	2.24
	R^2	0.27	0.21	0.64	0.62
	X^2			0.27	0.26
Difusión Intraparticular	k_{DI} (mg/g*min ^{0.5})	0.38	0.04	0.39	0.37
	I (mg/g)	7.83	7.81	7.84	7.81
	R^2	0.35	0.36	0.35	0.36
	X^2			0.51	0.45

10 CISQM-PP-CP05

Conclusiones

De acuerdo con las pruebas de adsorción realizadas en los compuestos Zr-Glu-OG y Zr-Asp-OG la concentración inicial de ion fluoruro disminuye un 96.7 y 95.7% respectivamente dentro de las primeras 3 horas de contacto con el ion fluoruro.

Para el modelado teórico de los ajustes experimentales de las cinéticas de adsorción el modelo de Pseudo Segundo Orden es el que presenta un mejor ajuste, lo cual sugiere que es un proceso de adsorción de interacción química entre el adsorbato y el adsorbente.

Bibliografía

- Ali, A. F., Atwa, S. M., & El-Giar, E. M. (2017). 6 - Development of magnetic nanoparticles for fluoride and organic matter removal from drinking water. *Water Purification*, 209–262.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804300-4.00006-X>
- Dufour, A., Snozzi, M., Koster, W., Bartram, J., Ronchi, E., Fewtrell, L., Bailey, by K., Chilton, J., Dahi, E., Lennon, M., Jackson, P., Fawell, J., Bartram, J., Cotruvo, J., Exner, M., Fricker, C., Glasmacher, A., Cotruvo, by J., Dufour, A., ... Gannon, V. (2006). *Pathogenic Mycobacteria in Water: A Guide to Public Health Consequences, Monitoring and Management*. <http://www.who.int/bookorders>
- Goncharuk, V. V. (2014). *Role of Water in Human Life BT - Drinking Water: Physics, Chemistry and Biology* (V. V. Goncharuk (ed.); pp. 1–16). Springer International Publishing.
https://doi.org/10.1007/978-3-319-04334-0_1
- Ho, Y.-S. (2006). Review of second-order models for adsorption systems. *Journal of Hazardous Materials*, 136(3), 681–689. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2005.12.043>
- Hurtado-Jiménez, R., & Gardea-Torresdey, J. (2005). Estimación de la exposición a fluoruros en Los Altos de Jalisco, México. *Salud Pública de México*, 47(1), 58–63. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=10647109>
- Muthu Prabhu, S., & Meenakshi, S. (2015). Chemistry of defluoridation by one-pot synthesized dicarboxylic acids mediated polyacrylamide-zirconium complex. *Chemical Engineering Journal*, 262, 224–234.
<https://doi.org/10.1016/j.cej.2014.09.018>
- Prabhu, S. M., Elanchezhiyan, S. S. D., Lee, G., & Meenakshi, S. (2016). Defluoridation of Water by Graphene Oxide Supported Needle-Like Complex Adsorbents. *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials*, 26(4), 834–844. <https://doi.org/10.1007/s10904-016-0372-0>
- Rosborg, I., Ferrante, M., & Soni, V. (2015). *Microminerals at Optimum Concentrations: Protection Against Diseases BT - Drinking Water Minerals and Mineral Balance: Importance, Health Significance, Safety Precautions* (I. Rosborg (ed.); pp. 53–77). Springer International Publishing.
https://doi.org/10.1007/978-3-319-09593-6_4

11 CISQM-PP-CP06

Cascarones de huevo y sus membranas para remoción de Cr (VI) de soluciones acuosas

Jessica Badillo Camacho¹, Sergio Gómez Salazar², Eulogio Orozco Guareño¹, María de Jesús Palacios Sánchez¹

¹ Departamento de Química ² Departamento de Ingeniería Química, Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías. Boulevard Marcelino García Barragán 1421, Guadalajara, Jalisco

jessica.bcamacho@academicos.udg.mx

Resumen

El uso de materiales de desecho para la eliminación de iones metálicos es importante desde el punto de vista medioambiental. Las cáscaras de huevo son principalmente calcita (CaCO_3) y las membranas están compuestas principalmente de proteínas como el colágeno. El objetivo de este trabajo fue identificar el material que presente mayor adsorción de Cr (VI) en solución acuosa, utilizando como bioadsorbentes las cáscaras de huevos de aves como pollo, avestruz, codorniz y pato y sus membranas, considerando el efecto del pH en la disolución de las conchas. Los biomateriales se lavaron, secaron y tamizaron hasta un diámetro de 1 mm. El efecto del pH sobre la disolución de los cascarones se determinó utilizando soluciones de ácidos fuertes y débiles. La determinación de Cr (VI) se realizó mediante un método de difenilcarbazida usando un espectrofotómetro. Se favorece el uso de conchas para adsorción a $\text{pH} < 3$. El estudio cinético muestra que las membranas tienen mayor capacidad de adsorción de Cr (VI) de la solución a $\text{pH} 5$ a 25°C .

Introducción

El rápido crecimiento industrial y la urbanización en los últimos años producen cantidades significativas de aguas residuales que contienen contaminantes tóxicos como metales pesados [1]. Por lo tanto, estos metales pesados deben ser removidos para evitar la toxicidad y el desequilibrio de los ecosistemas naturales [2]. Uno de los contaminantes primarios es el cromo, (Cr) el cual está presente en aguas superficiales y subterráneas, y que puede provenir de actividades como la galvanoplastia, limpieza de metales, el procesamiento de cuero y las descargas mineras [1]. Estudios epidemiológicos han demostrado que el Cr es causante de cáncer nasal y de pulmones [3], por lo que de acuerdo con la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC), el Cr (VI) ha sido catalogado como un elemento cancerígeno para el ser humano [4]. El Cr (VI) puede ser reducido intracelularmente por reductores biológicos como el Glutatió y la glutatió reductasa. La actividad carcinogénica de los intermediarios de Cr (VI) está relacionada con su capacidad para producir daños en el DNA a través de aductos DNA-Cr o radicales libres [3].

La preocupación ambiental, ha sido un área primaria y de empuje para estudio en la mayoría de los campos de investigación científica y tecnológica [5]. La aplicación de materiales naturales de desecho como bioadsorbentes para la eliminación de metales pesados de efluentes líquidos, está adquiriendo cada vez mayor relevancia en el área medioambiental. La bioadsorción es considerada un método eficaz y de bajo costo comparada con técnicas convencionales [6] y su empleo para este propósito es importante debido a que estos materiales tienen la propiedad de biodegradabilidad, aunque pueden causar peligro ambiental cuando se depositan en grandes cantidades [7]. El estudio de la estructura de la cáscara de huevo de gallina, como una clase de materiales porosos naturales ha sido investigada en los últimos años, ya que han sido utilizadas para remoción de metales pesados y compuestos orgánicos como colorantes y fenoles además de otras aplicaciones en la industria biomédica, síntesis de nanomateriales, catálisis y síntesis orgánica [8]. Pero además de los cascarones de huevo, las membranas también han sido utilizadas por considerarse un biomaterial único debido a sus extraordinarias propiedades adsorbentes [9].

11 CISQM-PP-CP06

Particularmente en México, de acuerdo con el Compendio de Indicadores Económicos del Sector Avícola (2014), México fue uno de los principales países consumidores de huevo en 2012, con 20.8 Kg/persona y en 2013 el estado de Jalisco, fue uno de los principales productores de huevo de gallina seguido por Puebla y Sonora con 55, 15 y 8% respectivamente, de la producción Nacional, por lo que en 2013 se alcanzó una producción de 2'509,350 Ton de huevo. [10]. Debido a lo anterior, se considera que una gestión adecuada de estos materiales generados, es de gran relevancia en el medio ambiente actual, por lo que en este trabajo se aplicaron los casarones y membranas de huevos de distintas aves para la remoción de Cr (VI) de soluciones acuosas.

Materiales y métodos

Se obtuvieron 10 muestras de bioadsorbentes diferentes provenientes de cascarones de huevo blanco, rojo de gallina, de pato, de codorniz, de avestruz y sus membranas. Los cascarones de huevo a utilizar se sometieron a tratamientos físicos de lavado, secado, triturado y tamizado siguiendo la metodología propuesta por Ahmad M. et al. [11]. Por otra parte, las membranas fueron obtenidas después del lavado de los cascarones, y una vez separadas del cascarón, se lavaron con agua desionizada y se secaron a 40°C durante tres horas. Transcurrido el tiempo se pulverizaron y tamizaron empleando sólo las muestras de tamaño de 650- 1000 micras [9]. La solución de Cr (VI), fue obtenida a partir de la sal K₂Cr₂O₇ con una concentración de 100 ppm para obtener las concentraciones requeridas para los experimentos. El estudio del proceso de bioadsorción se realizó en dos etapas:

1.Efecto del pH:

Los biomateriales se pusieron en contacto con soluciones de pH 1,3,5,7,9. Del mismo modo los cascarones de las diferentes aves se pusieron en contacto con soluciones de ácidos fuertes y débiles, para verificar el efecto de disolución de los cascarones para lo cual se emplearon soluciones de HCl 0.1M, CH₃CO₂H 0.1M y H₃BO₃ 0.1 M, y se mantuvieron a una temperatura controlada (25°C) en un termoagitador Thermo Scientific. Una vez transcurrido el tiempo se determinó la solubilidad del cascarón por pérdida de peso.

2.Cinética de adsorción:

Sirvió para evaluar el cambio de concentración de los iones de Cr (VI) a través del tiempo de 0 a 160 min, una vez que estuvieron en contacto las membranas y los cascarones con las soluciones de Cr hexavalente. Para ello se pesó 0.5 g del material y se puso en contacto con 20 ml de solución de Cr (VI) de 10 ppm. Determinando la cantidad adsorbida como:

$$q_i = \frac{v(C_0 - C_{fi})}{m_i}$$

Donde:

q_i : Captación máxima en mg g⁻¹ del material

v : Volumen de solución L

C_0 : Concentración inicial de Cr (VI) en mg L⁻¹

C_{fi} : Concentración final de Cr (VI) en mg L⁻¹

m_i : Masa en gramos del material i

11 CISQM-PP-CP06

Discusión de resultados (incluir tablas, gráficas y fórmulas, materiales y métodos)

En la Figura 1 se observa que los cascarones de las cinco especies de aves empleados presentan un porcentaje de disolución de más del 50% en peso en soluciones de pH3, mientras que a pH's superiores el porcentaje de disolución se mantiene constante y menor del 2 %, por lo que este material sólo podría emplearse para la remoción de Cr (VI) en soluciones con pH >3. Por otra parte, los porcentajes de disolución encontrados cuando se emplean las soluciones de ácidos débiles ($\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ y H_3BO_3) fueron 45% y 2% respectivamente, lo que indica para el caso del ácido acético que aunque sea un ácido débil el efecto de pH sobre la disolución de los cascarones se presenta a pH menor de 3. El estudio de la cinética de adsorción se muestra en la Figura 2, en la cual se observan dos líneas que corresponden a la adsorción de Cr (VI) empleando sólo uno de los cascarones (el de pato, en azul) y una de las membranas (la de avestruz, en negro), ya que fueron éstos los que mostraron la mayor captación respecto a los demás materiales del grupo (Figura 3). Con ello se observa que la mayor velocidad de adsorción del Cr (VI) se presenta durante los primeros 10 minutos del proceso, aunque posteriormente se observa que la variación de la concentración respecto del tiempo se mantiene sin cambios significativos.

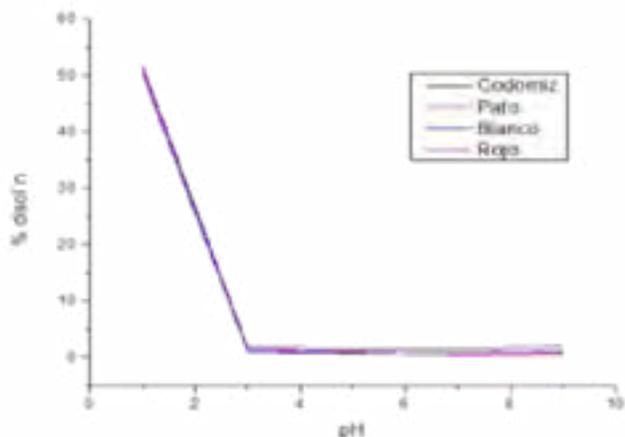


Figura 1. Porcentaje de disolución de los diferentes cascarones de huevo

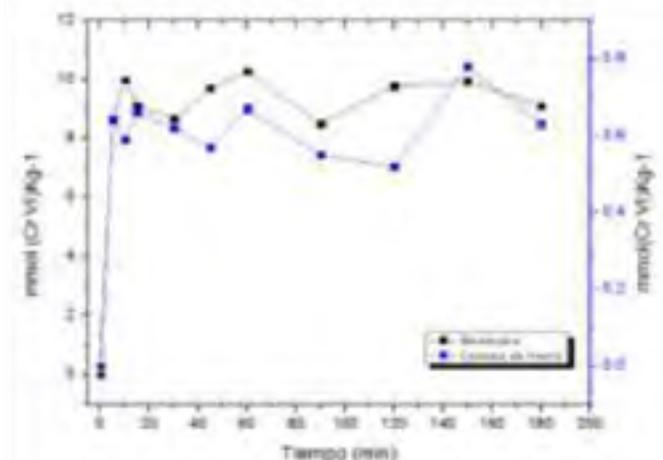


Figura 2. Captación de Cr VI de cada grupo de biomateriales

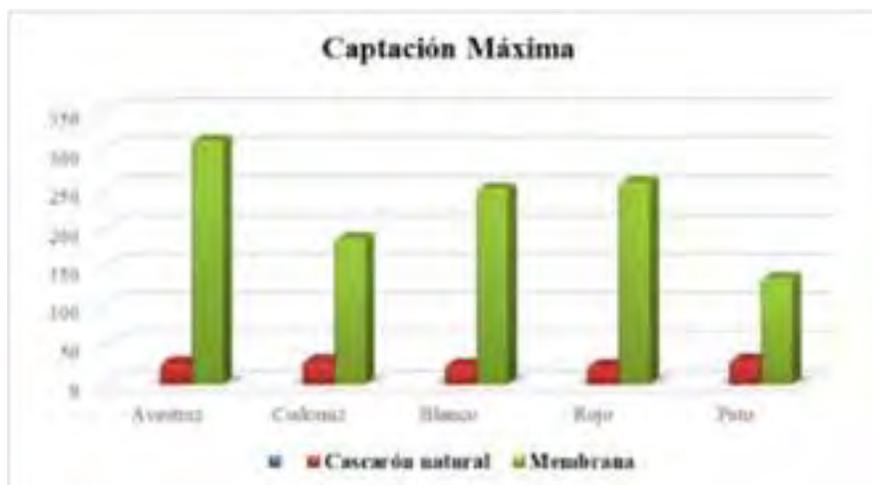


Figura 3. Captación de Cr VI de cada grupo de biomateriales

11 CISQM-PP-CP06

Conclusiones

En base a los resultados obtenidos podemos concluir que:

1. A pH mayores a 3 es posible trabajar con la remoción de Cr (VI) empleando cascarones de huevo de las especies analizadas ya que, aunque existe disolución de las muestras los porcentajes son menores del 2%
2. Que las membranas presentaron mayor captación de Cr (VI) que los cascarones
3. La membrana de avestruz pudo remover casi el doble de Cr (VI) que la membrana de pato.
4. Que la captación máxima de Cr(VI) se observa dentro de los primeros 10 minutos

Bibliografía

- [1] F. Fei, L. Lu, S. Yang, Y. Zhao, L. B. Sun, and S. G. Wang. Individual and competitive adsorption of Cr(VI) and phosphate onto synthetic Fe-Al hydroxides. *Colloids Surfaces A Physicochem. Eng. Asp.*, 423, pp. 42–49, 2013.
- [2] J. V. Flores-Cano, R. Leyva-Ramos, J. Mendoza-Barron, R. M. Guerrero-Coronado, A. Aragón-Piña, and G. J. Labrada-Delgado. Sorption mechanism of Cd(II) from water solution onto chicken eggshell. *Appl. Surf. Sci.*, 276, 682–690, 2013.
- [3] F.-Y. Wua, W.-Y. Wua, H.-W. Kuo, C.-S. Liub, R.-Y. Wangc, and Jim-Shoung Laia. Effect of genotoxic exposure to chromium among electroplating workers in Taiwan. *Sci. Total Environ.*, 279, 21–28, 2001.
- [4] B. Pesch, B. Kendzia, K. Hauptmann, R. Van Gelder, R. Stamm, J.-U. Hahn, W. Zschesche, T. Behrens, T. Weiss, J. Siemiatycki, J. Lavoué, K.-H. Jöckel, and T. Brüning, Airborne exposure to inhalable hexavalent chromium in welders and other occupations: Estimates from the German MEGA database. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, 218, 5, 500–506, 2015.
- [5] S. M. Shaheen, F. I. Eissa, K. M. Ghanem, H. M. Gamal El-Din, and F. S. Al Anany, Heavy metals removal from aqueous solutions and wastewaters by using various byproducts. *J. Environ. Manage.*, 128, 514–521, 2013.
- [6] K. Chojnacka, Biosorption of Cr(III) ions by eggshells, *J. Hazard. Mater.*, 121 February. 167–173, 2005.
- [7] L. Giraldo and J. C. Moreno-Piraján, Study of adsorption of phenol on activated carbons obtained from eggshells, *J. Anal. Appl. Pyrolysis*, 106, 41–47, 2014. [8] P. S. Guru and S. Dash, Sorption on eggshell waste - A review on ultrastructure, biomineralization and other applications, *Adv. Colloid Interface Sci.*, 209, 49–67, 2014.
- [9] M. Baláž, Eggshell membrane biomaterial as a platform for applications in materials science *Acta Biomater.*, 10, 3827–3843, 2014.
- [10] U. N. de Avicultores, Compendio de Indicadores Económicos del Sector Avícola, 2014. [Online]. Available: <http://www.una.org.mx/index.php/component/content/article/2-uncategorised/19>.
- [11] M. Ahmad, A. R. a Usman, S. S. Lee, S. C. Kim, J. H. Joo, J. E. Yang, and Y. S. Ok, Eggshell and coral wastes as low cost sorbents for the removal of pb 2+, cd 2+ and cu 2+ from aqueous solutions, *J. Ind. Eng. Chem.*, 18, 198–204, 2012.

12 CISQM-PP-CP08

Prototipo para el lavado y descontaminado de plumas de pollo

Brandon Oropeza Oropeza¹, Joel de Lucio Sánchez¹, Luis Felipe de Jesús Hernández Quintanar^{2,*}, Diego Adrián Fabila Bustos², Macaria Hernández Chávez³, Alejandro Escamilla¹

¹UPIIH, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad del Conocimiento y la Cultura, San Agustín Tlaxiaca 42162, Hidalgo, México.

²Laboratorio de espectroscopia, UPIIH, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad del Conocimiento y la Cultura, San Agustín Tlaxiaca 42162, Hidalgo, México

³Laboratorio de Química, UPIIH, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad del Conocimiento y la Cultura, San Agustín Tlaxiaca 42162, Hidalgo, México

lhernandezq@ipn.mx

Resumen

En este trabajo se presenta el diseño de un prototipo para el lavado y descontaminado de plumas de pollo, el cual lleva a cabo un proceso de limpieza para dar pauta a la valorización de este residuo.

Primeramente, se contextualiza en torno a la pluma como residuo y como materia prima de alto valor. En el proceso de diseño abarca desde la generación de requerimientos y especificaciones, hasta el diseño conceptual y de detalle, concluyendo con una propuesta final de solución previa a su implementación.

El prototipo desarrollado está conformado por dos unidades: en la primera se efectúa un proceso de lavado por medio de inyección de aire; en la segunda se llevan a cabo los procesos de secado mediante aire caliente, y descontaminado por medio de radiación ultravioleta. Ambas unidades están ligadas de tal forma que la pluma transita de una unidad a otra por medio de un cambio en el nivel de agua en el lavado.

Finalmente, se valida la implementación sinérgica del prototipo evaluando el funcionamiento de cada uno de los procesos

Introducción

La segunda carne más consumida en el mundo es la proveniente de las aves de corral, y se prevé que continúe en una tendencia positiva de consumo. Se estima que 100 millones de toneladas de estas aves fueron criadas en el 2017 alrededor del mundo. Por lo general, un matadero que procesa 165,000 pollos por día produce alrededor de 80 toneladas de residuos, estos a su vez se dividen en residuos sólidos (plumas, vísceras, cabezas, patas, cadáveres, cueros y huesos), y residuos líquidos (sangre).

Dentro de los residuos generados por la industria dedicada al procesamiento de carne de pollo, se produce grandes cantidades de plumas generando hasta 40 millones de toneladas anualmente; esto a su vez ha creado un serio problema de residuos sólidos en varios países debido a sus limitadas aplicaciones, ya que en la mayoría de los casos son consideradas como desechos, aunque a menudo son procesadas en pequeñas cantidades para obtener productos de valor como harinas y fertilizantes.

Una incorrecta disposición de estos residuos genera problemas ambientales y de salud; por ejemplo, aunque la incineración ha sido considerada como un método ideal de disposición, este contribuye a la generación de gases de efecto invernadero; o bien cuando son dispuestas en basureros o a campo abierto promueven la transmisión de enfermedades.

12 CISQM-PP-CP08

Por lo tanto, la valorización de las plumas mediante la transformación en materias valiosas es una ruta deseable para lidiar con los desechos, ya que con el tratamiento adecuado pueden ser utilizadas en muchas aplicaciones, tales como fertilizantes, alimento para otros animales, cosméticos, producción de partes de automóviles y aviones, en la industria textil, plásticos biodegradables, empackado de materiales, producción de biocombustible, en componentes electrónicos, entre otros.

Actualmente, en Europa se está desarrollando el proyecto KARMA2020 como parte del esfuerzo del programa Horizon 2020 de la Unión Europea en investigación e innovación, cuyo objetivo es la fabricación industrial y explotación de las plumas para la producción de materia prima valiosa, con el fin de emplearla en el desarrollo de productos como: queratina hidrolizada, bioplásticos, recubrimientos, etc., además de garantizar beneficios económicos y generar impactos relevantes en el desarrollo de ciencia, tecnología y medio ambiente.

Por otro lado, las plumas presentan contaminación microbiana, la cual proviene del tracto intestinal del pollo, además de contener pequeñas cantidades de diversas sustancias; tales como: sangre diluida, una gran variedad de organismos biológicos, vísceras, grasa, piel, heces, carne y agua. A raíz de esto, se requiere de un proceso de limpieza y descontaminado, con el propósito de eliminar su contenido de microorganismos para la valorización de esta biomasa residual para su posterior uso en aplicaciones ya mencionadas.

Métodos experimentales

En la Figura 1 se muestra el diagrama de funciones. El sistema está compuesto por dos unidades principales, un mecanismo que las conectaría y el control del sistema.

En la primera unidad se lleva a cabo el proceso de lavado por turbulencia, y en la segunda unidad se llevan a cabo dos procesos, el secado de la pluma por inyección de aire y el descontaminado de la misma por radiación UV. El mecanismo de traslado consiste en generar un cambio de nivel de agua en la primera unidad para transportar las plumas a la segunda unidad.

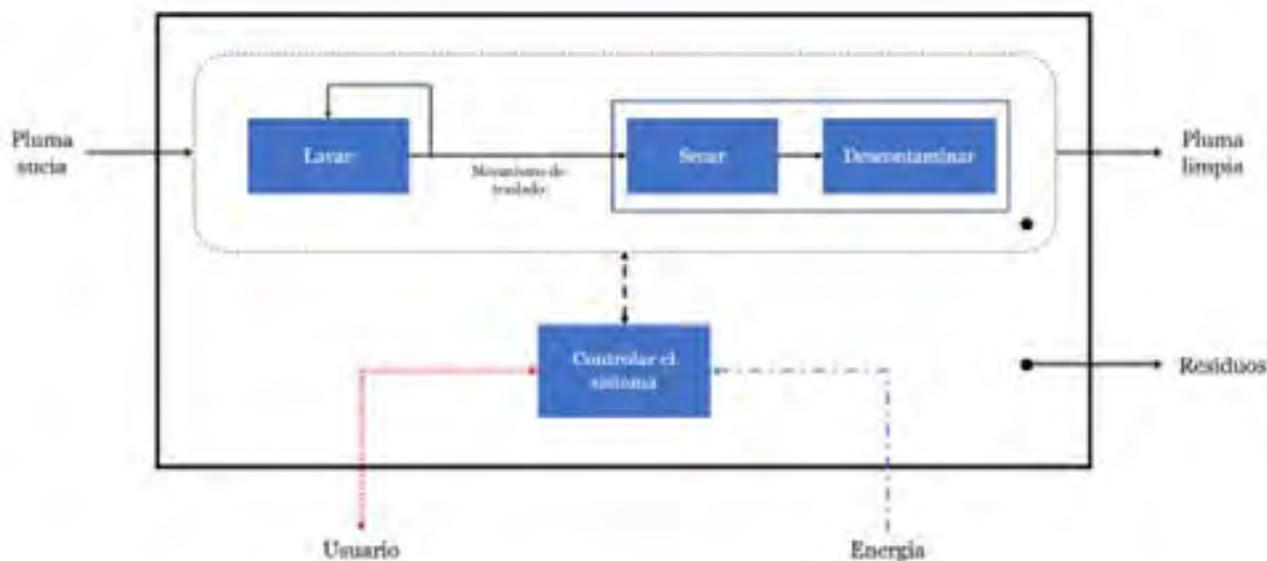


Figura 1. Diagrama de funciones del prototipo

12 CISQM-PP-CP08

Discusión de resultados (incluir tablas, gráficas y fórmulas, materiales y métodos)

En la Figura 2 se presenta el diseño que ha de tener el prototipo de limpieza y descontaminación de plumas. Este está compuesto principalmente por dos unidades que funcionan prácticamente mediante el mismo principio, es decir, la inyección de aire, que será generado por un soplador.

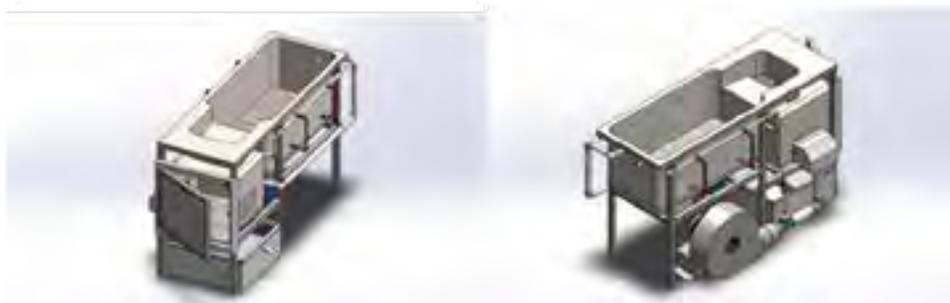


Figura 2. Diseño del prototipo de limpieza y descontaminado de pluma

La unidad de lavado cuenta con dos entradas de agua por donde ha de llenarse hasta los niveles preestablecidos; una salida de desagüe por donde ha de vaciarse la tina después de que un ciclo de lavado termine, y un vertedero por el cual la pluma transitará hacia la siguiente unidad. Para generar la turbulencia se han colocado dos entradas de aire en cada pared lateral y el flujo de este será regulado por una electroválvula y una válvula de esfera. Se han colocado filtros en la parte inferior de la tina que permitirán separar residuos sólidos pequeños de la pluma para evitar su transición a la siguiente unidad.

En la segunda unidad cuenta con una abertura superior por donde han de ingresar las plumas y un filtro en la parte inferior que permitirá solamente el paso de agua a una segunda tina para que esta sea recirculada al sistema.

El primer proceso por realizar dentro de la cámara es el secado, en el que se usará aire caliente para agilizarlo: el aire procedente del soplador es calentado mediante una resistencia que se encuentra dentro del conector de aire. Para liberar presión y vapor de agua se han colocado respiraderos en las paredes de la unidad. Las condiciones dentro de la cámara han de ser monitoreadas mediante sensores, que permitirán conocer el estado de la pluma y el de otros componentes eléctricos.

Para el descontaminado, la unidad se ha diseñado para aprovechar el ángulo de apertura de los LEDs UV y cubrir una mayor superficie. La puerta por donde ha de retirarse la pluma permite la vista hacia el interior de la unidad y el material de la ventana no permite el paso de luz UV.



Figura 3. Prototipo final, plumas sucias y plumas después del proceso de lavado y desinfección.

12 CISQM-PP-CP08

Conclusiones

En este trabajo se reportó el desarrollo de un prototipo para el lavado y descontaminado de plumas de pollo para su posterior uso. El prototipo, como se ha descrito, cuenta con dos unidades principales en las que se efectúan 4 procesos de manera sinérgica: lavado, transición, secado y desinfección UV. Además, se incorporan 3 tableros que permiten el control del sistema.

Finalmente, el tratamiento que se le da a las plumas de pollo es el siguiente: Se lava la pluma con jabón biodegradable y desengrasante durante 15 minutos, se realiza un enjuague durante 10 min. El tiempo promedio de secado para una cantidad de 2kg de plumas sucias es de 3 horas aproximadamente. El proceso de descontaminación por medio de luz UV dura 10 min, con una exposición seccionada cada dos minutos. La dosis de exposición fue determinada en función de las características de la cámara y de los microorganismos que pueden estar presentes en las plumas.

Referencias

D. Callegaro, Kelly; Welter, Nicloy; Daroit, "Feathers as bioresource: Microbial conversión into bioactive protein hydrolysates," *Process Biochem.*, vol. 75, pp. 1–9, 2018.

M. Casadesús et al., "Environmental impact assessment of sound absorbing nonwovens based on chicken feathers waste," *Resour. Conserv. Recycl.*, vol. 149, no. February, pp. 489–499, 2019, doi: 10.1016/j.resconrec.2019.06.009.

T. Tesfaye, B. Sithole, D. Ramjugernath, and L. Ndlela, "Optimisation of surfactant decontamination and pre-treatment of waste chicken feathers by using response Surface methodology," *Waste Manag.*, vol. 72, pp. 371–388, 2018, doi:10.1016/j.wasman.2017.11.013.

T. Tesfaye, B. Sithole, and D. Ramjugernath, "Valorisation of chicken feathers: a review on recycling and recovery route—current status and future prospects," *Clean Technol. Environ. Policy*, vol. 19, no. 10, pp. 2363–2378, 2017, doi: 10.1007/s10098-017-1443-9.

M. Joardar, J;Rahman, "Poultry feather waste management and effects on plant growth," *Int. J. Recycl. Organin Waste Agric.*, vol. 7, pp. 183–188, 2018.

P. Garrido, Tania;Leceta, Itsaso; de la Caba, Koro; Guerrero, "Chicken feathers as a natural resource of sulphur to develop sustaintable protein films with enhanced properties," *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 106, pp. 523–531, 2018.

"KaRMA2020." <http://www.karma2020.eu/> (accessed Jan. 29, 2020).

FIRA, "Panorama Agroalimentario: Carne de pollo 2019," 2019.

OCD, "Exámenes de mercado en México: Estudio de caso del mercado de la carne de pollo," 2018.

"Manual de Inspección Sanitaria en Establecimientos TIF para el Sacrificio de Aves," 2011.

NOM-161-SEMARNAT-2011, "Que establece los criterios para clasificar a los Residuos de Manejo Especial y determinar cuáles están sujetos a Plan de Manejo," D. Of. la Fed., 2013.

12 CISQM-PP-CP08

NOM-008-ZOO-1994, "Especificaciones zoosanitarias para la construcción y equipamiento de establecimientos para el sacrificio de animales y los dedicados a la industrialización de productos cárnicos.," D. Of. la Fed., 1994.

NOM-060-ZOO-1999, "Especificaciones zoosanitarias para la transformación de despojos animales y su empleo en la alimentación animal.," D. Of. la Fed., 2001.

C. Kazilek, "Feather Biology." <https://askbiologist.asu.edu/explore/feather-biology> (accessed Feb. 10, 2020)

13 CISQM-PP-CP09

Prototipo de sistema hidropónico con control de iluminación LED y medición de parámetros (temperatura, pH, conductividad y oxígeno disuelto) para diversas hortalizas

Brian Emmanuel Ascención Martínez¹, Diego Adrián Fabila Bustos^{2,*}, Luis Felipe de Jesús Hernández Quintanar², Macaria Hernández Chávez³,

¹UPIIH, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad del Conocimiento y la Cultura, San Agustín Tlaxiaca 42162, Hidalgo, México.

²Laboratorio de Espectroscopía, UPIIH, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad del Conocimiento y la Cultura, San Agustín Tlaxiaca 42162, Hidalgo, México.

³Laboratorio de Química, UPIIH, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad del Conocimiento y la Cultura, San Agustín Tlaxiaca 42162, Hidalgo, México.

dfabilab@ipn.mx

Resumen

Entre los principales retos a los que se enfrentarán las generaciones futuras se encuentra la escasez de alimentos y la falta de espacios para el cultivo de estos. La hidroponía es una técnica agrícola que se basa en la independencia de las plantas de la tierra, ya que, emplea únicamente agua como medio de transporte de las sustancias y nutrientes que los cultivos necesitan para su correcto desarrollo, incrementando la eficiencia y reduciendo los tiempos en que los cultivos se encuentran listos para su cosecha. Además, la implementación de sistemas de iluminación alternos que permitan el crecimiento de plantas sin depender de la iluminación solar, siendo el uso de LEDs uno de los más populares y que mejores resultados ha obtenido. En el presente trabajo se describe el proceso de diseño de un prototipo de sistema hidropónico con control de iluminación LED y medición de parámetros (temperatura, pH, conductividad y oxígeno disuelto) para diversas hortalizas.

Introducción

El presente trabajo describe el proceso de diseño de un prototipo de sistema hidropónico con control de iluminación LED y medición de parámetros para diversas hortalizas. El prototipo se desarrolló con la intención de emplearlo como una herramienta de investigación y experimentación, con el objetivo de comparar los resultados de hacer crecer cultivos de la misma especie bajo diferentes condiciones de iluminación. El desarrollo de los cultivos hidropónicos considera el suministrar los nutrientes requeridos por las plantas a través del agua, sin la necesidad de ningún sustrato. Además, se controló la iluminación que las plantas recibían por medio de diodos emisores de luz (LED, por sus siglas en inglés Light Emitting Diode) con distintas longitudes de onda para comparar su efecto en el crecimiento de estas. Por último, se implementó una interfaz gráfica que, con la ayuda de sensores ubicados en el prototipo, permite al usuario visualizar el histórico de algunos parámetros físicos y químicos (temperatura, pH, conductividad y oxígeno disuelto) en los que el cultivo se ha encontrado. Este prototipo pretende servir como auxiliar en el impulso y desarrollo de nuevas tecnologías para la producción más eficiente de cultivos en el país.

Métodos experimentales

En la Figura 1 se muestra el diagrama de bloques del prototipo. El sistema está compuesto por tres unidades principales, el diseño físico del prototipo, el diseño del circuito que se encargará de alimentar LEDs y sensores, además de recibir las señales de los últimos, y el diseño del circuito de control de la intensidad lumínica de los LEDs.

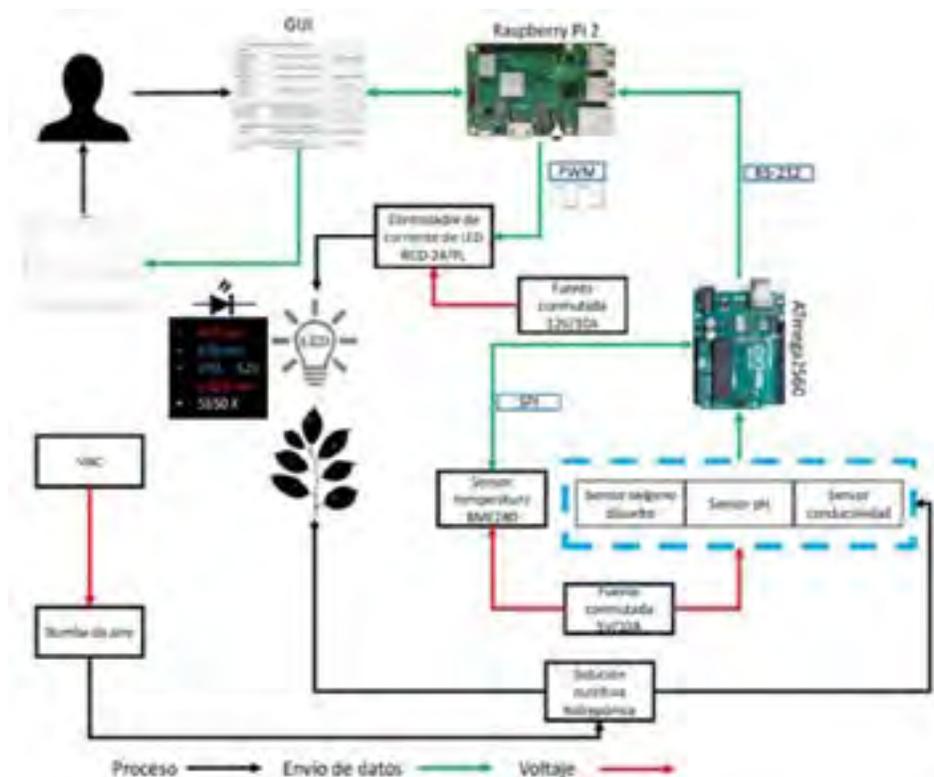


Figura 1. Diagrama de bloques del prototipo

Se cuenta con 4 espacios para el cultivo hidropónico, destinados para la comparación de los efectos de las longitudes de onda de los LEDs, se consideró para el diseño el cultivo de lechuga y frijol. Por lo tanto, los parámetros que registrarán las dimensiones de cada espacio serán el tamaño máximo que se espera los cultivos alcancen pasando el tiempo de experimentación, la cantidad de estos y la altura a la que estarán los LEDs de modo que estas fuentes de iluminación sean suficientes para poder irradiar de manera uniforme y adecuada en los cultivos. Se estableció una duración de 30 días como tiempo para la experimentación, valor suficiente para poder germinar las semillas tanto de lechuga como frijol y observar su correcto desarrollo. La característica de estas plantas y el motivo de su elección como objetos de prueba se basa en los cortos tiempos de germinación que tienen sus semillas, siendo para el caso del frijol de 7 a 10 días y para la lechuga de 3 a 5 días.

Con base en las longitudes de onda seleccionadas (Tabla 1) se eligieron LEDs de la marca Luxeon® azules, rojos y blanco, y de la marca Osram® para el LED horticultural, mismos que acorde a su hoja de especificaciones cuentan con un ángulo de irradiación de 120°.

Tipo de LED	Longitud de onda (nm)
Rojo	627
Azul	470
Multicolor (azul, verde y rojo)	470, 525 y 625
Blanco	5650 K

Tabla 1. Tipos de LED utilizados y sus longitudes de onda.

13 CISQM-PP-CP09

El flujo luminoso está determinado por la hoja de especificaciones de los LEDs a utilizar y es de 48, 41 y 135 lúmenes de los LEDs rojo, azul y blanco respectivamente, con una corriente de prueba de 350 mA para los LEDs azul y rojo, y 700 mA para el blanco; y en el caso del LED horticultural un flujo luminoso de 115, 131 y 268 lúmenes para su componente rojo, azul y verde respectivamente, con una corriente de prueba de 1000 mA.

Para dar soporte a la planta y poder contener las raíces, se ha decidido usar canastillas hidropónicas en conjunto con espuma fenólica para llevar a cabo el proceso de germinación de semillas y posteriormente incorporar las plantas al sistema hidropónico. Las canastillas hidropónicas brindan un gran soporte a la vez que permiten el flujo de agua a través de estas, mientras que la espuma hidropónica se trata de un material estéril e inerte, que logra una perfecta combinación entre agua y aire conteniendo un 80% de agua y un 20% de aire, y permitiendo el crecimiento de las raíces a través de esta, su versatilidad hace que sea funcional en prácticamente cualquier tipo de cultivo hidropónico. En la parte inferior de cada espacio y en contacto directo con cada contenedor se ubica el depósito de agua, este tiene como función almacenar y recircular por medio de una bomba el agua con los nutrientes correspondientes para el desarrollo de los cultivos hidropónicos.

Los parámetros que permite medir el prototipo son: temperatura, oxígeno disuelto, pH y conductividad en el agua. Esto por medio de los sensores de la placa de circuito impreso y estableciendo comunicación con el usuario a través de una interfaz gráfica de usuario GUI, este permite considerar los parámetros específicos para cada cultivo hidropónico. En la figura 2 se muestra la GUI del sistema. El funcionamiento de esta interfaz consiste en llenar todos los campos de entrada donde se establecen los parámetros de intensidad de iluminación de los LEDs, hora de encendido y apagado de los mismos, tiempo de conmutación entre los LEDs azul y rojo del espacio 4 del prototipo, tiempo de actualización en el monitoreo de los parámetros adquiridos de los sensores y el número máximo de datos que se desea almacenar en las gráficas. La programación de la GUI cuenta con parámetros establecidos por default para que en caso de que el usuario no ingrese datos, el sistema pueda funcionar al ejecutar el programa. Sin embargo, al introducir datos mediante el llenado de los campos de entrada y ejecutando el botón "Actualizar parámetros", los valores establecidos por default se actualizan a los valores ingresados por el usuario, modificando el funcionamiento del sistema. Los botones para la visualización de gráficas permanecen deshabilitados al inicio hasta que se inicia la adquisición de los datos de los sensores, los cuales, al contener por lo menos un valor de datos, habilitan los botones permitiendo la visualización de gráficas del parámetro deseado.



Figura 2. GUI del sistema hidropónico.

13 CISQM-PP-CP09

Resultados y Discusión

El proceso de germinación de las semillas de los cultivos de lechuga y frijol se realizó de manera independiente al sistema, llevando a cabo la germinación en espuma fenólica especial para hidroponía. Los ejemplares germinados se ubicaron en el sistema hidropónico cuando tuvieron desarrolladas sus primeras hojas.

Los parámetros de pH y conductividad de la solución nutritiva para el cultivo hidropónico de frijol fueron de 6.5 y 2.5 mS/cm respectivamente, la solución nutritiva contiene sales de los elementos que requiere el frijol durante su crecimiento como macro y micronutrientes (N, K, Ca, S, Mg y P). En la Figura 3 se observan pruebas de funcionamiento del prototipo y en la tabla las condiciones establecidas para el cultivo seleccionado.



Figura 3. Fotografía de los cultivos germinados dentro del gabinete del prototipo.

Parámetro	Valor establecido
Intensidad lumínica de los LEDS	75%
Hora de encendido de los LEDs	08:00
Hora de apagado de los LEDs	22:00
Tiempo de conmutación de los LEDs azul y rojo del espacio 4	30 min
Tiempo de adquisición de parámetros de los sensores	5 min
Número de datos por gráfica	30

Tabla 2. Condiciones establecidas para las pruebas del sistema.

21 días después de colocar los cultivos germinados en el sistema para su desarrollo, se realizó el análisis del crecimiento que estos tuvieron. En las Figura 4 se pueden observar fotografías correspondientes a los cultivos en el sistema; cabe destacar que, debido a problemas con la baja tasa de germinación del frijol, sólo se pudieron obtener 3 ejemplares, por esta razón en el espacio con iluminación intermitente de LEDs azul y rojo solamente se colocó lechuga.

13 CISQM-PP-CP09

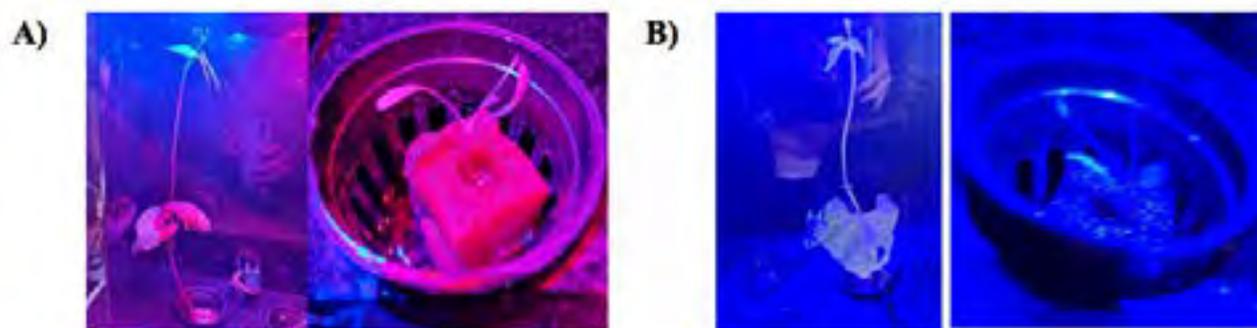


Figura 4. Cultivos germinados irradiados con A) luz roja y B) luz azul dentro del prototipo.

Para el caso del frijol, la temperatura mínima durante su fase de crecimiento es de 10 °C, en el caso de la lechuga se considera una temperatura óptima en esta fase de 14 – 18 °C. Esto puede explicar el porqué del poco crecimiento de la lechuga hasta ahora, debido a que en la zona donde se está realizando esta práctica, durante el periodo invernal, la temperatura máxima no supera el intervalo de temperatura para el óptimo crecimiento de la lechuga. Cabe destacar que a pesar de que el prototipo tiene la capacidad de medir la temperatura no cuenta con ningún elemento actuador que pueda modificarla. Por otro lado, resalta el hecho que los cultivos donde se tuvo un mayor crecimiento fueron con iluminación constante de los LEDs azul y rojo para el caso del frijol, y con iluminación intermitente de los LEDs azul y rojo para el caso de la lechuga, este comportamiento está relacionado directamente con el efecto producido por la irradiación a una longitud de onda específica, El desempeño más bajo tanto de frijol como de lechuga se presentó con la iluminación blanca.

Conclusiones

En este trabajo se reportó el desarrollo de un prototipo de un sistema hidropónico funcional, que permite el desarrollo de cultivos al tiempo que es posible monitorear parámetros químicos como el pH, y físicos como la conductividad eléctrica, que depende de la concentración de sales, y el oxígeno disuelto en el agua.

El sistema brinda al usuario mediante una GUI la posibilidad de configurar las condiciones para funcionar de manera automática en los tiempos de adquisición de datos de los sensores, la cantidad de datos almacenados de los parámetros, los tiempos de conmutación entre LEDs y en el encendido y apagado de los LEDs, permitiendo establecer la intensidad de iluminación requerida. Además, los datos obtenidos de los diferentes parámetros medidos se pueden visualizar de manera gráfica en la GUI.

Referencias

Banco Mundial. (1 de Enero de 2019). Banco Mundial. Obtenido de Agricultura, valor agregado (% del PIB): <https://datos.bancomundial.org/indicador/NV.AGR.TOTL.ZS>

Beltrano, J., & Gimenez, D. O. (2015). Cultivo en hidroponía. Buenos Aires: Editorial de la Universidad de la Plata.

Cardador, M. J. (1 de Abril de 2020). Hidroponía al cubo. Obtenido de Conductividad eléctrica: <https://hidroponiaalcubo.wordpress.com/conductividad-electrica/>

13 CISQM-PP-CP09

Díaz, I. (2016). Granjas verticales: una respuesta sostenible al crecimiento urbano. Prisma Tecnológico, 3.

Escuderos, Y. (2017). Cultivo Hidropónico. Panamá: Universidad de Panamá.

García, A., & Laurín, M. (2006). Contribución de la agricultura ecológica a la mitigación del cambio climático en comparación con la agricultura convencional. Agroecología.

General Hydroponics. (18 de Febrero de 2020). General Hydroponics. Obtenido de <https://generalhydroponics.com/>

Hydro Environment. (23 de Junio de 2020). Hydro Environment. Obtenido de La importancia de monitorear y regular el pH: https://www.hydroenv.com.mx/catalogo/index.php?main_page=page&id=34

Olle, M., & Alsina, I. (2019). INFLUENCE OF WAVELENGTH OF LIGHT ON GROWTH, YIELD AND NUTRITIONAL QUALITY OF GREENHOUSE VEGETABLES. PROCEEDINGS OF THE LATVIAN ACADEMY OF SCIENCES, 1-9.

14 CISQM-PP-PO01

Una revisión para conocer el potencial de remediación de HAPs de alto peso molecular por medio de la degradación de varias especies de bacterias y microalgas

Manuel Méndez García¹, Martha Patricia García de Llasera*¹

¹Universidad Nacional Autónoma de México

E-mail*: pgcllas@unam.mx

Resumen

En el presente trabajo de revisión se discute el potencial de diversas especies de bacterias, microalgas y consorcios bacterias-microalgas en la degradación de HAPs APM. Se encuentra que *Mycobacterium spp* es la especie bacteriana más reportada en la biodegradación de HAPs APM; mientras que *Selenastrum capricornutum* es la microalga con los mayores porcentajes de degradación de HAPs APM.

Introducción

Normalmente, los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPs) de alto peso molecular (APM) contienen más de 3 anillos bencénicos fusionados, con o sin un anillo de ciclopenteno, en arreglos lineares, angulares, o agrupados. Principalmente, un incremento en el peso molecular y angularidad de los HAPs APM aumenta su hidrofobicidad y estabilidad; estos factores contribuyen a la persistencia de los HAPs APM en el medioambiente [1-3]. Los HAPs que tienen más de cuatro anillos pueden ser cancerígenos y/o teratogénicos. Por esta razón, este grupo de contaminantes es monitoreado por agencias medioambientales como la USEPA y la Agencia Europea del Medio Ambiente [4-5]. En el medioambiente, los HAP APM pueden ser eliminados por varios procedimientos físicos, químicos y biológicos, ya establecidos; entre los cuales, en la última década, los procesos de remediación biológica y de los HAPs APM por microorganismos han sido propuestos como una novedosa estrategia, y por lo cual, las distintas rutas metabólicas para la biodegradación de una gran variedad de especies de hongos, bacterias y microalgas han sido estudiadas [3, 6-8]. Cabe destacar que, en comparación con hongos y bacterias, los estudios sobre la degradación de HAPs APM por microalgas son pocos [9-11]. Sin embargo es de notarse, que la biodegradación de HAPs APM resulta eficiente en combinación de bacterias y microalgas [3, 12-13]. Por esta razón y debido que la degradación de HAPs APM por bacterias y microalgas tienen algunas similitudes [13-15], esta investigación solo considero la revisión de la biodegradación de HAPs APM por estos dos tipos de microorganismos [1] principalmente en medio acuoso y/o en sedimentos líquidos.

Metodología de trabajo

Existen numerosos °estudios sobre remediación y biodegradación de HAPs, sin embargo, la mayoría de las investigaciones se han enfocado principalmente en la biorremediación de HAPs de bajo peso molecular (BPM); por lo cual, hay poca información documentada sobre los mecanismos de biodegradación de los HAPs APM. En general, la gran estabilidad, hidrofobicidad y efectos adversos para la salud de los HAPs APM es bien conocida. Por esta razón, el desarrollo de nuevas estrategias de biodegradación por bacterias y microalgas han sido de gran importancia, ya que, mediante el empleo de este tipo de microorganismos se han obtenido eficientes resultados sobre la biodegradación de HAPs APM; en este sentido, el presente trabajo de revisión teórica, implicó el análisis y estudio de más de 100 fuentes bibliográficas entre libros, capítulos de libros, artículos de investigación científica y de revisión. Así, se obtuvo una valiosa recopilación de información, la cual se organizó en una serie de tablas. De las tablas se recopilaron importantes datos útiles para plantear

14 CISQM-PP-PO01

estrategias de biorremediación como: i) porcentajes de biodegradación de HAPs APM obtenidos por diferentes especies de bacterias y microalgas; ii) comparación de los más altos porcentajes de biodegradación de HAPs APM obtenidos entre diferentes especies de bacterias y microalgas; y iii) porcentajes de biodegradación de HAPs APM obtenidos por diferentes consorcios de bacterias-microalgas.

Discusión de resultados

Biodegradación de HAPs APM por diferentes especies de bacterias. En la literatura científica se encontró a muchas especies bacterianas con la capacidad de biodegradar HAPs APM; el pireno (PIR), fluoranteno (FLT) y benzo(a)pireno (BaP) son los HAPs APM más estudiados en su proceso de degradación por una amplia variedad de especies; aunque en menor proporción, también se ha reportado la biodegradación de criseno (CRI), benzo(ghi)perileno (B(ghi)P), benzo(b)fluoranteno (BbF) y benzo(a)antraceno (BaA); mientras tanto, solo se encontró un reporte de la degradación bacteriana del 3-metilcolantreno (3-MC) ^[16]. Es importante resaltar, que el conocimiento general sobre las rutas bioquímicas involucradas en la degradación bacteriana de los HAPs APM, facilitan el desarrollo de nuevas estrategias de biodegradación ^[10]; por lo tanto, existen muchos trabajos de investigación que han discutido y estudiado el potencial de degradación de HAPs APM empleando bacterias. En este contexto, se realizó una revisión bibliográfica de las especies capaces de biodegradar HAPs APM; Entre las cuales, *Mycobacterium* spp. ha sido extensamente estudiada en la biodegradación de BaP (55 – 60 %), FLT (30 - 89.7 %), PIR (30 - 81.2 %), BaA (36 %) CRI y 7-metilbenzo(a)antraceno (7-MBA). Entre estas, las especies con mayor porcentaje de degradación son *Mycobacterium* sp. RJGII-135 (60 %; 20 µg BaP, 8 días y 36 %; 20 µg BaA, 8 días) ^[17], *Mycobacterium* sp. (89.7 %; 50 µg FLT, 14 días) ^[16], *Mycobacterium* sp. Ap1 (81.2 %; 130 µg PIR, 6 – 8 días) ^[18] y *Mycobacterium vanbaalenii* PYR-1 (% no disponible; 7-MBA, 7 días) ^[19]. Asimismo, *Rhodococcus* sp. es otra especie bacteriana capaz de degradar HAPs APM; entre las cuales, *Rhodococcus wratislaviensis* strain 9 (28 %; 40 µM BaP, 7 días) [20], *Rhodococcus* sp. (43 %; 50 mg FLT L⁻¹, 5 días) ^[21] y *Rhodococcus* sp. UW1 (72 %; 0.08 mg PIR mL⁻¹; 14 días) ^[22] mostraron los más altos porcentajes de degradación. Es importante mencionar que las especies de bacterias con mayores porcentajes de degradación son: *Sphingomonas yanoikuyae* JAR02 (97 %; 1.2 µg BaP L⁻¹, 20 h), *Mycobacterium* sp. (89.7 %; 50 µg FLT, 14 días), *Gordonia* sp. BS29 (97.8 %; 178 mg PIR L⁻¹, 76 días) y *Pseudomonas fluorescens* (67.5 %; 1.0 µg CRI mL⁻¹, 8 días) ^[16, 23-25].

Biodegradación de HAPs APM por diferentes especies de microalgas. Las microalgas son microorganismos de gran importancia en ecosistemas acuáticos y terrestres; y están relacionados con el destino de los HAPs en estos entornos medioambientales. Sin embargo, en comparación con las bacterias, relativamente pocos reportes se han centrado en la biodegradación de HAPs APM por microalgas. A pesar de esto, se encontró que PIR, FLT y BaP son los HAPs APM más estudiados en su proceso de degradación por varios tipos de microalgas; mientras que solo se encontraron algunos reportes sobre la biodegradación de BaA, BbF, dibenzo(a,h)antraceno (DA), benzo(k)fluoranteno (BkF), indeno(1,2,3-c,d)pireno (IcP) y B(ghi)P por algunas especies de microalgas. Entre los HAPs APM prioritarios destaca el BaP que ha sido completamente metabolizado por las microalgas *Scenedesmus acutus*, *Selenastrum capricornutum* y *Ankistrodesmus braunii* a sus metabolitos tipo cis-dihidrodiol ^[26-27]. En un estudio posterior, Warshawsky et al. (2007) ^[15] encontraron que *Selenastrum capricornutum* metaboliza BaP a cis-dihidrodiol mediante una enzima del tipo dioxigenasa, de manera similar a las que se encuentran en los organismos procariontes heterotróficos. En este sentido, se realizó una revisión bibliográfica de las principales especies de microalgas capaces de biodegradar HAPs APM; entre las cuales, se encontró que la microalga *Selenastrum capricornutum* es capaz de degradar HAP APM con los más altos porcentajes de degradación: BaP (99 %; 266 µg L⁻¹, 15 h) ^[28], FLT (100 %; 0.1 – 1.0 mg L⁻¹, 4 días) ^[11], PIR (100 %; 0.1 – 1.0 mg L⁻¹, 4 días) ^[11], BaA (79.4 %; 100 µg L⁻¹, 4 días) ^[29], BbF (74.1 %; 100 µg L⁻¹, 4 días) ^[29], BkF (84 %; 266 ng mL⁻¹) ^[30], DA (25.2 %; 100 µg L⁻¹, 4 días) ^[29], IcP (55.3 % 100 µg L⁻¹, 4 días) ^[29], y B(ghi)P (13.3 %; 100 µg L⁻¹,

14 CISQM-PP-PO01

4 días)^[29]. Otras especies de microalgas con altos porcentajes de degradación son: *Scenedesmus acutus* (95 %; 266 µg BaP L⁻¹, 72 h)^[28], *Scenedesmus quadricauda* (55.5 %; 1.0 mg FLT L⁻¹, 1-7 días)^[31], *Chlorella sp.* (78.7 %; 50 mg PIR L⁻¹, 30 días)^[32] y *Scenedesmus acutus* (66 %; 266 µg BaA L⁻¹, 6 h)^[9].

Comparación entre bacterias y microalgas en la biodegradación de HAPs APM. *Mycobacterium spp.* y *Rhodococcus spp.* son las especies bacterianas más reportadas para la biodegradación de HAPs APM; mientras que, *Selenastrum capricornutum* es la microalga que presenta los mayores porcentajes de degradación de HAPs APM. BaP, PIR y FLT son los HAPs APM más estudiados en su proceso de biodegradación. Aunque menos, para CRI, B(ghi)P, BbF, BaA, DA, BkF, IcP y 3-MC existen algunos reportes sobre su degradación por bacterias y microalgas. Asimismo, es bien conocido que, en comparación con las bacterias, relativamente pocos reportes se han centrado en la biodegradación de HAPs APM por microalgas, sin embargo, y como se muestra en la **Tabla 1**, los mayores porcentajes de degradación se obtienen con la microalga *Selenastrum capricornutum*. En este contexto, *Selenastrum capricornutum* es capaz de degradar el 100 % de FLT y PIR^[11, 33] y hasta el 99 % de BaP^[28]. BaP es el HAP con mayor carcinogenicidad; por esta razón, se ha estudiado completamente la biotransformación de BaP por bacterias y microalgas, permitiendo establecer varias rutas metabólicas para la biodegradación de BaP con la identificación de sus metabolitos^[31, 36].

Tabla 1. Comparación de la degradación de HAP APM por bacterias y microalgas.

HAPs APM	Bacteria	Microalga	Referencias
	Porcentaje de degradación / concentración de exposición / tiempo de incubación		
BaP	<i>Microbacterium sp.</i> MCSW3 84.2 % / 0.04 mM / 10 días	<i>Selenastrum capricornutum</i> 99 % / 266 ng mL ⁻¹ / 15 h	[26, 28]
	<i>Sphingomonas jurekii</i> JARI2 97 % / 1.2 µg L ⁻¹ / 20 h	<i>Scenedesmus acutus</i> 95 % / 266 ng mL ⁻¹ / 72 h	[24, 28]
FLT	<i>Mycobacterium sp.</i> 89.7 % / 50 µg / 2 semanas	<i>Selenastrum capricornutum</i> 100 % / 0.1 - 1 ng mL ⁻¹ / 4 días	[16, 11]
	<i>Marinobacter and Methylophaga</i> 49 - 60 % / 0.2 g L ⁻¹ / 15 - 30 días	<i>Selenastrum capricornutum</i> 85 - 90 % / 1 µg mL ⁻¹ / 7 días	[17, 38]
PIR	<i>Cycloclartium sp.</i> P1 93.9 % / 1 g L ⁻¹ / 7 semanas	<i>Selenastrum capricornutum</i> 100 % / 0.1 - 1 mg L ⁻¹ / 4 días	[25, 11]
	<i>Microbacterium sp.</i> Ap1 81.2 % / 130 µg / 6 - 8 días	<i>Selenastrum capricornutum</i> 100 % / 50 µg / 4 días	[18, 33]
CRI	<i>Marinobacter y Methylophaga</i> 47 - 80 % / 0.2 g L ⁻¹ / 15 - 30 días	-	[37]
	<i>Pseudomonas fluorescens</i> 67.5 % / 1.0 µg mL ⁻¹ / 8 días	-	[23]
BaA	<i>Marinobacter y Methylophaga</i> 40 - 50 % / 0.2 g L ⁻¹ / 15 - 30 días	<i>Selenastrum capricornutum</i> 79.4 % / 100 µg L ⁻¹ / 4 días	[37, 29]
	<i>Mycobacterium sp.</i> RJGH-135 36 % / 20 µg / 8 días	<i>Selenastrum capricornutum</i> 78 % / 266 ng mL ⁻¹ / 6 h	[17, 9]
BbF	<i>Cycloclartium, Pseudomonas y Pseudoalteromonas</i> No disponible / No disponible / 45 días	<i>Selenastrum capricornutum</i> 74.1 % / 100 mg mL ⁻¹ / 4 días	[39, 29]
	-	<i>Selenastrum capricornutum</i> 63 % / 266 ng mL ⁻¹ / 24 h	[30]
BkF	No disponible	<i>Selenastrum capricornutum</i> 84 % / 266 ng mL ⁻¹ / 24 h	[30]
DA	No disponible	<i>Selenastrum capricornutum</i> 25.2 % / 100 µg L ⁻¹ / 4 días	[29]
IcP	No disponible	<i>Selenastrum capricornutum</i> 55.3 % / 100 µg mL ⁻¹ / 4 días	[29]
7-MBA	<i>Mycobacterium vanbanhout</i> PYR-1 No disponible / No disponible / 7 días	No disponible	[19]
B(ghi)P	<i>Cycloclartium, Pseudomonas y Pseudoalteromonas</i> No disponible / No disponible / 45 días	<i>Selenastrum capricornutum</i> 13.3 % / 100 µg mL ⁻¹ / 4 días	[39, 25]

14 CISQM-PP-PO01

Biodegradación de HAPs APM por un consorcio de bacterias-microalga. El paso inicial en el proceso de oxidación de BaP (HAP con mayor carcinogenicidad y HAP APM más estudiado) es similar para bacterias y microalgas, y el cual ocurre por la acción de las dioxigenasas para formar *cis*-dihidrodiol; por lo cual, en los últimos años, los consorcios formados por bacterias y microalgas han sido considerados para la degradación de HAP APM (Tabla 2). En este sentido, Patel et al. (2015) [34] investigaron la capacidad de la microalga *Synechocystis* sp. para biodegradar PIR, en combinación con las bacterias *Pseudomonas* sp. y *Bacillus* sp. En este trabajo, la presencia de *Synechocystis* sp. mejoró los porcentajes de biodegradación de PIR; por ejemplo, el consorcio microalga-bacteria puede biodegradar PIR hasta en un 94.1 % 50 mg PIR L⁻¹; mientras que, *Synechocystis* sp. solo puede degradar un 36 % de PIR 1.5 mg PIR L⁻¹ después de 16 días de incubación. Además, Luo et al. (2014b) [35] reportaron un aumento en la rapidez de degradación de PIR utilizando un consorcio de microalga-bacteria, formado por la microalga *Selenastrum capricornutum* y la bacteria *Mycobacterium* sp. strain A1-PYR. Otro trabajo reciente, aborda la biodegradación de PIR y BaP a través de un consorcio microalga-bacteria: *Chlorella* sp. MM3 - *Rhodococcus wratislaviensis* strain 9 [13]; en este trabajo, el consorcio microalga-bacteria degrado hasta en un 88 % HAPs APM del suelo enriquecido con 10 mg L⁻¹ de PIR y BaP. Por lo anterior mencionado, tanto microalgas y bacterias se pueden utilizar solas o en un consorcio; como una potencial estrategia para la biodegradación de HAPs APM en el medioambiente. Sin embargo, aún se necesitan más investigaciones para: i) mejorar su eficiencia en el proceso de biodegradación de HAPs APM; y ii) proponer rutas metabólicas adecuadas de la biodegradación de HAPs APM mediante consorcios de microalgas-bacterias.

Tabla 2. Degradación de HAPs APM por consorcios de bacterias-microalgas.

HAPs APM; Concentración de exposición	Consorcio: bacteria-microalga	Porcentaje de degradación	Tiempo de incubación	Referencias
PIR: 50 µM L ⁻¹	<i>Selenastrum capricornutum</i>	98 % (microalga-bacteria)	10 días	[35]
	<i>Mycobacterium</i> sp. A1-PYR	10 – 15 % (microalga-sola)	14 días	
		95 % (bacteria-sola)	14 días	
5 mg L ⁻¹	<i>Selenastrum capricornutum</i>	92.5 % (microalga-bacteria)	10 días	[12]
	<i>Mycobacterium</i> sp. A1-PYR	85.5 % (microalgae-sola)	10 días	
10 mg L ⁻¹	<i>Chlorella</i> sp. MM3	98 % (microalgac-bacteria)	21 días	[13]
	<i>Rhodococcus wratislaviensis</i> 9	88 % (bacteria-sola)	30 días	
50 mg L ⁻¹	<i>Synechocystis</i> sp. viz.	94.1 % (microalga-bacteria)	16 días	[34]
	<i>Pseudomonas</i> sp.y <i>Bacillus</i> sp.	36.0 % (microalga-sola)		
BaP: 3.2 µg mL ⁻¹	<i>Selenastrum capricornutum</i>	62 % (cepa B1 –sola)	14 días	[15]
	<i>Mycobacterium</i> sp. RJGII.135 y	94 % (microalga-cepa B1)		
	<i>Sphingomona yanoikuyae</i> B1	41 % (cepa RJGII.135–sola)		
10 mg L ⁻¹	<i>Chlorella</i> sp. MM3, <i>Rhodococcus</i>	88 % (microalga-bacteria)	21 días	[13]
	<i>wratislaviensis</i> 9	75 % (bacteria-sola)	30 días	

14 CISQM-PP-PO01

Conclusiones

Es notable que las bacterias y microalgas tienen algunas similitudes en sus procesos de degradación de HAPs HPM; y quizás por esta razón, la biodegradación de HAPs APM mediante consorcios bacterias-microalgas es particularmente efectiva. En este sentido, *Mycobacterium* spp es la especie bacteriana más reportada en la biodegradación de HAPs APM, mientras que *Selenastrum capricornutum* es la microalga con los mayores porcentajes de degradación de HAPs APM. El BaP, HAP APM con mayor carcinogenicidad y más estudiado, ha sido completamente metabolizado por bacterias y microalgas, gracias a este compuesto modelo se han logrado establecer diferentes rutas metabólicas de su biodegradación, lo cual ha permitido obtener las bases de algunos protocolos de biorremediación.

Agradecimientos

Se agradece a la Dirección General de Asuntos de Personal Académico de la Universidad Nacional Autónoma de México DGAPA-UNAM, por la beca posdoctoral otorgada a Manuel Méndez García. También al proyecto CONACYT CB No. 283377 y al proyecto PAIP 50009034 de la Facultad de Química, UNAM.

Bibliografía

- [1] Mendez García, M., & García de Llasera, M. P. (2021). *Science of The Total Environment*, 797(1), 149035. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.149035>. Link de descarga: <https://authors.elsevier.com/c/1dRzIB8ccqz2n>
- [2] Lawal, A. T. (2017). A review. *Cogent Environmental Science*, 3(1), 1-89. <https://doi.org/10.1080/23311843.2017.1339841>.
- [3] Srivastava, S., & Kumar, M. (2019). *Sustainable Green Technologies for Environmental Management*. Springer, Singapore, pp. 111-139. https://doi.org/10.1007/978-981-13-2772-8_6.
- [4] International Agency for Research on Cancer. (2010). IARC Press, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France. ISBN 978 92 832 1292 8.
- [5] List, P. P. (2014). United States Environmental Protection Agency. https://www.epa.gov/sites/production/files/201612/documents/list_b_tuberculocide.pdf.
- [6] Agrawal, P. K., Shrivastava, R., & Verma, J. (2019). *Emerging and eco-friendly approaches for waste management*. Springer, Singapore, pp. 99-119. https://doi.org/10.1007/978-981-10-8669-4_6.
- [7] Pathak, B., Gupta, S., & Verma, R. (2018). Grini, G., Lichtfouse, E. (Eds.), *Green Adsorbents for Pollutant Removal*. Springer, Cham. 18, pp. 215-247. https://doi.org/10.1007/978-3-319-92111-2_7.
- [8] Perera, I. A., Abinandan, S., Subashchandrabose, S. R., Venkateswarlu, K., Naidu, R., & Megharaj, M. (2019). *Critical Reviews in Biotechnology*. Taylor and Francis Ltd, London, 39(5), pp. 709-731. <https://doi.org/10.1080/07388551.2019.1597828>.
- [9] García de Llasera, M. P., Leon Santiago, M., Loera Flores, E. J., Bernal Toris, D. N., & Covarrubias Herrera, M. R. (2018). *Ecological Engineering*, 121, 89-98. <https://doi.org/10.1016/j.ecoleng.2017.06.059>.
- [10] Ghosal, D., Ghosh, S., Dutta, T. K., & Ahn, Y. (2016). *Frontiers in Microbiology*, 7, 1369. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01837>.

14 CISQM-PP-PO01

- [11] Chan, S. M. N., Luan, T., Wong, M. H., & Tam, N. F. Y. (2006). *Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal*, 25(7), 1772–1779. <https://doi.org/10.2495/WM100351>.
- [12] Li, X., Cai, F., Luan, T., Lin, L., & Chen, B. (2019). *Science of the Total Environment*, 689, 287–294. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.06.162>.
- [13] Subashchandrabose, S. R., Venkateswarlu, K., Venkidusamy, K., Palanisami, T., Naidu, R., & Megharaj, M. (2019a). *Science of the Total Environment*, 659, 724–731. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.12.453>.
- [14] Subashchandrabose, S. R., Ramakrishnan, B., Megharaj, M., Venkateswarlu, K., & Naidu, R. (2011). *Biotechnology Advances*, 29(6), 896–907. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2011.07.009>.
- [15] Warshawsky, D., LaDow, K., & Schneider, J. (2007). *Chemosphere*, 69(3), 500–506. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2007.03.031>.
- [16] Heitkamp, M. A., & Cerniglia, C. E. (1988). *Applied and Environmental Microbiology*, 54(6), 1612–1614. <https://doi.org/10.1128/aem.54.6.1612-1614.1988>.
- [17] Schneider, J., Grosser, R., Jayasimhulu, K., Xue, W., & Warshawsky, D. (1996). *Applied and Environmental Microbiology*, 62(1), 13–19. <https://doi.org/10.1128/aem.62.1.13-19.1996>.
- [18] Vila, J., López, Z., Sabaté, J., Minguillón, C., Solanas, A. M., & Grifoll, M. (2001). *Applied and Environmental Microbiology*, 67(12), 5497–5505. <https://doi.org/10.1128/AEM.67.12.5497-5505.2001>.
- [19] Brezna, B., Kweon, O., Stingley, R. L., Freeman, J. P., Khan, A. A., Polek, B., Jones, R. C., & Cerniglia, C. E. (2006). *Applied Microbiology and Biotechnology*, 71, 522–532. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s00253-005-0190-8>.
- [20] Subashchandrabose, S. R., Venkateswarlu, K., Naidu, R., & Megharaj, M. (2019b). *Science of the Total Environment*, 651, 813–821. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.09.192>.
- [21] Dean-Ross, et al. (2002). *FEMS Microbiology Ecology*, 41(1), 1–7. [https://doi.org/10.1016/S0168-6496\(02\)00198-8](https://doi.org/10.1016/S0168-6496(02)00198-8).
- [22] Walter, U., Beyer, M., Klein, J., & Rehm, H. J. (1991). *Applied Microbiology and Biotechnology*, 34(5), 671–676. <https://doi.org/10.1007/BF00167921>.
- [23] Caldini, G., Cenci, G., Manenti, R., & Morozzi, G. (1995). *Applied Microbiology and Biotechnology*, 44, 225–229. <https://doi.org/10.1007/BF00164506>.
- [24] Rentz, J. A., Alvarez, P. J. J., & Schnoor, J. L. (2008). *Environmental Pollution*, 151(3), 669–677. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2007.02.018>.
- [25] Wang, B., Lai, Q., Cui, Z., Tan, T., & Shao, Z. (2008). *Environmental Microbiology*, 10(8), 1948–1963. <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2008.01611.x>.
- [26] Warshawsky, D., Radike, M., Jayasimhulu, K., & Cody, T. (1988). *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 152(2), 540–544. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(88\)80071-8](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0006-291X(88)80071-8).
- [27] Warshawsky, D., Cody, T., Radike, M., Reilman, R., Schumann, B., LaDow, K., & Schneider, J. (1995). *Chemico-Biological Interactions*, 97(2), 131–148. [https://doi.org/10.1016/0009-2797\(95\)03610-X](https://doi.org/10.1016/0009-2797(95)03610-X).
- [28] García de Llasera, M. P., Olmos-Espejel, J. de J., Díaz-Flores, G., & Montaña-Montiel, A. (2016). *Environmental Science and Pollution Research*, 23(4), 3365–3375. <https://doi.org/10.1007/s11356-015-5576-2>.

14 CISQM-PP-PO01

- [29] Luo, L., Wang, P., Lin, L., Luan, T., Ke, L., & Tam, N. F. Y. (2014a). *Process Biochemistry*, 49(10), 1723–1732. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2014.06.026>.
- [30] Hernández-Blanco, F. J., & García de Llasera, M. P. (2016). *Chemosphere*, 158, 80–90. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.05.065>.
- [31] Lei, A. P., Hu, Z. L., Wong, Y. S., & Tam, N. F. Y. (2007). *Bioresource Technology*, 98(2), 273–280. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2006.01.012>.
- [32] Aldaby, E. S. E., & Mawad, A. M. M. (2019). *Global Nest Journal*, 21(3), 290–295. <https://doi.org/10.30955/gnj.002767>.
- [33] Lei, A. P., Wong, Y. S., & Tam, N. F. Y. (2002). *Water Science and Technology*, 46(11–12), 195–201. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2006.01.012>.
- [34] Patel, Jignasa G., Nirmal Kumar, J. I., Kumar, R. N., & Khan, S. R. (2015). *Cogent Chemistry*, 1(1), 1064193. <https://doi.org/10.1080/23312009.2015.1064193>.
- [35] Luo, S., Chen, B., Lin, L., Wang, X., Tam, N. F. Y., & Luan, T. (2014b). *Environmental Science and Technology*, 48(23), 13917–13924. <https://doi.org/10.1021/es503761j>.
- [36] Qin, W., Zhu, Y., Fan, F., Wang, Y., Liu, X., Ding, A., & Dou, J. (2017). *Biochemical Engineering Journal*, 121, 131–138. <https://doi.org/10.1016/j.bej.2017.02.001>.
- [37] Vila, J., Nieto, J. M., Mertens, J., Springael, D., & Grifoll, M. (2010). *FEMS Microbiology Ecology*, 73(2), 349–362. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6941.2010.00902.x>.
- [38] Ke, L., Luo, L., Wang, P., Luan, T., & Tam, N. F. Y. (2010). *Bioresource Technology*, 101(18), 6950–6961. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2010.04.011>.
- [39] Dong, C., et al. (2015). *Biogeosciences*, 12(7), 2163–2177. <https://doi.org/10.5194/bg-12-2163-2015>.

15 CISQM-PP-PO02

Estudio por DFT de la conversión de CO₂ a carbonatos cíclicos catalizada por complejos iónicos de hierro(II)

Alejandro Yañez Cabrera¹, Maribel Arroyo¹, Mario Sánchez², Armando Ramírez-Monroy*¹

¹Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, ²Centro de Investigación en Materiales Avanzados, S. C.

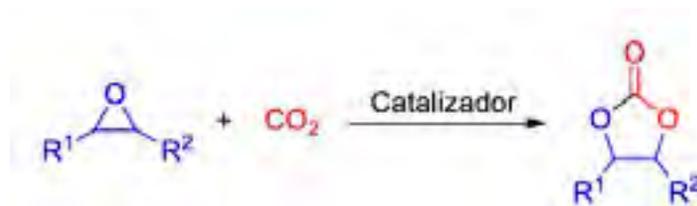
alejndro.yanez@alumno.buap.mx

Resumen

El complejo $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)\text{Fe}(\text{CO})(\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{PPh}_2)]\text{I}$ (**1**), ha mostrado actividad catalítica para la conversión de dióxido de carbono (CO₂) a carbonato cíclico a partir de su reacción con epóxidos, sin embargo, el rendimiento de reacción fue bajo. Se realizó un estudio computacional basado en DFT acerca de la sustitución del anión yoduro de **1**, por los aniones bromuro, cloruro y triflato, y el efecto resultante de este cambio. De esta manera, se determinó que el cambio por el anión bromuro resultó benéfico en la actividad catalítica, ofreciendo energías más bajas en las etapas del ciclo catalítico. Finalmente, se determinaron las causas de la baja actividad catalítica de **1** y que el cambio de anión yoduro por anión bromuro incrementaría la actividad catalítica para la obtención de carbonatos cíclicos.

Introducción

El dióxido de carbono (CO₂), es un gas de efecto invernadero que se asocia con el calentamiento global, debido al crecimiento exponencial de su concentración en la atmósfera a través de las últimas décadas y que, de no ser disminuido, podría provocar un punto de no retorno, al incrementar en 1.5 °C la temperatura global.^[1] Sin embargo, el CO₂ también puede considerarse como una materia prima importante ya que es un bloque de construcción de un carbono (C1) para la síntesis de diversos productos orgánicos de valor agregado, tales como ácido fórmico, ácido salicílico, urea, metanol y carbonatos cíclicos. En particular, los carbonatos cíclicos son buenos disolventes apróticos con valores altos de constante dieléctrica, además, sirven como monómeros para la síntesis de diferentes policarbonatos con una gran variedad de grupos funcionales, teniendo aplicaciones en la elaboración de materiales para la construcción, en la industria automotriz, artículos de cocina, utensilios esterilizables, entre otros.^[2] La síntesis general de carbonatos cíclicos se lleva a cabo mediante la reacción entre CO₂ y epóxidos en presencia de un catalizador (Esquema 1), sin embargo, los catalizadores actualmente utilizados tales como sales de amonio y fosfonio, reactivos de Grignard y compuestos salen, trabajan bajo temperaturas mayores a 100 °C y presiones de sustrato del orden de MPa, lo que se traduce en un alto costo energético.^[3]

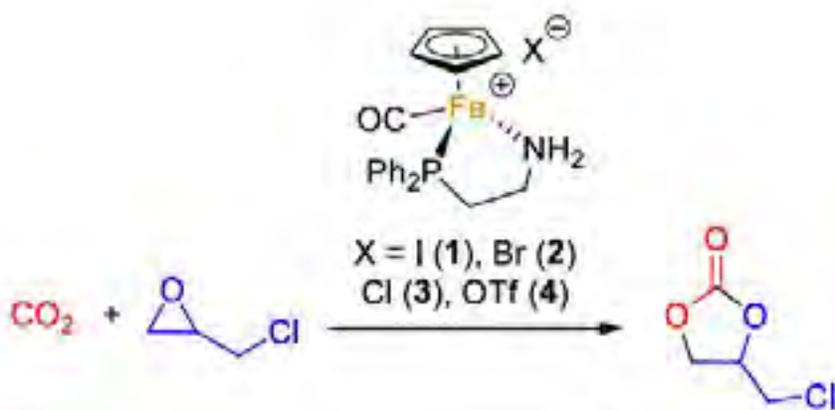


Esquema 1. Síntesis general de carbonatos cíclicos.

Por otro lado, los compuestos medio sándwich de hierro(II) con ligantes quelatos hetero-bidentados, son muy utilizados en catálisis, debido a que suelen trabajar bien bajo condiciones de temperaturas menores a 100 °C y bajas presiones de sustrato, y además, tienen una alta versatilidad estructural. Este tipo de compuestos, han sido utilizados para reacciones de hidrosililación e hidrogenación,^[4,5] sin embargo, su reactividad en

15 CISQM-PP-PO02

reacciones de condensación de dióxido de carbono con epóxidos ha sido muy poco explorada.^[6] Los ligandos quelatos heterobidentados coordinados a hierro tienen un enlace Fe – L más débil, lo cual facilitaría la entrada de un sustrato, siendo en este caso, un epóxido. Además, si el catalizador es iónico, el anión puede actuar como nucleófilo y provocar la apertura del epóxido coordinado al hierro y, si el ligante quelato es quiral podría, adicionalmente, controlar la estereoselectividad de la reacción, obteniendo al producto con una conformación específica. En el presente trabajo se muestran los resultados obtenidos del estudio *in silico* de la actividad catalítica de nuevos compuestos iónicos medio sándwich de hierro(II) con ligandos quelatos heterobidentados, para la obtención de carbonatos cíclicos a partir de la condensación entre 2-clorometiloxirano y CO₂, los cuales fueron construidos, modificando sistemáticamente el anión de la estructura de 1 obteniendo el conjunto de compuestos del tipo $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)\text{Fe}(\text{CO})(\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{PPh}_2)]\text{X}$, donde X = I (**1**), Br (**2**), Cl (**3**), OTf (**4**) (Esquema 2).

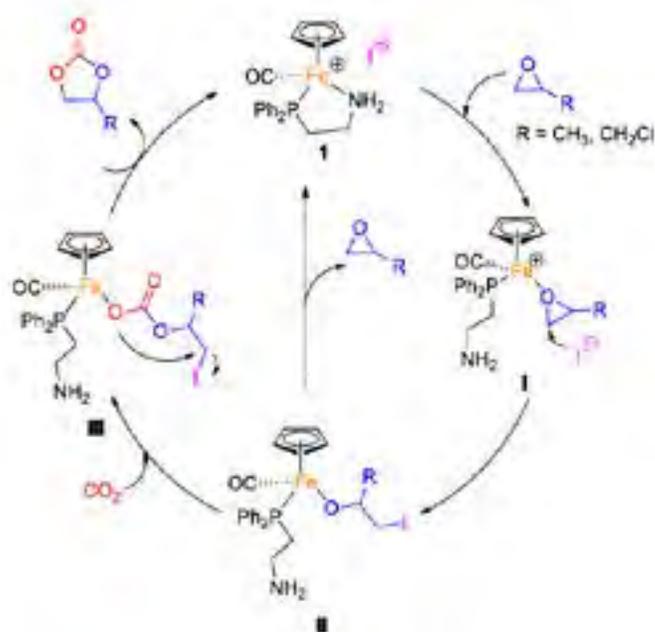


Esquema 2. Sustitución del anión yoduro para mejorar la actividad catalítica de **1**.

Exposición

Recientemente, en nuestro grupo de investigación, se sintetizó el compuesto $[(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)\text{Fe}(\text{CO})(\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{PPh}_2)]\text{I}$ (**1**) y se estudió su actividad catalítica para la obtención de carbonatos cíclicos a partir de la condensación entre epóxidos y CO₂, obteniendo bajos rendimientos de reacción.^[6] Este comportamiento fue atribuido al gran tamaño del anión yoduro ya que, de acuerdo al ciclo catalítico propuesto (Esquema 3), la apertura del epóxido coordinado a hierro mediante el ataque nucleofílico del yoduro para la formación del metaloalcóxido (intermediario **II**), podría tener un equilibrio dinámico con la salida del yoduro regenerando las materias primas. De esta manera, es de nuestro interés estudiar este sistema *in silico* sustituyendo sistemáticamente el anión yoduro por otros contraiones como bromuro (**2**), cloruro (**3**) y triflato (**4**), esperando observar un efecto positivo en la espontaneidad de la reacción lo cual está relacionado directamente con la obtención de carbonatos cíclicos.

15 CISQM-PP-PO02



Esquema 3. Propuesta mecanística para la obtención de carbonatos cíclicos con 1.

Adicionalmente, se exploró otra posible ruta de síntesis para este proceso, la *ruta iónica* donde la condensación del CO₂ con el sustrato se da en la esfera de coordinación externa, la cual es una ruta alterna a la *ruta covalente* mostrada en el esquema 3, donde la condensación se da mediante una inserción de CO₂ en el enlace Fe-O dentro de la esfera de coordinación del hierro. Los datos de energías para cada etapa del proceso obtenidos computacionalmente, determinan cual es la ruta más favorecida termodinámicamente y sobre ésta, se analiza y se determinan las energías más bajas para cada etapa del proceso de cada complejo (Esquema 4). Adicionalmente, fue analizada la correlación entre el tamaño del anión y la regeneración de las materias primas partir del metaloalcóxido, corroborando lo obtenido experimentalmente.



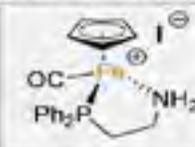
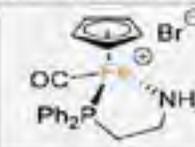
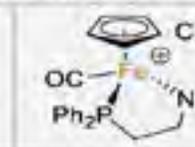
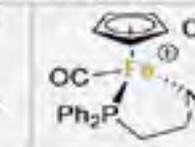
Esquema 4. Ruta covalente y ruta iónica para la obtención de carbonatos cíclicos.

15 CISQM-PP-PO02

Discusión de resultados

Primeramente, fueron construidas las estructuras de los catalizadores **1** - **4** con el software GaussView 5.0 y después, fueron optimizadas y caracterizadas calculando sus frecuencias mediante el método WB97XD/def2-SVP utilizando el programa Gaussian 09.^[6] Los resultados fueron comparados con los datos de la estructura cristalina de **1** obtenida por difracción de rayos X,^[7] observando mínimas diferencias en los valores de las distancias de enlace. Algunas distancias de enlace seleccionadas se presentan la tabla 1.

Tabla 1. Comparación entre distancias de enlace de las estructuras de **1-4** en fase gas optimizadas con el método WB97XD/def2-SVP y la estructura cristalina de **1**.

	Estructuras optimizadas en fase gas (WB97XD/def2-SVP) (Å)				Estructura cristalina (XRD) (Å)
	 1	 2	 3	 4	
Fe ⁺ X ⁻	4.194	3.884	3.623	4.232	4.557 (6)
Fe-N	2.014	2.013	2.013	2.023	2.025 (6)
Fe-P	2.218	2.217	2.215	2.225	2.199 (2)
Fe-C (CO)	1.792	1.792	1.795	1.778	1.734 (9)
N-H...X	2.326	2.072	1.885	2.552	2.334 (2)

De acuerdo a la comparación de valores teóricos y experimentales, el método WB97XD/def2-SVP reproduce muy bien este tipo de sistemas y las pequeñas discrepancias entre las distancias de enlace entre catión y anión fueron atribuidas al distinto estado físico de la molécula ya que en el empaquetamiento de su forma cristalina existen múltiples interacciones por puentes de hidrógeno entre el anión y los hidrógenos del grupo amino y fenilo del ligante aminofosfina las cuales no son consideradas en fase gas. Posteriormente, se llevó a cabo el estudio del ciclo catalítico correspondiente para la obtención del carbonato cíclico. Para esto, se estudiaron las dos rutas propuestas en el esquema 4, y las energías asociadas a cada etapa del proceso ($\Delta_r G$) fueron calculadas con el método WB97XD/def2-SVP. Una vez obtenidos los valores de $\Delta_r G$ para la formación de los intermediarios de cada ruta propuesta, se observó que la ruta más favorecida termodinámicamente es la ruta iónica, que involucra a los intermediarios **IIB** y **IIIB**, es decir, la ruta con los aniones alcóxido y carbonato como se muestra en el esquema 5. En la tabla 2 se muestran los valores de energía obtenidos con los cuatro catalizadores para las etapas cruciales del ciclo catalítico en la ruta iónica, que son la coordinación del epóxido (**I**) y la condensación del anión alcóxido con CO₂ (**IV**).

15 CISQM-PP-PO02



Esquema 5. Ruta más favorecida termodinámicamente para la obtención de carbonatos cíclicos.

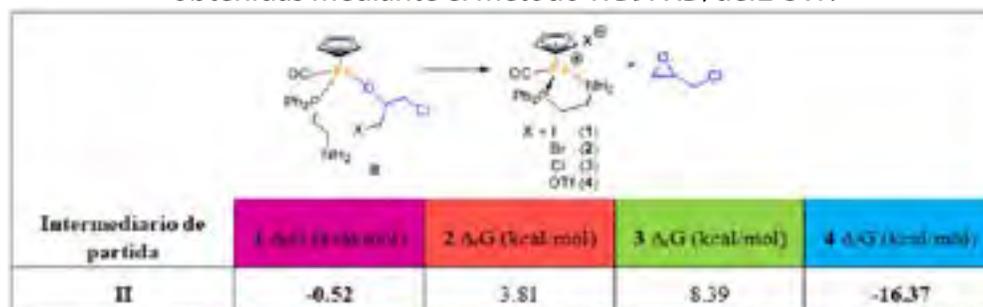
Tabla 2. Valores de $\Delta_r G$ asociadas a la formación de los intermediarios I y IV para los procesos con 1 - 4.

Catalizador	$\Delta_r G$ para la formación del intermediario I (kcal/mol)	$\Delta_r G$ para la formación del intermediario IV (kcal/mol)
1	26.57	-7.02
2	19.29	-7.16
3	24.48	-6.65
4	27.47	-7.10

De acuerdo con los valores de energía de la tabla 2, se encontró que el catalizador **2** mostró los valores más bajos de energía para la coordinación del epóxido y la condensación del alcóxido con CO_2 . Por ello se determinó que **2** es el mejor catalizador de este conjunto, mostrando un efecto positivo en el cambio del anión yoduro por el anión bromuro. Por otro lado, para cada catalizador, fueron analizados los valores de $\Delta_r G$ para el proceso inverso a la formación del intermediario II, es decir, la regeneración de las materias primas 2-metiloxirano y el correspondiente catalizador (Tabla 3).

15 CISQM-PP-PO02

Tabla 3. Energías asociadas a la regeneración del epóxido y catalizador a partir del intermediario **II**, obtenidas mediante el método WB97XD/def2-SVP.



Intermediario de partida	1 $\Delta_r G^\ddagger$ (kcal/mol)	2 $\Delta_r G^\ddagger$ (kcal/mol)	3 $\Delta_r G^\ddagger$ (kcal/mol)	4 $\Delta_r G^\ddagger$ (kcal/mol)
II	-0.52	3.81	8.39	-16.37

De acuerdo a estos resultados, únicamente los procesos de los catalizadores **1** y **4** son espontáneos, cuyos valores están alejados numéricamente de los de los catalizadores **2** y **3**, además, los aniones yoduro y triflato son las especies más voluminosas del conjunto, en comparación con los aniones bromuro y cloruro. Por estas razones, se establece que el tamaño del anión es un factor que tiene influencia sobre el ciclo catalítico, lo que sustenta el bajo rendimiento obtenido experimentalmente con el anión yoduro.

Conclusiones

La *ruta iónica*, donde la condensación del CO₂ ocurre en la esfera externa, es la más favorecida termodinámicamente y en ésta, el cambio de anión yoduro en la estructura de **1** por bromuro, tuvo un efecto positivo sobre la actividad catalítica ya que **2** mostró los valores más bajos de energía para la coordinación del epóxido y para la condensación del alcóxido con CO₂.

La regeneración del epóxido y del catalizador cuando se usa **1** y **4**, partiendo del intermediario **II**, son reacciones espontáneas, lo cual sustenta el bajo rendimiento experimental de carbonato cíclico con **1** debido al gran tamaño del anión yoduro. Dado que los procesos con bromuro (**2**) y cloruro (**3**) para la regeneración de las materias primas, no son espontáneos, se concluye que se podrían obtener mejores rendimientos empleando estos catalizadores.

Bibliografía

1. AEMET y OECC **2018**. Cambio Climático: Calentamiento Global de 1,5°C. Agencia Estatal de Meteorología y Oficina Española de Cambio Climático. Ministerio para la Transición Ecológica, Madrid.
2. H. Jang, J. Ha, J. Yoo, J. Pyo, K. Choi, C. Lee, T. Ryu, S. Lee, W. Kim, *Int. J. Polym. Sci.*, **2016**, 2016, 1-6.
3. A. Behr, *Carbon dioxide activation by metal complexes*, WHC, E.U.A., **1988**, pág. 91.
4. C. Johnson, M. Albrecht, *Catalysis Science & Technology*, **2018**, 8, 2779-2783.
5. Q. Liang, K. M. Osten, D. Song, *Angew. Chem.*, **2017**, 56, 1-5.
6. Gaussian 09, Revision A.02, 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. 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,

15 CISQM-PP-PO02

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. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. 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.

7. A. Yañez-Cabrera, Estudio de la reactividad de epóxidos con compuestos medio sandwich de hierro y su potencial condensación con CO₂, Tesis de Maestría, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, marzo **2019**.

16 CISQM-PP-PO03

Determinación del benzo(a)pireno y sus metabolitos en extractos extra e intra-celulares de cultivos de *Selenastrum capricornutum*

Martha Patricia García Camacho de Llasera*¹, Aura Citlalli Fuentes Pérez¹, María del Rosario Covarrubias Herrera¹

¹Facultad de Química, Departamento de Química Analítica, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, 04510 Ciudad de México, México

*pgcllas@unam.mx

Resumen

En el presente trabajo se optimizó y aplicó una metodología analítica para la determinación del benzo(a)pireno (BaP) y sus metabolitos 4,5- y 7,8- dihidrodiol BaP en extractos extra e intra-celulares provenientes de cultivos de la microalga *S. capricornutum* expuestos al contaminante. Se utilizó la EFS y la HPLC con dos tipos de detección. Se obtuvieron recobros entre 100-75%, linealidad $r^2 > 0.99$ y coeficientes de variación entre 1.1 y 4.9%; LD = 0.01 mg L⁻¹ para BaP por HPLC-UV y LD = 0.5 y 1.0 µg L⁻¹ para los metabolitos por HPLC-FD. Se realizaron ensayos de exposición al BaP y se confirmó actividad enzimática por la presencia de los metabolitos. Los analitos pudieron ser cuantificados con fiabilidad gracias a la metodología analítica optimizada, corroborando así la presencia de la enzima degradante.

Introducción

Los hidrocarburos aromáticos policíclicos son contaminantes peligrosos y ubicuos en el medio ambiente. El benzo(a)pireno es uno de los HAPs más estudiados ya que tiene gran potencial carcinogénico. La remediación de los sitios contaminados por los HAPs puede hacerse mediante procesos físicos, químicos y biológicos [1]. Estos últimos métodos son amigables con el ambiente porque utilizan organismos vivos para transformar los HAPs a través de reacciones catalizadas enzimáticamente. Algunos microorganismos del grupo de las bacterias, los hongos y las microalgas han mostrado ser eficientes degradadores de HAPs [2,3]. Se sabe que las bacterias producen enzimas dioxigenasas que median el proceso de oxidación de HAPs para generar sustancias que formen parte del metabolismo microbiano como ácido succínico, fumárico, pirúvico, aldehídos, entre otros. Los hongos utilizan enzimas extracelulares como las lignino peroxidasas, manganeso peroxidasas y lacasas para catalizar las reacciones de oxidación y también utilizan mecanismos que involucran monooxigenasas del citocromo P-450 [4]. Contrariamente, en el caso de las microalgas, las rutas metabólicas no están bien elucidadas, aunque sí se ha reportado la existencia de algunos productos de degradación del tipo dihidrodiol vecinales cis, lo que indicaría que estos microorganismos emplean dioxigenasas al igual que las bacterias [5,6]. Sin embargo, también se ha sugerido la participación de enzimas monooxigenasas por la presencia de metabolitos monohidroxilados [7]. La controversia existe, por lo que el aislamiento del sistema enzimático encargado de la oxidación de los HAPs por microalgas es indispensable para su identificación. Por lo tanto, en el presente trabajo se desarrolló y aplicó una metodología analítica validada basada en extracción en fase sólida (EFS) y cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC por sus siglas en inglés) con detección ultravioleta (UV) y de fluorescencia (FD) con el fin de conocer si la degradación del BaP persiste en los extractos enzimáticos intra y extracelulares provenientes de cultivos pre-expuestos (o activados) de la microalga *Selenastrum capricornutum*.

16 CISQM-PP-PO03

Experimentación

Condiciones cromatográficas. Para el análisis de BaP se utilizó un cromatógrafo de líquidos de alta resolución Varian con bomba ProStar 210, una columna Thermo Scientific Hypersil ODS (150 mm x 4.6 mm D.I., 5 μ m) y una fase móvil de 100 % metanol con un flujo de 1 mL/min. Se empleó un detector de UV con arreglo de diodos Varian modelo Polychrom 9065 (λ_{max} = 263 nm). Para el análisis de metabolitos se utilizó un cromatógrafo de líquidos de alta resolución Lab Alliance Serie II, una columna Perkin Elmer Spheri-5-ODS (250 mm x 4.6 mm D.I., 5 μ m) y una fase móvil de 65:35 v/v metanol:agua (v/v) con un flujo de 1 mL/min; la inyección de la muestra fue de 20 μ L. Se empleó un detector de fluorescencia Linear Instruments modelo LC 305 (λ_{ex} = 264 nm; λ_{em} = 390 nm).

Obtención de los extractos extra e intra-celulares. Los cultivos previamente expuestos al BaP fueron centrifugados: el sobrenadante adicionado con buffer TRIS HCl 50 mM, pH =7.6, fue considerado como el extracto extracelular (EE) y el extracto intracelular se obtuvo a partir de la lisis de la biomasa recuperada con un procesador ultrasónico Cole Parmer modelo CPX 130 PB (130 watts, 50/60 kHz) con micropunta de 1/8 pulgada. El botón de biomasa fue homogeneizado en 5 mL de buffer TRIS HCl 50 mM pH =7.6 y se le aplicó el ultrasonido en baño de hielo con 40% de amplitud durante 5 min con pulsos de 10 s y pausas de 5 s. El lisado obtenido se centrifugó para eliminar los residuos sólidos, se recuperó el sobrenadante y se diluyó a 15 mL con el mismo buffer TRIS; así se le denominó extracto intracelular (EI).

Extracción en Fase Sólida. El procedimiento de EFS se realizó en un cartucho de polipropileno de 6 mL con 300 mg de sílice C18, La sílice C18 fue condicionada con 1 mL de metanol y equilibrada con 15 mL de agua desionizada para posteriormente proceder a cargar 15 mL de EE o EI. Se aplicó la siguiente secuencia de elución al cartucho con la muestra cargada: 10 mL de agua desionizada, 10 mL de ACN 10 % en agua, 3 mL de ACN al 20 % en agua y 1 mL de ACN 30 % en agua, 3.0 mL de ACN al 55 % en agua (Fracción A que se recupera con los metabolitos) y 4.0 mL de ACN 100 % (Fracción B que se recupera con el BaP). Las fracciones A y B se llevaron al análisis cromatográfico.

Bioensayos de exposición . Los ensayos de exposición con células se efectuaron con 15.0 mL de medio Bristol con aprox. 6.5×10^6 células/mL de *S. capricornutum* en un matraz Erlenmeyer estéril de 50 mL en el que se agregaron 4 μ g de BaP. Así, diferentes matraces se incubaron a 34 °C con agitación continua de 50 rpm, bajo luz amarilla (20 W); los ensayos de exposición se realizaron a durante 3, 48 y 72 h, Este proceso de exposición al contaminante promueve la producción enzimática degradante, por lo que a estos ensayos se les llamó "bioensayos de activación". Por otra parte, los ensayos de exposición con los extractos se realizaron con el medio líquido (EE), el cual contiene a las enzimas excretadas por las microalgas, y también con las extraídas de la biomasa por medio del procedimiento de lisis (EI), utilizando cultivos provenientes de bioensayos de activación de 72 h; se les denominaron "bioensayos de actividad enzimática". Esta exposición consistió en adicionar a los extractos EE y EI, de manera independiente, 4 μ g de BaP; los extractos se mantuvieron en agitación constante a 50 rpm bajo luz natural durante 3 h a temperatura ambiente. También se realizaron "blancos" de exposición, cultivos a los que no se les agregó el BaP.

Discusión de resultados

Los parámetros de validación del método optimizado se presentan en la tabla 1 para los tres analitos en los dos tipos de extractos (EE y EI). Los porcentajes de recobros obtenidos para los diferentes compuestos por medio de la EFS variaron entre 75 y 100% y fueron suficientes para lograr límites de detección a nivel de trazas para todos los analitos. Los intervalos de concentración manejados se incluyen al pie de la tabla 1 y

16 CISQM-PP-PO03

se observa que los coeficientes de correlación lineal fueron >0.99 con reproducibilidades entre 1.1 y 4.9%. Los límites de detección y cuantificación estuvieron a nivel del mg L⁻¹ para el BaP dado su detección UV y los correspondientes a los metabolitos, a nivel de µg L⁻¹ dado su detección por fluorescencia.

En la Fig 1 se presenta el cromatograma de una disolución estándar de los metabolitos comparada con un extracto de un blanco proveniente de un EE. En este último se observa que no hay interferencias y tampoco la presencia de los metabolitos, ya que no se realizó una exposición al BaP, y lo mismo sucedió con el EI.

Por el contrario, en los bioensayos de exposición al BaP la presencia de los metabolitos sí fue detectada y cuantificada. En los bioensayos de activación con células, el 4,5- dihidrodiol BaP fue observado en todos los tiempos de incubación: en medio líquido se cuantificaron 0.046 µg ± 0.003, 0.519 µg ± 0.02 y 0.244 µg ± 0.019 a las 3, 48 y 72 h de incubación, respectivamente. Los metabolitos en la biomasa también se aislaron según el método reportado por García de Llasera et al. (2016) y se cuantificaron en 0.029 µg ± 0.004, 0.157 µg ± 0.024 y 0.058 µg ± 0.008 del 4,5- dihidrodiol BaP a las 3, 48 y 72 h respectivamente; también se determinaron 0.012 µg ± 0.002 del 7,8- dihidrodiol BaP solamente a las 3 h de incubación.

Tabla 1. Parámetros de validación del método en los extractos extra e intra-celulares

Extracto	Compuesto	Recobro %	r ²	Reproducibilidad CV %(conc.)	LD s/n=3	LQ s/n=10
EE	BaP	77	0.998 ^a	2.4 (0.02 mg L ⁻¹)	0.01 mg L ⁻¹	0.02 mg L ⁻¹
	4,5 dBaP	82	0.996 ^b	1.1 (15 µg L ⁻¹)	0.5 µg L ⁻¹	1.0 µg L ⁻¹
	7,8 dBaP	91	0.999 ^b	2.1 (15 µg L ⁻¹)	1.0 µg L ⁻¹	2.0 µg L ⁻¹
EI	BaP	75	0.998 ^c	4.9 (0.03 mg L ⁻¹)	0.01 mg L ⁻¹	0.03 mg L ⁻¹
	4,5 dBaP	98	0.993 ^d	4.4 (15 µg L ⁻¹)	0.5 µg L ⁻¹	1.0 µg L ⁻¹
	7,8 dBaP	100	0.998 ^d	2.8 (15 µg L ⁻¹)	1.0 µg L ⁻¹	2.0 µg L ⁻¹

^aIntervalo = 0.02–0.11 mg L⁻¹ ; ^bIntervalo = 5–40 µg L⁻¹ ; ^cIntervalo= 0.03–0.4 mg L⁻¹ ; ^dIntervalo= 5–30 µg L⁻¹

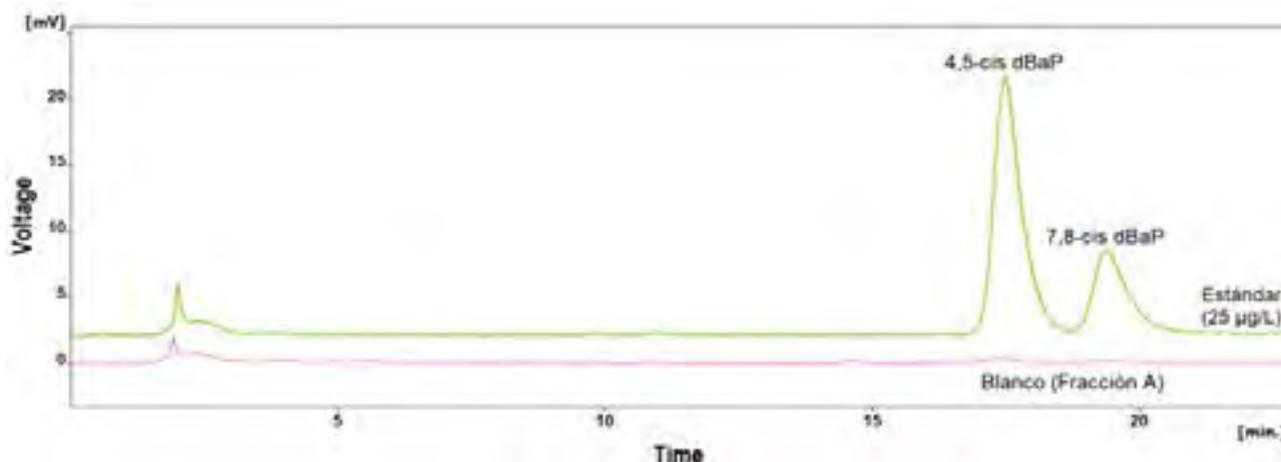


Figura 1. Cromatogramas de un extracto blanco y una disolución estándar de los metabolitos 4,5-cis dBaP y 7,8-cis dBaP de 25 µg/L

16 CISQM-PP-PO03

Una incubación de 72 h le fue suficiente a *Selenastrum capricornutum* para degradar prácticamente el 100% del BaP como puede observarse en la Fig 2 en donde la señal del BaP disminuye conforme aumenta el tiempo de incubación, hasta que a las 72 h ya no es detectado. Por lo tanto, se seleccionaron 72 h de incubación para realizar la activación de los cultivos para posteriormente realizar los bioensayos de actividad enzimática en EE y EI. En este tiempo se consideró que la(s) enzima(s) involucradas en la degradación estaría(n) ya presente(s), ya sea en el medio líquido como en la biomasa microalgal o en ambos componentes. En ese mismo tiempo se observó un decremento del 4,5- dihidrodiol BaP, el cuál tuvo su máxima producción a las 48 h, pero usar 72 h es importante para realizar los bioensayos de actividad enzimática porque es deseable tener la menor cantidad del metabolito acarreado del bioensayo de activación; de esta manera se puede cuantificar mejor el nuevo metabolito producido por la enzima libre en los extractos EI y EE después de sufrir la exposición al BaP.

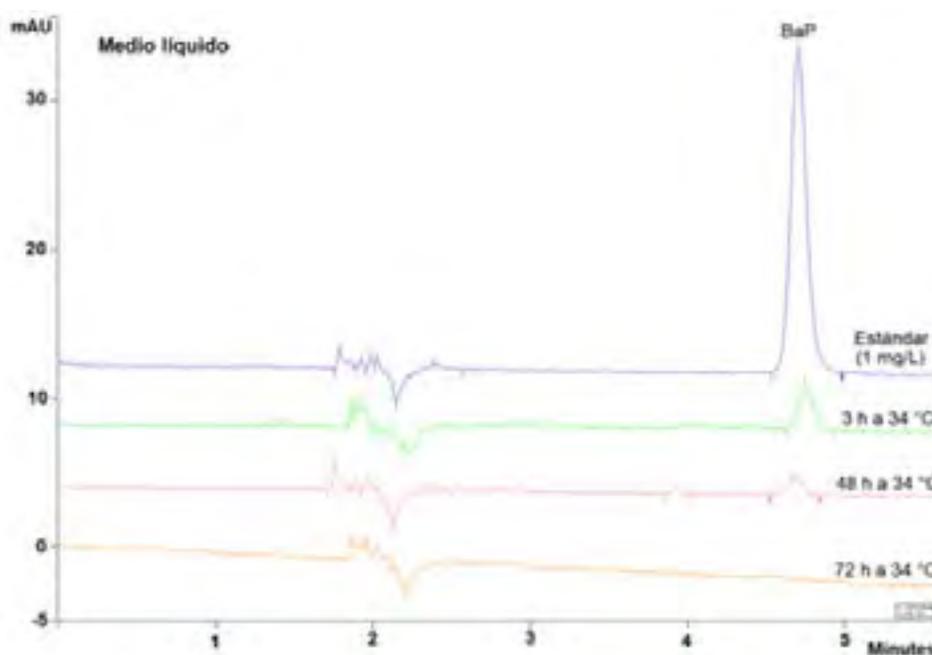


Figura 2. Cromatogramas de benzo(a)pireno en medio de cultivo líquido proveniente de bioensayos de activación durante 3 h, 48 h y 72 h a 34 °C.

En la tabla 2 se presentan las cantidades de los metabolitos y del BaP determinadas en los bioensayos de actividad enzimática. Las concentraciones ajustadas se obtienen al restarle a las cantidades totales las cantidades de los controles, las cuales provienen del bioensayo de activación previo. Se observa que el 7,8- dihidrodiol BaP no fue detectado en los extractos. Contrariamente, el 4,5- dihidrodiol BaP sí estuvo presente en ambos extractos y en mayor cantidad en el extracto extra-celular. Este hecho podría ser una indicación de que la enzima proviene del interior de la célula y es excretada a su exterior para tratar degradar la mayor parte del contaminante antes de su internalización, aunque se necesita realizar más investigación.

16 CISQM-PP-PO03

Tabla 2. Bioensayos de actividad enzimática

Compuesto	Bioensayo Actividad (total)	Extra-celular(µg)		Actividad (total)	Intra-celular(µg)	
		Control	Bioensayo Actividad (ajustado)		Control	Bioensayo Actividad (ajustado)
BaP	1.631 ± 0.083	ND	1.631 ± 0.083	2.501 ± 0.134	ND	2.501 ± 0.134
4,5- dBaP	0.439 ± 0.029	0.244 ± 0.019	0.195 ± 0.029	0.144 ± 0.014	0.058 ± 0.008	0.085 ± 0.014

ND= no detectado

ND= no detectado

Conclusiones.

La metodología optimizada mostró parámetros de desempeño apropiados para la determinación de trazas del BaP y sus metabolitos en los extractos enzimáticos. Así, se logró determinar al BaP, observando su desaparición en el tiempo y la aparición de los metabolitos, cuya presencia es indicadora de la actividad enzimática. Se observó que la enzima o sistema enzimático está presente tanto en el medio externo como en las células. Esta evidencia es una base para investigación que conlleve al aislamiento e identificación de esta enzima.

Agradecimientos

Se agradece a CONACYT por el proyecto CB No. 283377 y al proyecto PAIP 50009034 de la Facultad de Química, UNAM

Bibliografía

- [1] Rubio-Clemente A., Torres-Palma R. A., Peñuela G. A. (2014). *Sci. Total Environ.*, 478, 201-225
- [2] Ghosal D., Ghosh S., Dutta T. K., Ahn Y. (2016). *Front Microbiol.*, 71(369), 1-27.
- [3] Singh A., Ward O. P. (2004). *Biodegradation and Bioremediation*. New York: Springer-Verlag Berlin Heidelber.
- [4] Juhasz A. L., Naidu R. (2000). *Int. Biodeterior. Biodegrad.*, 45, 57-88.
- [5] García de Llasera M. P., Olmos-Espejel J., Díaz-Flores G., Montañón-Montiel A. (2016). *Environ. Sci. Pollut. Res.*, 23, 3365-3375
- [6] Warshawsky D., Radike M., Jayasimhulu K., Cody T. (1988). *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 152(2), 540-544.
- [7] Ke L., Luo L., Wang P., Luan T., Fung-Yee Tam N. (2010). *Bioresour. Technol.*, 101, 6950-6961.

17 CISQM-PP-PO04

Desorption of a hydrocarbon mixture from a dolomite surface with electric fields at different concentrations of the surfactant Sodium dodecyl sulfate (SDS): a Molecular Dynamics study

Ana Beatriz Salazar-Arriaga¹ Héctor Domínguez¹

¹Instituto de Investigaciones en Materiales IIM, UNAM, Ciudad Universitaria, 04510 México, Cd.Mx,
betyann775@comunidad.unam.mx.

Using the Molecular Dynamics methodology, we investigated adsorption of surfactant molecules on a dolomite plate to study the removal a mixture of alkanes from the solid surface. Simulations were carried out with Sodium dodecyl sulfate (SDS) molecules and the studies were conducted at different concentrations of hydrocarbons on the Surface. In all cases the hydrocarbon molecules were adsorbed on the solid surface in a layer structure forming two or three layers, suggested by the density profiles. In order to enhance desorption of the alkanes from the surface an electric field was introduced, and good results were observed.

18 CISQM-PP-PO05

Tratamiento de agua residual de los laboratorios del CECyT 16 Hidalgo, mediante el diseño y puesta en marcha de un humedal artificial a escala de laboratorio

Irasema Leticia Islas García, Nancy Leo Ledezma, Josafat Lozano Chávez.

Instituto Politécnico Nacional, CECyT 16 "Hidalgo", Pachuca Ciudad del Conocimiento y la Cultura. Carretera Pachuca-Actopan Km 1+500 San Agustín Tlaxiaca, Hidalgo 42162

lislsg@ipn.mx

Resumen

El agua libre de impurezas y accesible para todos es parte esencial del mundo en que queremos vivir. Actualmente el reparto de agua no es el adecuado y para el año 2050 se espera que al menos un 25% de la población mundial viva en un país afectado por escases, crónica y reiterada de agua dulce. En este sentido es que se propone el desarrollo de un humedal artificial a escala de laboratorio en el CECyT 16 "Hidalgo" que contribuya con la difusión y divulgación de este tipo de tecnologías, que llevan a cabo el tratamiento de aguas residuales, teniendo como ventaja principal un bajo costo, además de ser alternativas amigables con el medio ambiente. Aunado a esto, el proyecto involucra la contribución de alumnos de NMS integrándolos a las ciencias, con la finalidad de ofrecer una solución al problema actual de contaminación del agua.

Introducción

Actualmente la escasez de recursos hídricos constituye una de las mayores preocupaciones a nivel mundial. Ya que el reparto de agua no es el adecuado y para el año 2050 se espera que al menos un 25% de la población mundial viva en un país afectado por escases crónica de agua dulce. La escasez de recursos hídricos, junto con la deficiencia en los tratamientos de agua y el saneamiento inadecuado, repercuten en la seguridad alimentaria y en aspectos como la subsistencia y la educación (ONU, 2015).

La deficiencia de los tratamientos actuales de agua residual ocasiona que no se eliminen en su totalidad los contaminantes vertidos al agua debido a las diversas actividades antropogénicas. Algunos contaminantes que se han introducido de manera directa o indirecta a los diversos cuerpos de agua son los denominados emergentes, cuya regulación aún no se lleva a cabo y su acumulación en los diversos cuerpos de agua sigue en aumento.

En este sentido se han desarrollado diversas tecnologías, algunas más costosas que otras, que pretenden mejorar el tratamiento de aguas residuales y de este modo aminorar la problemática relacionada a este recurso tan importante. Una de estas tecnologías constituye parte de los denominados sistemas blandos (Delgadillo y col, 2010) para el tratamiento de aguas residuales, los cuales constituyen métodos de bajo costo con el uso de una extensión amplia de terreno y con una gran capacidad de depuración de diversos tipos de contaminantes, estos sistemas son los humedales artificiales, los cuales constituyen alternativas amigables con el medio ambiente para llevar a cabo un tratamiento adecuado de aguas residuales.

Los humedales artificiales son sistemas de fitodepuración de aguas residuales. Estos sistemas consisten en el desarrollo de un cultivo de macrófitas enraizadas sobre un lecho de grava impermeabilizado. La acción de las macrófitas hace posible una serie de complejas interacciones físicas, químicas y biológicas a través de las cuales el agua residual afluyente es depurada progresiva y lentamente (Fernández y col, 2004).

Los humedales artificiales se han utilizado para tratar una amplia gama de aguas residuales:

18 CISQM-PP-PO05

- Aguas domésticas y urbanas
- Aguas industriales, incluyendo fabricación de papel, productos químicos y farmacéuticos, cosméticas, alimentación, refinerías y mataderos entre otros.
- Agua de drenaje de extracciones mineras
- Aguas de escorrentía superficial agrícola y urbana
- Tratamiento de fangos de depuradoras convencionales, mediante deposición superficial en humedales de flujo subsuperficial donde se deshidratan y mineralizan (García y col. 2004).

Como se puede apreciar las ventajas de estos sistemas de tratamiento son bastas y, lamentablemente, no son muy conocidos en poblaciones que viven día a día la escasez de agua.

Debido al poco conocimiento acerca de este tipo de tecnología por parte de la comunidad del CECyT 16 "Hidalgo", es que se pretende difundir el desarrollo de humedales artificiales, puesto que contribuyen a la eliminación de contaminantes residuales, así como al desarrollo y mantenimiento de ecosistemas. Por lo que el objetivo de este trabajo es contribuir en divulgación del uso de humedales artificiales mediante la propuesta de un humedal artificial a escala de laboratorio que contribuya con el tratamiento del agua residual originada en los laboratorios del CECyT 16 "Hidalgo", cuyos residuos están constituidos principalmente por compuestos inorgánicos, los cuales tienen un efecto negativo sobre la flora y la fauna de la zona, esto se realizará con la posibilidad de emplear el agua tratada en el riego de los jardines encontrados en los alrededores del CECyT 16 "Hidalgo" y, mediante un tratamiento secundario adecuado, el agua obtenida se podrá incorporar a la red municipal, en todo este proceso la contribución de los alumnos favorecerá tanto en el conocimiento y uso de los humedales, como en su cuidado y mantenimiento.

Metodología

Los problemas actuales de escasez de agua requieren que toda la sociedad se involucre en la búsqueda de alternativas que permitan la recuperación de los recursos indispensables para la vida, el desarrollo de un humedal construido a escala permite a la comunidad estudiantil darse cuenta de lo sencillo y beneficioso que resultan las tecnologías, que basadas en el comportamiento natural de los ecosistemas, ofrecen una solución a la inminente escasez del vital líquido.

Las características que se deben considerar para implementar un humedal artificial son las siguientes (Coronel, J. M., 2016):

- El agua debe estar disponible durante todo el año para mantener las plantas y las bacterias vivas
- Los flujos grandes pueden saturar el sistema, cuyo nivel de agua debe permanecer debajo de la superficie de tierra
- Las aguas residuales deben fluir naturalmente mediante la acción de la gravedad
- El agua debe quedarse en el sistema entre 2 y 10 días
- El agua no debe estancarse para evitar la propagación de mosquitos
- Las plantas de un humedal natural pueden trasplantarse a un humedal artificial
- Considerar que el desagüe debe ser el apropiado para que el agua salga del sistema después del tratamiento

18 CISQM-PP-PO05

Los usos de un humedal artificial son diversos, entre los cuales destacan los siguientes (Coronel, 2016):

- Tratamiento de aguas residuales domésticas
- Previenen malos olores provenientes de aguas residuales estancadas
- Previenen la sobrecarga de alimento nutritivo de aguas superficiales
- Previene la contaminación de agua subterránea y superficial

La Figura 1 muestra un ejemplo de humedal artificial que emplea diversos tipos de especies vegetativas para llevar a cabo el tratamiento de agua, esto es adecuado cuando se cuenta con una superficie amplia de terreno que permita el correcto desarrollo de las raíces de cada especie, una de las ventajas de estos sistemas es que, al contener especies diversas, puede llevar a cabo un mejor tratamiento de agua residual.

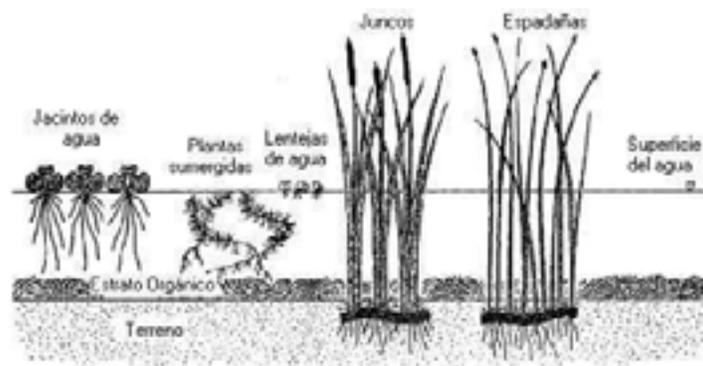


Figura 1. Ejemplo de un humedal artificial con diversos tipos de vegetación.

Los sistemas de flujo horizontal subsuperficial (HAFSS) se caracterizan por utilizar el suelo, grava o piedras como medio de crecimiento en el lecho para las plantas emergentes, la profundidad no debe exceder los 0.6 m y deben contar con una pendiente en el fondo para facilitar el trasiego del agua.

De acuerdo a lo señalado por la U.S. EPA (1983), "un humedal artificial se construye específicamente con el propósito de controlar la contaminación y manejar los residuos, en un lugar donde no existe un humedal natural", en este sentido se propuso el HAFSS.

El diseño del humedal propuesto considera un sistema de flujo horizontal subsuperficial debido a que presenta características como poca atracción de mosquitos, no produce malos olores y estos diseños han presentado buena eficiencia en cuanto a la eliminación de sólidos en suspensión y bacterias, disminución de DBO₅ y también son aceptables para desnitrificar (Rivas, A. y Paredes, D., 2014).

La vegetación a emplear en el humedal corresponde a la especie *Phragmites australis* debido a que se han reportado diversas funciones de esta especie, entre las cuales destacan: generación de oxígeno, diversificación productiva, equilibrio natural, captación de agua, generación de controles biológicos, depuración de contaminantes, fácil propagación debido a su sistema de rizomas, adaptación desde climas templados hasta tropicales, tolera salinidad moderada, temperatura máxima de desarrollo 30-35°C, alta capacidad de retención y reciclado de nutrientes (Gerritsen y col., 2009).

Tomando en consideración las características de los HAFSS, se definieron los rasgos a emplear en el humedal propuesto, el cual pretende cumplir con los requerimientos mínimos necesarios que contribuyan con resultados escalables, por lo que las proporciones y características del HAFSS propuesto, fueron las siguientes:

18 CISQM-PP-PO05

- Una superficie de 34 x 82 centímetros.
- La altura del humedal será de 30 cm y contendrá las capas necesarias de sustrato (tezontle, grava, arena y membrana).
- Dos filtros de tratamiento de agua.
- Una entrada de agua y una salida.
- Tubos de respiración colocados a lo largo del contenedor del humedal con la finalidad de tener los puntos salida y entrada de aire.
- La tubería requerida para el paso correcto del agua a tratar.
- El flujo de agua inicial será de 30 L, con una carga de contaminantes inorgánicos, agua residual del laboratorio, que represente un 10% de la carga real, con la finalidad de monitorear la aclimatación de la vegetación empleada.
- Se tendrá en cuenta un tiempo de retención 3-5 días, monitoreando constantemente la vegetación para evitar la sobrecarga de contaminantes.
- Se evaluará la concentración de los contaminantes inorgánicos con la finalidad de determinar el tiempo que llevará a la vegetación reducirlas, con base en los resultados se establecerá el tiempo de retención.

Con las características anteriores se comenzó el diseño del humedal a escala de laboratorio, la ubicación del mismo corresponde a una zona al aire libre afuera de los laboratorios de química y biología, dicha área está protegida para evitar que tanto las personas con desconocimiento como algún tipo de fauna ingresen al humedal. La Figura 2 muestra el contenedor a emplear, así como el primer sustrato colocado, la imagen 5 corresponde a la vegetación empleada, *Phragmites australis*.



Figura 1. Desarrollo del humedal.

18 CISQM-PP-PO05

Con la finalidad de evaluar las características de *Phragmites australis* así como su aclimatación, se comenzaron a evaluar algunos de los parámetros básicos, de esta forma se asegurará el desarrollo adecuado de la vegetación dentro del humedal diseñado. Algunas de las pruebas realizadas son: pH, acidez, alcalinidad, conductividad, temperatura, cloro y cloruros. El muestreo se llevó a cabo por semana, en la Tabla 1 se reportan los resultados mensuales obtenidos.

Tabla 1. Resultados de las pruebas iniciales. (La acidez y alcalinidad se midió en mg de CaCO₃/L, la conductividad en µS/m, la temperatura en grados Celsius, cloro residual en mg/L Cl)

Muestra	pH	Acidez	Alcalinidad	Conductividad	Temperatura	Cloro
1	7.61	150	58	15	15	0.1
2	7.75	180	72	22	17	0.1
3	7.95	120	85	19	10	0.1
4	7.68	160	100	21	16	0.1
5	8.25	210	86	25	17	0.1
6	8.09	170	79	38	17	ausente

Hasta el momento se sigue trabajando en la aclimatación de la vegetación del humedal, en este periodo escolar se comenzará a alimentar el humedal con agua sintética, simulando las condiciones del agua residual de los laboratorios, para que cuando se inicie la actividad en el laboratorio se pueda alimentar directamente con la carga de contaminantes generados sin dañar la vegetación, para ello el monitoreo de la misma será constante.

El diseño del humedal propuesto permite la aclimatación de la vegetación empleada, así como el tratamiento de 30 litros de agua. Los resultados hasta el momento indican que la vegetación empleada *Phragmites australis* se está acoplado adecuadamente al clima y características del entorno, de acuerdo a los parámetros mostrados en la Tabla 1, la aclimatación es satisfactoria pues la vegetación muestra un crecimiento constante, partiendo de una longitud de 10 cm en raíz, la cual ya se ha propagado en el sustrato del humedal y una longitud actual en tallo de 103 cm (inicial de 42 cm), actualmente la vegetación se ha reproducido y se espera un crecimiento de al menos 40 cm en los retoños para iniciar la aclimatación con agua sintética, cada retoño cuenta con una longitud en tallo de 15 cm.

El agua sintética simulará las condiciones del agua residual de los laboratorios de química y biología del CECyT 16 "Hidalgo" y se comenzarán los análisis en el agua de salida con los parámetros mostrados en la Tabla 1, así como contenidos específicos de algunos otros compuestos tales como: violeta de metilo, yoduro potásico, alcohol, acetona, safranina, ácido clorhídrico, algunas sales: cloruros de sodio, potasio, calcio, magnesio, bario, sulfato cúprico, sulfato férrico, hidróxido de sodio, entre algunos otros compuestos orgánicos e inorgánicos, DBO y DQO.

Debido al contenido de las diversas sustancias, se planea la alimentación de las mismas al humedal de manera gradual para evitar daños en la vegetación, con el objetivo de determinar la concentración máxima que se pueda tratar en el humedal, dependiendo de los resultados obtenidos en el agua de salida, se determinará su uso posterior.

18 CISQM-PP-PO05

Se continuará el monitoreo de la vegetación, *Phragmites australis*, para determinar su capacidad de adaptación a las diferentes sustancias químicas que se estarán tratando dentro del humedal, las características a evaluar son: crecimiento, número de retoños o rebrotes, tamaño y grosor del tallo, número de hojas, así como las podas correspondientes de acuerdo al crecimiento encontrado (Merino, M. L. 2017).

Conclusiones

El diseño y puesta en marcha de un humedal artificial a escala en el CECyT 16 "Hidalgo" constituye un aliciente en los alumnos de nivel medio superior para promover y continuar con tratamientos que promuevan la mejora del medio ambiente en varios aspectos, principalmente en la recuperación de los recursos hídricos y el mejoramiento de hábitats que mantienen a salvo los ecosistemas que actualmente se encuentran en amenaza debido a las diversas actividades humanas.

El desarrollo de este tipo de tecnologías contribuye en la recuperación del agua que actualmente es motivo de preocupación mundial puesto que el cambio climático, la sobrepoblación y la explotación desmedida de los diversos recursos en el planeta han contribuido en la disminución de la distribución del recurso.

Los resultados obtenidos hasta el momento indican que el empleo de esta tecnología ofrecerá un excelente desempeño en el tratamiento de agua residual proveniente de los laboratorios del CECyT 16 "Hidalgo".

Bibliografía

Delgadillo, O., Camacho, A., Pérez, L.F., Andrade, M. *Depuración de Aguas Residuales por medio de Humedales Artificiales*, Centro de Agua UMSS Bolivia, Cochamamba, Bolivia, 2010. p.p. 7-11

Coronel, J. M. *Propuesta de humedal artificial para el tratamiento de aguas contaminadas por metales pesados*. Tesis ESQIE IPN, 2016.

EPA (1983). Environmental protection agency wetlands and aquatic plants systems for municipal wastewater treatment. 625/1-88/022.US EPA.

Fernández y col., *Manual de Fitodepuración, Ayuntamiento de Lorca*, Universidad Politécnica de Madrid, Madrid, 2004.

García, J., Bayona, J.M. y Morató, J., *Depuración con sistemas naturales: humedales construidos*, ponencia presentada en el IV Congreso Iberoamericano de Gestión y Planificación del Agua, Tortosa, España, 2004.

Gerritsen, P.R.W., Ortíz-Arrona, C. y González-Figueroa, R., *Usos populares, tradición y aprovechamiento del carrizo: estudio de caso en la costa sur de Jalisco*, México; Economía, sociedad y territorio, Vol. IX, No. 29, 185-207, 2009.

Merino, M. L. Mecanismos de remoción de materia orgánica y nutrientes en un sistema de tratamiento pasivo en aguas residuales municipales. Tesis CIATEJ, 2017.

Rivas, A., y Paredes, D. *Sistema de humedales para el manejo, tratamiento y mejoramiento de la calidad del agua*. Memorias de la 2ª conferencia panamericana en sistemas de humedales, Morelia, Michoacán, México. 2014

19 CISQM-PP-PO06

Evaluación de la estimación de emisiones portuarias en Veracruz, México antes y durante pandemia

Ana Isabel González Rivera¹, Violeta Mugica Álvarez¹, Rodolfo Sosa Echeverría², Pablo Sánchez Álvarez²

¹ División de Ciencias Básicas e Ingeniería. Doctorado en Ciencias e Ingeniería. Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Azcapotzalco. Av. San Pablo No. 180, Col. Reynosa Tamaulipas, Azcapotzalco C.P. 02200 México, D.F.

² Sección de Contaminación Ambiental, Centro de Ciencias de la Atmósfera, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad Universitaria, Ciudad de México, C.P. 04510.

mcaigr@hotmail.com

Resumen

El Puerto de Veracruz está ubicado en la zona costera del Golfo de México, uno de los más importantes del país y en el que se lleva a cabo un proyecto de expansión desde 2014 permitirá aumentar las actividades y la economía del país; representará una fuente potencial de contaminación del aire. En esta investigación realizada en 2019 y 2020, la estimación de emisiones (CO_2 , CH_4 , CO , SO_2 , PM_{10} , $\text{PM}_{2.5}$, PST, NO_x , HCNM) provenientes de diversos tipos de buques en etapa de hotelling y maniobra, se realizó aplicando factores de emisión (FE). Las emisiones estimadas se reportan en Ton/año; para CO_2 de 199899.13 seguida de los NO_x (3788.80). Las mayores concentraciones de emisiones estimadas para CO_2 , NO_x y SO_2 se presentaron en la etapa maniobra; específicamente para los buques portacontenedores, graneleros y tipo tanque.

Introducción

El impacto ambiental y la contaminación del aire por emisiones de barcos han recibido una atención cada vez mayor durante las últimas décadas; al considerar que derivado de estas actividades se emiten contaminantes que están correlacionadas, debido a las características de combustión de los motores marinos típicos y al uso generalizado de combustible sin refinar, la flota global emite cantidades significativas de SO_2 , NO_x y partículas (Pozo, et al., 2013). Cerca de los puertos de Los Ángeles y Long Beach, por ejemplo; las emisiones de partículas provenientes del transporte marítimo son responsables del 9% de las concentraciones totales de $\text{PM}_{2.5}$. En el inventario de emisiones de la Junta de Recursos del Aire de California en el 2006 se estima que los buques emiten más $\text{PM}_{2.5}$ (4.94 toneladas/día) que las refinerías y las plantas de energías combinadas (3.45 toneladas/día). Las preocupaciones ambientales relacionadas con la combustión de diésel marino incluyen las emisiones de contaminantes, como SO_x , $\text{PM}_{2.5}$ y metales pesados. (Tao., et al., 2013). Por lo tanto, la realización de trabajos de investigación que incluyan la cuantificación de las emisiones de los buques tanto estimadas como las mediciones in situ antes y durante la etapa de pandemia ubicadas en el contexto urbano son pertinentes para establecer la contribución de estos contaminantes a la calidad del aire, debido a la influencia del tráfico y las emisiones de los buques en las zonas pobladas y al creciente volumen del comercio marítimo mundial. (González, R., et al 2021)

En todo el mundo, los buques marinos vierten el 14% de los NO_x y el 5% de los SO_x de todas las fuentes de combustible fósil. En el año 2000, los buques comerciales representaban aproximadamente el 7% de las emisiones de NO_x y el 6% de las emisiones de PM de todas las fuentes móviles de Estados Unidos; se espera que estas cifras aumenten sustancialmente con el tiempo. Proyectando hacia el año 2007, se espera que los grandes buques comerciales emitan entre 6 y 65 veces más NO_x por unidad de potencia del motor que los autobuses de tránsito diésel. Según la Agencia de Protección Medioambiental de los Estados Unidos (EPA-USA), se espera que la contribución de los buques marítimos a las PM y los NO_x se duplique de aquí al 2020 (Bailey y Solomon, 2004).

19 CISQM-PP-PO06

En las regiones costeras se presentan impactos significativos en los niveles de contaminación del aire por emisiones de buques al realizar procesos de combustión empleando combustibles residuales (Tao., et al., 2013; Ault., et al., 2009;).

Entre 2007 y 2012, el transporte marítimo representó un promedio del 2.8% de las emisiones globales de gases de efecto invernadero; para 2050 se prevé que estas emisiones marítimas aumenten entre un 50% y un 250% (Organización Marítima Internacional, 2014). Durante la última década, la investigación representativa de este enfoque constituye el trabajo de Saxe y Larsen (2004) para tres puertos daneses, Yang, et al., (2007) para el puerto de Shanghai y De Meyer, et al., (2008) para cuatro puertos belgas. Más reciente, Deniz, et al., (2010) y Deniz y Kilic (2010) abordaron la cuestión de las emisiones de los buques para el golfo de Candarli y el puerto de Ambarli, en Turquía, respectivamente, el trabajo de Hulskotte y Denier van der Gon (2010) de emisiones estimadas de buques atracados en el puerto de Rotterdam, Yau, et al., (2012), Chang, et al., (2013), Song y Shon (2014) se dirigieron a los puertos coreanos de Incheon y Busan, respectivamente. Más recientemente, el enfoque basado en la actividad de los buques fue aplicado por McArthur y Osland (2013) para la evaluación de los daños por emisiones en el puerto de Bergen, por Castells Sanabra, et al., (2014) para la red portuaria española y finalmente por Tichavska y Tovar (2015a) para el puerto de Las Palmas. (Dragović, et al., 2018).

El enfoque de abajo hacia arriba se ha aplicado en este trabajo de investigación y considera las etapas de maniobra y hotelling obteniendo como resultado las emisiones estimadas provenientes de buques atracados en el recinto portuario de Veracruz por tipo de buque y tipo de contaminante (CO_2 , CH_4 , CO , SO_2 , PM_{10} , $\text{PM}_{2.5}$, PST , NO_x , NMHC) en 2019 y 2020. Es importante considerar que se tienen diferencias importantes ya que se vivió una pandemia por el virus SARS-COV-2 periodo durante el cual las actividades portuarias disminuyeron a nivel internacional y que a finales del 2020 se puede apreciar una reactivación en las actividades de importación y exportación de mercancías, lo que conlleva al incremento en el número de buques que ingresan al Recinto Portuario de Veracruz. Las aportaciones de contaminantes atmosféricos por emisiones estimadas de manera anual para el 2019 y 2020 provenientes principalmente de buques portacontenedores seguido de buques tipo tanque mientras que los buques para mercancía rodante (RO-RO mercancía) disminuyeron en el 2020 dado a la situación de la pandemia.

Exposición

Buques de gran tamaño que emplean grandes cantidades de combustible (diésel marino), vehículos para las actividades propias del Recinto Portuario causan impactos en el ambiente y por consiguiente causar daños a la comunidad en general; los impactos podrían ser considerados como un riesgo a largo plazo de no atender adecuadamente el actual panorama como por ejemplo el incremento en las concentraciones de los contaminantes en el propio Recinto Portuario y en la región, incremento en padecimientos de cáncer o de enfermedades respiratorias entre otros. Con este proyecto de investigación se establecerán los procedimientos que han sido validados y aplicados en diversos puertos del mundo; para evaluar mediante estimación de emisiones provenientes de diferentes tipos de buques atracados en el Recinto Portuario de Veracruz antes y durante la etapa de la pandemia por COVID. El estudio temporal que aquí se presenta es pionero en cuanto a la determinación de gases y partículas en una zona portuaria durante dos etapas que realizan los buques (maniobras y hotelling) para determinar si las concentraciones representan un riesgo en la región directamente relacionada con el tráfico de buques; lo que conducirá a establecer acciones que conlleven a la prevención, minimización y control de emisiones atmosféricas que degraden la calidad del aire. Aunado a las estimaciones de emisiones se realizaron mediciones puntuales de SO_2 durante un año (2019 y 2020) empleando sistemas de adquisición y transmisión continua de información (analizador marca

19 CISQM-PP-PO06

Teledyne API – T 100- UV Fluorescence basado en la Norma Oficial Mexicana NOM-156-SEMARNAT-2012 para el establecimiento y operación de sistemas de monitoreo de la calidad del aire. En este trabajo destaca la importancia de reconocer la necesidad de este tipo de investigaciones ya que en los puertos del país que están siendo ampliados de acuerdo al Plan Nacional de Desarrollo y que muestran los tipos de emisiones a los que se está expuesto, así como la cantidad y la época del año en la que los contaminantes son emitidos a la atmosfera los cuales se relacionan directamente.

Discusión de resultados

La Administración Portuaria Integral de Veracruz (APIVER) es la zona de estudio en este trabajo de investigación; se ubica en el Golfo de México (Figura 1) en el que se atendieron diferentes tipos de buques. Durante el año 2020 se registró un movimiento total 1,304 embarcaciones; mientras que en el 2019 se registró un movimiento total de 1550; disminuyeron los buques debido al periodo de pandemia, pero se espera en los próximos meses una recuperación en las actividades comerciales nacional e internacional. Los buques que con mayor frecuencia ingresan al recinto portuario son los llamados portacontenedores, es importante mencionar que en julio 2019 iniciaron las operaciones de carga y descarga de este tipo de buques en la zona Norte llamada "Bahía Norte" perteneciente a la cesionaria Internacional de Contenedores Asociados de Veracruz (ICAIVE) dado que como parte del proyecto de ampliación de APIVER se incrementó la capacidad de almacenamiento de contenedores.



Figura 1. Recinto Portuario de Veracruz, México. **Fuente:** Google Earth, 2021.

Para este trabajo de investigación se aplicó el enfoque **Botton-Up** ya que para el cálculo del presente inventario de emisiones derivadas de los procesos de combustión interna que se realiza en los motores auxiliares de los buques durante la actividad de hotelling y maniobra registradas en 2019 y 2020, se tomó como referencia el modelo HERMES (Guevara, et al., 2013). La expresión general que permitió el cálculo de las emisiones es la siguiente:

$$E_{ip}^{AEman/hot} (anual) = \sum_b P_{bp}^{ME} (GT_{bp}^*) \cdot R_b^{AE} \cdot N_{bp} \cdot FC_{bo}^{AE} \cdot CC_{cto} \cdot T_{bo} \cdot FE_{icto}$$

19 CISQM-PP-PO06

$E_{ip}^{MEman} (anual)$	Emisiones anuales de contaminante i para el puerto p debidas a los ME durante la fase <i>Maniobra</i> (kg/año)
$E_{ip}^{AEman} (anual)$	Emisiones anuales de contaminante i para el puerto p debidas a los AE durante la fase <i>Maniobra</i> (kg/año)
$E_{ip}^{AEhot} (anual)$	Emisiones anuales de contaminante i para el puerto p debidas a los AE durante la fase <i>Hotelling</i> (kg/año)
$P_{bp}^{ME} (GT^{*bp})$	Potencia máxima de los ME por tipo de buque b y puerto p (kW). Se calcula a partir de las curvas de tendencia de Entec UK (2007) en función del GT medio (GT^*) por tipo de buque b y puerto p
R_b^{AE}	Ratio para calcular la potencia AE a partir de los ME por tipo de buque b
N_{bp}	Número de operaciones (Ent/Sal) por tipo de buque b y puerto p
FC_{bp}^{ME}	Factor de carga de los ME por tipo de buque b y operación o (<i>Maniobra o Hotelling</i>)
FC_{bp}^{AE}	Factor de carga de los AE por tipo de buque b y operación o (<i>Maniobra o Hotelling</i>)
CC_{cto}	Consumo de combustible por tipo de combustible usado c (<i>RO o MD</i>), motor t (<i>SSD, MSD, HSD</i>) y operación o (g/kWh). A cada tipo de buque b se le ha asignado previamente un tipo de combustible c y motor t
T_{bo}	Tiempo empleado por tipo de buque b y operación o (h)
FE_{icto}	Factor de emisión por tipo de contaminante i , combustible c , motor t y operación o (g/kg combustible consumido)

La figura 2 presenta las gráficas de las emisiones estimadas en etapa de maniobra durante el 2019 y 2020 además de las aportaciones por tipo de buque. Los buques portacontenedores en ambos años son los que más aportan seguido de los buques graneleros, en cambio durante el año 2020 se incrementan los buques tipo tanque (empleados para diferentes tipos de líquidos). También se debe destacar las estimaciones para partículas (PM_{10} y $PM_{2.5}$) por sus efectos en la calidad del aire y en la salud de las personas (Brook, et al., 1997., Ruiz-Guerra, et al., 2018) ya que se ha observado que en algunas ocasiones presentan altas concentraciones atribuidas a la actividad de carga y descarga principalmente en buques graneleros o bien durante la época denominada de "Nortes" ya que las velocidades del viento se incrementan y puede ocurrir el proceso de resuspensión de partículas.

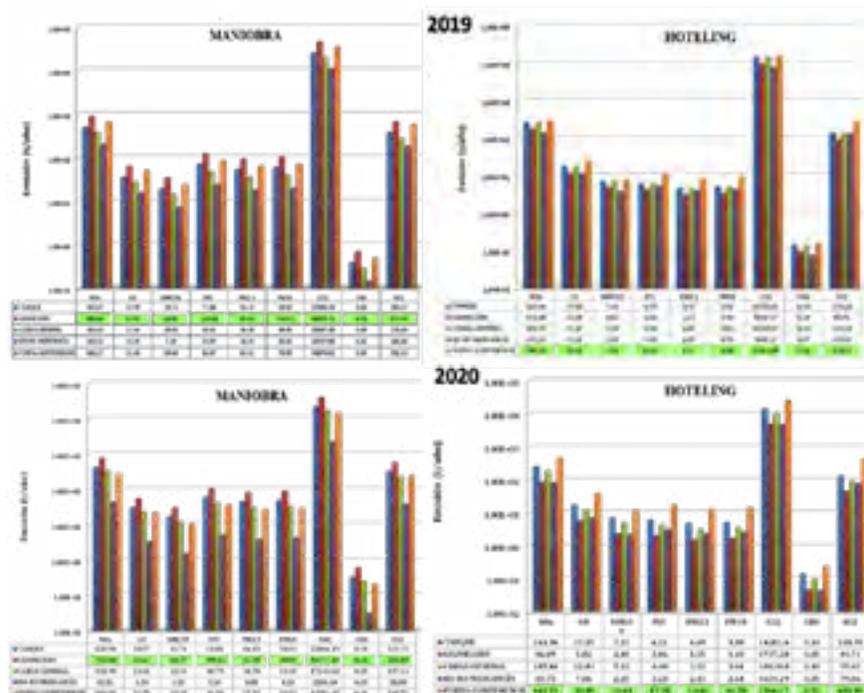


Figura 2. Estimaciones de emisiones de buques en etapa de maniobra y hotelling en 2019 y 2020.

19 CISQM-PP-PO06

De acuerdo con el comportamiento de las gráficas anteriores, se puede inferir que el tipo de buque granelero es el que presenta una mayor emisión de contaminantes evaluados en la etapa de maniobra en los años evaluados; mientras que en la actividad de hotelling los llamados Ro-Ro y portacontenedores presentan los mayores valores emisión en cada etapa respectivamente; esto se atribuye al tiempo que emplean en cada etapa y al número de buques registrados en APIVER. Durante el periodo evaluado se presenta una tendencia de aumento en el número de buques incluso en el segundo semestre del 2020 durante la pandemia. En la figura 2 se observa que el contaminante que más emiten los buques es el CO₂ seguido de los NO_x atribuido a los procesos de combustión. Con respecto al SO₂ se relaciona directamente con el contenido de azufre en el combustible que emplean los diferentes tipos de buques.

Conclusiones.

- ✓ Se espera que la actividad portuaria se incremente en los próximos años posteriores a la pandemia.
- ✓ Considerando las estimaciones mediante factores de emisión se pudo determinar que el CO₂ es el gas que más se emite seguido de los contaminantes NO_x y SO₂ en ambas etapas de operación de los buques.
- ✓ El contenido de SO₂ depende directamente del tipo de combustible que empleen los buques por lo que es necesario que los buques empleen combustibles más limpios y cumplir con las normas internacionales.
- ✓ Se recomienda que para futuros inventarios de emisiones se incluyan también fuentes fijas.
- ✓ De acuerdo con las referencias internacionales revisadas es necesario realizar una comparación con otros inventarios realizados en diferentes puertos con el fin de determinar el nivel de generación de emisiones que se relacionen con la actividad portuaria.

Bibliografía

González, R. A. I., Mugica, A. V., Sosa, E. R., Sánchez, A. P., Retama, H. A., Magaña, R. V., Vázquez, C. G. (2021). Air Quality in The Port of Veracruz, Mexico. A&WMA's 114th Annual Conference & Exhibition. Virtual Meeting. Paper # 983701.

Sorte, S., Arunachalam, S., Naess, B., Seppanen, C., Rodrigues, V., Valencia, A., Borrego, C., Monteiro, A. (2019). Assessment of source contribution to air quality in an urban area close to a harbor: Case-study in Porto, Portugal, Science of The Total Environment, Vol. 662, 347-360.

Gregoris, E. Donato, A., Cesari, D., Contini, D., Gambaro, A. (2016) Impacto del tráfico marítimo en hidrocarburos aromáticos policíclicos, metales y partículas en el aire de Venecia. Environ Sci Pollut Res., 23, 6951-6959.

Pozo, H., Tachizawa, T., Roque da Silva, O., Aparecida de Faria, R., Pozo, T. (2013). Recurrent atmospheric discharges from port operations: A problem of environmental management in the port of Santos, Brazil. African Journal of Business Management. Vol. 7(12), pp. 980-988.

Ault, P. A., Moore, J. M., Furutani, H., Prather, A. K. (2009). Impact of Emissions from the Los Angeles Port Region on San Diego Air Quality during Regional Transport Events. Environ. Sci. Technol., 43, 3500-3506.

Bailey, D., Solomon, G. (2004). Pollution prevention at ports: clearing the air. Environmental Impact Assessment Review 24, 749-774.

19 CISQM-PP-PO06

Tao, L., Fairley, D., Kleeman, J. M., Harley, A. R. (2013). Effects of Switching to Lower Sulfur Marine Fuel Oil on Air Quality in the San Francisco Bay Area. *Environ. Sci. Technol.*, 47, 10171–10178.

Dragović, B., Tzannatos, E., Tselentis, V., Meštrović, R., Škuric, M. (2018) Ship emissions and their externalities in cruise ports. *Transportation Research Part D* 61, 289–300.

Brook, R. J., Wiebe, H. A., Woodhouse, A. S., Audette, V. C., Dannt, F. T., Callaghan, S., Piechowski, M., -Zlotorzynska, D. E., Dloughyt, F. J. (1997). Temporal and spatial relationships in fine particle strong acidity, sulphate, Pm10, and Pm2.5 across multiple Canadian locations. *Atmospheric Environment* Vol. 31, No. 24, pp. 4223-4236.

Ruiz-Guerra, I., Molina-Moreno, V., Cortes-García, F. J. Núñez-Cacho, P. (2019). Prediction of the impact on air quality of the cities receiving cruise tourism: the case of the Port of Barcelona. *Heliyon* 5 e01280.

20 CISQM-PP-PO08

Aplicación de Síntesis de Biodiésel a partir de Aceite de Soya en Divulgación por Redes Digitales

Kazuhiro Santos Tanamachi¹, José Ramón Gárate Ruiz¹, Miriam Mayela Alcocer Anaya¹, Guillermo Manual González Guerra¹, Fernando Israel Gómez Castro¹, Salvador Hernández Castro¹.

¹Universidad de Guanajuato, Lascuráin de Retana 5, C.P. 36000, Guanajuato, Gto.

k.santostanamachi@ugto.mx

Resumen

Se presenta al biodiésel como combustible alternativo capaz de sustituir al diésel, así como su síntesis previamente investigada en el grupo de trabajo a partir de aceite de soya nuevo y usado, utilizando metanol y distintos catalizadores. Se han analizado las características fisicoquímicas de los resultados obtenidos, siendo faltantes el análisis de la eficiencia motriz y el punto de ignición. Adicionalmente, se ha realizado la divulgación, por medio de redes digitales, de la metodología seguida y los resultados obtenidos, con el fin de generar conciencia sobre el impacto ambiental de nuestros hábitos de consumo.

Introducción

El incremento de la concentración de gases de efecto invernadero en la atmósfera ha sido provocado principalmente debido al uso excesivo de combustibles fósiles desde 1750. [1] De estos gases, el dióxido de carbono constituye aproximadamente 82% de la concentración total de gases de efecto invernadero. [2] Además, se estima que, por cada kg de diésel mexicano, se producirán en promedio 3.14 kg de CO₂. [3] Por consiguiente, el uso de combustibles alternativos con potencial para producir un descenso en las emisiones de CO₂, resulta interesante. Uno de estos combustibles es el biodiésel ya que, además de que es obtenido a partir de fuentes renovables, su uso supone una disminución de entre un 25% y 80% de las emisiones de CO₂ en comparación con los combustibles fósiles [4]. La ASTM define biodiésel como "ésteres monoalquílicos de ácidos grasos de cadena larga, derivados de lípidos..." [5]. Sin embargo, el uso convencional de este biocombustible se ve limitado por ciertas desventajas. De manera general, el biodiésel presenta una viscosidad más baja que el diésel, por lo que su uso en motores diésel puede provocar problemas en el funcionamiento de este [6]. Asimismo, el factor económico constituye una barrera debido a los altos costos de obtención de materias primas y a los altos tiempos de reacción necesarios para la obtención de biodiésel. [7] Por otra parte, se estima que entre el 2004 - 2014, se produjeron 470 000 toneladas de aceite vegetal gastado en todo el territorio mexicano. [8] Este residuo, al ser vertido en desagües contamina los cuerpos de agua en los que se deposita; [9] por lo que es sugerente el estudio de un método de reciclaje de este residuo. Previamente ha sido reportada la síntesis de biodiésel por medio de la transesterificación de aceite vegetal con un alcohol, en presencia de un catalizador. [9]

20 CISQM-PP-PO08

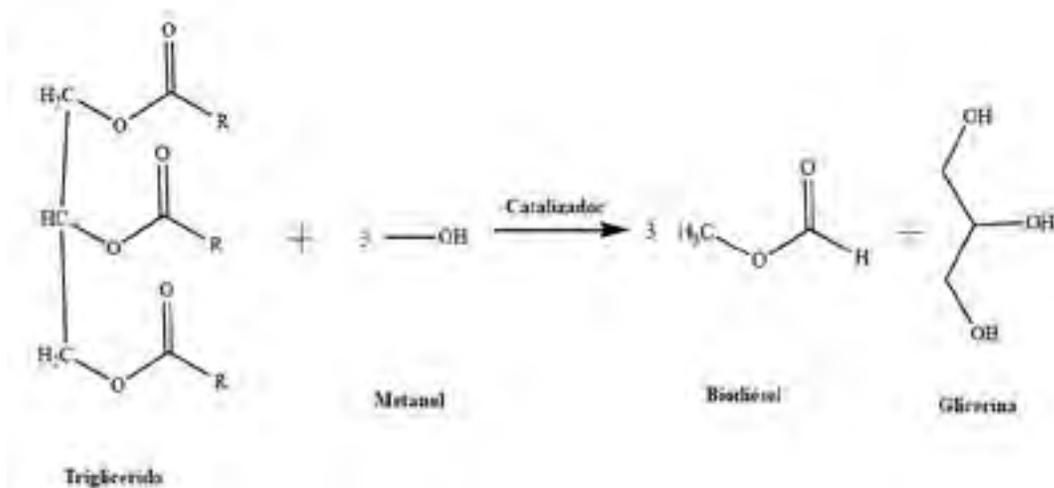


Fig. 1. Reacción de transesterificación de triglicérido con metanol

Se han analizado las propiedades fisicoquímicas de los productos obtenidos con respecto a los estándares internacionales, siendo el punto de ignición y la eficiencia motriz las variables faltantes a analizar [11] debido al cierre de las instalaciones de la universidad de Guanajuato a causa del Covid-19. Esta contingencia supone una oportunidad para divulgar acerca de la situación ambiental mediante el uso de herramientas digitales. Por lo tanto, se ha optado por generar un video con el fin de difundir el uso desmedido de combustibles fósiles, buscando generar un cambio en los hábitos de consumo y presentando al biodiésel como una posible alternativa al diésel convencional al exponer las investigaciones realizadas previamente.

Exposición

El trabajo es abordado en dos partes: experimental y divulgativa. La primera consta de una revisión del biodiesel previamente sintetizado, destacando el seguimiento de la caracterización estructural y fisicoquímica de los productos obtenidos, reportados en el paper no publicado "*Production of biodiesel with a variety of catalysts: synthesis and characterization*" [11]. El proceso de síntesis consta de una transesterificación utilizando metanol (figura 1) y los aceites Nutrioli, DHA y Sarita en estado de nuevos y usados. Así mismo, se han probado los catalizadores NaOH y Ca (OCH₂CH₃)₂. La metodología para la síntesis es la siguiente: Realizar la mezcla de reacción: metanol y el catalizador elegido, adicionar el aceite de soya, mezclar y mantener temperatura constante por 30 minutos. Separar las fases generadas en un embudo de decantación por 12 horas. Finalmente caracterizar el biodiesel producido. Para la parte divulgativa, se ha decidido realizar un video utilizando imágenes y una voz narrativa. Para la edición del video se utilizó al software "*HitFilm Express*". El objeto digital resultante fue compartido por medio de redes sociales a la par de un cuestionario de 7 preguntas que tienen el fin de analizar el impacto de dicho video.

Discusión de resultados

Rendimientos del biodiesel obtenido

Los rendimientos obtenidos a partir de 3 diferentes aceites nuevos son reportados en la tabla 1. El mejor rendimiento es obtenido a partir de aceite Nutrioli con utilizando NaOH como catalizador. La síntesis con cada uno de los aceites se realizó por triplicado con sus respectivos catalizadores.

20 CISQM-PP-PO08

Tabla 1. Rendimientos de reacción con distintos tipos de aceites nuevos utilizando NaOH como catalizador [11]

Aceite	Catalizador	Rendimiento
Nutrioli	NaOH	95.77%
DHA	NaOH	81.23%
Sarita	NaOH	82.90

Al analizar estas muestras por espectroscopia IR, RNM y cromatografía de gases se observa que las 3 muestras de biodiesel obtenidas presentan propiedades estructurales semejantes. Las propiedades fisicoquímicas caracterizadas se muestran en las tablas 2 y 3.

Tabla 2. Propiedades del biodiesel sintetizado a partir de aceites nuevos. [11]

Aceites nuevos			
Aceite	Catalizador	Propiedades	
		Viscosidad cinemática (40°C mm ² /s)	Densidad (g/cm ³)
Nutrioli	NaOH	4.65	0.88
DHA	NaOH	4.33	0.918
Sarita	NaOH	5.04	0.837
Nutrioli	CaEt	6.42	0.9037

Tabla 3. Propiedades del biodiesel sintetizado a partir de aceites usados. [11]

Aceites usados			
Aceite	Catalizador	Propiedades	
		Viscosidad cinemática (40°C mm ² /s)	Densidad (g/cm ³)
Nutrioli	NaOH	23.88	0.94
DHA	NaOH	16.73	0.851
Sarita	NaOH	28.29	0.937
Nutrioli	CaEt	16.22	0.9212

20 CISQM-PP-PO08

De acuerdo a las tablas 2 y 3, únicamente el biodiesel sintetizado a partir de aceite Nutrioli nuevo y NaOH cumple con los estándares establecidos por la ASTM [5]. Esto es también favorable con los rendimientos de reacción, pues esta vía se presenta como la más eficiente. A pesar de que los resultados muestran que es posible sintetizar biodiesel con las propiedades adecuadas a partir de una materia prima accesible, el uso de aceite nuevo puede suponer una desventaja. Puesto que la materia de partida proviene de cultivos alimenticios, el aumento en la demanda de este producto provocaría un aumento en el precio de la soya y todos los productos derivados de esta. Debido a esto, es importante encontrar una ruta sintética eficiente utilizando los desperdicios de aceite como materia prima.

Alcance y aceptación del video

El video alcanzado un total de 2041 reproducciones en Facebook desde su fecha de publicación, con 537 interacciones entre comentarios y reacciones a la publicación (tabla 4). La encuesta que acompañaba el video arroja una aceptación mayoritaria (gráfico 2), así como unanimidad en la divulgación de conocimiento debido a que las 37 personas que contestaron a las preguntas mostradas en el grafico 1 expresan que han aprendido algo gracias al video.

Tabla 4. Estadísticas del video publicado.

Fecha de publicación	Título	Tipo de publicación	Alcance	Segmentación	Reacciones y comentarios
10/10/2020	"Salvar el mundo, un paso a la vez".	Video	2,041	Público	537



Gráfico 1. Gráficos de aceptación del video

De las respuestas dadas en el cuestionario, es destacable mencionar que 23 respuestas (del total de 31) han mencionado que, gracias al video, han adquirido conocimiento sobre el impacto que tienen sus hábitos sobre el medio ambiente. De esas 23 respuestas, 13 son enfocadas al mal uso de los residuos de aceite. Por otro lado, de las 32 respuestas totales a la pregunta "¿Qué hábito(s) te planteas cambiar?", 19 mencionan que se han propuesto realizar un cambio en el tratamiento del aceite y residuos en general, mientras que 5 personas

20 CISQM-PP-PO08

mencionan una implementación o mejora de reciclaje y otras 5 hacen referencia a la disminución del uso de los automóviles. De manera general, se observa que el video ha servido de motivación en la disminución de residuos, así como de medio de divulgación de la situación ambiental.

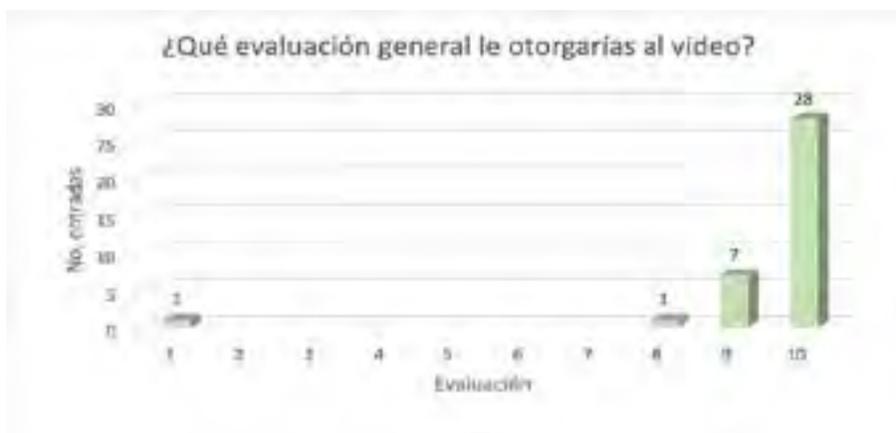


Gráfico 2. Gráficos de evaluación del video

Conclusiones

Se ha realizado una revisión bibliográfica acerca del biodiesel sintetizado a partir de metanol, aceites nuevos y usados, y distintos catalizadores. El biodiesel obtenido de aceite Nutrioli nuevo utilizando NaOH como catalizador, se presenta como la mejor opción ya que presenta los rendimientos de reacción más elevados y las propiedades de este biodiesel cumplen con los estándares internacionales. Adicionalmente, se ha realizado un video informativo acompañado de una encuesta que muestra aceptación unánime y la divulgación efectiva del impacto de los residuos en el medio ambiente, así como de su tratamiento.

Bibliografía

- [1] Allen, S. A. A., Ree, A. G., Ayodeji, S. A. M., Deborah, S. A. E., & Ejike, O. M. (2019). "Secondary inorganic aerosols impact on the global climate system and human health". Biodiversity International Journal, 3(6), 249–259. Recuperado 25 de septiembre de 2020, de <https://doi.org/10.15406/bij.2019.03.00152>
- [2] Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos. (s. f.). "Descripción general de los gases de efecto invernadero". US EPA. Recuperado 25 de septiembre de 2020, de <https://espanol.epa.gov/la-energia-y-el-medioambiente/descripcion-general-de-los-gases-deefecto-invernadero#CH4-reference>
- [3] Rodríguez L., René (2014), "FACTORES DE EMISIÓN PARA LOS DIFERENTES TIPOS DE COMBUSTIBLES FÓSILES Y ALTERNATIVOS QUE SE CONSUMEN EN MÉXICO" (Tercer informe), Instituto Nacional de Ecología y Cambio Climático. Recuperado 25 de septiembre de 2020
- [4] Alva Bocanegra, M.A, Cipra Obeso, P.J. (2015). ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS BODIESEL, OBTENIDOS A PARTIR DE METANOL Y ETANOL Y SU ADAPTACIÓN A ESCALA PILOTO (Tesis de licenciatura). Universidad Nacional de Trujillo, Trujillo-Perú. Recuperado el 25 de septiembre de 2020 de: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/1833>

20 CISQM-PP-PO08

- [5] American Society for Testing and Materials. (2009, 30 febrero). "ASTM International - Standards Worldwide". ASTM.org. Recuperado 25 de septiembre de 2020, de https://www.astm.org/SNEWS/SPANISH/SPJF09/nelson_spjf09.html
- [6] Mahlia, T. M. I., Syazmi, Z. A. H. S., Mofijur, M., Abas, A. E. P., Bilad, M. R., Ong, H. C., & Silitonga, A. S. (2020). "Patent landscape review on biodiesel production: Technology updates". Renewable and Sustainable Energy Reviews, 118, 109526. Recuperado 25 de septiembre de 2020, de <https://doi.org/10.1016/J.RSER.2019.109526>
- [7] Amenaghawon, A. N., Evbarunegbe, N. I., & Obahiagbon, K. (2021). "Optimum biodiesel production from waste vegetable oil using functionalized cow horn catalyst: A comparative evaluation of some expert systems". Cleaner Engineering and Technology, 4, 100184. Recuperado 25 de septiembre de 2020, de <https://doi.org/10.1016/J.CLET.2021.100184>
- [8] SEMARNAT, (2016, diciembre). "Informe de la Situación del Medio Ambiente en México", (N.o1). Recuperado 25 de septiembre de 2020, de https://apps1.semarnat.gob.mx:8443/dgeia/informe15/tema/pdf/Cap7_Residuos.pdf
- [9] Alfonso Alvares, J.A (2013). "Obtención de biodiesel a partir de aceites usados en casa habitación de la comunidad del Refugio" (Tesis de maestría). CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN MATERIALES AVANZADOS, Chihuahua, México. Recuperado el 25 de septiembre de 2020 de: <https://cimav.repositorioinstitucional.mx/jspui/bitstream/1004/349/1/Tesis%20Juan%20Antonio%20Alfonso%20Alvarez.pdf>
- [10] Leung, D. Y. C., Wu, X., & Leung, M. K. H. (2009). "A review on biodiesel production using catalyzed transesterification". Applied Energy, 87(4), 1083–1095. Recuperado 25 de septiembre de 2020, de <https://doi.org/10.1016/j.apenergy.2009.10.006>
- [11] Alcocer A. Mayela, Nava P. Nallely, Guerra G. Guillermo, "Production of biodiesel with a variety of catalysts: synthesis and characterization"; artículo en revisión. Recuperado el 25 de septiembre del 2020.

21 CISQM-PP-PO09

Adsorción de fluoruros con zeolita natural y zeolita modificada con óxidos de hierro

Nolasco Cruz Yareth Lilian¹, Labastida Núñez Israel², Velasco Pérez Maribel³

Universidad Autónoma Metropolitana, División de Ciencias Básicas e Ingeniería. Av. San Pablo No. 180, Azcapotzalco, Ciudad de México, C.P. 02200. México

RESUMEN

Uno de los contaminantes naturales en el agua es el fluoruro (F^-), éste de acuerdo con la OMS al ser consumido en concentraciones superiores a 1.5 mg/L desencadena problemas para la salud como fluorosis dental y esquelética. En el tratamiento de agua, la adsorción es utilizada frecuentemente para removerlo, este proceso se considera de menor costo en comparación con la ósmosis inversa o intercambio iónico, por otra parte, la zeolita como adsorbente ha demostrado capacidad para remover F^- . El objetivo de este trabajo fue evaluar la eficiencia de remoción de F^- con zeolita modificada superficialmente con óxidos de hierro, ésta se caracterizó mediante microscopía electrónica de barrido (MEB) y se evaluó la eficiencia de adsorción de F^- en un rango de 1 a 30 mg F^-/L por 24 horas. El porcentaje máximo de eliminación fue 89.9 %, con una capacidad máxima de adsorción de 2.38 (L/mg), aumentando la capacidad de adsorción en comparación con la zeolita natural. Cabe mencionar que conforme aumenta la concentración de F^- , la eficiencia disminuye. El estudio evaluó los modelos Freundlich y Langmuir obteniendo un coeficiente de correlación de 0.805 y 0.919, lo que sugiere que el sistema no sigue estos modelos. Además, se identificaron los parámetros más importantes en la remoción del F^- y demostrar que la modificación de la zeolita logró aumentar significativamente el porcentaje de remoción cuando la concentración inicial de F^- es de 2.3mg/L.

Introducción

El flúor (F) es el elemento más activo, es un no metal y pertenece al grupo de los halógenos, este elemento se puede encontrar como contaminante en el agua. En aguas superficiales la contaminación ocurre a través de la meteorización y disolución de minerales, emisiones de volcanes, aerosoles marinos y por algunas actividades humanas entre los que se encuentra la combustión del carbón y a través de desechos industriales; en la fabricación de acero; la producción de aluminio, cobre y níquel; el procesamiento de fertilizantes fosfatados, vidrio, ladrillo y cerámica y en la producción de adhesivos y pegamentos [1, 2]. En aguas subterráneas la contaminación se da principalmente por la disolución de minerales ricos en F como: la fluorita (CaF_2), fluorapatita ($Ca_5(PO_4)_3F$), anfíboles (por ejemplo, Hornblenda, tremolita), micas, criolita (Na_3AlF_6), villiaumita (NaF), topacio ($Al_2(SiO_4)F_2$), maladrita (Na_2SiF_6) bastnaesita [(Ce, La) $(CO_3)F$] y sellaíta (MgF_2) [3, 4].

El F puede ser benéfico o perjudicial para la salud humana, entre los beneficios se considera que es indispensable para los huesos y dientes, es importante para la prevención de caries dentales y la estabilización del tejido óseo [5]. Aproximadamente del F que es ingerido del 80 al 95 % se adsorbe en el cuerpo, por lo tanto, es bioacumulable y aumenta con la edad [6]. La exposición puede afectar al sistema nervioso, causa fluorosis dental y esquelética, efectos respiratorios y genotóxicos, cáncer, problemas del tracto urinario, problemas gastrointestinales, lesiones de la tiroides y en pacientes diabéticos masculinos afecta la reproducción [1, 7, 8, 9].

21 CISQM-PP-PO09

El consumo de agua contaminada es la actividad con mayor impacto en la salud pública, más de 25 países y 200 millones de personas dependen de fuentes de agua con exceso de F^- [4]. En general los lugares que presentan altas concentraciones de F^- son África, Estados Unidos de América (EE.UU.), Argentina, Bulgaria, China, Etiopía, Irán, Corea, México, India, Italia, Medio Oriente, Mongolia, Países Bajos, Noruega, Pakistán, Polonia, España, Tailandia, Reino Unido y algunas regiones de América del Norte y del Sur [4, 8, 10]. En México más del 80% de los estados de la República Mexicana superan el valor de referencia (1.5 mg F^- /L) [11].

Algunos métodos empleados para la remoción del F del agua para consumo humano son filtración por membrana (incluyendo ósmosis inversa), intercambio iónico y adsorción [10, 12]. El método de adsorción se considera de menor costo en comparación con ósmosis inversa o intercambio iónico [13]. Entre los materiales utilizados como adsorbentes la zeolita ha mostrado capacidad para remover F^- y se encuentra abundantemente en México. Por otra parte, las nanopartículas de óxidos de hierro también se caracterizan por su capacidad de adsorción. Por lo tanto, para mejorar la eficiencia de remoción de F^- se utilizó zeolita del tipo clinoptilolita y se modificó superficialmente con óxidos de hierro.

Metodología

Preparación de la zeolita modificada con óxidos de hierro

Se utilizó zeolita natural de tipo clinoptilolita proveniente de San Luis Potosí. Las principales características son: volumen de poro de 0.005254 cm^3/g , diámetro de poro de 18.052 nm y superficie específica de 22.011 m^2/g [17]. Ésta se tamizó para obtener un tamaño de partícula en un rango de 3.35 a 4 mm, se lavó con agua desionizada y se secó a temperatura ambiente por 12 h. Para modificación de su superficie se siguió el protocolo de Chmielewska [18], se utilizó 20 g de zeolita con 0.5 L de solución acuosa al 10 % de nitrato de hierro (III) nona hidratado [$Fe(NO_3)_3 \cdot 9 H_2O$] y permaneció a 60° C a baño maría con agitación constante durante 3 días. Luego se agregaron gota a gota 200 mL de solución de hidróxido de potasio [KOH] 2.5 M. Posteriormente se dejó a temperatura ambiente durante 6 días, se lavó y la zeolita preparada se dejó secar a temperatura ambiente.

Caracterización del material adsorbente

La caracterización de la zeolita modificada se realizó con un microscopio de emisión Zeiss 55VP SUPRA (Carl Zeiss México), equipado con espectroscopia de rayos X de dispersión de energía (EDS) para mapas elementales con un voltaje de 20 KV. La zeolita fragmentada sin pulverizar fue colocada directamente sobre pines de aluminio. Debido a la conductividad del equipo, no fue necesario recubrirla para conseguir una adecuada conductividad.

Preparación del agua sintética

Las soluciones de F^- se prepararon con agua desionizada y fluoruro de sodio (NaF), las concentraciones de F^- para determinar el tiempo de equilibrio fueron 2.3, 6.0, 12.0, 18.0, 24.0 y 28.0 mg F^- /L y para las isothermas fueron 2.3, 6.0, 8.0 y 18 mg F^- /L

Determinación del tiempo de equilibrio

La zeolita modificada con óxidos de hierro (ZM) y la zeolita natural (ZN) se pusieron en contacto con 100 mL de la solución sintética de F^- con agitación constante. Posteriormente se tomaron muestras para determinar la concentración de F^- en solución a los 2.5, 5, 15, 60, 240 y 1400 min.

21 CISQM-PP-PO09

Isotermas de adsorción

En cinco vasos de precipitado se agregó 1g de adsorbente y 100 mL de la solución sintética de F⁻, se ajustó el pH a 5 unidades y se tomaron muestras a las 4 y 24h para determinar la concentración de F⁻ en solución.

La concentración en solución de F⁻ se determinó mediante un ion selectivo ORION 5 Star (ThermoScientific) al cual se le agregó un volumen igual de TISAB II (para liberar cualquier ion de F⁻ acomplejado). La capacidad de adsorción se estimó mediante la ec. 1.

$$q_e = \frac{(C_o - C_e)V}{m} \quad \text{Ec. 1}$$

Donde q_e es la capacidad de adsorción (mg/g), C_o y C_e son la concentración inicial y la de equilibrio (mg/L) del contaminante, V es el volumen de la solución y m es la masa del adsorbente.

Modelos de adsorción

Los modelos más utilizados para describir la isoterma de adsorción son Freundlich y Langmuir. La isoterma de Langmuir, se restringe a una monocapa y asume que no hay interacciones entre las moléculas del adsorbato. Su forma linealizada se expresa como en la Ec. 2 [19]. La isoterma de Freundlich se considera que la adsorción varía exponencialmente con el recubrimiento de la superficie y es expresada de forma linealizada en la Ec. 3 [19].

$$\frac{C_e}{q} = \frac{1}{bq_{max}} + \frac{C_e}{q_{max}} \quad \text{Ec. 2}$$

$$\log q = \frac{1}{n} \log C_e + \log K \quad \text{Ec. 3}$$

Resultados y discusión

Caracterización MEB

Se analizó la zeolita natural (figura 1, inciso a) y la modificada (figura 1, inciso b), en la zeolita natural se observa que la morfología presenta una gran porosidad en su superficie. Por otra parte, la figura 1, inciso b muestra recubrimientos sobre algunas zonas porosas, atribuido a la presencia de una mezcla de hidróxidos de hierro, los cuales incluso mostraron propiedades magnéticas.

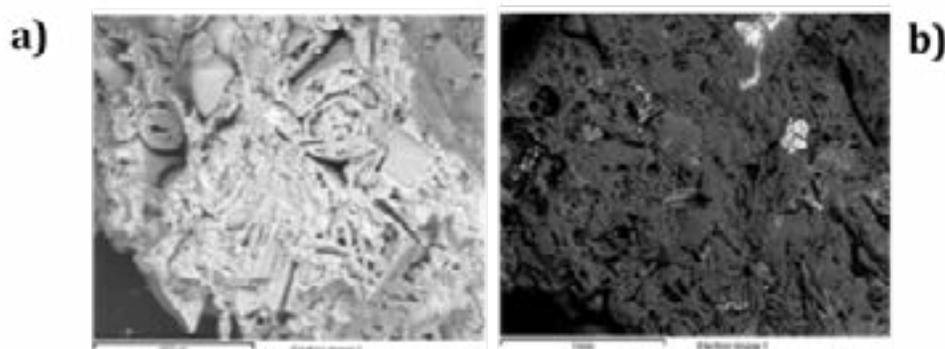


Figura 1. Micrografías de las zeolitas natural y modificada

El análisis por EDS de la zeolita natural detectó la presencia del O (57.25%), Si (25%), Al (5.7%) y Fe (0.72%), entre otros. Posteriormente después de la modificación el adsorbente presentó la siguiente composición O (68.73%), Al (1.4%), Si (3.51%) y Fe (20.48%), corroborando el aumento de Fe y O en su superficie, elementos característicos de los óxidos de hierro.

Determinación del tiempo de equilibrio

Se alcanzó el equilibrio en el sistema a las 24 h, teniendo la mayor eliminación a una concentración de 2.3 mg/L con el 89.9%. No obstante, conforme aumenta la concentración inicial del contaminante la eficiencia disminuye. Tal como resultado en los demás experimentos alcanzando el 64.3%, 23.2%, 22.4%, 28.2%, y 17.5% (6, 12, 18, 24 y 28 mg/L), esto se debe a una rápida saturación de los poros. A concentraciones bajas la relación entre los sitios tensoactivos y los iones de F⁻ es alta, por lo tanto, este adsorbente es eficiente a bajas concentraciones.

Isotermas de adsorción

Las isotermas de adsorción realizadas con ZN y ZM se muestran en la figura 2. La máxima capacidad de adsorción para la ZN fue de 0.21 mg/g y para la ZM fue de 0.41 mg/g. Por lo tanto, la ZM presenta una capacidad mayor que la natural.

Los resultados de adsorción con la zeolita modificada con óxidos de hierro fueron superiores a la zeolita natural, sin embargo, en el comportamiento se muestran variaciones en su comportamiento, finalmente se alcanza una remoción de F⁻ del 46.8 % a las 24 h.

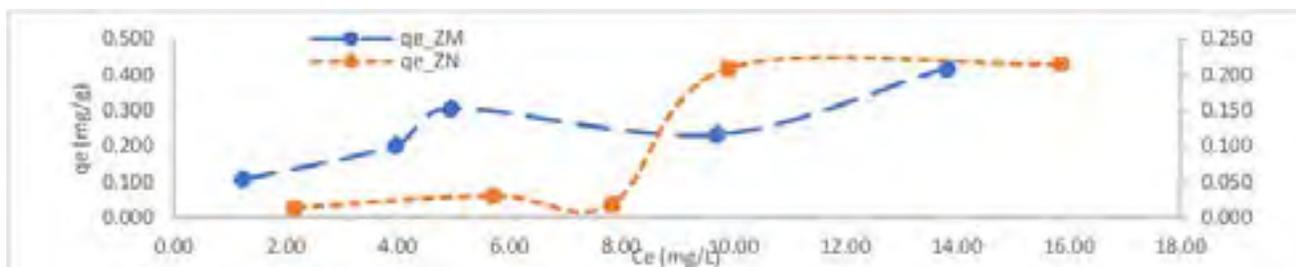


Figura 2. Isotermas de adsorción de zeolita natural y zeolita modificada (1 g adsorbente y pH=5)

La isoterma de Langmuir asume que se tiene una superficie estructural homogénea del adsorbente, la forma lineal se presenta en la figura 3 inciso a, donde la capacidad máxima es 8.421 (mg/g) y la constante es 2.38 (L/mg), respectivamente el coeficiente de regresión (R²) es de 0.919.

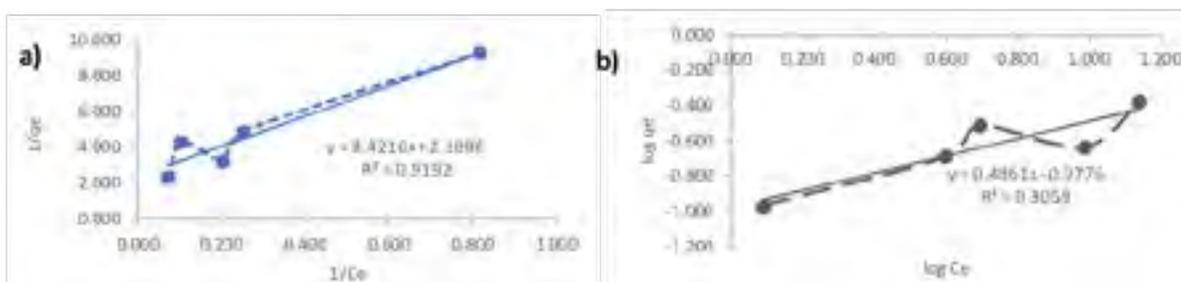


Figura 3. Ajuste de los modelos cinéticos a) Langmuir b) Freundlich (1 g adsorbente, pH=5 temperatura= 18°C)

El ajuste realizado con la isoterma de Freundlich (figura 3, inciso b) proporciona la ecuación $\log q = 0.486 \times \log C_e - 0.977$, siendo la constante de adsorción 0.98, el valor de K se asocia a la capacidad de adsorción. Por otra parte, el valor de intensidad de adsorción (1/n) fue de 0.49, está en el rango de 0.1 a 1, esto indica que el proceso de adsorción es favorable. El coeficiente de regresión (R²) es de 0.805. La fluctuaciones de ambas

21 CISQM-PP-PO09

isotermas se le atribuye a que la zeolita presenta un área superficial que no se cubrió en su totalidad con hidroxidos, es decir, la modificación superficial resultó homogénea

Conclusiones

El presente trabajo evaluó la eficiencia de remoción de F⁻ a través del método de adsorción utilizando zeolita, mineral que al encontrarse en abundancia en México es asequible. En las pruebas experimentales se determinó que después de las 24 h el sistema llegaba al equilibrio, además se comprobó que a pH ácidos la eficiencia es mayor evaluando a un pH de 5 unidades. Por otra parte en la determinación del tiempo de equilibrio se comprobó la efectividad de la zeolita modificada, ésta presentó una eficiencia de remoción del 89.9% con una concentración inicial de 2.3 mg F⁻/L en 24 h, mientras que la zeolita natural con la misma concentración obtuvo el 78.2%, , cabe mencionar que la zeolita natural conforme aumenta el tiempo tiende a liberar el ion adsorbido debido a la débil fuerza de atracción entre el ion F⁻ y su superficie, por lo que la adsorción no es eficiente, por el contrario, la zeolita modificada presentó mayor fuerza de atracción hasta llegar al equilibrio. Siendo los parámetros importantes en la capacidad de adsorción el adsorbente (número, tamaño y forma del poro), el tiempo de contacto y concentración del contaminante. El modelo de isoterma de Freundlich, basado en la adsorción en multicapa presenta una R²=0.805. Por otra parte, el modelo de isoterma de Langmuir basado en la monocapa describe una R²=0.919. Ambas isotermas no se ajustaron al sistema debido a la presencia de fluctuaciones de adsorción y desorción, esto ocurre porque algunas zonas de la zeolita no fueron cubiertas con hidróxidos, en otras palabras, la modificación no es homogénea. Sin embargo, el adsorbente resultó eficiente para remover F⁻ aunque solo se logró cumplir con la norma a una concentración de 2.3 mg F⁻ /L, por lo tanto, si puede ser implementado en un sistema de tratamiento debido a su bajo costo y accesibilidad, aunque las concentraciones deben de ser relativamente bajas (menor a 3 mg/L) puesto que conforme aumenta la concentración la eficiencia disminuye saturando los poros. Además, se sugiere que la modificación superficial de la zeolita con óxidos de hierro sea más homogénea y aumentar la capacidad de adsorción.

Referencias

[1] OMS, "International Programme on Chemical Safety," Geneva, 2002.

[2] A. Boukhris et al., "Changes in mesophyll element distribution and phytometabolite contents involved in fluoride tolerance of the arid gypsum-tolerant plant species *Atractylis serratuloides* Sieber ex Cass. (Asteraceae)," *Environ. Sci. Pollut. Res.*, vol. 22, no. 10, pp. 7918–7929, May 2015, [doi: 10.1007/s11356-014-3957-6](https://doi.org/10.1007/s11356-014-3957-6).

[3] R. Huízar Álvarez, J. Carrillo Rivera, and F. Juárez, "Fluoruro en el agua subterránea: niveles, origen y control natural en la región de Tenextepango, Morelos, México," *Investig. Geogr.*, vol. 2016, no. 90, pp. 40–58, Aug. 2016, [doi: 10.14350/riq.47374](https://doi.org/10.14350/riq.47374).

[4] V. Kimambo, P. Bhattacharya, F. Mtalo, J. Mtamba, and A. Ahmad, "Fluoride occurrence in groundwater systems at global scale and status of defluoridation: State of the art," *Groundw. Sustain. Dev.*, vol. 9, p. 100223, Oct. 2019, [doi: 10.1016/j.gsd.2019.100223](https://doi.org/10.1016/j.gsd.2019.100223).

[5] A. Ticona and R. Micaela, "Fluor y cobre," in *Revista de Actualización Clínica*, 2014, pp. 2164–2167.

[6] B. Sawangjang, T. Hashimoto, A. Wongrueng, S. Wattanachira, and S. Takizawa, "Assessment of fluoride intake from groundwater and intake reduction from delivering bottled water in Chiang Mai Province, Thailand," *Heliyon*, vol. 5, no. 9, p. e02391, Sep. 2019, [doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e02391](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02391).

[7] L. Valdez Jiménez, C. Soria Fregozo, M. L. Miranda Beltrán, O. Gutiérrez Coronado, and M. I. Pérez Vega, "Efectos del flúor sobre el sistema nervioso central," *Neurología*, vol. 26, no. 5, pp. 297–300, 2011, [doi: 10.1016/j.nrl.2010.10.008](https://doi.org/10.1016/j.nrl.2010.10.008).

21 CISQM-PP-PO09

- [8] A. Boubakri, R. Bouchrit, A. Hafiane, and S. Al-Tahar Bouguecha, "Fluoride removal from aqueous solution by direct contact membrane distillation: Theoretical and experimental studies," *Environ. Sci. Pollut. Res.*, vol. 21, no. 17, pp. 10493–10501, Apr. 2014, [doi: 10.1007/s11356-014-2858-z](https://doi.org/10.1007/s11356-014-2858-z).
- [9] M. SánchezGutiérrez et al., "Exposure of Fluoride with Streptozotocin-Induced Diabetes Aggravates Testicular Damage and Spermatozoa Parameters in Mice," *J. Toxicol.*, vol. 2019, p. 8, 2019, [doi: 10.1155/2019/5269380](https://doi.org/10.1155/2019/5269380).
- [10] C. F. Z. Lacson, M. C. Lu, and Y. H. Huang, "Fluoride containing water: A global perspective and a pursuit to sustainable water defluoridation management -An overview," *Journal of Cleaner Production*, vol. 280. Elsevier Ltd, Taiwán, p. 124236, Jan. 20, 2021, [doi: 10.1016/j.jclepro.2020.124236](https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2020.124236).
- [11] CONAGUA, "Todos los monitoreos 2012-2019," México, 2019.
- [12] T. C. Prathna, S. K. Sharma, and M. Kennedy, "Development of iron oxide nanoparticle adsorbents for arsenic and fluoride removal," *Desalin. Water Treat.*, vol. 67, pp. 187–195, 2017, [doi: 10.5004/dwt.2017.20464](https://doi.org/10.5004/dwt.2017.20464).
- [13] N. G. Corral Capulin, M. J. Solache Ríos, E. E. Gutiérrez Segura, and A. R. Vilchis Néstor, "Adsorbentes modificados con óxidos de hierro y aluminio para la remoción de iones fluoruro de soluciones acuosas y agua de consumo humano," *ELSEVIER*, vol. 173, p. 118, 2018.
- [14] A. Zorpas, Antonis and J. I. Vassilis, *Handbook of Natural Zeolites*. Bentham Science Publishers, 2012.
- [15] H. Choi, S. Yu, and K. Han, "Efficient use of Mg-modified zeolite in the treatment of aqueous solution contaminated with heavy metal toxic ions," *J. Taiwan Inst. Chem. Eng.*, vol. 63, pp. 482–489, 2016, [doi: 10.1016/j.jtice.2016.03.005](https://doi.org/10.1016/j.jtice.2016.03.005).
- [16] Z. Yan and Y. Li, "Effect factors and adsorption behavior of granular iron-oxide-zeolite in the removal of fluoride from aqueous solution," in *2012 International Symposium on Geomatics for Integrated Water Resources Management, GIWRM 2012*, Oct. 2012, pp. 1–4, [doi: 10.1109/GIWRM.2012.6349639](https://doi.org/10.1109/GIWRM.2012.6349639).
- [17] C. Lara Rodriguez, "Oxidación de materia orgánica en agua residual mediante un sistema fenton con clinoptilolita," Universidad Autónoma Metropolitana, 2016.
- [18] E. Chmielewska et al., "Structure investigation of nano-FeO(OH) modified clinoptilolite tuff for antimony removal," *Microporous Mesoporous Mater.*, vol. 248, pp. 222–233, 2017, [doi: 10.1016/j.micromeso.2017.04.022](https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2017.04.022).
- [19] E. Sánchez T., M. Garza González, V. Almaguer Cantú, I. Sáenz Tavera, and A. Liñán Montes, "Estudio cinético e isotermas de adsorción de Ni (II) y Zn (II) utilizando biomasa del alga *Chlorella* sp. inmovilizada," *CIENCIA-UANL*, vol. 11, no. 2, pp. 168–163, 2008, Accessed: Mar. 02, 2020. [Online]. Available: <https://bidi.uam.mx:9155/lib/uamsp/reader.action?docID=3178670&query=Isoterma+de+Freundlich.+>

22 CISQM-PP-PO10

Variación temporal de Nitro-Hidrocarburos aromáticos policíclicos en PM_{2.5} en la atmósfera de Cuernavaca, Morelos

Zuleica Tamara Álvarez Lupercio, Miguel Torres Rodríguez, José de Jesús Figueroa Lara, Violeta Mugica Álvarez, Brenda Liz Valle Hernández*

Universidad Autónoma Metropolitana

tamara.lupercio@yahoo.com

Resumen

Las PM_{2.5} son un indicador importante de la calidad del aire en áreas urbanas, debido a los daños que provocan en la salud de la población resultado de su composición. Se ha observado que algunos nitro-hidrocarburos aromáticos policíclicos (nitro-HAPs) asociados a las partículas, son mutagénicos y carcinogénicos. Se determinaron los nitro-HAPs en PM_{2.5} emitidas en la ciudad de Cuernavaca durante el año 2017, para observar la variación de la concentración en cada época del año. La menor concentración de nitro-HAPs se presentó en la época de lluvias (LL), con una mediana de 90.32 pg m⁻³. Se esperaba que la época seca-fría (SF) fuera la de mayor concentración de nitro-HAPs sin embargo no hubo diferencia significativa (p<0.05) con respecto a la temporada seca-caliente (SC). Las medianas de las concentraciones en las temporadas SC y SF fueron de 172.34 pg m⁻³ y 164.46 pg m⁻³, respectivamente.

Introducción

La contaminación atmosférica es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en todo el mundo. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2019 el deterioro de la calidad del aire estuvo relacionado con 9 millones de muertes en el mundo y con al menos 14 mil muertes en México [1].

Las partículas atmosféricas menores a 2.5 µm (PM_{2.5}) presentan un riesgo potencial a la salud humana debido a su capacidad de penetrar a mayor profundidad en el tracto respiratorio y entrar al torrente sanguíneo [2]. Las PM_{2.5} están compuestas de diversos elementos como iones solubles en agua, gases oxidantes, metales y compuestos orgánicos [3], [4]. Entre los compuestos orgánicos, se le ha dado gran atención a los nitro-hidrocarburos aromáticos policíclicos (nitro-HAPs) ya que algunos poseen propiedades cancerígenas y/o mutagénicas [5].

Los nitro-HAPs son un grupo de compuestos orgánicos con al menos un grupo funcional nitro-(NO₂) en el anillo de un HAP [6]. Las propiedades fisicoquímicas de los nitro-HAPs están principalmente relacionadas con su peso molecular, con el número de grupos funcionales nitro-(NO₂) y con las condiciones meteorológicas del sitio [7]. Los nitro-HAPs de 3 y 4 anillos o de peso molecular > 247 g mol⁻¹ están casi exclusivamente asociados a las partículas atmosféricas, mientras que los nitro-HAPs de peso molecular < 247 g mol⁻¹ están asociados a la fase gaseosa [8]. Los HAPs son emitidos principalmente por fuentes de combustión y/o formados a través de la reacción de HAPs con algunos oxidantes atmosféricos (OH[•], NO₃[•], NOx) [9]. La Agencia Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC) ha clasificado algunos nitro-HAPs como probables y posibles cancerígenos para los humanos [10]. Se estima que los nitro-HAPs pueden ser 100,000 más mutagénicos y 10 veces más carcinogénicos que los HAPs [11].

México cuenta con una zona megalopolitana que se encuentra en la región central del país y está integrada por la Ciudad de México, el Estado de México y los estados de Hidalgo, Puebla, Querétaro, Tlaxcala y Morelos. Dicha región presenta una problemática importante en materia de calidad del aire causada por las emisiones

22 CISQM-PP-PO10

generadas por los estados anteriormente mencionados [12]. Cuernavaca es la capital del estado de Morelos donde se destaca la industria del cemento, la industria de celulosa-papel y las actividades relacionadas con el sector turístico [13]. A pesar de que Cuernavaca es de las regiones más importantes a nivel industrial y económico del estado de Morelos y de la zona megalopolitana, hay pocos estudios relacionados con el monitoreo de partículas y hasta el momento no existe investigación relacionada con nitro-HAPs que estime el riesgo a la población por estos contaminantes, es por ello que en el presente trabajo se determinaron las concentraciones de nitro-HAPs en $PM_{2.5}$ en la atmósfera de Cuernavaca durante las épocas seca-caliente, lluvias, y seca-fría del año 2017 con el fin de observar en que época del año la población se encuentra mayormente expuesta a la contaminación atmosférica, debido a las condiciones climatológicas y a las actividades desarrolladas en cada temporada.

Metodología

La campaña de muestreo de $PM_{2.5}$ fue de enero a diciembre del 2017, abarcando la época seca caliente (SC) que comprende los meses de marzo a junio, época de lluvia (LI) de julio a octubre y época seca fría (SF) de noviembre a febrero. La colecta de partículas se llevó a cabo cada seis días por 24 h, con muestreadores de alto volumen (Hi-vol). Se emplearon filtros de cuarzo previamente acondicionaron durante 24 horas en una mufla a 800 °C. Posteriormente se estabilizaron y mantuvieron a peso constante (a temperatura ambiente y <50% de humedad relativa). La masa de $PM_{2.5}$ se determinó de manera gravimétrica en una balanza Explorer OHAUS ($d=0.1$ mg). Para la determinación de los nitro-HAPs se analizaron 20 filtros como sigue; época SC=6, época LL=7 y época SF=7.

Las muestras se extrajeron mediante la técnica de extracción asistida por ultrasonido [14] en un baño de ultrasonido (SKYMEN JP-080S). Los filtros se fortificaron con un estándar de seis nitro-HAPs deuterados (masa de adición, 10 ng): 5-Nitroantraceno-d9, 9-Nitroantraceno-d9, 3-Nitrofluoranteno-d9, 1-Nitropireno-d11, 6-Nitrocriseno-d11 y 6-Nitrobenzo[*a*]pireno-d11. Las muestras extraídas se redujeron en un rota evaporador (BÜCHI, 461 *Water Bath*) con condiciones de temperatura de 30 °C, de presión de 5 in Hg y a 120 rpm. Para finalizar, las muestras se filtraron, se aforaron a 1 mL y se redujeron a 300 μ L con una corriente muy suave de nitrógeno grado cromatográfico. Asimismo, se extrajo un blanco por cada época. Los extractos se analizaron en un cromatógrafo de gases (Thermo Scientific-Trace1310) acoplado a un espectrómetro de masas (Thermo Scientific- ISQLT) en el modo de ionización química negativa (IQN) con una columna capilar HP-50+ (Agilent J&W GC) de 30 m de longitud, 0.25 mm de diámetro interno y 0.25 μ m de espesor de película. La cuantificación de los nitro-HAPs se realizó por dilución isotópica en modo SIM. Para el análisis de datos se empleó el software STATISTICA v12.

Resultados y discusión

Concentración de $PM_{2.5}$

En la Tabla 1 se muestran las concentraciones de $PM_{2.5}$ para las distintas épocas del año. La Norma Oficial Mexicana NOM-025-SSA1-2014 establece que para $PM_{2.5}$ el límite máximo permisible es de 45 μ g m^{-3} , como promedio de 24 horas. Algunas otras asociaciones internacionales, como la OMS y la EPA, establecen límites máximos permisibles, media de 24 horas, de 25 μ g m^{-3} y 35 μ g m^{-3} , respectivamente. De acuerdo con los resultados obtenidos durante la campaña de muestreo las concentraciones de $PM_{2.5}$ se mantuvieron por debajo de los límites permitidos establecidos tanto en la norma nacional como en las internacionales durante todo el año.

22 CISQM-PP-PO10

En estudios realizados en la Ciudad de México se ha observado mayor concentración de $PM_{2.5}$ en la temporada SF [14], [15]. Por lo que en el presente estudio se esperaba que la temporada SF fuera la de mayor concentración de $PM_{2.5}$, sin embargo, el análisis de medianas mostró que no hubo diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre la época SF con respecto a la SC. Esto podría deberse a que las emisiones de vehículos aumentan en la temporada SC por ser Cuernavaca un sitio de interés turístico, así mismo también se puede deber a que las temperaturas en invierno en esta ciudad no son tan bajas como las de la Ciudad de México, por lo que es más difícil que se presenten inversiones térmicas. Por último, la época de LL fue la que presentó las menores concentraciones de $PM_{2.5}$ debido al lavado atmosférico.

Tabla 1. Medianas, percentiles (P5 y P95) y promedio \pm desviación estándar de la concentración de $PM_{2.5}$ ($\mu g m^{-3}$) para cada época del año

Época	ID	N	Mediana	P5	P95	Promedio \pm DE
Seca-caliente	SC	6	27	18.7	29.2	25.2 \pm 4.8
Lluvia	LL	7	9.9	6.0	15.7	10.3 \pm 3.5
Seca-fría	SF	7	21	14.2	29.5	20.5 \pm 5.6

Nitro-hidrocarburos aromáticos policíclicos (nitro-HAPs)

Los nitro-HAPs analizados fueron: 1-Nitronafteleno (1-NNaf), 2-Nitronaftaleno (2-NNaf), 2-Nitrobifenilo (2-NBf), 5-Nitroacenafteno (5-NAcno), 2-Nitrofluoreno (2-NFno), 9-Nitrofenantreno (9-NFen), 3-Nitrofenantreno (3-NFen), 1,8-Dinitronaftaleno (1,8-DNNaf), 2-Nitroantraceno (2-NAnt), 2-Nitrofluoranteno (2-NFlt), 3-Nitrofluoranteno (3-NFlt), 2-Nitropireno (2-NPir) y 7-Nitrobenzo[*a*]antraceno (7-NB[*a*]A) los cuales de acuerdo con la literatura son los que se encuentran en partículas atmosféricas. En la figura 1 se observa que el 2-NFlt se presenta en concentraciones mayores, esto puede atribuirse a que este compuesto ha sido detectado en los gases de combustión provenientes de los escapes de vehículos a diésel [16]. Así mismo, diversos autores identificaron que el 1-NNaf, el 2-NFno, el 3-NFen y el 2-NFlu también se encuentran asociado en la combustión de diésel [17], [18], todos estos nitro-HAPs fueron detectados en las muestras de Cuernavaca, ya que es una de las principales ciudades del estado de Morelos donde se tiene mayor presencia de camiones pesados, autobuses y tractocamiones que emplean diésel como combustible además algunas de las industrias cercanas también emplean este combustible.



Figura 1. Concentración de nitro-HAPs individuales en $PM_{2.5}$ por épocas del año

22 CISQM-PP-PO10

Se ha observado que los nitro-HAPs de menos de tres anillos están mayormente asociados a la fase gaseosa, como el 1-NNaf y 2-NNaf, los cuales se encontraron en concentraciones similares en las épocas LL y SF. Por otra parte, el 3-NFen no sólo se emite de manera directa de la combustión de los escapes de vehículos a diésel sino también se forma en la atmosfera a partir de reacciones en fase gaseosa, siendo la temporada SC la que presenta valores más altos, esto se puede deber a una estrecha relación con el incremento de autobuses turísticos por el periodo vacacional y con el mayor índice de radiación solar en esta época. Se ha observado que el 2-NPir se forma en la atmosfera producto de las reacciones iniciadas por el OH[•] durante el día, este se presentó en mayor concentración en la temporada SC quizá porque en esta época se tiene mayor radiación solar. Las altas concentraciones del 2-NFlt pueden deberse a que este compuesto tiene la capacidad de formación tanto en periodos diurnos como nocturnos y a que es emitido de forma directa por combustión de diésel. Por otra parte, la IARC ha clasificado al 2-Nitronaftaleno y el 2-Nitrofluoreno como posibles cancerígenos para los humanos [10]. Estos compuestos se encontraron en las temporadas de LL y en temporada SF.

Variación temporal de nitro-HAPs

En la figura 2 se muestra la concentración de la sumatoria de nitro-HAPs en PM_{2.5} en términos de la mediana para las distintas épocas del año. Al igual que en el análisis de partículas, la época de LL fue la que presentó menor concentración de nitro-HAPs debido al lavado atmosférico el cual capta y arrastra las partículas atmosféricas y las deposita en la superficie de tierra. Aunque se esperaba que la temporada SF tuviera mayor concentración de nitro-HAPs el análisis de medianas mostró que no hubo diferencias estadísticamente significativas (p<0.05) con la época SC. Esto puede deberse a que en la temporada SC existe un aumento de turistas por el periodo vacacional por lo consecuente un incremento en las emisiones, además de que durante la época SC existe una mayor formación de nitro-HAPs secundarios debido a la radicación y a la mayor duración de horas con sol, como es el caso del 2-NFlt, el 2-NNa, el 5-NAce y el 2-NPir.

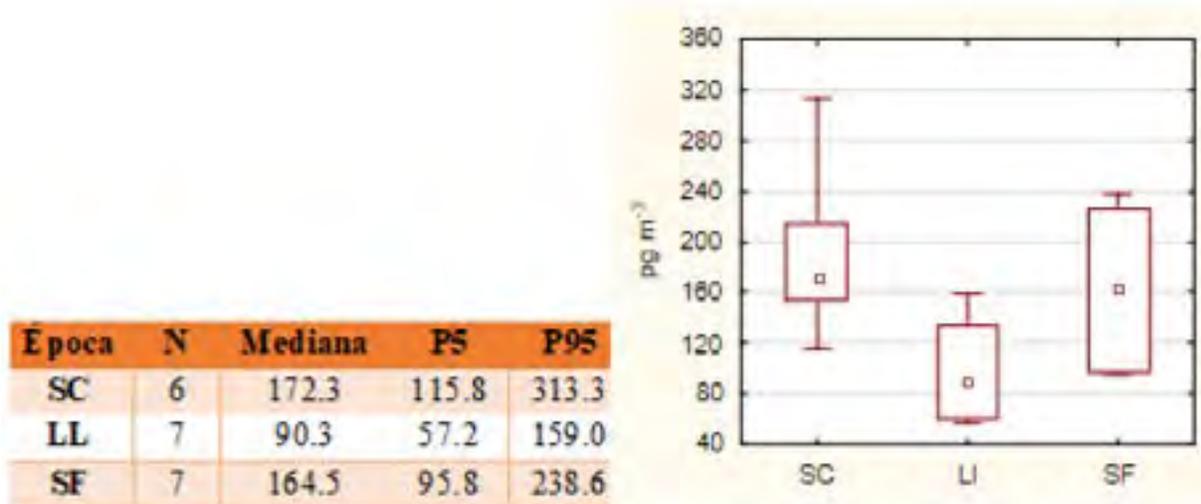


Figura 2. Medianas y percentiles (P5 y P95) de las concentraciones (pg m⁻³) de la sumatoria de nitro-HAPs en PM_{2.5} por época del año.

En el año 2006 se realizó un estudio en el norte de la Ciudad de México para determinar las concentraciones 8 nitro-HAP pg m⁻³ [14]. La suma total de nitro-HAPs vario de 58 a 383 pg m⁻³ mientras que los resultados de Cuernavaca se observaron que la suma de nitro-HAPs vario de 58 a 313 pg m⁻³. A pesar de que se esperaba que la ciudad de Cuernavaca tuviera valores menores ambos sitios tuvieron valores similares, esto se puede atribuir al impacto significativo que tiene el turismo en la zona durante la temporada SC. La concentración

22 CISQM-PP-PO10

en la ciudad de México de nitro-HAPs en la temporada SC vario de 111.3 a 308.4 pg m^{-3} mientras que en Cuernavaca vario de 115.8 a 313.3 pg m^{-3} .

Conclusiones

Se determinó la calidad del aire en términos de $\text{PM}_{2.5}$ en la ciudad de Cuernavaca donde en ninguna época del año sobrepaso el límite permisible propuesto por la NOM-025-SSA1-2014. Sin embargo, para observar si la salud de la población está en riesgo es necesario hacer análisis más detallados sobre la composición de $\text{PM}_{2.5}$. Entre los nitro-HAPs analizados se encontró que el 2-Nitronaftaleno y el 2-Nitrofluoreno con clasificación 2B por la IARC son posibles cancerígenos para los humanos, los cuales se encontraron en mayor concentración en la época de LL y SF, siendo las épocas de LL y SF donde la salud de la población se encuentra mayormente expuesta. Los nitro-HAPs con mayor presencia en $\text{PM}_{2.5}$ están asociado a las emisiones de combustión a diésel. Por otra parte, el turismo tiene un impacto importante en las concentraciones de $\text{PM}_{2.5}$ y nitro-HAPs. Debido a que no existen normas oficiales en México que regulen las emisiones de nitro-HAPs y sólo unos cuantos de ellos están regulados por organismos internacionales, es necesario monitorear de manera periódica estos compuestos para salvaguardar la salud de la población y para que en un futuro estos estudios ayuden a crear políticas públicas que permitan llevar un mejor control de estos contaminantes.

Bibliografía

- [1] OMS, "Calidad del aire y salud," 2018, [Online]. Available: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health).
- [2] E. Valenciana, G. Valenciana, F. Ballester, E. Valenciana, and G. Valenciana, "Contaminación atmosférica por partículas y salud en Valencia, 1994-1996," vol. 16, no. 6, pp. 1994–1996, 2002.
- [3] H. Zhan, K. Zhao, R. Bao, and L. Xiao, "Monitoring $\text{PM}_{2.5}$ in the Atmosphere by Using Terahertz Time-Domain Spectroscopy," *J. Infrared, Millimeter, Terahertz Waves*, vol. 37, no. 9, pp. 929–938, 2016, doi: [10.1007/s10762-016-0283-8](https://doi.org/10.1007/s10762-016-0283-8).
- [4] S. Qin et al., "Metal Element Detection and Carcinogenicity Risk Assessment of $\text{PM}_{2.5}$ Samples," *Environ. Toxicol. Chem.*, vol. 39, no. 6, pp. 1273–1276, 2020, doi: [10.1002/etc.4730](https://doi.org/10.1002/etc.4730).
- [5] M. D. R. Sienna, M. M. Préndez, and R. Romero, "Metodología para la extracción, fraccionamiento y cuantificación de hidrocarburos aromáticos policíclicos presentes en material particulado urbano," *Bol. la Soc. Chil. Quim.*, vol. 47, no. 4, pp. 311–324, 2002.
- [6] Dimashki, M., Harrad, S., Harrison, R.M., "Measurements of nitro-PAH in the atmospheres of two cities," *Atmos. Environ.*, vol. 34, pp. 2459–2469, 2000.
- [7] B. A. M. Bandowe and H. Meusel, "Nitrated polycyclic aromatic hydrocarbons (nitro-PAHs) in the environment – A review," *Sci. Total Environ.*, vol. 581–582, pp. 237–257, 2017, doi: [10.1016/j.scitotenv.2016.12.115](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.12.115).
- [8] A. Feilberg, M. W. B. Poulsen, T. Nielsen, and H. Skov, "Occurrence and sources of particulate nitro-polycyclic aromatic hydrocarbons in ambient air in Denmark," *Atmos. Environ.*, vol. 35, no. 2, pp. 353–366, 2001, doi: [10.1016/S1352-2310\(00\)00142-4](https://doi.org/10.1016/S1352-2310(00)00142-4).
- [9] J. Ringuet, E. Leoz-Garziandia, H. Budzinski, E. Villenave, and A. Albinet, "Particle size distribution of nitrated and oxygenated polycyclic aromatic hydrocarbons (NPAHs and OPAHs) on traffic and suburban sites of a European megacity: Paris (France)," *Atmos. Chem. Phys.*, vol. 12, no. 18, pp. 8877–8887, 2012, doi: [10.5194/acp-12-8877-2012](https://doi.org/10.5194/acp-12-8877-2012).

22 CISQM-PP-PO10

- [10] S. Tomaz et al., "One-year study of polycyclic aromatic compounds at an urban site in Grenoble (France): Seasonal variations, gas/particle partitioning and cancer risk estimation," *Sci. Total Environ.*, vol. 565, pp. 1071–1083, 2016, doi: [10.1016/j.scitotenv.2016.05.137](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.05.137).
- [11] J. E. Bamford, H.A., Baker, "Nitro-polycyclic aromatic hydrocarbon concentrations Atmos., and sources in urban and suburban atmospheres of the mid-Atlantic region," *Environ. Sci. Technol.*, vol. 37, pp. 2077–2091, 2003.
- [12] SEDEMA, "Informe Nacional de Calidad de Aire 2017," 2017. [Online]. Available: <https://www.gob.mx/inecc/articulos/informe-nacional-de-calidad-del-aire-2017>.
- [13] Secretaria de Desarrollo Sustentable, "Inventario de Emisiones de Contaminantes a la Atmósfera del Estado de Morelos Año Base 2014," Morelos, 2014. [Online]. Available: <https://sustentable.morelos.gob.mx/ca/inventario-morelos>.
- [14] B. L. Valle-Hernández et al., "Temporal variation of nitro-polycyclic aromatic hydrocarbons in PM10 and PM2.5 collected in Northern Mexico City," *Sci. Total Environ.*, vol. 408, no. 22, pp. 5429–5438, 2010, doi: [10.1016/j.scitotenv.2010.07.065](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2010.07.065).
- [15] O. Amador-Muñoz, R. Villalobos-Pietrini, J. Miranda, and L. E. Vera-Avila, "Organic compounds of PM2.5 in Mexico Valley: Spatial and temporal patterns, behavior and sources," *Sci. Total Environ.*, vol. 409, no. 8, pp. 1453–1465, 2011, doi: [10.1016/j.scitotenv.2010.11.026](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2010.11.026).
- [16] M. Tutino, A. Di Gilio, A. Laricchiuta, G. Assennato, and G. de Gennaro, "An improved method to determine PM-bound nitro-PAHs in ambient air," *Chemosphere*, vol. 161, pp. 463–469, 2016, doi: [10.1016/j.chemosphere.2016.07.015](https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.07.015).
- [17] A. Albinet, E. Leoz-Garziandia, H. Budzinski, E. Villenave, and J. L. Jaffrezo, "Nitrated and oxygenated derivatives of polycyclic aromatic hydrocarbons in the ambient air of two French alpine valleys. Part 1: Concentrations, sources and gas/particle partitioning," *Atmos. Environ.*, vol. 42, no. 1, pp. 43–54, 2008, doi: [10.1016/j.atmosenv.2007.10.009](https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2007.10.009).
- [18] K. O. Garcia et al., "Assessment of nitro-polycyclic aromatic hydrocarbons in PM1 near an area of heavy-duty traffic," *Sci. Total Environ.*, vol. 479–480, no. 1, pp. 57–65, 2014, doi: [10.1016/j.scitotenv.2014.01.126](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.01.126).

23 CISQM-PP-PO12

Síntesis y caracterización de materiales integrados con zirconia para uso en adsorción de fluoruro

Israel Águila Martínez¹, Efrén González Aguiñaga¹, Pablo Eduardo Cardoso Ávila², Jesús Castañeda Hernández¹, Rita Patakfalvi^{1*}

¹Universidad de Guadalajara, ²Centro de Investigaciones en Óptica

rpatakfalvi@culagos.udg.mx

Resumen

En este trabajo se presenta la síntesis de nanopartículas de óxidos metálicos a partir de zirconio y hierro ($\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-ZrO}_2$) con propiedades excelentes para ser utilizados en la remoción del ion fluoruro del agua. Este adsorbente combina las ventajas del nanomaterial magnético y el adsorbente de fluoruro, con separabilidad magnética y afinidad hacia el fluoruro, lo que proporciona méritos distintivos que incluyen fácil preparación, alta capacidad de adsorción y fácil aislamiento del adsorbente de la disolución mediante la aplicación de un campo magnético externo. La caracterización de los compuestos se llevó a cabo mediante la espectroscopía infrarroja (FTIR) para determinar los grupos funcionales presentes en los materiales y mediante difracción de rayos X (DRX), así también se realizaron estudios de microscopía electrónica de barrido (SEM) para detectar las características morfológicas del material. También se realizaron pruebas de adsorción para identificar que proporción del $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-ZrO}_2$ presentaba las mejores características. Entre los compuestos sintetizados, las nanopartículas con proporción 1:1 de Fe:Zr fueron las que mostraron las mejores características tanto adsorptivas como magnéticas.

Introducción

Uno de los contaminantes más difundidos en el mundo es el fluoruro, el cual además presenta efectos adversos sobre la salud de las personas. En particular, la zona centro - occidente mexicana, a la que pertenece la zona de Los Altos de Jalisco, es parte del Eje Volcánico Transversal, que es caracterizado por la termalidad de su agua subterránea y una alta concentración de fluoruro, debido a la solubilización más alta de los minerales que contienen en su composición al ion en cuestión (Hurtado-Jiménez and Gardea-Torresdey 2005). El consumo de agua con altos niveles de fluoruro mayores a los niveles permitidos por la OMS (Organización Mundial de la Salud) y otras organizaciones tanto nacionales como internacionales, que se encuentra en 1.5 ppm, puede traer consecuencias perjudiciales para la salud del ser humano, variando sus efectos nocivos según la concentración del contaminante presente.

Los métodos de eliminación del contaminante son variados, entre los que se encuentran el intercambio iónico, la separación por medio de membranas, métodos electroquímicos, ósmosis inversa y los procesos de adsorción (Meenakshi and Maheshwari 2006). Cada método cuenta con sus ventajas y desventajas; sin embargo, al día de hoy los procesos de adsorción han ganado un auge por la fácil preparación de los materiales implicados en el proceso, el alto porcentaje de remoción y el bajo costo de operación (Bhatnagar and Minocha 2006). Se han utilizado diversos tipos de materiales como adsorbentes en la remoción del fluoruro como los compósitos, las nanopartículas metálicas, los óxidos metálicos y algunos polímeros; sin embargo, los materiales que contienen zirconio en su estructura han mostrado características de remoción importantes (Blackwell and Carr 1991), con respecto a los que no lo contienen.

Con base a lo anterior es de vital importancia el estudio de nuevos materiales adsorbentes, que contengan en su estructura química al zirconio, con el fin de que permitan una remoción eficaz del contaminante.

23 CISQM-PP-PO12

Debido a la versatilidad y amplio rango de propiedades físicas y químicas, los materiales nanoestructurados han demostrado ser prometedores prospectos en diversas aplicaciones, incluida la adsorción de contaminantes en el agua. El zirconio, así como el óxido de zirconio, es conocido por tener una alta afinidad hacia aniones, por lo que su uso en la remoción de diversos contaminantes con cargas negativas en su superficie es de relevancia hoy en día, siendo un indiscutible en la remoción del ion fluoruro (Riahi, Bagherzadeh, and Hadizadeh 2015).

La adsorción parece ser el método más eficiente para eliminar el fluoruro. Debido a las grandes áreas superficiales, es probable que los adsorbentes nanométricos puedan ser una herramienta útil para mejorar la capacidad de adsorción en el tratamiento del agua potable. Sin embargo, las partículas ultrafinas no se pueden aplicar en los reactores habituales y la separación sólido / líquido en reactores de tanque completamente agitados es difícil o imposible. Los adsorbentes magnéticos superan las deficiencias de los nanomateriales no magnéticos y son muy prometedores para su aplicación en el campo de la preconcentración y eliminación de contaminantes debido a su relativamente sencilla separación del medio. En el presente trabajo se presenta un material adsorbente de fluoruro a base de un óxido bimetálico de Zr-Fe con propiedades magnéticas para adsorción de fluoruro en agua con una metodología de recuperación sencilla a partir de un campo magnético externo.

Metodología

Síntesis de $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-ZrO}_2$ por el método de coprecipitación básica

La síntesis de las nanopartículas se llevó a cabo por el método de coprecipitación en medio básico. Se preparó una disolución de sales de Zr^{4+} , Fe^{2+} y Fe^{3+} ; a partir de ZrOCl_2 , FeCl_2 y FeCl_3 (Sigma Aldrich), disueltas en agua desionizada a tres distintas proporciones molares de Fe:Zr, 1:1, 1:2 y 1:4 respectivamente. Se agregó por goteo una disolución básica de NaOH 6M hasta la precipitación de las sales. Se lavaron las muestras varias veces con agua desionizada y se separaron por aplicación de un campo magnético externo. Se colocaron en diálisis en una disolución de pH 3 para estabilizarlas. Posteriormente se secaron en un horno en calor seco a 90°C por 18 h y se resguardaron para las pruebas siguientes.

Estudios de adsorción

Para medir la capacidad de adsorción de los materiales sintetizados, se utilizaron 50 mg de los adsorbentes y 50 ml de las soluciones estandarizadas con una concentración de 10 mg/L de ion fluoruro, preparada a partir de agua desionizada y fluoruro de sodio (Sigma Aldrich), a un pH de 7 y 3, el cuál se estandarizó por medio de HCl 0.1N y NaOH 0.1 N. Se pusieron en agitación y después de cierto tiempo se midió el fluoruro adsorbido utilizando un potenciómetro de la marca HANNA INSTRUMENTS modelo HI 98402 con un rango de medición desde 0.05 mg/ L hasta 1.9 g/L.

Resultados

Las nanopartículas obtenidas fueron caracterizadas por espectroscopía infrarroja, obteniéndose los picos característicos para cada compuesto los cuales se muestran en la Figura 1, para la relación Fe:Zr 1:1. Para el compuesto binario $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-ZrO}_2$, para el óxido de zirconio encontramos sus picos característicos en 1660 y 1340 cm^{-1} (Riahi, Bagherzadeh, and Hadizadeh 2015), pertenecientes al estiramiento del óxido de zirconio y el óxido hidratado de zirconio, y para el hidróxido de hierro el pico en 880 cm^{-1} , correspondiente al estiramiento del enlace Fe-OH (Zhang et al. 2017). La señal que se muestra en 3300 cm^{-1} corresponde a la vibración de tensión del grupo hidroxilo (-OH) (Dou et al. 2012).

23 CISQM-PP-PO12

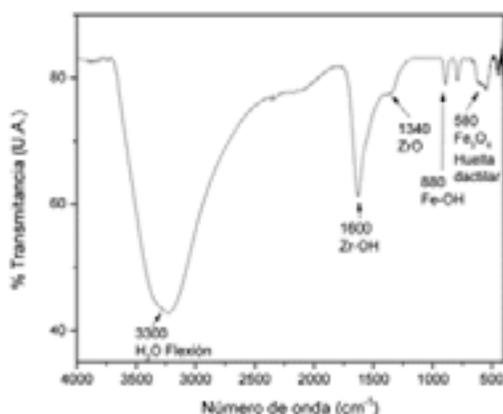


Figura 1. Espectro infrarrojo del compuesto $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-ZrO}_2$ (1:1)

Como se muestra en el patrón de difracción de rayos X de la Figura 2, para la relación Fe:Zr 1:1, los picos de difracción en los valores de $2\theta = 30.4^\circ$, 35.2° , 50.6° y 60.3° fueron indexados los (111), (220) y (311) planos de óxido de zirconio, respectivamente. También, los picos de difracción en los valores de $2\theta = 30.0^\circ$, 35.5° , 57.2° , 62.7° y 89.9° fueron indexados a los planos (220), (311), (511), (440) y (731) de magnetita, en la que no se observaron picos de impurezas y se detectó la estructura de espinela de Fe_3O_4 (Riahi, Bagherzadeh, and Hadizadeh 2015).

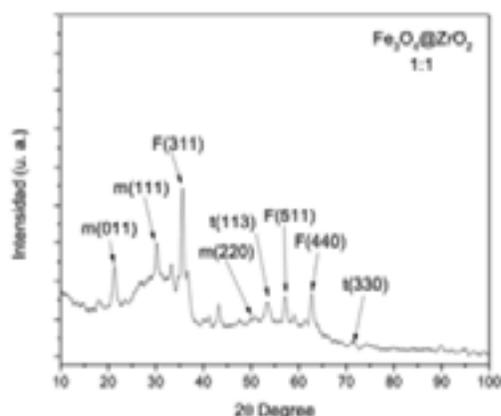


Figura 2. Difractograma de rayos X del compuesto $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-ZrO}_2$ (1:1)

Como se puede ver en la imagen de microscopia electrónica de barrido (Figura 3), la morfología de las partículas de $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-ZrO}_2$ a granel es irregular pero su distribución es uniforme.

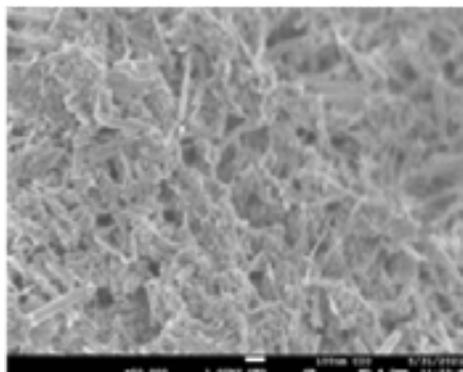


Figura 3. Micrografía de microscopia electrónica de barrido del compuesto $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-ZrO}_2$ (1:1)

23 CISQM-PP-PO12

Estudios de adsorción

Tabla 1. Porcentaje de remoción del ion fluoruro de las diferentes muestras a pH 7 y 3.

Prueba	Proporción Fe:Zr	Porcenta de remoción pH 7	Porcentaje de remoción pH 3
Fe ₃ O ₄ -ZrO ₂ p1	1:1	30.1%	96.7%
Fe ₃ O ₄ -ZrO ₂ p2	1:2	31.2%	99.0%
Fe ₃ O ₄ -ZrO ₂ p3	1:4	33%	99.5%

Conclusiones

La caracterización de las muestras mostró un material con mayor proporción amorfa, sin embargo, pueden observarse los picos característicos de las fases cristalinas de la estructura espinela de la magnetita y de las fases monoclinica y tetragonal del óxido de Zirconio. Las nanopartículas tuvieron un mejor porcentaje de remoción cuando fueron sintetizadas utilizando una proporción 1:4 Fe-Zr; sin embargo, comparándose con los resultados de las proporciones en la que el Zr se encuentra en un porcentaje más bajo, la remoción no varió significativamente. Lo anterior, aunado al alto costo del mismo, nos llevó a elegir la proporción 1:1 debido a su buena capacidad de adsorción y su efectividad al ser removida por medio de un campo magnético externo. De la Tabla 1 puede observarse que el mayor porcentaje de remoción a pH 3 y 7 se obtiene con una proporción de 1:4 de Fe:Zr, sin embargo sus diferencias no son significativas.

Referencias

Bhatnagar, Amit, and A. K. Minocha. 2006. "Conventional and Non-Conventional Adsorbents for Removal of Pollutants from Water - A Review." *Indian Journal of Chemical Technology* 13 (3): 203–17.

Blackwell, J. A., and P.W. Carr. 1991. "Study of the Fluoride Adsorption Characteristics of Porous Microparticulate Zirconium Oxide." *Journal of Chromatography A* 549 (C): 43–57. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(00\)91417-1](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(00)91417-1).

Dou, Xiaomin, Dinesh Mohan, Charles U. Pittman, and Shuo Yang. 2012. "Remediating Fluoride from Water Using Hydrous Zirconium Oxide." *Chemical Engineering Journal* 198–199: 236–45. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2012.05.084>.

Hurtado-Jiménez, Roberto, and Jorge Gardea-Torresdey. 2005. "Estimación de La Exposición a Fluoruros En Los Altos de Jalisco, México." *Salud Publica de Mexico* 47 (1): 58–63. <https://doi.org/10.1590/S0036-36342005000100009>.

Meenakshi, and R. C. Maheshwari. 2006. "Fluoride in Drinking Water and Its Removal." *Journal of Hazardous Materials* 137 (1): 456–63. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2006.02.024>.

23 CISQM-PP-PO12

- Riahi, F., M. Bagherzadeh, and Z. Hadizadeh. 2015. "Modification of Fe₃O₄ Superparamagnetic Nanoparticles with Zirconium Oxide; Preparation, Characterization and Its Application toward Fluoride Removal." *RSC Advances* 5 (88): 72058–68. <https://doi.org/10.1039/c5ra14833b>.
- Zhang, Chang, Yongqiu Li, Fenghua Wang, Zhigang Yu, Jingjing Wei, Zhongzhu Yang, Chi Ma, Zihao Li, Zi Yi Xu, and Guangming Zeng. 2017. "Performance of Magnetic Zirconium-Iron Oxide Nanoparticle in the Removal of Phosphate from Aqueous Solution." *Applied Surface Science* 396: 1783–92. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2016.11.214>.

Cinética de la adsorción y desorción de CO₂ en resinas con grupos amino

Andrea Carolina Lievanos Carrasco¹, Gustavo A. Fuentes¹

¹ Área de Ingeniería Química, Depto. Ing. Procesos e Hidráulica, Universidad A. Metropolitana - Iztapalapa, Av. San Rafael Atlixco 186, Colonia Vicentina, CDMX 09345, México.

gfuentes@xanum.uam.mx

Resumen

Se reporta la captura de CO₂ en resinas de intercambio aniónico poliméricas funcionalizadas con aminos primarias y terciarias (Lewatit VP OC 1065, Purolite A110 y Amberlite IRA 96). Se determinó la rapidez de sorción en función del tipo de grupo amino presente en las resinas. Se estudió la adsorción y desorción en función de la temperatura operando en flujo. Los datos experimentales de adsorción se ajustaron utilizando modelos de pseudo primer orden, pseudo segundo orden y la ecuación de Elovich, siendo los ajustes muy parecidos. Para ajustar el proceso de desorción se utilizó la ecuación de Polanyi-Wigner y se encontró que la desorción sigue un proceso de primer orden. Tanto Purolite A110 como Lewatit VP OC 1065 son prometedores adsorbentes de CO₂, ya que adsorben reversiblemente más de 2 mmol de CO₂/g a 296 K.

Introducción

Las resinas de intercambio iónico polimérico funcionalizadas con aminos primarias, en particular Lewatit VP OC 1065, se han estudiado desde hace varios años para la captura de CO₂ de varias corrientes de proceso y del aire. Alesi et al.¹ reportaron su uso en aplicaciones de captura de CO₂ con capacidades de captura de CO₂ en el rango de 1 a 2.5 mol/kg dependiendo de la presión parcial de CO₂ y la temperatura de adsorción. También mostraron su estabilidad en la captura de CO₂ durante 18 ciclos, baja adsorción de humedad (1.5 mol/kg) en comparación con otros sorbentes, y la regeneración completa del sorbente a temperaturas inferiores a 120°C con un gas de barrido inerte, y por debajo de 200 °C en 1 atm de CO₂ puro. Rens Veneman et al.² evaluaron también las características de adsorción de H₂O y CO₂ en Lewatit VP OC 1065. Este sorbente mostró una alta afinidad hacia la adsorción de H₂O. Lewatit VP OC 1065 puede adsorber mucho más (4-5 veces) H₂O que CO₂ en condiciones de adsorción relevante para la captura de CO₂ posterior a la combustión. Para un proceso en continuo, Rens Veneman y col.³ determinaron el efecto de parámetros del proceso como la velocidad del gas y la concentración de entrada de CO₂ en el rendimiento del absorbedor en términos de eficiencia de captura, productividad y capacidad de trabajo. La capacidad de adsorción y el tamaño de las partículas se mantuvieron sin cambios después de 300 horas de funcionamiento para Lewatit VP OC 1065. En total, la energía asociada con el calentamiento de las partículas sorbentes y la desorción fue de 72 kJ/mol a una capacidad de trabajo de 2.7 mol/kg. Elisabeth Sonnleither et al.⁴ evaluaron dos materiales adsorbentes para la captura de CO₂ disponibles comercialmente (es decir, zeolita 13X y Lewatit VP OC 1065) para su uso en un proceso de adsorción de oscilación de temperatura continua (TSA) de un biogás. Se midieron capacidades de CO₂ relativamente altas para ambos materiales, 3.6 y 2.5 mol/Kg, respectivamente.

Mahmoud Parvazinia et al.⁵ evaluaron el rendimiento de cinco diferentes resinas de intercambio iónico: A201, D202, A830, A109, y VPOC1065. Los adsorbentes Lewatit VP OC 1065 y Purolite A109 funcionalizadas con aminos primarias muestran una capacidad de adsorción de 1.75 y 1.12 mmol/g a 25% y 98% de CO₂/N₂, respectivamente. Se logró la regeneración completa a 105°C para ambas resinas y presentan una rápida cinética de adsorción y desorción. M.J.Boss et al.⁶ estudiaron la cinética intrínseca de la adsorción de CO₂

24 CISQM-PP-PO13

en sorbente sólidos de amina. Su modelo matemático describe la convección, la dilución y la velocidad de reacción dentro de una partícula y confirmó la ausencia de limitaciones de transferencia de masa y calor en los experimentos.

Gerhard Schönya et al.⁷, discuten el diseño de la planta piloto ViennaGreenCO₂ .TU Wien y Shell han estado trabajando en el desarrollo de un proceso continuo de captura de CO₂ en sorbente sólido desde 2011. En 2015, ambos socios se unieron al proyecto de investigación colaborativa ViennaGreenCO₂ que tiene su sede en Viena, Austria y que tiene el objetivo general de demostrar y estudiar el proceso de captura de CO₂ en sorbente sólido a escala piloto. Finalmente, John Young et al.⁸, estudiaron descripciones matemáticas basadas en datos de coadsorción dinámica y de equilibrio de Lewatit PV OC 1065. Esto amplía el modelado de isotermas de coadsorción sobre los enfoques empíricos anteriores detallados en la literatura. También presentaron el efecto del agua sobre la cinética de adsorción de dióxido de carbono por primera vez.

En este trabajo reportamos por primera vez la cinética en los procesos de adsorción de CO₂ utilizando los modelos de pseudo primer orden, pseudo segundo orden y de Elovich y de desorción mediante la ecuación de Polanyi-Wigner para Lewatit VP OC 1065 , Purolite A110 y Amberlite IRA 96.⁹

Métodos experimentales

Se utilizó una trampa de lecho empacado operando en modo continuo. En la Figura 1 se muestra un esquema del equipo. Se utilizó N₂ y CO₂ 100% puros (Praxair). Los flujos fueron controlados usando controladores de flujo másico Burkert semiautomáticos modelo 6312. La concentración de CO₂ a la salida de la trampa fue medida usando un detector continuo (CM-0121 de CO₂ Meters). La señal del detector se capturó en una computadora utilizando el programa GasLab® Data Software 2.3.1.4.

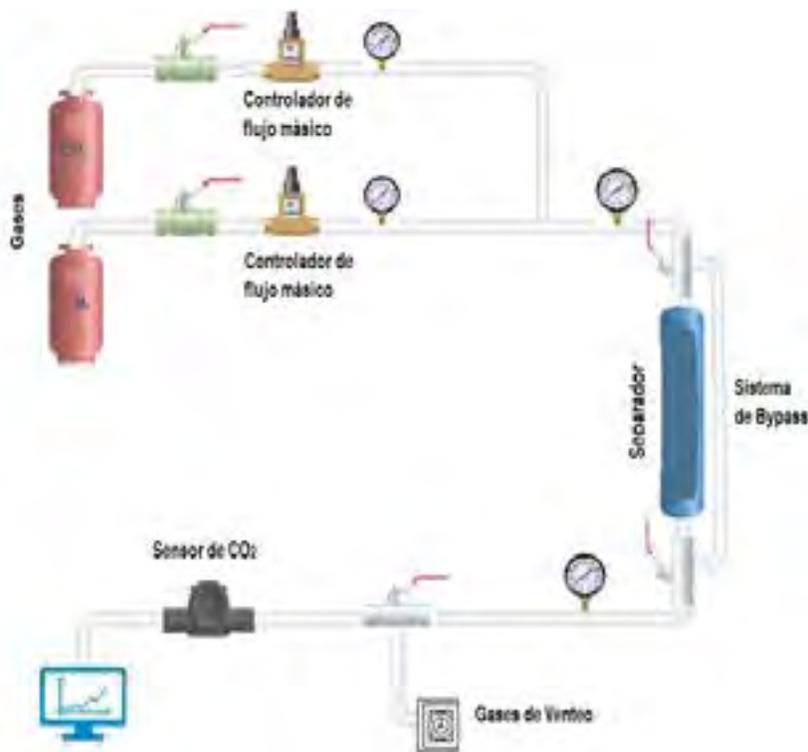


Figura 1. Diagrama del proceso de separación y concentración CO₂.

24 CISQM-PP-PO13

Los datos se procesaron utilizando Mathematica (v.12.3, Wolfram) para obtener concentración de CO₂ (mmol de CO₂/g) y tiempo (min) y al final determinar la capacidad y parámetros de la dinámica de adsorción y desorción de CO₂, esto para cada adsorbente sólido (Lewatit VP OC 1065, Purolite A110 y Amberlite IRA 96). Para ello se ajustaron usando regresión no lineal con diferentes modelos de cinética de adsorción (Pseudo primer y segundo orden, Elovich) y de desorción (Polanyi-Wigner).

Discusión de resultados

Los resultados de la adsorción y desorción de CO₂ en los adsorbentes Lewatit VP OC 1065, Purolite A110 y Amberlite IRA 96 a distintas temperaturas, para comparar esos resultados con lo obtenido usando Lewatit VP OC 1065 y los reportados en la literatura respecto a la formación y descomposición de carbamato. Esto nos permitió determinar el efecto de la estructura de las aminas que constituyen los centros de adsorción en estos materiales, y la diferencia entre ellas. Para analizar de manera formal la adsorción en estos materiales y con objeto de obtener parámetros de diseño para un posible proceso de purificación de corrientes conteniendo CO₂ el modelado de la adsorción y desorción usando, entre otras, las ecuaciones de Elovich y Polanyi-Wigner para determinar la capacidad de adsorción y desorción de CO₂ y parámetros cinéticos. Como ejemplo de los datos obtenidos están los mostrados en la Figura 2.

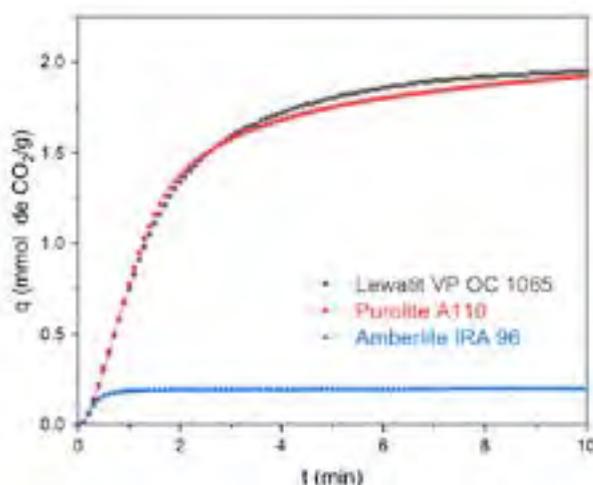


Figura 2. Curvas de adsorción de CO₂ en Lewatit VP OC 1065, Purolite A110 y Amberlite IRA 96 a 296K.

Generalmente, los modelos de Lagergren de pseudo primer orden, de Ho de pseudo segundo orden y la ecuación de Elovich han sido usados para representar la dinámica de adsorción.⁹

El modelo de adsorción de pseudo primer orden es

$$q(t) = q_e [1 - e^{(-k_1 t)}] \tag{1}$$

el modelo de pseudo segundo orden está dado por

$$q(t) = \frac{q_e^2 k_2 t}{q_e k_2 t + 1} \tag{2}$$

Y la ecuación de Elovich es

$$q(t) = \frac{1}{b} \ln(1 + abt) \tag{3}$$

24 CISQM-PP-PO13

Los ajustes con estas ecuaciones alcanzaron coeficientes de determinación de 0.999 en los tres casos. Las capacidades de adsorción para Lewatit VP OC 1065, Purolite A110 y Amberlite IRA 96 pseudo primer orden a 296K fueron 1.68, 1.96 y 0.20 mmol CO₂ g⁻¹ respectivamente con constantes cinéticas de 0.56, 0.53 y 2.75 min⁻¹. Con el modelo de pseudo segundo orden, 2.28, 2.11 y 0.20 mmol CO₂ g⁻¹ con constantes cinéticas de 0.30, 0.35 y 23.99 g mmol de CO₂⁻¹ min⁻¹. Finalmente, con la ecuación de Elovich se obtuvieron parámetros de la velocidad inicial de adsorción (a) de 2.04, 2.44 y 15.6 mmol de CO₂ g⁻¹min⁻¹, y la llamada constante de desorción (b) de 2.06, 2.17 y 42.64 g mmol de CO₂⁻¹.

La capacidad de adsorción de CO₂ a temperatura ambiente fue mayor en las resinas que tienen aminas primarias (Lewatit VP OC 1065 y Purolite A110). Los valores determinados para cada adsorbente muestran que Purolite A110 tuvo ligeramente mayor capacidad que Lewatit VP OC1065 a temperatura ambiente.

Usamos la ecuación diferencial de Polanyi Wigner (4) para ajustar los datos de desorción en N₂

$$-\frac{dN}{dt} = A_i * N^i * e^{\left(\frac{E_{des}}{RT}\right)} \quad (4)$$

Las energías de desorción para Lewatit VP OC 1065 y Purolite A 110 fueron de 44.46 y 44.79 KJ mol⁻¹ con factor preexponencial de 1.85 x 10⁶ y 7.17 x10⁵ min⁻¹ con orden de 1 para cada adsorbente. Esto es lo esperado para una desorción no asociativa del CO₂ al descomponerse el compuesto superficial formado con las aminas.

Conclusiones

En este trabajo se han estudiado tres sorbentes sólidos funcionalizados con grupos amino como candidatos para un proceso de captura de CO₂. Los sorbentes sólidos que contienen grupos de amina primaria (Lewatit VP OC 1065 y Purolite 110) demostraron ser muy prometedores debido a su estabilidad durante ciclos y capacidad de adsorción de CO₂ y al mejor balance energético en comparación con otras opciones industriales.

Los tres modelos matemáticos de adsorción utilizados ajustaron muy bien los datos experimentales. El modelo de Elovich da información más fundamental. A medida que aumenta la cobertura de la superficie, la tasa de adsorción disminuye, también se encontró que la cinética para adsorbentes amino primario (Lewatit VP OC 1065 y Purolite A110) es primer orden.

Los datos experimentales de desorción se modelaron utilizando la ecuación de Polanyi-Wigner describiendo de forma única la desorción. Además de las energías de desorción térmica y factor preexponencial se encontró que el orden de desorción es primer orden. El mejor adsorbente en esta experimentación fue Purolite A110, pero Lewatit VP OC 1065 es prometedor de acuerdo a la literatura. Los parámetros cinéticos obtenidos son importantes para el diseño de equipos capaces de capturar el CO₂ emitido en corrientes de combustión.

Agradecimientos

ACLC agradece la beca de posgrado otorgada por CONACYT. Agradecemos al Ing. Marco Antonio Ortiz Tovar de Purolite por la muestra de la resina Purolite A110. Este trabajo fue realizado con el apoyo de UAM Iztapalapa.

24 CISQM-PP-PO13

Referencias

1. Alesi WR, Kitchin JR. Evaluation of a primary amine-functionalized ion-exchange resin for CO₂ capture. *Industrial and Engineering Chemistry Research*. 2012;51(19):6907-6915. [doi:10.1021/ie300452c](https://doi.org/10.1021/ie300452c)
2. Veneman R, Frigka N, Zhao W, Li Z, Kersten S, Brilman W. Adsorption of H₂O and CO₂ on supported amine sorbents. *International Journal of Greenhouse Gas Control*. 2015;41:268-275. [doi:10.1016/j.ijggc.2015.07.014](https://doi.org/10.1016/j.ijggc.2015.07.014)
3. Veneman R, Hilbers T, Brilman DWF, Kersten SRA. CO₂ capture in a continuous gas-solid trickle flow reactor. *Chemical Engineering Journal*. 2016;289:191-202. [doi:10.1016/j.cej.2015.12.066](https://doi.org/10.1016/j.cej.2015.12.066)
4. Sonnleitner E, Schöny G, Hofbauer H. Assessment of zeolite 13X and Lewatit® VP OC 1065 for application in a continuous temperature swing adsorption process for biogas upgrading. *Biomass Conversion and Biorefinery*. 2018;8(2):379-395. [doi:10.1007/s13399-017-0293-3](https://doi.org/10.1007/s13399-017-0293-3)
5. Parvazinia M, Garcia S, Maroto-Valer M. CO₂ capture by ion exchange resins as amine functionalised adsorbents. *Chemical Engineering Journal*. 2018;331(June 2017):335-342. [doi:10.1016/j.cej.2017.08.087](https://doi.org/10.1016/j.cej.2017.08.087)
6. Bos MJ, Kreuger T, Kersten SRA, Brilman DWF. Study on transport phenomena and intrinsic kinetics for CO₂ adsorption in solid amine sorbent. *Chemical Engineering Journal*. 2019;377. [doi:10.1016/j.cej.2018.11.072](https://doi.org/10.1016/j.cej.2018.11.072)
7. Schöny G, Fuchs J, Infantino M, Van De Graaf J, Van Paasen S, Hofbauer H. Pilot scale demonstration of solid sorbent CO₂ capture technology at a biomass power station SUCCESS View project Post Combustion CO₂ Capture View project Pilot scale demonstration of solid sorbent CO₂ capture technology at a biomass power station. *14th Greenhouse Gas Control Technologies Conference Melbourne 21-26 October 2018 (GHGT-14)*. 2018;(October):1-13.
8. Young J, García-Díez E, Garcia S, Ireland C, Smit B, van der Spek M. Investigating H₂O and CO₂ co-adsorption on amine-functionalised solid sorbents for direct air capture. *SSRN Electronic Journal*. 2021;(March):1-7. [doi:10.2139/ssrn.3814942](https://doi.org/10.2139/ssrn.3814942)
9. Andrea Carolina Lievanos Carrasco. Análisis de la cinética de adsorción y desorción de CO₂ en resinas funcionalizadas con grupos amino Tesis de Maestría en Ciencias (Ingeniería Química), UAM-Iztapalapa. México, Agosto del 2021.

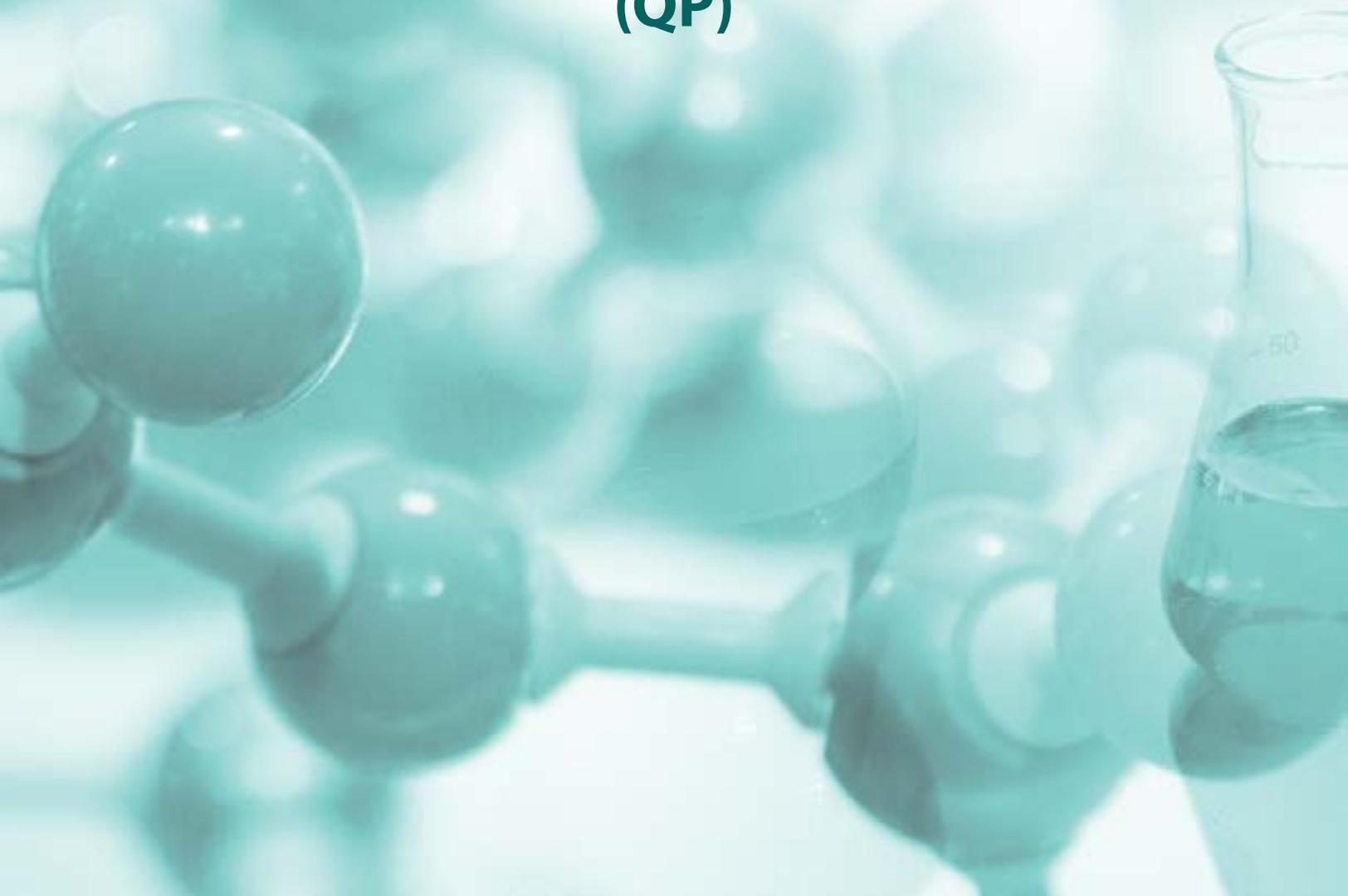


Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

**La química en todas partes
(QP)**



01 CISQM-QP-CE01

Thermodynamics properties of 1,1-carbonyldiimidazole (CDI) and 4-imidazole acrylic acid, obtained by DSC and combustion calorimetry.

Jesús Baudelio Campos, **Jesús Adrián Segovia Álvarez**, María de Jesús Palacios Sánchez, Eulogio Orozco Guareño.

Laboratorio de Físicoquímica-Departamento de Química, Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías, Universidad de Guadalajara, Blvd. Marcelino García Barragán # 1421, esq. Calzada Olímpica. C.P. 44430, Guadalajara, Jalisco, México.

jesliocg@hotmail.com, jesus.segovia7562@alumnos.udg.mx

ABSTRACT

In this work, thermodynamic properties of 1,1-carbonyldiimidazole (CDI) and 4-imidazole acrylic are reported. The melting temperature, the enthalpy of fusion and the heat capacity of the compounds were determined by differential scanning calorimetry. The standard molar energy of combustion was determined by combustion calorimetry in a static bomb and the formation enthalpy in the condensed phase was evaluated for both compounds. The energetic influence of the acrylic group on the imidazole ring in each of the properties obtained is analyzed and compared with the existing results in the literature.

1. INTRODUCTION

N-heterocyclic compounds are important because they have special properties and could be used for the synthesis of different drugs with special biological effects.^{[1][2][3][4][5]} As an example of these compounds are imidazoles, specifically these molecules have pharmaceutical and biological properties such as: antihypertensive, antihistaminic, antibacterial, anthelmintic, antifungal, immunomodulatory and antithyroid.^[6] Two compounds of the imidazole family were studied: 1,1-carbonyldiimidazole (CDI) and 4-imidazole acrylic acid or urocanic acid (UCA), whose chemical structures are shown in Fig. 1. These compounds are precursors in the synthesis of some intermediates in chemical reactions that contain the imidazole ring.

UCA is formed in the upper layers of the epidermis, where fibrin, a histidine-rich filamentous protein produced after excision of profibrin caspase-14, breaks down into proteinases within the component. UCA is the main predominant species in the stratum corneum and is therefore crucial for the efficient function of the epidermal barrier.^[7] Synthetic UCA is used as a sunscreen because it reduces the risk of skin burns from UV rays,^[8] therefore it has been of great interest in the field of photobiology.^{[9][10]} On the other hand CDI, $(C_3H_3N_2)_2CO$, is frequently used to bind amino acids in peptide synthesis and as a reagent in organic synthesis.^[11] In the field of peptide synthesis, this product can be treated with an amino acid or a peptide ester (or amino acid hydrochloride in water) to release the imidazole group and couple the peptides.

Thermodynamics properties such as enthalpy of fusion ($\Delta_{fus} H$), melting temperature (T_{fus}) and heat capacity (C_p) were carried out by differential scanning calorimetry (DSC). The molar energy of combustion ($\Delta_c U_{m(s)}^\circ$) was determined by combustion calorimetry in a static bomb and finally the standard molar enthalpy of condensed phase formation ($\Delta_c H_{m(s)}^\circ$) at $T = 298.15$ K, was calculated.

2. EXPERIMENTAL SECTION

2.1 Materials

The imidazole family compounds studied were supplied by Aldrich, all are solids with purities greater than 0.97 mole fraction according to the supplier's certificate. For the calibration of the combustion calorimeter, benzoic acid was used as the standard for combustion calorimetry provided by NIST and whose combustion energy is 26,434 kJ·mol⁻¹. For combustion calorimetry experiments, cotton thread was used, its empirical formula was determined with a LECO TruSpec micro elemental analyzer and with internal molar energy previously determined as $\Delta_c U_{m(s)}^\circ = -(476.54 \pm 0.23)$ kJ·mol⁻¹.^[12] For UCA purification, HPLC grade methanol was used. The purity of the UCA was determined by high performance liquid chromatography (HPLC), acetonitrile,

HPLC grade water, anhydrous potassium monobasic phosphate and anhydrous potassium dibasic phosphate were used as mobile phases.

2.2 Purity determinations

UCA purity determination was performed by HPLC. A 250 mm x 4.6 mm C8 column provided by Waters was used as the stationary phase. The mobile phase used was a mixture of acetonitrile: phosphate buffer of pH 5 in 85:15 ratio, respectively. A flow of 2.5 mL min⁻¹ was used for ten minutes in each experiment, the optimal wavelength for the detection of the analytes with adequate sensitivity and specificity was found at 276 nm, the sample (UCA) was prepared with a concentration of 1000 ppm using HPLC grade ethanol as solvent, 10 μ L of sample and solvent were injected as a blank.^[16] The purity of the compound was determined by the area percentage method, integration of the peak area was performed in the Open Lab software based on the Modified Gaussian Polynomial mathematical function (GiPM). A purity of 0.98 mole fraction was obtained, so it was further purified by recrystallization with HPLC grade methanol. After this procedure, the purity was re-analyzed under same conditions mentioned above, thus achieving the necessary purity for the determinations. CDI purity was determined by DSC on a Discovery DSC TA Instruments calorimeter, 3-5 mg of sample were placed in an airtight aluminum capsule, a similar empty capsule was used as a reference. A heating scan of $T = 323.15 - 423.15$ K was carried out at 5 K·min⁻¹. The Van 't Hoff method was applied to the obtained thermogram to analyze purity, obtaining a molar fraction of 0.97, so further purification was necessary. Purification was carried out by successive sublimation under vacuum at $T = 313.15$ K. After this procedure, the purity was re-analyzed, four repetitions were carried out under the same experimental conditions, obtaining the necessary purity for the thermochemical analysis.

2.3 Determination of melting temperature, enthalpy of fusion and heat capacity by DSC.

The equipment was previously calibrated for temperature and heat flow by analyzing the melting temperature and the enthalpy of fusion of an indium sample, which is a standard material^[17] ($T_{fus} = 429.75$ K and $\Delta_{fus} H = 28.6$ J·g⁻¹). The indium and samples were weighed on a Radwag AS 60/220/C/2 series analytical balance (± 0.01 mg). The melting enthalpy and temperature were obtained from phase change thermograms achieved in the purity determinations.

Before performing any test, dynamic temperature scans from 273.15 - 630.15 K at 5 K·min⁻¹ were completed to observe the performance of the thermal properties of UCA and CDI. Subsequently, four repetitions for each compound were performed under the following conditions: CDI in a temperature range of 293.15 - 623.15 K and UCA of 463.15 - 523.15 K, both at 5 K·min⁻¹ with a nitrogen flow of 50 cm³·min⁻¹. From the obtained

01 CISQM-QP-CE01

melting curves, the purity was determined by the fractional fusion method using the van't Hoff equation.^[18]

The heat capacity of UCA and CDI was determined on the same DSC equipment. Cp was previously calibrated using synthetic sapphire as the reference material whose heat capacity is 0.775 J g⁻¹·K⁻¹ at T = 298.15 K.^[17] The determination of heat capacity was calculated using the two-step method.^[19] Samples from 3 to 5 mg were weighed in each experiment and placed in aluminum capsules. Dynamic temperature scans from T = 273.15 to T = 343.15 K were performed. A heating rate of 3 K·min⁻¹ was applied in each experiment with a nitrogen flow of 50 cm³·min⁻¹.

2.4 Combustion calorimetry

The $\Delta_c U_{m(s)}^\circ$ for UCA and CDI was determined in a static isoperibolic combustion calorimeter bomb whose experimental procedure, calibration and all equipment used were described previously by Campos et al.^[20] Samples in 1.3 cm diameter tablets and a mass of approximately 0.28 g for each compound were burned in a platinum crucible. Five repetitions were performed for each compound. The aqueous phase obtained in the bomb after the combustion experiments of all compounds was collected to quantify the HNO₃ formed during the reaction. This solution was transferred to a flask, and diluted with distilled water to 50.0 cm³. The amount of HNO₃ formed during the reactions was determined by titration with standardized 0.01M NaOH (aq).^[21]

The energy equivalent of the calorimeter, ϵ (heat) = (9.8297 ± 0.0017) kJ·K⁻¹, was previously determined^[12] as recommended by Rossini^[22] and following the procedure described by Campos *et al.*,^[20]. The results of calibration are presented in the supporting information.

3. RESULTS AND DISCUSSIONS

3.1 Differential Scanning Calorimetry

Thermal analysis carried out for CDI demonstrates that this type of compound shows thermal degradation at 423.15 K. UCA shows a slight thermal degradation after its fusion, producing a slight change in the baseline, the results obtained for $\Delta_{fus} H$ and T_{fus} are shown in Table 1. The fusion temperature, T_{fus} , for UCA is higher than that of CDI, since the condensed phase of UCA is more stable, this stability is largely propitiated by the acrylic acid functional group, which can form intermolecular interactions by hydrogen bonds, also the N-H bond of the imidazole ring acts as another site where another hydrogen bond can be formed. Based on the imidazole ring and its T_{fus} (362 K),^[23] the structural difference with UCA is the presence of the acrylic acid functional group and the temperature difference between the two is 104 K, this difference is close to the difference between benzene and cinnamic acid which is 128 K (Benzene T_{fus} = 278 K),^[24] Cinnamic acid T_{fus} = 406 K^[25]. Analyzing this information, the imidazole ring allows for lower intermolecular forces relative to the benzene ring, causing slightly lower melting temperature in imidazoles. In contrast, the carbonyl group of

	$-\Delta_c U_{m(s)}^\circ$ kJ·mol ⁻¹	$-\Delta_c H_{m(s)}^\circ$ kJ·mol ⁻¹	$\Delta_{fus} H_{m(s)}^\circ$ kJ·mol ⁻¹
CDI	4274.27 ± 0.12	4271.79 ± 0.12	662.73 ± 0.12
UCA	2857.54 ± 0.14	2856.30 ± 0.14	-755.76 ± 0.14

CDI does not have a site where stronger intermolecular bonds can form in the crystalline phase and only serves as a junction between the two imidazole rings, therefore the melting temperature is very close to that of the imidazole's (less than 1 K).^[23]

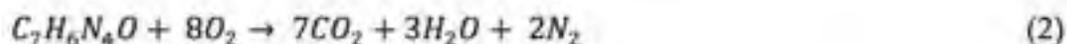
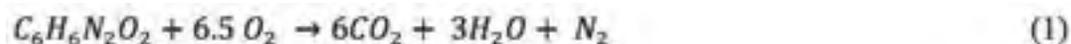
01 CISQM-QP-CE01

The C_p graphs are shown in the supporting information, the equation of this property is shown in Table 1. Considering that there are no degrees of freedom of translation or rotation in the crystal, that the electronic partition functions are reduced to the first term of their serial development and that the nuclear partition function is equal to 1, then the heat capacity of a crystal falls only in the vibrations of the molecular bonds. Therefore, the results obtained show that the structure of CDI causes a faster temperature rise than UCA.

Table 1. Results of T_{fus} , $\Delta_{fus}H$ and C_p obtained by DSC

3.2 Combustion calorimetry

The combustion energy of UCA and CDI were calculated according to those described by Campos et. al [20] from equations (1) and (2), respectively.



Considering the gaseous moles formed (Δn) in the process, the $\Delta_c H_m^o$ can be determined from equation (3), where R is the constant of ideal gases and $T = 298.15$ K corresponding to the standard temperature.

Table 2. Standard molar energies and enthalpies of combustion and formation of the studied compounds at $T = 298.15$ K and $P = 0.1$ Mpa.

$$\Delta_c H_m^o = \Delta_c U_m^o + \Delta nRT \quad (3)$$

The enthalpy of condensed phase formation can be calculated from $\Delta_c H_m^o$ by Hess' law, using the formation enthalpies of $H_2O(l)$ and $CO_2(g)$ ($-(285.830 \pm 0.042)$ $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ and $-(393.51 \pm 0.13)$ $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, respectively.[26] The results of $\Delta_c U_m^o$, $\Delta_c H_m^o$ and $\Delta_f H_m^o$ (s) are shown in Table 2.

Table 2. Standard molar energies and enthalpies of combustion and formation of the compounds studied at $T = 298.15$ K and $P = 0.1$ MPa.

<u>Compound</u>	<u>T_{fus}</u>	<u>$\Delta_{fus}H$</u>	<u>C_p</u>	<u>range</u>
	K	KJ·mol ⁻¹	J·K ⁻¹ ·g ⁻¹	K
UCA	496.4 ± 1.36	26.49 ± 1.35	0.655T - 30.529	294.15 – 338.13
CDI	361.6 ± 2.0	24.15 ± 1.60	1.26T - 145.89	277.15 – 327.15

01 CISQM-QP-CE01

The results of $(\Delta_c U^\circ)$ include a combined standard uncertainty that was calculated from equation (4), where $\sigma(\Delta_c U^\circ)$ corresponds to the combined uncertainty of the combustion energy of each compound, the term a refers to the cotton thread data and $\varepsilon(\text{calor})$, to the calorific value of the calorimeter obtained in the calibration. The uncertainty of $\Delta_c H_m^\circ$ and $\Delta_f H_m^\circ$ correspond to the square root of the sum of the squares of the uncertainties involved in the calculation.

$$\sigma(\Delta_c U^\circ) = \sqrt{(\Delta_c U^\circ)^2 \left\{ \left(\frac{\sigma(\Delta_c U^\circ)}{\Delta_c U^\circ} \right)^2 + \left(\frac{\sigma(\Delta_c U^\circ a)}{\Delta_c U^\circ a} \right)^2 + \left(\frac{\sigma[\varepsilon(\text{calor})]}{\varepsilon(\text{calor})} \right)^2 \right\}} \quad (4)$$

According to the energy values and enthalpies of combustion, this property depends on the electronegativity of the atoms in the functional groups, and on the amount of bonds that are broken and formed during the idealized combustion reactions. With this it is possible to explain the greater energy and enthalpy of combustion of CDI with respect to UCA, whose carbonyl functional group has a lower electronegativity.

The formation enthalpy of the crystalline phase depends on the intrinsic energy of the molecule, that is, on the energies of the bonds and the intermolecular interactions in the solid state. Therefore, the molecule that contains the strongest intermolecular bonds and interactions is the one that releases the most energy in its formation reaction. This explains why UCA has a more negative solid phase enthalpy than CDI, as mentioned above, acrylic acid groups provide greater stability via hydrogen bonding. This is consistent with the melting enthalpy and melting temperature of this compound, since being higher there is a greater energy of crystalline cohesion and it was also in agreement with the positive formation enthalpy of CDI whose melting enthalpy and melting temperature were lower.

4. CONCLUSIONS

Using calorimetric techniques, reliable data were obtained such as: melting temperatures and melting enthalpies, heat capacity, energy and enthalpy of combustion and molar enthalpy of solid phase formation for CDI and UCA. These data are of great contribution to databases of thermodynamic properties. Thermal analysis for CDI and UCA shows degradation for CDI at $T = 423.15$ K and after fusion for UCA. The stability of the condensed phase for UCA is higher than CDI, showing higher values for T_{fus} and $\Delta_{\text{fus}} H$ and a negative value for the molar enthalpy of formation in condensed phase. This stability is due to the fact that UCA can form hydrogen bonds since it contains an acrylic acid group.

5. REFERENCES

- [1] L. Wiseman, J. G. Lombardino, and E. H. Wiseman, *J. Med. Chem.*, **1974**, 17, 1182. [2] R. J. Sundberg and R. B. Martin, *Chem. Rev.*, **1973**, 74, 471. [3] K. Shalini, P. K. Sharma, and N. Kumar, *Chem. Sin.*, **2010**, 1, 36. [4] A. S. Suvarna, *J. Chem. Sci.*, **2015**, 5, 10, 67. [5] A. Verma, S. Joshi, and D. Singh, *J. Chem.*, **2013**, 2013, 1. [6] J. Fortún Abete, *Medicine*, **1998**, 7-91, 133. [7] N. K. Gibbs and M. Norval, *Photochem. Photobiol. Sci.*, **2008**, 7, 655. [8] I. R. Scott, *Biochem. J.*, **1981**, 94, 829. [9] K. M. Hanson, B. Li, and J. D. Simon, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119,

01 CISQM-QP-CE01

2715. [10]T. Mohammad, H. Morrison, and H. Hogenesch, **1999**, 69, 115. [11]A. T. Using and A. L. Weber, *Orig Life Evol Biosph*, **2005**, 35, 421. [12]Orozco-Guareño, E., Campos, J.B., Bárcena-Soto, M. et al. *J Therm Anal Calorim.*, **2019**, <https://doi.org/10.1007/s10973-019-09078-8> [13]W. D. Good and N. K. Smith, *J. Chem. Eng. Data*, **1969**, 1. [14]J. Meija et al., *Pure Appl. Chem.*, **2016**, 88, 265. [15]E. W. Washburn, *Bur. Stand. J. Res.*, **1933**, 10,525. [16]J. Morales, G. Günther, and A. L. Zanooco, *Anal. Lett.*, **2012**, 46, 37. [17]R. Sabbah et al., *Thermochim. Acta*, **1999**, 331, 93. [18]C. Plato, *Anal. Chem.*, **1972**, 44, 1531. [19]G. Höne, H. Hemminger, and H.-J. Flammersheim, *Differential Scanning Calorimetry An Introduction for Practitioners*, 1st ed. New York, **1996**, p 81. [20]J. B. Campos, A. J. Martinez-Gómez, and E. Orozco-Guareno, *Meas. Sci. Technol.*, **2019**, 30, 1. [21]E. J. Prosen, in *Experimental Thermochemistry Measurement of Heats of Reaction*, (Eds: Rossini, F.D.)1st ed., New York: Interscience Publishers Inc **1956**, p. 141 [22]F. D. Rossini, *J. Res. Natl. Bur. Standards.*, **1939**, 22, 407. [23]C. G. D. E. Kruif, J. C. V. A. N. Miltenburg, and D. Uithof, *Thermochim. Acta*, **1983**, 65, 43 [24]A. . M. S. Lumboska, M.; Banas, *J. Chem. Eng. Data*, **2002**, 47,1466. [25]P. Sing, N.B.; Kumar, *Chem. Eng.*, **1986**, 31, 406. [26]CODATA, *J. Chem. Thermodyn.*, **1978**, 10, 903.

02 CISQM-QP-CE02

Síntesis verde de nanopartículas amigables de óxido de zinc utilizando extracto metanólico de Flor de *Jacaranda Mimosaefolia*

Jiménez Carrasco A. B¹, Valladares Cisneros M. G³.

¹Estudiante de la Licenciatura de Químico Industrial, ²Profesor Investigador de Tiempo Completo
Facultad de Ciencias Químicas e Ingeniería. Universidad Autónoma del Estado de Morelos.
Av. Universidad 1001, Chamilpa, C.P. 62209. Cuernavaca, Morelos.

email mg.valladares@uaem.mx

Resumen

El desarrollo de la nanotecnología verde provoca el interés de los investigadores por la síntesis amigable de nanopartículas ecológicas (NPSE). La síntesis de nanopartículas de óxido de zinc (NPsEZnO), a través del empleo de extractos orgánicos recuperados de especies vegetales constituye una vía de obtención de PsEZnO sencilla, rápida y ambientalmente segura.

El objetivo principal de este trabajo fue desarrollar un proceso de síntesis "verde" para la obtención de nanopartículas de óxido de zinc usando el extracto metanólico de la flor de *Jacaranda mimosaefolia*, con la finalidad de proponer una alternativa que permita sustituir de aquellos procesos convencionales el uso de disolventes tóxicos.

Las NPsEZnO fueron sintetizadas utilizando 3.3 mg/mL de extracto metanólico de la flor de *J. mimosaefolia*, Acetato de Zinc ($ZnC_4H_6O_4$) en solución 15 mM, en pH neutro. El cambio de coloración de la solución inicialmente incolora, indicó la reacción de oxidación del metal y la formación de las nanopartículas de ZnO. La NPs formadas mostraron un máximo de adsorción al UV-Vis en 400 nm.

Introducción

Existen diferentes métodos para sintetizar nanopartículas (NPs), tales como los métodos físicos y químicos. Sin embargo, estos métodos suelen ser complicados y contaminantes. Contrariamente, la síntesis verde de NPs, es considerada una metodología eficiente, sencilla, económica y versátil; debido a que la síntesis se puede orientar y/o conducir a la formación de NPs cristalinas con una variedad de formas geométricas entre las que se destacan esferas, varillas, prismas, placas, agujas, hojas o dendritas, los tamaños pueden variar dependiendo el metal y de la riqueza química del extracto, algunos tamaños reportados oscilan entre uno a 100 nm. (Ahmed Abdullah et al., 2020).

En la literatura se encuentran reportados metodologías para NPsZnO como el método de sol-gel (Omri et al., 2014), síntesis por precipitación (Raoufi, 2013), síntesis química húmeda y síntesis química verde (Raliya et al., 2014), método hidrotermal (Maryanti et al., 2014), entre otros.

Se han sintetizado NPs de flores de algunos trabajos interesantes son de las flores frescas del cempazuchitl (*Tagetes erecta*) se obtuvo el extracto acuoso y con éste se sintetizaron NPs de plata que mostraron un máximo de absorción en UV-Vis a 430 nm (Padalia et al., 2015). Con el extracto acuoso de las flores de la jamaica (*Hibiscus sabdariffa*) se sintetizaron NPs de cerio (Thovhogi, et al., 2015). Así mismo, recientemente fueron sintetizadas las NPs de plata usando el extracto acuoso obtenido por destilación de las flores de Moringa oleífera, las cuales mostraron un máximo de absorción al UV-Vis de 429 nm (Bindhu et al., 2020).

02 CISQM-QP-CE02

En virtud de que con extractos florales se pueden sintetizar nanocompositos interesantes, se planteó desarrollar un proceso de síntesis verde de nanopartículas de óxido de zinc empleando extracto metanólico de Flor de Jacaranda *mimosaefolia* a una solución de Acetato de Zinc ($ZnC_4H_6O_4$), que sea capaz de sustituir a aquellos procesos convencionales basados en el uso de disolventes tóxicos.

Exposición

Obtención del extracto Jacaranda *mimosaefolia*:

Las flores de jacaranda fueron colectadas de los árboles que embellecen los prados de la UAEMor. Se dejaron secar a temperatura ambiente y en ausencia de la luz; por al menos tres semanas. 350 g de flores secas se colocaron en un matraz Erlenmeyer de 500 ml para proceder a la extracción del contenido químico vía maceración, se emplearon tres diferentes disolventes en orden creciente de su polaridad: hexano, acetona y metanol.

Síntesis de las nanopartículas de Zinc utilizando extracto de Flor de J. *mimosaefolia*.

Con extracto metanólico de las flores de J. *mimosaefolia* se preparo una solución disolviéndolo en agua desionizada a una concentración de 0.1 g/mL. El Acetato de Zinc ($ZnC_4H_6O_4$) se preparó en solución con agua desionizada una concentración 0.5 M. A partir de las soluciones iniciales, éstas se mezclaron llevando la concentración de la sal a 15 mM y las concentraciones empleadas de J. *mimosaefolia* fueron: 0.6, 1.3, 2.0, 2.6 y 3.3 mg/mL. La síntesis de las NPs se realizó a pH neutro, temperatura de 25 °C y la formación de las NPs se monitoreo durante 72 h.

Detección de nanopartículas de Zinc con extracto de J. *mimosaefolia* por el método UV

En experimentos por duplicado se realizo la nucleación de las NPs procediera en un lapso de 24 h, posteriormente la absorbancia de la reacción se midió empleando un espectrofotómetro BAOSHISHAM 721, realizando un barrido de lecturas desde los 340 a los 600 nm.

Discusión de resultados

El acoplamiento (o nucleación) del zinc con los compuestos presentes en el extracto metanólico de la flor de Jacaranda *mimosaefolia* fue apreciado en forma presuntiva (Figura 1) por el cambio de color de la solución (lo que indicó la formación de plasmones). En la Figura 1 es posible apreciar la intensificación del color de la reacción mayor presencia de extracto metanólico de J. *mimosaefolia* (3.3 mg/ mL) en la solución (tubo 6) con respecto a una baja presencia de extracto (0.6 mg/mL) como puede verse y compararse con el tubo 1.

Los barridos de absorbancia de cada una de las reacciones en el rango de 340 a 600 nm se muestran en la Figura 2. Es posible observar en la Figura 2 que la J. *mimosaefolia* (línea naranja) produce un máximos de adsorción a 380 nm y el segundo a 400 nm. La adición de 15 mM de la sal produjo cambios en la absorción cuando la concentración del extracto se incremento en la reacción a 2.0 mg/mL (línea verde) generando un máximo de absorción a 385 nm. Con la adición de 2.6 mg/mL de extracto (línea morada) se formaron dos máximos de absorción uno a 380 nm y el segundo a 390 nm. La formación de NPs genero un máximo de absorción entre 390 a 410 nm cuando se emplearon 3.3 mg/mL de J. *mimosaefolia* (línea azul cian), indicando una mayor estabilidad para la formación de las mismas.

02 CISQM-QP-CE02

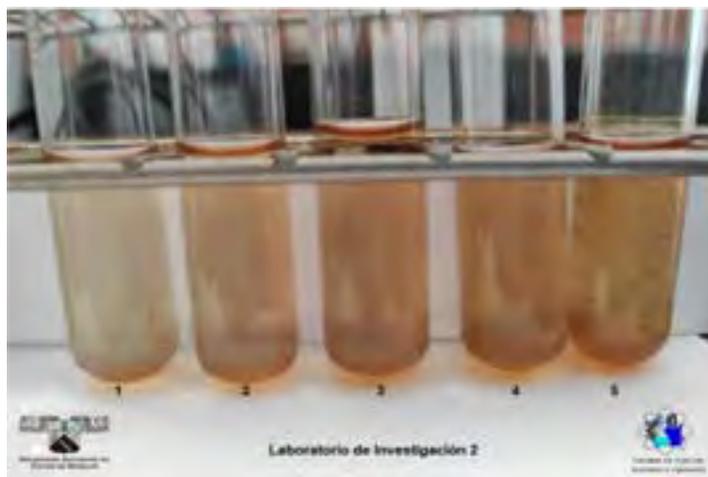


Figura 1. Formación de nanopartículas de Zinc con diferentes concentraciones de extracto metanólico de *J. mimosae folia* a las 24 h de tiempo de reacción.

Descripción de la imagen adición de extracto metanólico de *J. mimosae folia*, tubo 1) 0.6 mg/mL; tubo 2) 1.3 mg/mL, tubo 3) 2.0 mg/mL, tubo 4) 2.6 mg/mL, tubo 5) 3.3. mg/mL.

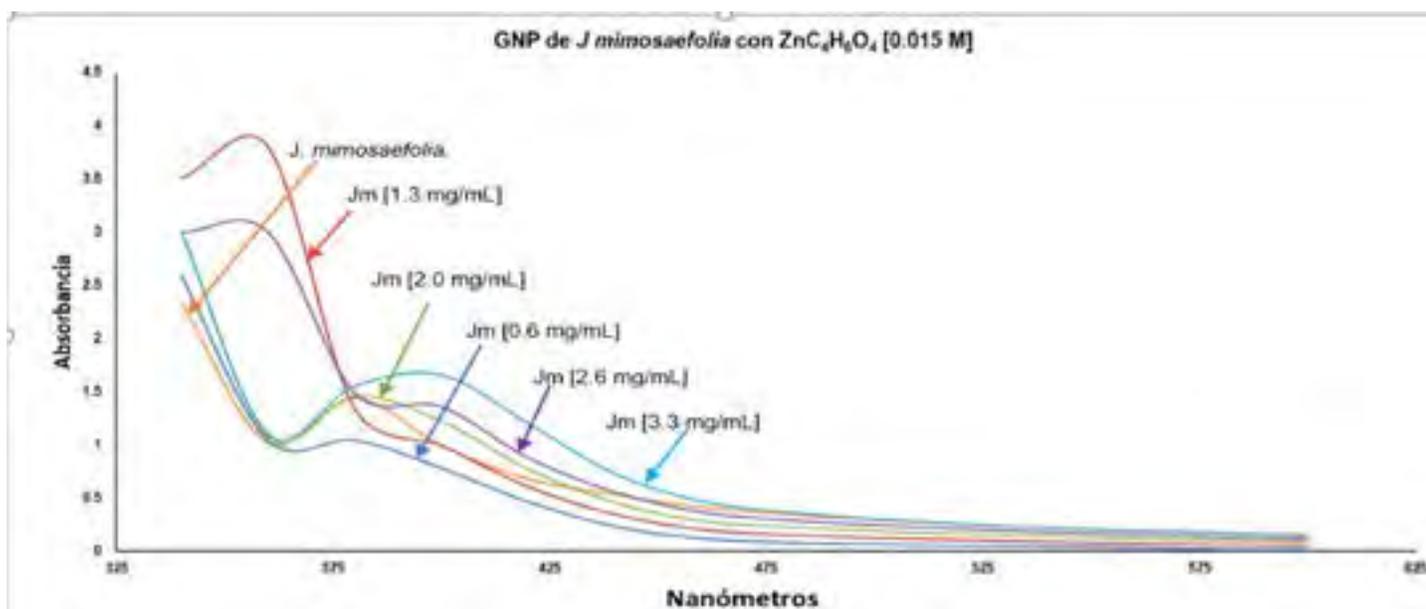


Figura 2. Espectros UV-Vis de las NPs sintetizadas con $ZnC_4H_6O_4$ y extracto metanólico de las flores de *Jacaranda mimosae folia*.

Se considera evaluar en la medida que las condiciones de la pandemia lo permitan la actividad antimicrobiana de las NPs verdes de Zn^{2+} y *J. mimosae folia*. Algunos autores han mencionado que las NPs tipo óxido tienen actividad antimicrobiana y han mostrado un mínimo efecto sobre células humanas; sugiriendo que la aplicabilidad de estas NPs tendría potencial en industrias agrícolas y de alimentos (Esquivel Rodríguez & Cancino González, 2017).

02 CISQM-QP-CE02

Conclusiones

Se logró desarrollar un método rápido y respetuoso con el medio ambiente para la síntesis de NPs verdes de óxido de zinc (ZnO) con los compuestos presentes en el extracto metanólico de las flores de la *J. mimosaeifolia*. El tiempo de formación de las NPs fue en 24 h de reacción a pH neutro y a 25 °C. El espectro de absorción UVVis mostro un máximo de absorción de estas NPs a 400 nm.

Bibliografía

- Ahmed Abdullah, J. A., Guerrero, A., & Romero, A. (2020). Desarrollo de nanopartículas de óxidos metálicos mediante síntesis verde con extracto de hojas de *Phenix dactylifera* L y evaluación de su aplicación en matrices biopoliméricas. (A. M. Beltrán Custodio & M. Félix Ángel (eds.)). Editorial Científica 3Ciencias. <https://doi.org/10.17993/IngyTec.2020.61>
- Bindhu, M. R., Umadevi, M., Esmail, G. A., Al-Dhabi, N. A., & Arasu, M. V. (2020). Green synthesis and characterization of silver nanoparticles from *Moringa oleifera* flower and assessment of antimicrobial and sensing properties. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 205, 111836.
- Esquivel Rodríguez, L. A., & Cancino González, M. B. N. (2017). Estudio de las propiedades antimicrobianas de nanopartículas de ZnO y ZnO/Ag sintetizadas por el método de reacción en microemulsión. Centro de Investigación en Materiales Avanzados S. C.
- Maryanti, E., Damayanti, D., Gustian, I., & Yudha S, S. (2014). Synthesis of ZnO nanoparticles by hydrothermal method in aqueous rinds extracts of *Sapindus rarak* DC. *Materials Letters*, 118, 96–98. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2013.12.044>
- Omri, K., Najeh, I., Dhahri, R., El Ghouli, J., & El Mir, L. (2014). Effects of temperature on the optical and electrical properties of ZnO nanoparticles synthesized by sol–gel method. *Microelectronic Engineering*, 128, 53–58. <https://doi.org/10.1016/j.mee.2014.05.029>
- Padalia, H., Moteriya, P., & Chanda, S. (2015). Green synthesis of silver nanoparticles from marigold flower and its synergistic antimicrobial potential. *Arabian Journal of Chemistry*, 8(5), 732-741.
- Raliya, R., Tarafdar, J. C., Mahawar, H., Kumar, R., Gupta, P., Mathur, T., Kaul, R. K., Praveen-Kumar, Kalia, A., Gautam, R., Singh, S. K., & Gehlot, H. S. (2014). ZnO nanoparticles induced exopolysaccharide production by *B. subtilis* strain JCT1 for arid soil applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, 65, 362–368. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2014.01.060>
- Raoufi, D. (2013). Synthesis and microstructural properties of ZnO nanoparticles prepared by precipitation method. *Renewable Energy*, 50, 932–937. <https://doi.org/10.1016/j.renene.2012.08.076>
- Thovhogi, N., Diallo, A., Gurib-Fakim, A., & Maaza, M. (2015). Nanoparticles green synthesis by *Hibiscus sabdariffa* flower extract: main physical properties. *Journal of Alloys and Compounds*, 647, 392-396.

03 CISQM-QP-CE03

Estudio de potencial biológico de complejos de Fe y Ru con ligantes tris(N—N) frente a dianas biológicamente activas

Arturo Alejandro Aguilar-Ruiz¹, Alan Carrasco-Carballo², Teresa Pacheco-Álvarez¹, Luis Ortiz-Frade³, Ángel Mendoza⁴

¹Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Av. San Claudio, Cd Universitaria, Jardines de San Manuel, 72572 Puebla, Puebla. ²Laboratorio de Elucidación y Síntesis en Química Orgánica, EMA6-204, BUAP. ³Centro de Investigación y Desarrollo Tecnológico en Electroquímica. ⁴Centro de Química, Instituto de Ciencias BUAP.

arturo.aguilarr@alumno.buap.mx

Resumen

Las herramientas bioinformáticas de comparación estructural permiten analizar el potencial biológico de compuestos químicos, incluyendo a los complejos de coordinación de hierro y rutenio, en particular con ligantes tris(N-N) de fenantrolinas y bipyridinas. En esta investigación, se buscaron diferentes dianas terapéuticas, tres de ellas con un porcentaje de interacción del 100%, de las cuales dos tienen poca relevancia biológica reportada, mientras que la tercera tiene mayor importancia debido al receptor de quimiocina CC tipo 5 el cual, está presente en el mecanismo de Diabetes Mellitus insulino dependiente. Además, se encontró una cuarta diana con 50% de interacción en la quinona reductasa tipo 2, asociada a cáncer de mama. La información obtenida, permitirá realizar estudios de docking molecular para inhibir los efectos de las dianas elegidas.

Introducción

Un compuesto de coordinación por lo general consiste en un ion complejo y un contraión. El entendimiento acerca de la naturaleza de los compuestos de coordinación se debe al trabajo de Alfred Werner, quien preparó y caracterizó a muchos de ellos. En 1893, a la edad de 26 años, Werner propuso la teoría que hoy se conoce como teoría de Werner de la coordinación (Chang & Goldsby, 2013).

Werner, postuló que la mayoría de los elementos presenta dos tipos de valencia: una valencia primaria y una valencia secundaria. El término actual para la valencia primaria corresponde al número de oxidación y la valencia secundaria equivale ahora al número de coordinación del elemento. Las moléculas o iones que rodean el metal en un ion complejo se denominan ligantes, los ligantes funcionan como bases de Lewis. Por otra parte, el átomo de un metal de transición (en su estado neutro o con carga positiva) actúa como ácido de Lewis al aceptar (y compartir) pares de electrones de las bases de Lewis. De esta manera, los enlaces metal-ligante casi siempre son enlaces covalentes coordinados (Chang & Goldsby, 2013).

Metodología

El uso de diferentes herramientas bioinformáticas, se emplean para modelar, analizar, predecir y estudiar a fondo dianas biológicas a partir de moléculas de interés. Las herramientas utilizadas son Marvin SJ para modelar a la molécula y a partir de ella obtener un código llamado Simplified Molecular Input Line Entry Specification, que por sus siglas es SMILES. Esta herramienta ayudará más adelante con una plataforma llamada SwissTargetPrediction (Gfeller, Michielin, & Zoete, 2013), la cual puede predecir, a partir de moléculas pequeñas, dianas macromoleculares de diferentes organismos y con esta información conocer posibles efectos biológicos o racionalizar los efectos secundarios posibles. Esta plataforma opera según el principio de similaridad estructural, en el cual, dos moléculas son propensas a tener propiedades farmacológicas homólogas, es decir, que dos moléculas bioactivas tienden a compartir sus dianas biológicas y tener una función homogénea.

03 CISQM-QP-CE03

Para analizar la información dada, se utiliza el diagrama 50+1, que es un gráfico en el que se puede apreciar una relación estructura-actividad y darle valor a un grupo de moléculas. Esta información permite observar y seleccionar dianas prioritarias o los posibles efectos secundarios que las moléculas puedan provocar.

Discusión de resultados

La búsqueda de las estructuras junto con sus sustituyentes se realizó a partir de las estructuras mostradas en la figura 1 y 2, los sustituyentes se escogieron de acuerdo a la metilación que tenían en cualquier carbono.

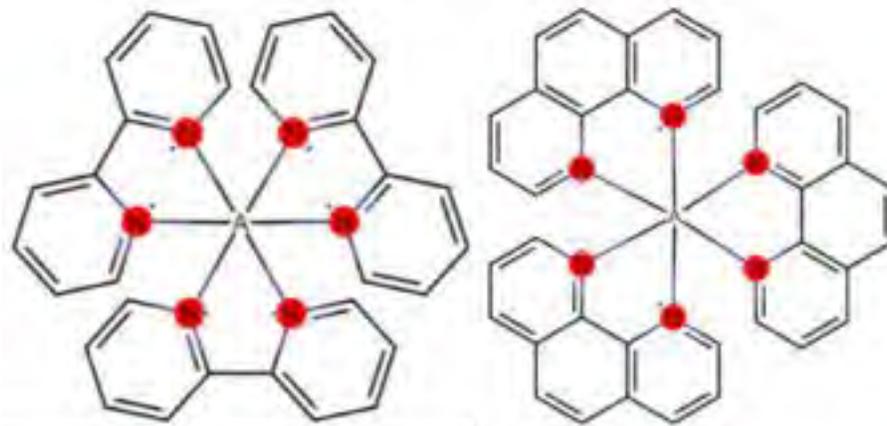


Figura 1. Complejo de un metal (con hierro o rutenio) con un ligando a) tris(N-N) de bipyridina b) tris(N-N) de fenantrolina.

Con los cálculos realizados, se obtuvo un total de 24 moléculas metiladas, no metiladas y con diferente carga en el metal de lo cual la plataforma swisstargetprediction (STP) indicó una baja similitud estructural, esto es indicativo de que las estructuras no son muy conocidas a nivel de interacción con proteínas, de esta forma, con el principio de similaridad, obteniendo así un total de 64 proteínas posibles con las que pudieran interactuar, los resultados fueron analizados de uno por uno, buscando la interacción en común con todas las moléculas y, aquellas que tenían más de un complejo y presentaron potencial con dicha diana, se agruparon para construir el diagrama 50+1 discriminando los datos menores al 25%, estos fueron tomados en cuenta en el diagrama 50+1 como se observa en la tabla 1 y de acuerdo con los resultados de la tabla se procedió a realizar el diagrama 50+1 (Figura 2).

03 CISQM-QP-CE03

Tabla 1. Relación de dianas con una frecuencia porcentual > 25%.

Target	%
C-C chemokine receptor type 1	100
C-C chemokine receptor type 5	100
C-C chemokine receptor type 8	100
Methionine aminopeptidase 1	52
Quinone reductase 2	48
Serine/threonine-protein kinase PIM3	36
Indoleamine 2,3-dioxygenase	36
Inhibitor of NF-kappa-B kinase (IKK)	32.00
Adenosine A3 receptor	28.00
Lysine-specific demethylase 2A	28
Lysine-specific demethylase 3A	28
Lysine-specific demethylase 4A	28
Lysine-specific demethylase 4C	28
Lysine-specific demethylase 4D-like	28
Lysine-specific demethylase 5C	28
Prolyl 4-hydroxylase subunit alpha-1	24
GABA-A receptor; alpha-1/beta-3/gamma-2	24
GABA-A receptor; alpha-2/beta-3/gamma-2	24
GABA-A receptor; alpha-3/beta-3/gamma-2	24
GABA-A receptor; alpha-5/beta-3/gamma-2	24
Cyclin-dependent kinase 5/CDK5 activator 1	20.00
Bcl-2-related protein A1 (by homology)	20.00
Monoamine oxidase B	20.00
Serotonin 3a (5-HT3a) receptor	20.00

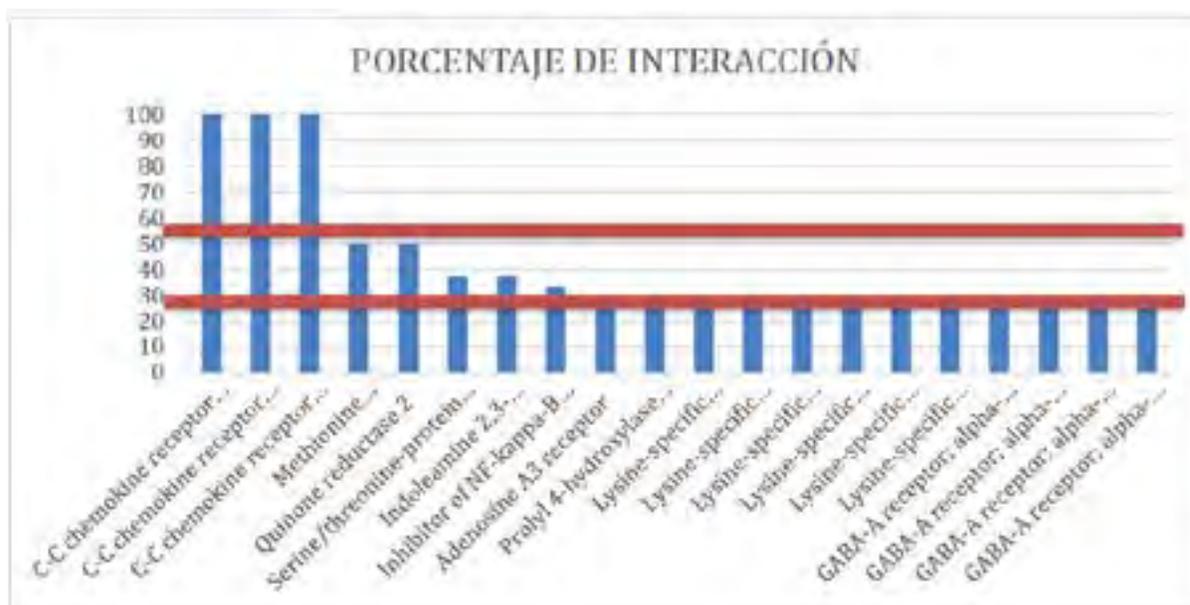


Figura 2. Diagrama de frecuencia porcentual asociado a complejos de Ru y Fe.

03 CISQM-QP-CE03

Como se puede observar, los resultados fueron favorables para tres proteínas: receptores de quimiocinas de tipo CC 1, 5 y 8. Después de ser analizadas todas, se consultó en UniProt la información de cada una de ellas y la que resultó de mayor interés fue la del tipo 5, debido a que, está asociada a la diabetes mellitus insulino dependiente 22 (IDDM22) (Smyth et al., 2008). Los receptores de quimiocinas CC 1 y 8, son de la misma familia de receptores y presentaron una interacción del 100%, sin embargo, no se encontró actividad biológica asociada a alguna enfermedad.

La proteína metionina aminopeptidasa 1, tuvo un porcentaje de interacción del 52%, sin embargo, esta proteína tampoco es relevante, porque no se encontraron referencias acerca de las patologías asociadas relevantes. La proteína de mayor interés, es la proteína quinona oxidasa tipo 2, debido a que, está asociada a cáncer de mama (Kalra et al., 2018), y esta presentó un valor por debajo del 48%, por lo cual no queda descartada, sin embargo, no es la principal diana terapéutica. Cabe mencionar que las que se encuentran por debajo del 50%, se consideran como causantes de efectos secundarios. Otros efectos secundarios están asociadas a los receptores GABA-A, debido a que, la interacción con ellos puede causar epilepsia y otros trastornos neuronales (Maljevic et al., 2006).

Las otras 44 proteínas restantes, no tienen una relevancia en el estudio, debido a que, su porcentaje de interacción es muy bajo.

Conclusiones

En los resultados obtenidos, se observa la interacción significativa en dos moléculas que resultan de gran interés, el receptor a quimiocina CC tipo 5 y a la quinona reductasa, los cuales son de importancia médica, debido a que, están asociados a la IDDM22 y al cáncer de mama respectivamente. Sin embargo, si esta molécula es vista para un tratamiento contra los respectivos padecimientos, los efectos secundarios pueden llevar a daños en el sistema nervioso u otro tipo de cáncer, causado por la interacción con las demás proteínas, esto resulta fundamental para el grupo de estudios generales de complejos metálicos de hierro y rutenio, de manera independiente, con estos resultados de investigación con la interacción de estas proteínas y las moléculas, se pueden llevar a cabo más estudios in silico para marcar su potencial biológico y elección de moléculas para evaluación biológica.

Bibliografía

Chang, R., & Goldsby, K. A. (2013). Química de los metales de transición y compuestos de coordinación. In Química (11th ed., pp. 996–1022).

Gfeller, D., Michielin, O. y Zoete, V. (2013). Dar forma al paisaje de interacción de moléculas bioactivas. Bioinformática (Oxford, Inglaterra) , 29 (23), 3073-3079.

Smyth, D. J., Plagnol, V., Walker, N. M., Cooper, J. D., Downes, K., Yang, J. H., Howson, J. M., Stevens, H., McManus, R., Wijmenga, C., Heap, G. A., Dubois, P. C., Clayton, D. G., Hunt, K. A., van Heel, D. A., & Todd, J. A. (2008). Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease. The New England journal of medicine, 359(26), 2767–2777. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0807917>.

03 CISQM-QP-CE03

Kalra, S., Kaur, RP, Ludhiadch, A., Shafi, G., Vashista, R., Kumar, R. y Munshi, A. (2018). Asociación de variantes de CYP2C19 * 2 y ALDH1A1 * 1 / * 2 con el resultado de la enfermedad en pacientes con cáncer de mama: resultados de una matriz de detección global. *Revista europea de farmacología clínica*, 74 (10), 1291-1298.

Maljevic, S., Krampfl, K., Cobilanschi, J., Tilgen, N., Beyer, S., Weber, YG,... Heils, A. (2006). Una mutación en la subunidad alfa (1) del receptor GABA (A) se asocia con epilepsia de ausencia. *Annals of Neurology*, 59 (6), 983-987.

Estudio de interacciones moleculares de compuestos imínicos quirales frente a dianas con actividad biológica, mediante el uso de herramientas bioinformáticas

Daniel Hernández Huerta¹, Alan Carrasco-Carballo², Ángel Mendoza³.

¹Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Av San Claudio, Cd Universitaria, Jardines de San Manuel, 72572 Puebla, Puebla. ²Laboratorio de elucidación en química orgánica, LESQO-FCQ BUAP.

³Centro de Química, Instituto de Ciencias BUAP.

daniel.hernandezhue@alumno.buap.mx

Resumen

Las bases de Schiff tienen un grupo funcional imino o azometino y tienen importancia en el área de la salud, debido a su amplio espectro de actividad biológica. En este trabajo, se evaluaron estructuras ya sintetizadas, mediante cálculos computacionales con herramientas bioinformáticas para predecir la posición más favorable de interacción entre proteína-ligando y así, determinar teóricamente su actividad biológica e impacto en algún tipo de enfermedad o patología. Los resultados mostraron diferencias significativas de actividad biológica, por lo cual, se escogió la diana receptor cannabinoide tipo 2 (CNR2) con ayuda del diagrama de frecuencia porcentual. Posteriormente, con acoplamiento molecular se demostró que las iminas con un grupo tiofeno en posición alfa al grupo imino, presentan mejor energía de acoplamiento comparada con los ligandos de referencia o el inhibidor comercial descrito [Kajal, Bala., Kamboj, Sharma, & Saini, 2013].

Introducción

La bioinformática es una disciplina emergente en las ciencias biomédicas, la cual surgió a partir de la explosión de información generada por el Proyecto Genoma Humano y de la secuencia de los genomas de otras especies [Serrano Barrera, 2012], así mismo, ha dado lugar a un número creciente de nuevas dianas terapéuticas para el descubrimiento de nuevos fármacos con la finalidad de desarrollar tratamientos alternos hacia enfermedades y poder prevenirlas. La bioinformática abre un gran abanico de posibilidades hacia la investigación con características bioquímicas; teniendo un gran impacto en cuanto a nuevos conocimientos con un aporte teórico y sostenible. De modo que, todo esto es posible gracias a las técnicas de purificación de proteínas que permiten obtener las estructuras mediante técnicas de espectroscopía de resonancia magnética nuclear, microscopía electrónica, así como cristales adecuados para su estudio por difracción de rayos-X de cristal único [Meng, Zhang, Mezei, & Cui, 2011]. Lo anterior ha permitido observar a detalle el arreglo estructural de las proteínas y complejos proteína-ligando. Actualmente, estos avances permiten que las herramientas computacionales abarquen todos los aspectos del descubrimiento de nuevos fármacos. Este método de acoplamiento molecular, fue descrito inicialmente en 1982 por Kuntz y colaboradores, y desde entonces se ha convertido en una herramienta central para la búsqueda y selección virtual con base en la estructura, tanto de ligandos con actividad biológica como posibles blancos terapéuticos [Ballón Paucara & Grados Torrez, 2019], por lo cual, se han desarrollado programas basados en diferentes algoritmos para realizar estudios de docking molecular, que lo posiciona como una herramienta cada vez más importante en la investigación molecular [Meng, Zhang, Mezei, & Cui, 2011]. Por otro lado, el acoplamiento molecular es un método computacional utilizado para predecir la interacción de dos moléculas generando un modelo de unión y para dar forma a una interacción ya sea con moléculas pequeñas o una proteína a nivel atómico, lo que permite caracterizar el comportamiento de las moléculas pequeñas y una proteína, por lo tanto, conocer el proceso de acoplamiento implica dos pasos básicos: la predicción de la conformación del ligando, así como su posición y orientación dentro de estos sitios y finalmente la evaluación de la afinidad de unión [Meng, Zhang, Mezei, & Cui, 2011; Prieto-Martinez, Arciniega, & Medina-Frnaco, 2020].

04 CISQM-QP-CE04

En lo que respecta a las iminas también conocidas como bases de Schiff, son productos que derivan de la reacción de aminas primarias frente a aldehídos y/o cetonas; este mecanismo fue descrito por Hugo Schiff. Estos compuestos, al ser constituidos por un grupo imino o azometino ($-C=N-$), tienen como características principales un doble enlace carbono-nitrógeno y se representan por la fórmula general $R_3R_2C=N-R_1$ donde R_1 , R_2 y R_3 puede tratarse de un sustituyente alquilo, arilo, heteroarilo o hidrógeno. Las bases de Schiff, tienen una gran importancia en el área médica y farmacéutica debido a su amplio espectro de actividad. Se ha demostrado que, la presencia de un solo par de electrones en un orbital híbrido sp^2 del átomo de nitrógeno del grupo azometina, tiene importancia como antiinflamatorio, analgésico, antimicrobiano, anticonvulsivo, antituberculoso, anticancerígeno, antioxidante y antihelmíntico, debido a que, el grupo $C=N$ es generalmente excelente agente quelante, especialmente cuando un grupo funcional como $-OH$ o $-SH$ están cerca del grupo azometina para formar un anillo de cinco o seis miembros [Ani, y otros, 2021; Bayeh, y otros, 2020; Brodowska & Lodyga-Chruscinska, 2015; Kajal, Bala., Kamboj, Sharma, & Saini, 2013]. Por lo tanto, este trabajo tiene como objetivo principal evaluar si las estructuras de iminas con un grupo tiofeno en posición alfa al grupo imino, presentan actividad biológica y además, se analizaron los posibles blancos terapéuticos, esto con la ayuda de herramientas bioinformáticas que permiten mediante cálculos computacionales, predecir la posición más favorable de interacción entre un ligando y un blanco proteico a partir de sus representaciones tridimensionales. Por lo cual, se busca conocer su potencial como agonista, antagonista o inhibidor para el receptor cannabinoide tipo 2 (CNR2).

Discusión de resultados

Durante este trabajo, primero se escogió el receptor cannabinoide tipo 2 (CB2) con ayuda del diagrama de frecuencia porcentual 25+1, el cual determina si una estructura específica pudiera presentar actividad biológica o no (figura 1). Posteriormente se realizó la recolección de datos mediante plataforma SwissTargetPrediction [Swis Institute of Bioinformatics, 2021], la cual, permitió visualizar las estructuras planteadas, así como la estimación de probabilidad de interacción con alguna diana biológica. De acuerdo a los resultados obtenidos (Figura 1), se determinó que los compuestos planteados presentarían interacciones frente al receptor cannabinoide tipo 2 (CNR2), receptor de cannabinoide tipo 1 (CNR1), receptor 1 del factor liberador de corticotropina (CRHR1), receptor opioide de tipo kappa (OPRK1), proteína translocadora (TSPO) y subfamilia A miembro 3 del canal dependiente de voltaje de potasio (KCNA3). A continuación, en la figura 1 se puede observar que los compuestos imínicos se encuentran ubicados por arriba del 25%, lo cual indica que, pueden presentar efectos biológicos.

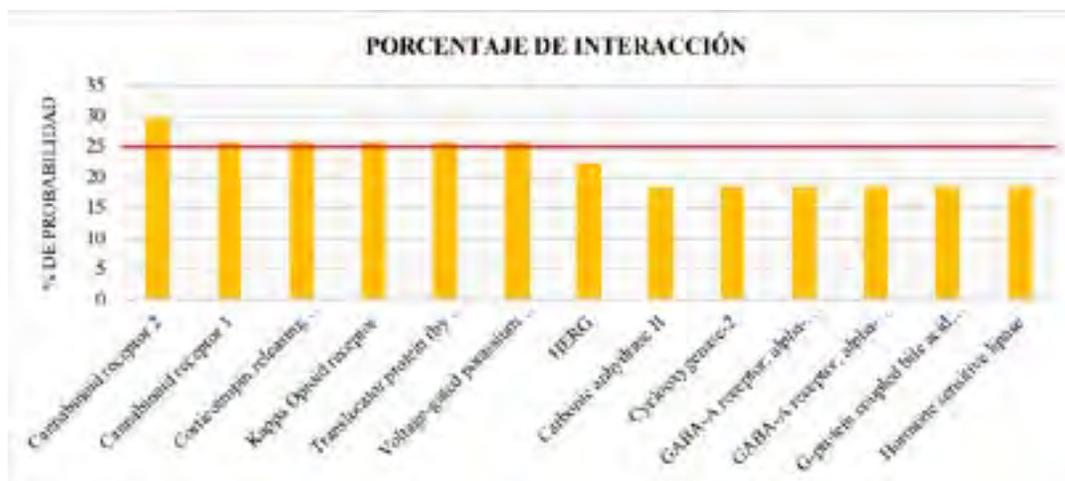
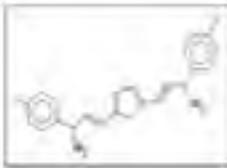
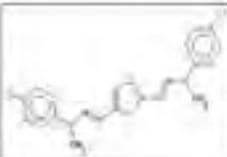
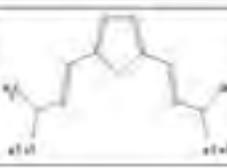
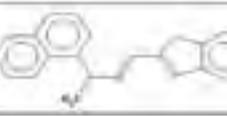
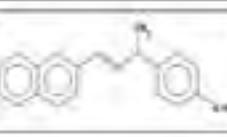
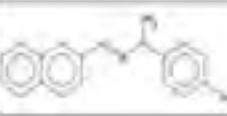


Figura 1. Dianas terapéuticas que tiene mayor interacción hacia las estructuras imínicos quirales.

04 CISQM-QP-CE04

Una investigación previa realizada en la plataforma UniProt [The UniProt Knowledgebase, 2021], permitió identificar en donde realizan su función las proteínas de interés y, además, se observó que el receptor CNR2 está asociado a enfermedades como dolor neuropático, dolor orofacial neuropático, trastornos neurodegenerativos, enfermedades neurológicas y cardiovasculares, por lo cual, este se eligió como la diana para realizar los cálculos de docking. Una vez realizado el estudio de las moléculas que tuvieron mayor impacto en interacción frente a CNR2, se obtuvieron ocho moléculas potenciales (Tabla 1).

Tabla 1. Estructuras con relevancia biológica hacia el CNR2.

No.	Nombre	Código	Formula Estructura
1	(R,R)-N,N'-bis(2-Tiencilmetileno)ciclohexano-1,2-diamina	799048	
2	1-(1-benzotiofeno-2-il)-N-(1-fenilil)metanamina	1836718	
3	2,5-bis(((R)-(-)-1-(4-fluorofenil)etil)imino)metil]tiofeno	1452794	
4	2,5-bis(((S)-(+)-1-(4-clorofenil)etil)imino)metil]tiofeno	1452795	
5	2,5-bis(((S)-(+)-1-(4-Metilfenil)etil)imino)metil]tiofeno	964095	
6	(+)-(S)-N-((1-benzotiofeno-2-il)metilideno)-1-(naftaleno-1-il)etilammina	964150	
7	(R)-(+)-2-(((4-Metoxifenil)etil)imino)metil]naftalina	1425661	
8	(S)-(+)-2-(((4-Benzenofenil)etil)imino)metil]naftalina	1425664	

04 CISQM-QP-CE04

Dada la elección de la diana biológica, en este caso CNR2, se procedió a realizar el estudio de acoplamiento molecular utilizando como referencia al compuesto (6Ar,9R,10aR)-9-(hidroximetil)-3-(8-isotiocianato-2-metiloctan-2-il)-6,6-dimetil-6a,7,8,9,10,10a-hexahidrobencocromen-1-ol (8D0) y dos cannabinoides de mayor interacción reportada con el receptor cannabinoide tipo 2, observándose que tres de las oximas tienen un excelente potencial como moduladores de la respuesta endocannabinoide en el cuerpo [Gasparyan, Navarrete, Rodriguez-Arias, Miñarro, & Manzanara, 2020].

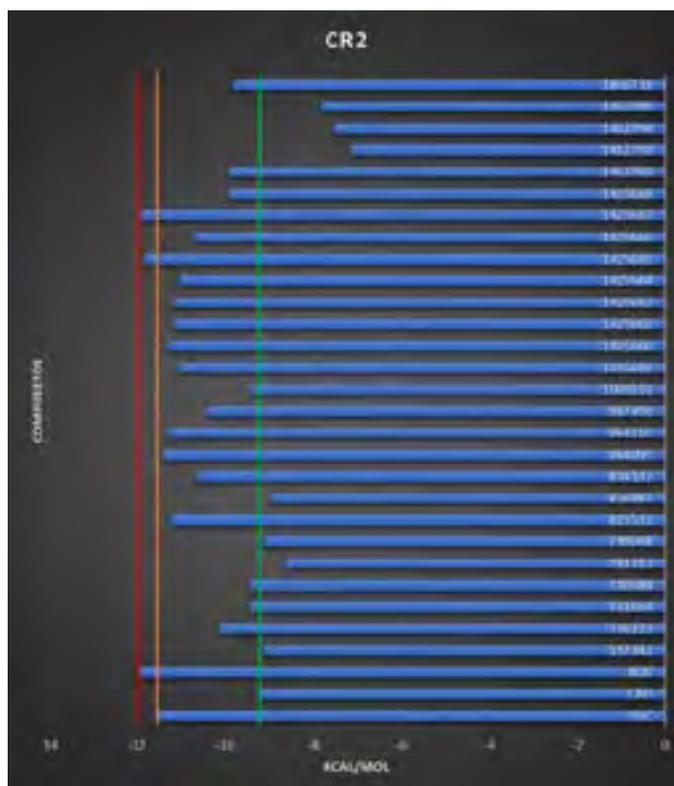


Figura 2. Resultados de energía de acoplamiento molecular de las iminas vs el CR2.

Conclusiones

Las bases de Schiff quirales con un grupo tiofeno en posición alfa al grupo imino, previamente caracterizadas por difracción de rayos-X de cristal único, presentaron mejor energía de acoplamiento comparada con los ligandos de referencia o el inhibidor comercial descrito, debido a que, se observó una afinidad significativa en algunas dianas biológicas, en las cuales, se encontró una gran similitud hacia un mismo receptor. En los compuestos estudiados, se obtuvieron resultados de más del 25 % de actividad biológica hacia la diana de interés CNR2. Finalmente, viendo el comportamiento obtenido en la diana se puede determinar que las estructuras planteadas presentan una actividad biológica relevante.

Bibliografía

1. Ani, F. E., Ibeji, C. U., Obasi, N. L., Kelani, M. T., Ukogu, K., Tolufashe, G. F., . . . Kruger, H. G. (2021). Crystal, spectroscopic and quantum mechanics studies of Schiff bases derived from 4-nitrocinnamaldehyde. Scientific Reports, 1-11.

04 CISQM-QP-CE04

2. Ballón Paucara, W. G., & Grados Torrez, R. E. (2019). Acomplamiento molecular: criterios prácticos para la selección de ligandos biológicamente activos e identificación de nuevos blancos terapéuticos. *Revista CONCIENCIA*, 55-72.
3. Bayeh, Y., Mohammed, F., Gebrezgiabher, M., Elmo, F., Getachew, M., & Thomas, M. (2020). Synthesis, Characterization and Antibacterial Activities of Polydentate Schiff Bases, Based on Salicylaldehyde. *Advances in Biological Chemistry*, 127-139.
4. Brodowska, K., & Lodyga-Chruscinska, E. (2015). Schiff bases – interesting range of applications in various fields of science. *ChemInform*, 129-134.
5. Gasparyan, A., Navarrete, F., Rodriguez-Arias, M., Miñarro, J., & Manzanares, J. (2020). Effects of cannabidiol on behavioural and gene expression changes induced by spontaneous cocaine withdrawal. *Authorea*, 1-12.
6. Kajal, A., Bala, S., Kamboj, S., Sharma, N., & Saini, V. (2013). Schiff Bases: A Versatile Pharmacophore. *Journal of Catalysts*, 1-14.
7. Meng, X. -Y., Zhang, H. -X., Mezei, M., & Cui, M. (2011). Molecular Docking: A powerful approach for structure-based drug discovery. *Curr Comput Aided Drug Des*, 146-157.
8. Prieto-Martinez, F. D., Arciniega, M., & Medina-Frnaco, J. L. (2020). Molecular docking: current advances and challenges. *TIP. Revista especializada en ciencias químico-biológicas*, 65-87.
9. Serrano Barrera, O. R. (2012). Bioinformática: una brecha en la formación en el Sistema Nacional de Salud. *Revista de Educación Médica Superior*, 121-135.
10. Swis Institute of Bioinformatics. (2021). Obtenido de SwissTargetPrediction: <http://www.swisstargetprediction.ch/>
11. The UniProt Knowledgebase. (28 de enero de 2021). Obtenido de UniProtKB: <https://www.uniprot.org/help/uniprotkb>

05 CISQM-QP-CO01QF

Understanding experimental facts for the transformation of perezone into α - and β -pipitzols

Mauricio Murillo, Gabriel Cuevas

Video

<https://youtu.be/hRdOg8neZVk>

07 CISQM-QP-CP01

Preparation of Asphalt Emulsions Stabilized with Polystyrene Nanoparticles Obtained from Recycled Material

Ana María Pineda-Reyes & David Quintanar-Guerrero*

Laboratorio de Investigación y Posgrado en Tecnología Farmacéutica. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, Av. 1o. de Mayo s/n, 54740, Cuautitlán Izcalli, Estado de México, México

quintana@unam.mx

Abstract

Asphaltic emulsions stabilized with solid particles have potential advantages over conventional systems, which are formulated with surfactants which tend to be less stable and more toxic than solid particles. This kind of liquid-liquid stabilization is known as *Pickering* emulsions that can be aligned with basic sustainability principles. This study assesses the feasibility of using polystyrene nanoparticles to prepare *Pickering* asphaltic emulsions. The nanoparticles were obtained from solid urban waste materials called expanded polystyrene foam by emulsification and solvent displacement method which allowing reuse of the solvent, being a total green process. Size of asphaltic globules was reduced according to increased concentration of polystyrene nanoparticles, until certain concentration. To 30 days of storage all asphaltic emulsions did not show phase separation or creaming.

1. Introduction

Asphaltic emulsions have two important advantages: reducing environmental pollution and lowering energy consumption because they do not require heating for conventional applications.^[1-3] If these emulsions are stabilized with solid particles great benefits can be achieved such as lesser, or even eliminate the use of surfactants, protecting the environment, are safer for users, and forming systems with excellent stability, among other advantages.^[4-7] Various types of nanoparticles could contribute to stabilization of asphaltic emulsions. This mechanism is generally called *Pickering* stabilization. It has the potential to further enhance the properties of asphaltic emulsions by providing greater stability and ease of handling.^[8,9] Chen & Li^[10] conducted a comprehensive study of the *Pickering* stabilization mechanism using SiO₂ nanoparticles modified with a polycondensate. The nanoparticles were adsorbed onto the surface of asphalt particles, giving emulsions with excellent stability. They also observed a slight decrease in ductility; however, Nano-SiO₂ emulsified asphalt meets established specifications, and the issue of ductility requires additional research.^[10] Li *et al.*^[11] deduced that asphaltic emulsions stabilized with Nano-SiO₂ extended storage time due to improved physical stability compared to conventional asphaltic emulsions.^[11] Tabatabaie & Tabatabaie^[12] analyzed the use of clays in asphaltic emulsions, finding that they gave good stability and enhanced control.^[12] James & Zhou^[13] studied bentonite clay as a stabilizer for asphaltic emulsions, obtaining results that show significantly higher softening points and lower penetration on tests of the residues from the emulsions.^[13]

2. Methodology

2.1 Preparation of asphaltic emulsions stabilized with polystyrene nanoparticles

Ergon bitumen grade 64–22 obtained from the PEMEX refinery in Cadereyta and with viscosity of the order of 0.522 Pa·s at 135 °C and penetration of 78 (25 °C, 10 mm⁻¹) was used as asphalt model. The bitumen hot at 150 °C (previously weighed at 40, 50 and 60% w/w) was added to hot polystyrene nanoparticles dispersion^[14] (40

07 CISQM-QP-CP01

°C) at different concentrations (1–2.8% w/w) to a colloid mill (Benedict Slurry Sea colloidal) by few seconds. The emulsions formed had residues of 40, 50 y 60% w/w. In all cases, the samples were softly stirred using a glass rod before each test, avoiding globules breakup by a vigorous agitation. Each sample was identified according to asphalt contents and their stabilizer concentration.

2.2 Particle size analysis

The average and their distribution Particle Size were determined using the laser diffraction technique on a laser scattering particle size distribution analyzer (HORIBA's LA-350).

2.3 Microscopic evaluation of the *Pickering* asphaltic emulsions

A small sample is taken from the stable emulsified asphalt and placed as a thin film on a glass plate. Immediately after it is dried for some minutes, the specimen is observed to the optical microscope for study.

2.4 Test of sieve residue of *Pickering* emulsified asphalt

The analysis and study the sieve test of oversized globules or other discreet solid (asphalt residue) was followed-up by the standard N-CMT-4-05-001. Generally speaking, once emulsions were prepared, between 800–1000 g were collected in a 1000-ml glass recipient, passing this simultaneously on a 850- μm mesh sieve previously weighed. The sieves were heated at 105 °C by two hours, after sieves reach atmospheric temperature, the percentage corresponds to the fraction was calculated that was retained in the sieve.

2.5 Test of storage stability of *Pickering* emulsified asphalt

The percentages corresponding to the subtraction between the percentages of residue from the bottom sample minus the percentage of the residue from the top sample which were obtained collecting 50 g from the bottom and 50 g top of glass test tubes, collected in a 1000-ml glass recipient, previously weighed with a glass rod. Then the water was evaporated at 163 °C by two hours, and for one more hour after homogenizing the samples.

3. Results

After the emulsification process, polydisperse emulsions were obtained (**Figure 1**) with a wide size distribution ranging from 5.9 to 20.1 μm (**Table 1**). Some emulsions exhibited a bimodal globules distribution. This could be due to the mechanical parameters or to the composition parameters of the emulsion formulation. We have observed that it could be a possible increase in the concentration of polystyrene nanoparticles; however, we will must be explored some mechanical parameters too. Nevertheless, this can be understood if we mix two asphalt emulsions with different unimodal globules size distributions; the emulsion will have a bimodal globules distribution as a consequence an emulsion with viscosity reduction can be obtained, because smaller globules could be distributed between the larger globules, decreasing interaction between them.^[15]



Colloid mill

07 CISQM-QP-CP01

Fig. 1 Colloid mill used to reduce asphalt particle size and emulsify it.

Table 1. Data of particle size and distribution.

Test items/ Sample	40-1	40-2	50-1	50-2	50-3	60-1	60-2
Mean size	5.90	13.85	14.15	10.37	14.11	12.43	20.14
Span	0.97	1.47	1.28	1.26	1.46	1.33	2.00
Distribution	Unimodal	Bimodal	Unimodal	Unimodal	Bimodal	Unimodal	Bimodal

The stability of Pickering asphalt emulsions has been monitored visually, observing that to over 30 days old, all systems remain without breakup by chemical destabilization. Even some emulsions are more than 60 days old; see **Figure 2**.

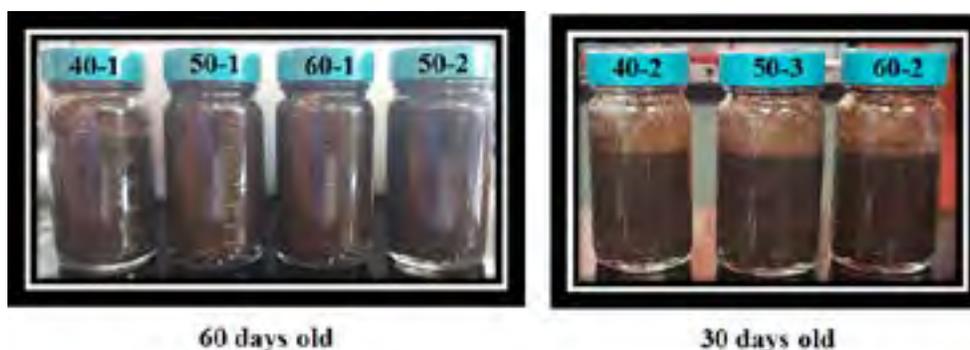


Fig. 2. Pickering asphalt emulsions stabilized with polystyrene nanoparticles obtained from recycled material.

As is clearly shown in the micrographs of the **Figure 3**, the asphalt particles in the polystyrene nanoparticles emulsified asphalt are distributed uniformly. There is little particle agglomeration without forming chain or block aggregates. In summary, this observation suggests that the polystyrene nanoparticles in emulsified asphalt can have desirable stability against agglomeration. In addition, helps form the spatial steric hindrance among the asphalt particles that prevent the emulsion breaking and particles conglomerating.

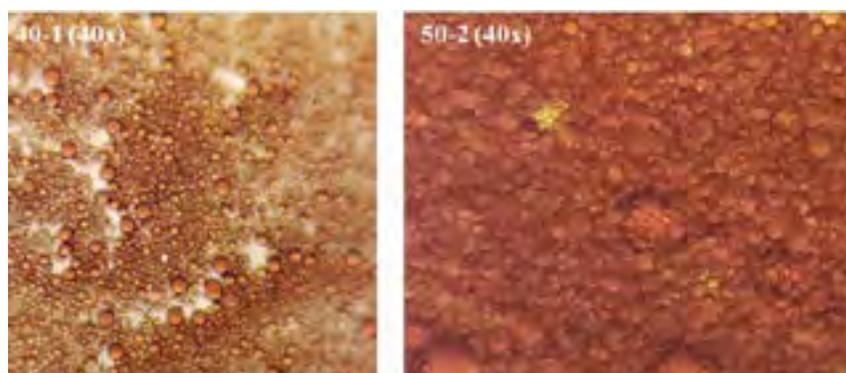


Fig. 3 Optical micrographs of Pickering asphaltic emulsions stabilized with polystyrene nanoparticles.

Some of the more common physical properties are shown in **Table 2**. The percentage of residue (**Figure 4**) in some emulsions were satisfactory, this is the physical stability compared with the technical requirements indicated compliance with the parameter. Therefore, it can be considered that emulsified asphalt modified by

07 CISQM-QP-CP01

polystyrene nanoparticles may be a good physical stability, and can meet some specification requirement. On the other hand, storage stability test shown some satisfactory results (**Figure 5**).

Table 2. Testing results of the *Pickering* emulsified asphalt.

Test items/ Sample	40-1	40-2	50-1	50-2	50-3	60-1	60-2	Technical requirements
Sieve residue test (%)	0.02	0.39	0.07	0.18	0.04	1.51	0.02	≤ 0.1
Storage stability test (5d, %)	-	12.7	-	-	2.9	-	< 1	< 5



Mesh sieve with residue of 40-3 sample

Fig. 4. Mesh of test of sieve residue of the sample 40-3



Fig. 5. Test of storage stability at 5 days.

Conclusions

Expanded polystyrene foams can be treated by recycling to help reduce the problem of urban waste. This recycled material was performed to produce polystyrene nanoparticles, as an alternative in the treatment of solid urban waste, generating a value-added product with broad potential in the field of construction such as pickering asphaltic emulsions, that contribute to mitigating environmental pollution. In addition, solvent recovery for use in new batches of polystyrene nanoparticles can also benefit the environment. Preliminary

07 CISQM-QP-CP01

results showed stable emulsions for more than 60 days. The emulsions were prepared with percentages of asphalt of 40, 50 and 60%. The average particle sizes were between 5.9 and 20.14 μm and it was increase in accordance with the increase in the percentages of asphalt. The concentration of the nanoparticles was a key factor in the size of asphaltic globules. Much remains to be confirmed, however, key findings were found which reported in this summarized.

Acknowledgment

Pineda-Reyes thanks the postdoctoral scholarship program, Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA). The authors would like to thank the Ergon Asfaltos México and for the facilities provided to carry out the asphalt emulsions. The authors acknowledge the financial support provided by PAPIIT IN22420 and PIAPI 2040.

References

1. S. Hasaninasab, in *Asphalt and Asphalt Mixtures*, ed. Haitao Zhang, Intech Open, London, 2019, ch. 3, pp. 131-245.
2. N. Querol, C. Barreneche & L. F. Cabeza, *Constr. Build. Mate.*, 2019, **212**, 19-26.
3. R. Mercado & L. Fuentes, *Constr. Build. Mate.*, 2017, **155**, 838-845.
4. D. Gonzalez, C. Pochat-Bohatier, J. Cambedouzou, M. Bechelany & P. Miele, *Engineering*, 2020, **6**, 468-482.
5. C. Albert, M. Beladjine, N. Tsapis, E. Fattal, F. Agnely & N. Huang, *J. Control. Release.*, 2019, **309**, 302-332.
6. P. M. Sy, D. Sidy & D. Mounibe, *Applied Physics Research*, 2019, **11**, 41-51.
7. M. M. Abdulredha, S. A. Hussain & L. C. Abdullah, *Arabian Journal of Chemistry*, 2020, **13**, 3403-342.
8. K. Tabatabaie & F. Tabatabaie, *International Journal of Constructive Research in Civil Engineering*, 2019, **5** (4), 6-12.
9. A. James & Q. Zhou, presented in part at the 5th Eurasphalt & Eurobitume Congress, Istanbul, June 2012.
10. Z. Chen y Z. Li, *Road Mater. Pavement Des.*, 2020, DOI: 10.1080/14680629.2019.1708431.
11. C. Li, J. Li & Y. Hu, *IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering*, 2019, **562**, 1-5.
12. K. Tabatabaie & F. Tabatabaie, *International Journal of Constructive Research in Civil Engineering*, 2019, **5** (4), 6-12.
13. A. James & Q. Zhou, presented in part at the 5th Eurasphalt & Eurobitume Congress, Istanbul, June 2012.
14. A.M. Pineda-Reyes, M. Hernández, M.L. Zambrano-Zaragoza, G. Leyva-Gomez, N. Mendoza-Muñoz & D. Quintanar-Guerrero, *RSC Adv.*, 2021, **11**, 2226-2234.
15. R. Mercado & L. Fuentes, *Construction and Building Materials*, 2016, **123**, 162-173.

07 CISQM-QP-CP02

Síntesis y caracterización de la solución sólida $Y_{2-x}Pr_xO_3$

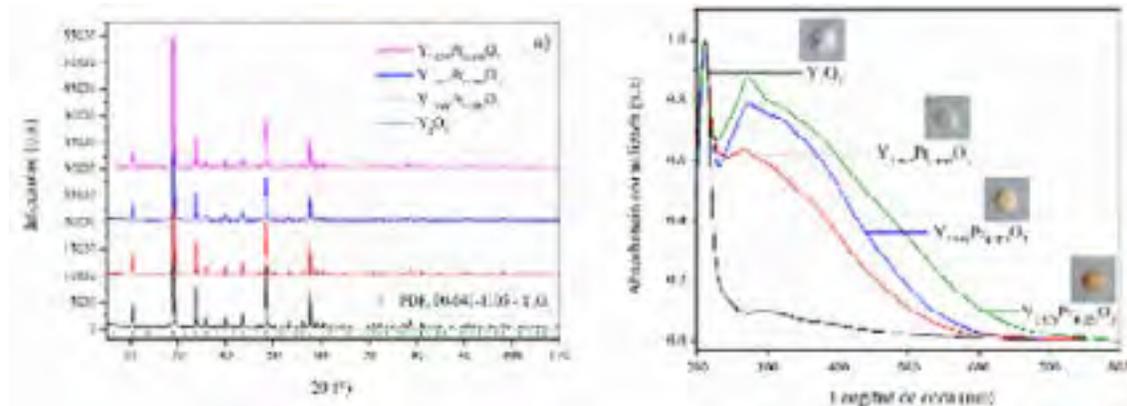
Germán López-Pacheco^{1§}, Isela Padilla-Rosales¹, Rigoberto López-Juárez², Enrique Barrera-Calva¹, Federico González^{1*}

¹Departamento de Ingeniería de Procesos e Hidráulica, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, A.P. 55-534, Ciudad de México, México

²Unidad Morelia del Instituto de Investigaciones en Materiales, Universidad Nacional Autónoma de México, Antigua Carretera a Pátzcuaro 8701, 58190, Morelia, Michoacán, México

§exnastral@outlook.com, *fgg@xanum.uam.mx

En este trabajo, se presenta la caracterización de las propiedades estructurales y ópticas de las soluciones sólidas $Y_{2-x}Pr_xO_3$ ($x = 0, 0.001, 0.005$ y 0.025). Las muestras se prepararon por el método de coprecipitación inversa y se calcinaron a 1000°C por 1 h. La estructura cristalina de las muestras es compatible con el grupo espacial Ia-3 (206) consistente con el del Y_2O_3 . Las micrografías por MEB muestran conglomerado de partículas de diferentes formas para cada muestra y con dimensiones de no más de algunos cientos de nanómetros. La absorbancia en muestras con Pr permite observar el surgimiento de una banda ancha sin estructura, asociada a la presencia de Pr^{4+} . El origen de esta banda se relaciona con estados de transferencia de carga ligante-metal entre el O^{2-} y el Pr^{3+} . Los resultados se explican en forma simple con el diagrama de energías referido al vacío que se propone.



08 CISQM-QP-CP05

Evaluación de propiedades luminiscentes de películas poliméricas a base de alcohol polivinílico dopadas con complejos órgano-metálicos de europio³⁺ y ácido benzoico

Roberto Garcia Rosales¹, Rosario Ruiz Guerrero¹, Aristeo Garrido Hernandez²

¹ Centro de Investigación e Innovación Tecnológica del instituto politécnico nacional, dirección Cerrada de Cecati s/n, Santa Catarina, Azcapotzalco, 02250 Azcapotzalco, CDMX

² Universidad Tecnológica de Tecámac, dirección Carretera Federal México – Pachuca, Km. 37.5, Predio Sierra Hermosa, C.P. 55740, Tecámac, Estado de México.

rgarciar1903@alumno.ipn.mx

RESUMEN

Se prepararon películas de alcohol polivinílico dopadas con complejos mononucleares de coordinación a base de europio³⁺ y ácido benzoico. Las caracterizaciones de luminiscencia evidencian que la matriz de PVA generó una sensibilización en la excitación del compuesto $[\text{Eu}(\text{OOC}\text{C}_6\text{H}_5)_3 \cdot (\text{HOOC}\text{C}_6\text{H}_5)_2]$ aumentando el espectro de excitación de 290 a 292nm, además de demostrar un aumento en la emisión debido a procesos de transferencia de energía intra e intermolecular y a la disposición estática de los complejos en la matriz de PVA.

INTRODUCCIÓN

Los iones lantánidos (Ln) son de gran interés tecnológico en el campo de la óptica, sistemas optoelectrónicos, biológicas, entre otras, debido a que presentan bandas de emisión estrechas e intensas y emisiones en colores altamente puros, sin embargo, estos materiales exhiben coeficientes de absorción bajos debido a las transiciones f-f prohibidas por Laporte[1], por lo cual, algunos trabajos mencionan que estos iones requieren el uso sensibilizadores energéticos que promuevan sus propiedades ópticas[2].

El uso de moléculas orgánicas como agentes acomplejantes, también llamadas ligandos, son comúnmente utilizados para generar complejos de coordinación con algunos metales como los elementos de transición y los lantánidos[3], [4], estos agentes acomplejantes son capaces de generar un fenómeno denominado "efecto antena", el cual es capaz de concentrar la energía hacia los núcleos lantánidos. Este fenómeno se define como un proceso de conversión de luz a través del cual se genera una secuencia de absorción-transferencia-emisión de energía, donde el ligando funciona como un colector de luz y el ion lantánido como un emisor energía en forma de fotones[5].

Actualmente se han reportado distintos trabajos que evidencian una mejora sustancial en propiedades físicas, mecánicas y ópticas de complejos de elementos lantánidos al ser dispersados en matrices poliméricas, formando de esta manera sistemas compuestos derivados de la combinación de propiedades ópticas de los complejos de lantánidos y las propiedades físicas de algunos polímeros[6], [7]. Por ejemplo: estabilidad termoquímica, flexibilidad, protección ante ambientes oxidantes, e incluso confiriéndoles de biocompatibilidad.

Entre las matrices más utilizadas y hasta ahora reportadas para la formación de estos sistemas poliméricos son el polimetilmetacrilato (PMMA), polímeros fluorados, poli- β -hidroxibutirato (PHB), Etilvinilacetato (EVA) y alcohol poli vinílico (PVA)[8]–[10], este último se considera una matriz prometedora y altamente viable ya que, es un material relativamente económico, biodegradable, presenta una muy baja toxicidad y alta solubilidad en agua lo que lo convierte en un candidato idóneo para la formación de películas poliméricas con propiedades luminiscentes.

08 CISQM-QP-CP05

En este trabajo se reporta la preparación de las películas poliméricas a base de PVA dopadas con complejos mononucleares de europio³⁺ y ácido benzoico, preparadas con un equipo "home-made" denominado tape-casting, el cual demostró ser de fácil manipulación, fácil calibración y una fabricación de bajo costo.

METODOLOGÍA

Reactivos

Se utilizó ácido benzoico (99%), hidróxido de sodio (99,9%) y cloruro de europio (III) (99%) dichos reactivos fueron suministrados por Sigma-Aldrich (St. Louis, MI, EE. UU.), se utilizó agua desionizada como disolvente.

Síntesis del complejo precursor $[Eu(C_7H_6O_2)_3 \cdot 3H_2O]$

Se disolvió de ácido benzoico (0.1 mol.L^{-1}) en una disolución acuosa de hidróxido de sodio (1 mol.L^{-1}) esto con el fin de conseguir una desprotonación del ácido, de manera simultánea se disolvió en agua desionizada cloruro de europio hexahidratado (0.1 mol.L^{-1}), una vez que ambas disoluciones estuvieron completamente homogéneas se prosiguió a adicionar en forma de goteo la disolución de cloruro de europio a la de ácido benzoico a una velocidad de adición de 1mL por minuto, pasando el tiempo de goteo la reacción se dejó reposar por 8 horas a condiciones ambientales manteniendo una agitación continua, una vez transcurrido el tiempo de envejecimiento se retiró la reacción de la agitación y se prosiguió a realizar una serie de lavado de los polvos obtenidos utilizando papel filtro y agua desionizada para eliminar el acceso de impurezas solubles, finalmente se dejó secar el producto obtenido a condiciones ambientales por 24hrs.

Síntesis del complejo $[Eu(OOCC_6H_5)_3 \cdot (HOCC_6H_5)_2]$.

Se preparó una suspensión del complejo precursor en agua deionizada (1 mol.L^{-1}), y de manera paralela, se preparó una disolución de ácido benzoico (1 mol.L^{-1}), cumpliendo una relación estequiometría 1:2 de complejo precursor y ácido benzoico respectivamente. Posteriormente se mezcló el contenido de ambos matraces en forma de goteo a una velocidad de 1 mL por minuto y se dejó en agitación por un periodo de 8 horas, pasado este tiempo se prosiguió al lavado de los polvos con ayuda de papel filtro y agua destilada para finalmente dejar secar por 24hrs. En condiciones ambientales.

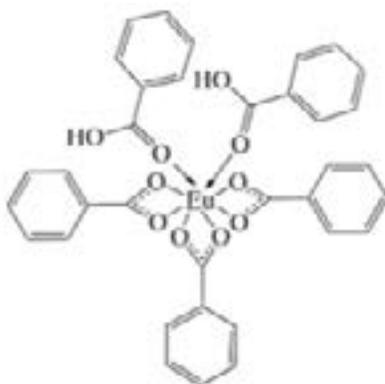


Figura 1 representación molecular del complejo $Eu(OOCC_6H_5)_3 \cdot (HOCC_6H_5)_2$

Preparación de películas de PVA.

Se prepararon suspensiones acuosas del complejo a distintas concentraciones molares ver Tabla 1, y posteriormente se dispersaron los polvos con ayuda de un baño ultrasónico comercial durante 10 minutos, esto con el fin de generar una suspensión lo más homogénea posible, posteriormente se elevó la temperatura

08 CISQM-QP-CP05

de las suspensiones hasta 80°C y enseguida se incorporó un equivalente de 12% de PVA con respecto al peso de agua y se agito de manera suave durante 30min para evitar la formación espuma. Pasado este tiempo se dejó enfriar por 1 minuto, para finalmente colocarlo en el equipo de recubrimientos "tapecasting" previamente calibrado a un espesor de 1mm, sobre un sustrato de papel teflón, la velocidad de recubrimiento fue de 0.5cm por minuto. Posteriormente se dejaron secar las películas a temperatura ambiente durante 24hrs.

Tabla 1

Nomenclatura	EuL5-a	EuL5-b	EuL5-c	EuL5-d	EuL5-e
Relación molar Complejo EuL5/PVA	2mmol	4mmol	8mmol	12mmol	16mmol
Moles Eu(III) equivalentes	2.635X10 ⁻⁶	5.269 X10 ⁻⁶	1.054 X10 ⁻⁵	1.581 X10 ⁻⁵	2.108 X10 ⁻⁶

ANÁLISIS DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN

FT-IR

Las películas se analizaron en un rango de 4000-400 cm⁻¹ en un equipo marca Perkin Elmer, modelo Espectrómetro Spectrum 65 FT-IR, los espectros (Figura 2) mostraron todas las bandas de absorción distintivas de PVA con lo reportado en la base de datos: *Spectral Database for Organic Compounds SDBSDBS No:2708CAS Registry No.:9002-89-5*. El estiramiento de C-O, la banda roma característica del grupo de O-H y los estiramientos C=O son claramente visibles en los espectros FTIR.

Se pueden distinguir las bandas de C-H por estiramiento a 2842 cm⁻¹ (ν_{sym} CH) y a 2920 cm⁻¹ (ν_{asym} C-H) se superponen a la vibración de estiramiento del grupo OH que aparece en 3291 cm⁻¹, que además se puede asignar a este modo nOH que es hidrógeno intramolecular, unido al oxígeno del carbonilo. Las bandas características de los enlaces del complejo son prácticamente indivisibles, ya que, las cantidades utilizadas en los espectros son tan bajas que se encuentran completamente solapadas por las bandas del alcohol polivinilicol, además, las bandas características del enlace Eu-O que tienden a aparecer en 412 cm⁻¹ pero de igual forma es prácticamente imperceptible la presencia de esa banda, pues la alta concentración de polimero no permite detectarla con claridad.

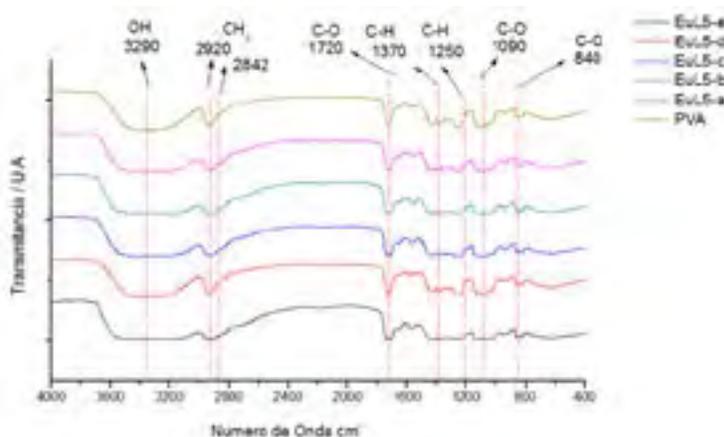


Figura 2 espectrograma de las películas de PVA dopadas con Eu(OOCC₆H₅)₃-(HOCC₆H₅)₂
 Luminiscencia

08 CISQM-QP-CP05

Los análisis fotoluminiscencia se obtuvieron en un espectrofotómetro de la marca Hitachi High-tech modelo F-7000 FL, equipado con una lámpara de xenón de 150 W, a temperatura ambiente,

Los espectros de excitación se muestran en la figura 3 –A, se realizaron con $\lambda_{em} = 616 \text{ nm}$. mostrando una banda ancha asignada a la transición $S_0 \rightarrow S_1 (\pi, \pi^*)$ centrada en 290 nm para el caso del complejo, mientras que para el sistema polímero-complejo presentó un corrimiento, centrándose en 292 nm. Las excitaciones corresponden a las bandas de absorción que se originaron desde el estado fundamental de 7F_0 hasta el nivel de excitación 5L_7 centrado en 393 nm, son exhibidas por el complejo, pero para el caso del sistema polímero-complejo estas bandas se solapan completamente debido a la sensibilización de la matriz.

La figura 3-B muestra los espectros de emisión obtenidos tanto por el complejo como el sistema polímero-complejo, ambos muestran las transiciones características del Eu^{3+} , la intensidad de la transición del dipolo magnético ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_1$ (centrada en 592 nm) y la transición del dipolo eléctrico ${}^5D_0 \rightarrow {}^7F_2$ (centrada en 616 nm).

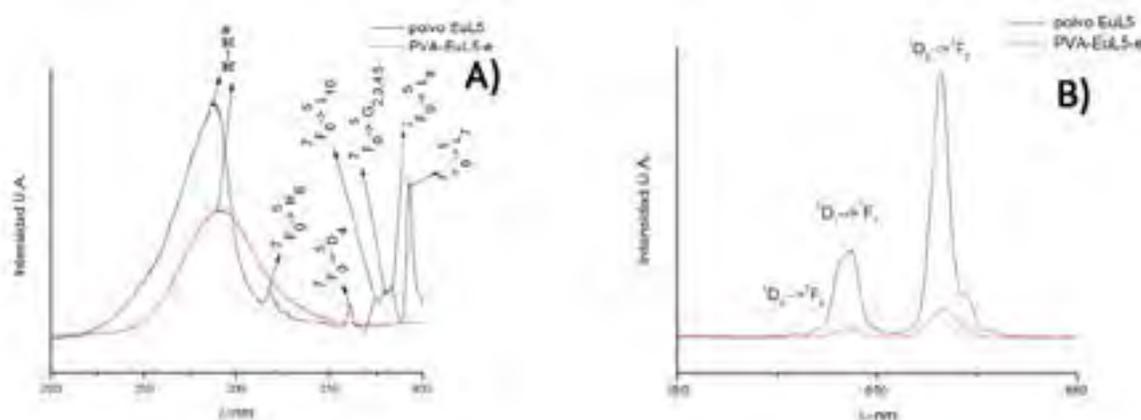


Figura 3 A) espectros de excitación B) espectros de emisión

La figura 4 muestra la secuencia de intensidad obtenida a distintas concentraciones de dopajes, aparentemente se puede identificar que la intensidad luminiscente es proporcional al aumento de concentración, pero esto no es del todo cierto, ya que, la película EuL5-d demostró presentar el máximo de intensidad debido a que el aumento en la película EuL5-e muestra un decaimiento en la intensidad por el efecto quenching.

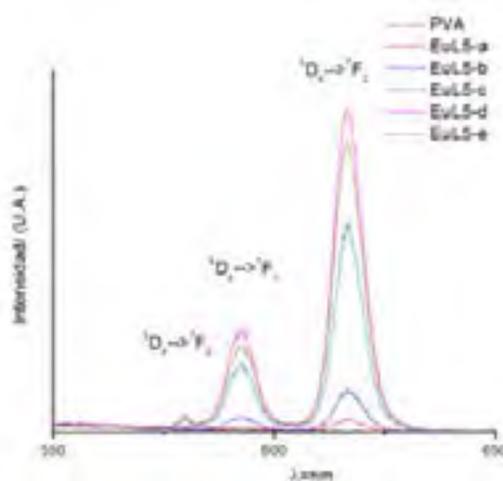


Figura 4 Espectro grama de las películas PVA dopadas

08 CISQM-QP-CP05

CONCLUSIONES

La matriz polimérica genera una sensibilización en el espectro de excitación el complejo, corriendo los picos de a 290nm hacia 292nm, además de potencializar la emisión de los complejos al ser alojados dentro de la matriz, también se demostró que este sistema presentó un pico máximo de emisión al ser dopado con una concentración molar de 12mmol, ya que al aumentar dicha concentración a 16mmol esta comienza a decaer por efecto quenching.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] K. Binnemans, "Interpretation of europium(III) spectra," *Coord. Chem. Rev.*, vol. 295, pp. 1–45, 2015, doi: 10.1016/j.ccr.2015.02.015.
- [2] LITTELL WC and JR, "Use of Metal Masks To Improve Printing of Thick Film Geometrics," vol. 123, pp. 227–232, 1968, doi: 10.1016/0026-2714(69)90347-3.
- [3] E. S. Andreiadis, N. Gauthier, D. Imbert, R. Demadrille, J. Pécaut, and M. Mazzanti, "Lanthanide complexes based on β -diketonates and a tetradentate chromophore highly luminescent as powders and in polymers," *Inorg. Chem.*, vol. 52, no. 24, pp. 14382–14390, 2013, doi: 10.1021/ic402523v.
- [4] J. P. Byrne, J. A. Kitchen, J. E. O'Brien, R. D. Peacock, and T. Gunnlaugsson, "Lanthanide directed self-assembly of highly luminescent supramolecular 'peptide' bundles from α -amino acid functionalized 2,6-bis(1,2,3-triazol-4-yl)pyridine (btp) ligands," *Inorg. Chem.*, vol. 54, no. 4, pp. 1426–1439, 2015, doi: 10.1021/ic502384w.
- [5] Y. H. Pham, V. A. Trush, V. M. Amirkhanov, and P. Gawryszewska, "Structural and spectroscopic study of the europium complex with N-(diphenylphosphoryl)pyrazine-2-carboxamide," *Opt. Mater. (Amst.)*, vol. 74, pp. 197–200, 2017, doi: 10.1016/j.optmat.2017.04.031.
- [6] E. Regalado-Pérez, N. R. Mathews, and X. Mathew, "Eu(III) complex-polymer composite luminescence down-shifting layers for reducing the blue-losses in thin film solar cells," *Sol. Energy*, vol. 199, no. February, pp. 82–91, 2020, doi: 10.1016/j.solener.2020.02.012.
- [7] J. Sahoo, D. S. lakshmi, P. S. Subramanian, T. M. George, and M. L. P. Reddy, "Synthesis, characterization and photo-physical properties of Eu(III) complexes and its luminescent thin films," *Opt. Mater. (Amst.)*, vol. 70, pp. 83–91, 2017, doi: 10.1016/j.optmat.2017.05.015.
- [8] S. Gross, D. Camozzo, V. Di Noto, L. Armelao, and E. Tondello, "PMMA: A key macromolecular component for dielectric low- κ hybrid inorganic-organic polymer films," *Eur. Polym. J.*, vol. 43, no. 3, pp. 673–696, 2007, doi: 10.1016/j.eurpolymj.2006.12.012.
- [9] A. Tampau, C. González-Martínez, and A. Chiralt, "Polyvinyl alcohol-based materials encapsulating carvacrol obtained by solvent casting and electrospinning," *React. Funct. Polym.*, vol. 153, no. November 2019, p. 104603, 2020, doi: 10.1016/j.reactfunctpolym.2020.104603.
- [10] E. B. Gibelli, J. Kai, E. E. S. Teotonio, O. L. Malta, M. C. F. C. Felinto, and H. F. Brito, "Photoluminescent PMMA polymer films doped with Eu^{3+} - β -diketonate crown ether complex," *J. Photochem. Photobiol. A Chem.*, vol. 251, pp. 154–159, 2013, doi: 10.1016/j.jphotochem.2012.10.015.

09 CISQM-QP-CP07

Caracterización de los subproductos de origen animal para consumo animal comercializados en el Valle de Cuautitlán- Texcoco

Itzel Angélica Jiménez Basilio, **Deneb Camacho- Morfín** y Lilián Morfín-Loyden.

Dpto. de Ciencias Pecuarias. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. Campo 4. Km 2.5 carretera Cuautitlán-Teoloyucan. Universidad Nacional Autónoma de México. Cuautitlán Izcalli, México. C.P. 54500.

morfinde@yahoo.com

Resumen.

Con objeto de caracterizar los subproductos de origen animal que se comercializan para consumo animal en el Valle Cuautitlán Texcoco, se recolectaron muestras de materias primas de este tipo en la zona; cada materia prima fue dividida en dos su muestras: la primera para caracterización física mediante análisis microscópico y la segunda para caracterización química mediante las determinaciones de humedad total (HT), cenizas totales (C), proteína cruda (PC), extracto etéreo (EE), fibra cruda (FC), conforme a las metodologías propuestas por la AOAC en 2005, el extracto libre de nitrógeno (ELN) se obtuvo mediante cálculo. En cada caso, las determinaciones fueron realizadas por triplicado. Los subproductos de origen animal localizados en la zona fueron: harina de pescado, harina de sangre, harina de pollo y concentrado de pollo. Se encontró que las muestras de harina de pescado presentaron además de las partículas propias del pescado, cascarilla de arroz, plumas, fibra de coco y uñas de pollo. Por otro lado, en las muestras de harina de pollo, además de las características propias de la muestra se encontró cascarilla de arroz. En tanto el resto de las materias primas el concentrado de pollo se encontró partículas pertenecientes a levadura liofilizada. En la harina de sangre se encontraron partículas propias del alimento. En cuanto a composición química, se encontró que las muestras de las materias primas presentaron HT de 2 a 22%; C de 4 a 22%, PC de 36 a 86%, EE de 1 a 31%, FC de 1 a 16%, el ELN varió del 4 al 44%. Destacaron las harinas de pescado y de pollo por alto contenido de fibra cruda, entre 12 y 17%, los cuales no son propios de los alimentos de origen animal. Se concluye que las harinas de subproductos de origen animal que se comercializan en la zona presentan una composición química muy variable y en general existen evidencias que se adulteran principalmente con cascarilla de arroz.

Palabras clave: Suplementos proteicos de origen animal, harina de pescado, harina de sangre harina de pollo.

Introducción

Los suplementos proteicos de origen animal son fuente de aminoácidos esenciales, así como de calcio y fósforo disponibles (Mc Donald, 2013) y se utilizan sobre todo en la alimentación de aves y de cerdos, por la alta calidad de sus proteínas. Sin embargo, cualquier adulteración de estos alimento DEFs, lo cual puede ser común por su precio alto afectará la producción animal con la consiguiente pérdida económica. En el Valle Cuautitlán-Texcoco persiste producción pecuaria tanto de cerdos como de aves, sobre todo de pequeños productores los cuales fabrican los alimentos para sus animales y requieren materias primas, donde los suplementos proteicos ocupan un lugar muy importante. Sin embargo, en la zona no hay información reciente sobre este tipo de alimentos en cuanto al tipo de alimentos que se comercializan y sus características nutricionales. Por ello el objetivo de esta investigación fue caracterizar los suplementos proteicos de origen animal disponibles en el Valle Cuautitlán-Texcoco.

09 CISQM-QP-CP07

Materiales y métodos

Se recolectaron muestras de suplementos proteicos de origen animal en diferentes puntos de venta en los municipios de Cuautitlán, Zumpango y en el estado de Hidalgo, los cuales pertenecen a la zona del Valle de Cuautitlán-Texcoco. Se recolectó entre 1.5-2.0 Kg de cada muestra, y se trasladaron al Laboratorio de Bromatología de la FES-Cuautitlán UNAM. Cada muestra se dividió en dos submuestras, la primera de éstas últimas se molió en un molino de Wiley a 1 mm para su análisis químico y se almacenaron en bolsas plástico (Morfín, 2019), la segunda se destinó para el análisis microscópico.

Las muestras recolectadas se identificaron con el nombre que el productor proporcionó, así como el lugar donde fueron adquiridas y la fecha de muestreo. A la primera submuestra obtenida se le determinó: humedad total, cenizas, proteína cruda, extracto etéreo, fibra cruda y extracto libre de nitrógeno, según las metodologías propuestas por la AOAC (AOAC, 2005). Cada determinación se analizó por triplicado. La segunda submuestra se dividió en submuestras de 100 g, por triplicado, cada submuestra se separó en tamices de mallas 10, 20 y 40, lo anterior con el fin de facilitar su observación. Las fracciones de cada submuestra se observaron en un microscopio estereoscópico entre 10-20 aumentos. El orden de observación fue de mayor a menor tamaño. Durante la observación, se identificaron las partículas que integraron la muestra (Morfín, 2019). Para los análisis químicos se obtuvieron los promedios de cada resultado.

Resultados y discusión

El cuadro 1 muestra los suplementos proteicos de origen animal que se identificaron en la zona de estudio y su composición química, destaca la enorme variabilidad de la composición química, en especial en lo que respecta a proteína y fibra cruda. La harina de pescado y la harina de pollo presentaron los más altos contenidos de fibra cruda, mayor al 12%; lo cual no es característico en las harinas de este tipo, ya que no contienen celulosa ni hemicelulosa, por no ser de origen vegetal (Cabello y García, 2000).

El cuadro 2 muestra las partículas observadas al microscopio de harina de pescado, destaca en las muestras altas cantidades de cascarilla de arroz, además, en la muestra de Zumpango se encontraron plumas, uñas y fibra de coco, las cuales no son estructuras propias de las harinas de pescado, lo cual explica los altos contenidos de fibra cruda por cascarilla de arroz y fibra de coco y se consideran como adulterantes, además de la presencia de estructuras como las plumas y uñas que no son aprovechables por los animales (FEDNA, 2021).

El cuadro 3 muestra que en el caso de la harina de sangre las estructuras son las propias de un alimento de este tipo, lo cual coincide con su análisis químico, arriba del 80 % de proteína y muy bajos contenidos de fibra y cenizas. El cuadro 4 muestra las partículas encontradas en la harina de pollo, destaca la muestra de Hidalgo por presentar cascarilla de arroz, la cual no es una estructura propia de esta harina y es un adulterante de esa harina. En el caso del concentrado de pollo el alto contenido de extracto libre de nitrógeno reflejaría la adición de alguna materia prima con esa característica, potencialmente de origen vegetal o unicelular (levadura), dicha característica puede estar relacionada con un alimento formulado al cual se le da ese nombre.

Conclusiones

Se concluye que sin bien los suplementos proteicos de origen animal de la zona tienen una composición química muy amplia, dicha variación está más relacionada con adulteraciones más que por el origen de la harina y el adulterante más común de las harinas de origen animal en la zona es la cascarilla de arroz.

09 CISQM-QP-CP07

Referencias

AOAC, 2005. Official Methods of Analysis International. En Association of Official Agricultural Chemists.

Cabello A., García A., 2000. Calidad físico-química de la harina de pescado venezolana, Revista Multidisciplinaria del Consejo de Investigación de la Universidad de Oriente, Vol. 25 No 4.

FEDNA. 2019. Fundación Española para el desarrollo de la Nutrición Animal. <http://www.fundacionfedna.org> consultado 29 de abril 2019. Morfin L. L. 2019, Manual de Bromatología de alimentos. FES-Cuautitlán UNAM.

10 CISQM-QP-PO01

Aislamiento de Bacteriófagos de Aguas Residuales del Municipio de Tultitlán

Erika Nallely Sánchez Abdón¹, Karla Johanna Tripp Ronquillo¹, Rocío Cruz Muñoz¹, Edgar Yebrán Villegas Vázquez²,
Laura Itzel Quintas Granados¹

¹Universidad Mexiquense de Bicentenario, UES Tultitlán. Avenida Ex Hacienda Los Portales SN, Colonia Villa Esmeralda, 54910 Tultitlán de Mariano Escobedo, Tultitlán, Estado de México. ²Cinvestav. Instituto Politécnico Nacional 2508, Col. San Pedro Zacatenco, 07360, Ciudad de México,

erikasanchezabdon18@gmail.com, laura.quintas@umb.mx

Resumen

El desarrollo de nuevas estrategias para contrarrestar infecciones por bacterias resistentes a antibióticos, mediante el uso de bacteriófagos, resulta de gran interés. En el municipio de Tultitlán, existen ambientes hospitalarios e industrias farmacéuticas que desechan antibióticos, metabolitos y precursores al sistema de aguas residuales municipales generando microambientes con presión selectiva positiva para bacterias resistentes, pero a la vez, para el desarrollo y supervivencia de bacteriófagos capaces de infectar precisamente a estas bacterias. Por tanto, proponemos el aislamiento de bacteriófagos de las aguas residuales de Tultitlán y su caracterización en función del huésped natural, mediante muestreos en diferentes periodos en el canal de aguas residuales. La muestra obtenida será filtrada y centrifugada para obtener un precipitado que será inoculado en un medio nutritivo para promover el crecimiento bacteriano y posteriormente inducir el ciclo lítico de bacteriófagos aislados.

Introducción

Los bacteriófagos son virus que infectan a las bacterias, cuyo mecanismo patogénico podría considerarse una forma natural para combatir a las bacterias, sobre todo aquellas que son resistentes a antibióticos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó una lista en donde se encuentran los "Patógenos Prioritarios" debido a su resistencia a antibióticos [1]. Entre estos patógenos se encuentran bacterias Gram negativas que tienen mecanismos moleculares específicos para resistir a los antibióticos, como las pertenecientes a los géneros *Acinetobacter*, *Pseudomonas* y varias enterobacteriáceas como *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Serratia*, y *Proteus* que son bacterias que provocan infecciones fuertes y letales [2]. Dicho listado cataloga a las bacterias según su resistencia en: bacterias con resistencia crítica, resistencia elevada y resistencia media. Algunos ejemplos de bacterias con resistencia crítica a carbapenémicos son *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, y el género *Enterobacteriaceae*. Por otro lado, se ha reportado resistencia elevada a vancomicina, metilicina, claritromicina, fluoroquinolonas en los géneros *Salmonellae*, *Staphylococcus aureus*, y *Neisseria gonorrhoea*.

En este contexto, la OMS ha calificado al problema de resistencia a antibióticos como una emergencia mundial. Desde los inicios de la era de los antibióticos, estos junto con los genes de resistencia a antibióticos se encuentran en casi todos los ecosistemas. La presencia de antibióticos en suelo y agua, incluso a concentraciones muy bajas, pueden proporcionar ventajas selectivas a las bacterias resistentes frente a las no resistentes, lo que genera la difusión de la resistencia. Los ambientes hospitalarios y las industrias farmacéuticas desechan antibióticos, metabolitos y precursores de estos al sistema de aguas residuales municipales generando microambientes con presión selectiva positiva para bacterias resistentes, pero a la vez, favorecen el desarrollo y supervivencia de bacteriófagos capaces de infectar precisamente a las bacterias resistentes a antibióticos. Por tanto, en esta

10 CISQM-QP-PO01

investigación proponemos el establecimiento de un protocolo para el aislamiento de bacteriófagos de las aguas residuales del municipio de Tultitlán y su caracterización en función de su huésped. Para llevar a cabo la investigación muestrearemos en diferentes periodos el canal de aguas residuales, la muestra obtenida será filtrada y centrifugada para obtener un precipitado que será inoculado en un medio nutritivo para promover el crecimiento bacteriano y posteriormente inducir el ciclo lítico de los bacteriófagos aislados.

Metodología

Esta investigación se centra en el análisis de diversos protocolos para el aislamiento de bacteriófagos en función a sus ventajas y desventajas para realizar la selección o adecuación de un protocolo que nos permita aislar bacteriófagos de aguas residuales considerando los escasos recursos materiales institucionales con los que disponemos. Para lo cual realizamos una búsqueda intensiva en las bases de datos de artículos científicos (Google Académico y NCBI) en los que se reportan protocolos para el aislamiento de bacteriófagos. Dichos protocolos fueron clasificados en función al tipo de muestra y del material y equipo requerido. Analizamos objetivamente los protocolos para determinar cuál es el más conveniente para nosotros en términos del material y equipo requeridos y así seleccionaremos o adecuaremos el protocolo que seguiremos para lograr aislar bacteriófagos.

Resultados

En esta investigación documental analizamos al menos 10 distintos protocolos para el aislamiento de bacteriófagos, de los cuales, descartamos los que utilizaban equipos sofisticados de los que no disponemos. Analizando dichos protocolos, establecimos el más conveniente considerando nuestras capacidades técnicas y económicas. En la figura 1 se muestra el flujograma del protocolo seleccionado en base al análisis realizado. Finalmente, entre todos los protocolos disponibles, logramos establecer un protocolo que sea factible de ejecutarse considerando las condiciones de equipamiento limitadas que poseemos. Dicho protocolo es el siguiente. En cada muestreo se tomarán 2 litros de agua residual, que serán filtrados con gasas para eliminar los contaminantes más grandes. Posteriormente, la muestra será filtrada hasta obtener una "torta". Estos precipitados serán resuspendidos en 1 ml de medio nutritivo y 1 ml de cloroformo y se dejarán precipitar por 24 h a 4°C. Transcurrido el tiempo, se volverá a filtrar hasta obtener una "torta" que será tratada con medio nutritivo y cloroformo como se detalló anteriormente. El sobrenadante obtenido será acondicionado con NaOH y PEG y será almacenado a 4°C por 24 h. Transcurrido el tiempo, el sobrenadante será utilizado para inocular *Escherichia coli* genotipo DH5 α . Los fagos obtenidos serán analizados por dilución seriada para conocer el título fágico de las muestras (ufp/ml). Finalmente evaluaremos la potencial aplicación agrícola y médico de los fagos obtenidos.

10 CISQM-QP-PO01

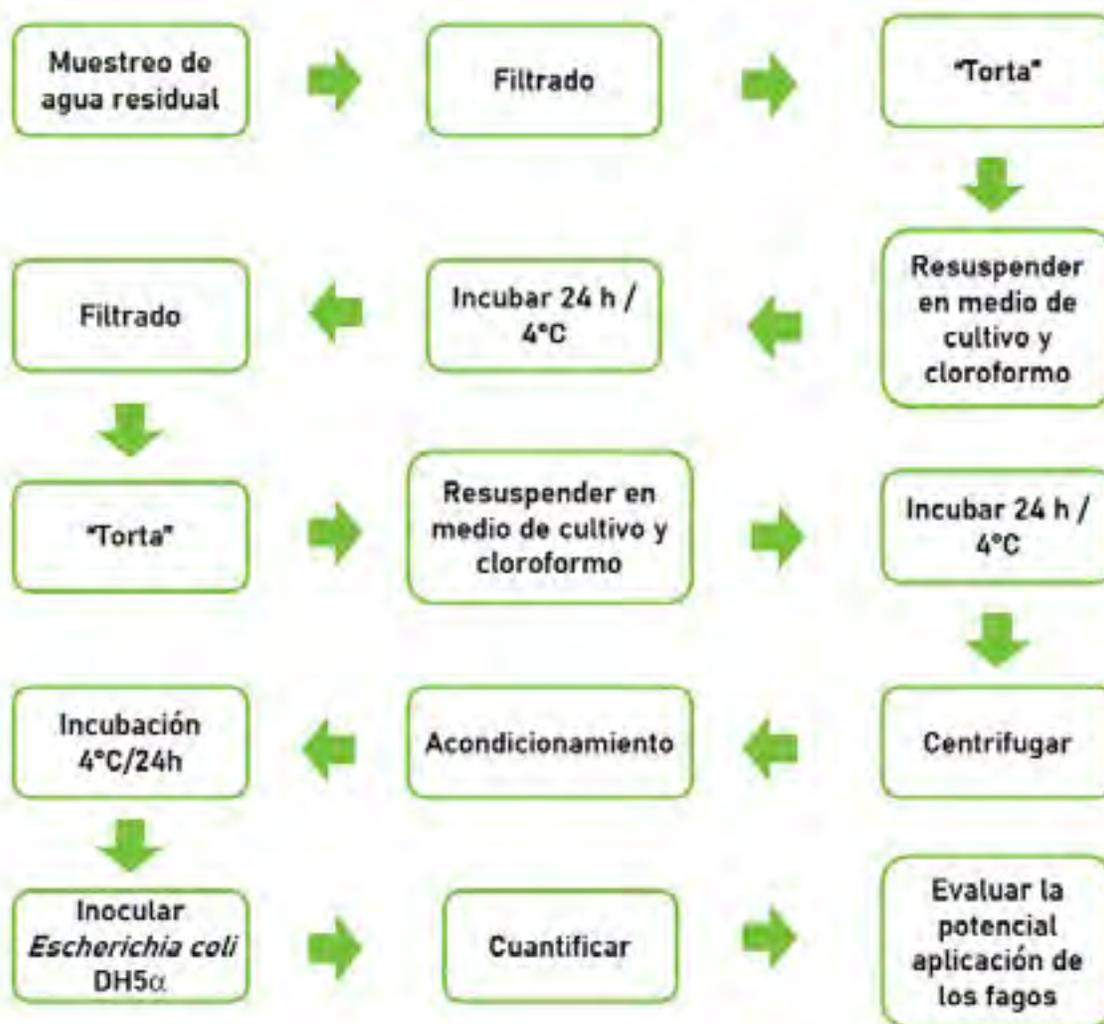


Figura 1.- Diagrama de flujo del protocolo seleccionado para el aislamiento de bacteriófagos de aguas residuales municipales de Tultitlán.

Conclusiones

Actualmente consideramos que hemos establecido un protocolo que podemos ejecutar con los recursos disponibles en la Universidad, mismo que será llevado a cabo cuando las condiciones sanitarias permitan la apertura de las instalaciones educativas. Al término de nuestra investigación se conseguirá obtener una biblioteca de bacteriófagos con capacidad de infectar enterobacterias resistentes a penicilina.

Referencias

1. Fang, H., et al., *Dissemination of antibiotic resistance genes and human pathogenic bacteria from a pig feedlot to the surrounding stream and agricultural soils*. Journal of Hazardous Materials, 2018. **357**: p. 53-62.
2. Ye, M., et al., *A review of bacteriophage therapy for pathogenic bacteria inactivation in the soil environment*. Environment international, 2019. **129**: p. 488-496.

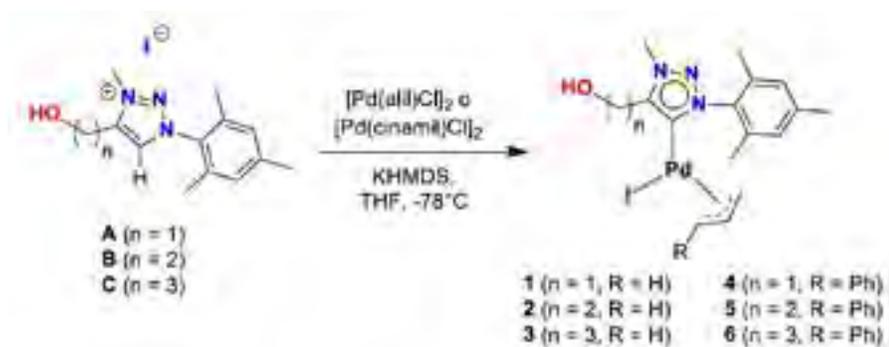
11 CISQM-QP-PO02

Síntesis y aplicación catalítica de complejos de paladio (II) soportados por triazolilidenos funcionalizados con hidroxilo

Agustín A. De La Fuente-Olvera, Oscar R. Suárez-Castillo, Daniel Mendoza-Espinosa*

Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Área Académica de Química, Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería, Carratera Pachuca-Tulancingo Km. 4.5, Colonia Carboneras, Mineral de la Reforma, Hidalgo, C.P. 42184.

de243044@uaeh.edu.mx



Preparación y caracterización de una serie de complejos de alil (1-3) y cinamil (4-6) paladio (II) a base de triazolilidenos funcionalizados con hidroxilo. Se discutirá su aplicación en la preparación catalizada de bifenilos mediante el acoplamiento de cloruros de arilo y ácidos borónicos y la síntesis de amidas mediante el tratamiento de ésteres con aminas. De igual forma, se discutirá la comparación de

catalizadores, las condiciones optimizadas y el alcance del sustrato en las transformaciones de acoplamiento cruzado.

12 CISQM-QP-PO03

Análisis de riesgos de proceso para una planta productora de hidrógeno

Elisa Bustamante Ornelas, María Isabel González Fernández, Paloma Zubillaga Serrano, Alma Rojas Rodríguez

Facultad de Ingeniería, Universidad Anáhuac México Campus Norte. Av Universidad Anáhuac 46, Col, Lomas Anáhuac, 52786 Naucalpan de Juárez, Méx.

elisa.bustamante@anahuac.mx, paloma.zubillaga@anahuac.mx, maria.gonzalezf@anahuac.mx, alma.rojas@anahuac.mx

Resumen

Los riesgos derivados del manejo de un material combustible como el hidrógeno hace necesario que se adopten medidas de prevención, mitigación y control para disminuir el efecto en caso de un accidente, por lo que en este trabajo se realizó un análisis de riesgos de proceso para una planta productora de hidrógeno ubicada en Ciudad Madero, Tamaulipas, con las técnicas de Análisis de Árbol de Eventos (AAE) y el Análisis de Consecuencias (AC). Se observó que la peor consecuencia puede resultar en una explosión, incendio, daño al personal, instalaciones y medio ambiente; sin embargo, la protección que tiene la planta para evitar lo anterior es el paro de la misma, lo que implica pérdidas económicas. En caso de presentarse uno de los escenarios en la planta, no afectaría a la comunidad debido a que ninguna zona de riesgo sobrepasa las fronteras de la refinería.

Introducción

En la operación de las plantas industriales se presentan de manera inevitable situaciones de riesgo debido a que se trabaja con sustancias que son inherentemente peligrosas, y por tanto, implican la probabilidad de que ocurra un daño. Estas situaciones surgen debido a errores humanos, fallas en los sistemas, desgaste de equipos y líneas de proceso, falta de mantenimiento, entre otras causas que en ocasiones no se pueden predecir.

Existen diversas técnicas para identificar y evaluar los riesgos, donde se obtiene la estimación de la gravedad o la probabilidad de ocurrencia. El objetivo de obtener esta información es emitir recomendaciones dirigidas principalmente a los propietarios, diseñadores, operadores y encargados de mantenimiento de la planta de proceso, para que de esta forma se tomen decisiones en materia de seguridad.

En este proyecto se realizó el ARP (Análisis de Riesgos de Proceso) de una planta de hidrógeno ubicada en la Cd. Madero, Tamaulipas, con el objetivo de determinar la probabilidad de ocurrencia de un accidente así como su área de impacto para con la finalidad de recomendar medidas de prevención, mitigación y control. La importancia de este análisis es que en particular, el hidrógeno es una sustancia altamente peligrosa por su alta inflamabilidad y explosividad. En la actualidad, la producción de hidrógeno en México se deriva de procesos como lo pueden ser la electrólisis (con plantas situadas en Jalisco y Morelia) y mediante el proceso utilizado en las plantas petroleras para su autoconsumo, la refinación del metano, mismo que es el proceso empleado por la planta analizada. (Estrada, 2020) Siendo la refinación del metano el método más común a nivel global para producir este importante recurso. Existen también los siguientes métodos: termoquímicos, descomposición solar del agua y mediante reacciones biológicas. (Departamento de Energía EUA, 2021) En general la producción de hidrógeno durante la última década ha incrementado debido al potencial en la industria energética.

12 CISQM-QP-PO03

Desarrollo

Para la producción de hidrógeno se utiliza el proceso de reformación utilizando como alimentación una corriente denominada *gases de proceso*, compuesta principalmente de metano y otros hidrocarburos, llegando hasta C₄.

Se partió del estudio HazOp donde se identificaron 183 escenarios de riesgos. Para aplicar las técnicas las técnicas AAE y AC, se escogieron los casos que cumplieron los criterios de: el más peligroso, el más frecuente y un caso alterno. Estos se describen a continuación.

Caso más peligroso. El caso más peligroso es cuando falla el control- indicador de presión PIC-1AA. En este, el compresor conectado al condensador FA-XAA deja de funcionar y se aumenta súbitamente la presión de la corriente. Si el controlador de presión PIC-1AA no detecta dicho aumento de presión para abrir las válvulas y así depresionar el sistema, se puede presentar un potencial daño al equipo; posible fuga de hidrógeno y por tanto posible incendio. Sin embargo, la planta cuenta con dos protecciones adicionales: Sistema Integral de Seguridad IS1X y un venteo al desfogue mediante la PIC-2AA.

Caso más frecuente. Falla del control-indicador de flujo FIC-XXB. Esto ocurre si se envía una señal de cerrar la válvula de gas combustible que va dirigida al reformador, cuando en realidad está funcionando dentro de los parámetros de operación. Como consecuencia, el gas combustible no circula y se tiene una pérdida de energía en el calentamiento del reformador y aumento de presión corriente arriba. No obstante, las protecciones para prevenir dichos riesgos causados por la falla son las siguientes: FAL-XXC (IS-B) con voteo 2oo3 que detecta nivel de flujo bajo; la PAL-XXB con voteo 2oo3 que detecta baja presión; PAH -XXB que detecta alta presión y finalmente el sistema de válvulas mecánicas PSV- XXC A/B para liberar presión.

Caso alterno. Corresponde a un compresor denominado GB-XXX. La falla se puede dar por falta de mantenimiento en el equipo o algún impedimento mecánico, en este caso, no se podría bombear oxígeno suficiente al reformador y los gases combustibles se acumularían en la línea. En caso de encontrar un punto caliente, podría explotar. Como protecciones, se cuenta con la FAL 129 para detectar un flujo de nivel alto, la PAL 137 que detecta presión baja, la PSAL 136 (IS1), la PSAL 145 (IS1) como control de seguridad y la AAL 129/ AB como analizador que detecta baja composición de oxígeno. Cabe mencionar que para todos los casos se recomienda verificar el cumplimiento del programa de Mantenimiento e Inspección Preventiva (MIP).

Como ya se mencionó se utilizaron las técnicas AC y AAE para determinar el área de impacto y la probabilidad de que sucedan los escenarios seleccionados. A continuación se explicarán estas técnicas.

El AC es una herramienta que resulta sumamente importante para contar con información derivada del manejo, almacenamiento y transporte de sustancias peligrosas. Es adicional a los datos necesarios para que las autoridades tomen acciones referente a normas y seguridad con el fin de proteger tanto al personal como a la población de los alrededores; es decir, a partir de un escenario de riesgo se obtiene el área de impacto en caso de que suceda.

Aunado a ello, el objetivo de un análisis de consecuencias es identificar las diferentes formas en que puede desarrollarse un escenario de riesgo para evaluar su impacto (consecuencia) en forma de radiación térmica, sobrepresión o toxicidad. A partir de los escenarios se cuantificó su magnitud y el alcance de sus efectos sobre las personas, medio ambiente e instalaciones. Para determinar la magnitud de las consecuencias de un evento no deseado en caso de que ocurra se debe simular y cuantificar el comportamiento del material liberado a través de modelos teóricos-empíricos. Estos se agrupan en modelo de descarga, modelo de dispersión y modelo de incendio y explosión. Asimismo, es esencial contar con la descripción del proceso, los DFP (Diagramas de flujo

12 CISQM-QP-PO03

de procesos), DTI (Diagramas de tubería e instrumentación), características fisicoquímicas, información sobre las características del entorno a la instalación y la demografía y densidad poblacional de la planta de proceso.

Ahora bien, en cuanto al Análisis de Árbol de Eventos, esta metodología tiene como objetivo registrar la secuencia de eventos que surge como resultado de un escenario de riesgo, es decir se registra cada respuesta del sistema como positiva o negativa para obtener la probabilidad de las posibles consecuencias. De manera más amplia, se parte de un evento iniciador y se transita mediante las respuestas sucesivas de los diversos componentes del sistema, junto con la descripción de los resultados correspondientes en función del éxito o de la falla. Asimismo, se les asigna una probabilidad a dichos éxitos o fallas, con el fin de que sea posible evaluar la probabilidad total de falla del sistema. Es una técnica cuantitativa ampliamente utilizada que permite cuantificar las consecuencias del accidente. Este análisis se realiza con la suposición de que el operador y el encargado del sistema de seguridad no se encuentren dentro de la planta de proceso o bien, no estén próximos del evento iniciado.

Finalmente, después de haber realizado esta combinación de métodos cuantitativos y cualitativos para el ARP, el siguiente y último paso es la emisión de recomendaciones. Esto con el fin de reducir las probabilidades y frecuencia de ocurrencia de los escenarios de riesgo estudiados. De esta forma, los accidentes y lesiones graves hacia el personal de la refinería, así como los daños a equipos y líneas de proceso, se prevén o bien, disminuyen.

Discusión de resultados

Mediante el uso del *software* ALOHA, fue posible delimitar la zona de riesgo y zona de amortiguamiento de acuerdo a las condiciones meteorológicas de la ubicación de la planta mediante estimaciones de la zona de amenaza en una cuadrícula y posteriormente trazarlas sobre el mapa de Ciudad Madero. Estas áreas de impacto son medidas a partir de la toxicidad (concentración), inflamabilidad (radiación térmica) y explosividad (sobrepresión). Se analizaron las consecuencias para cada escenario de riesgo según aplicara el caso y se obtuvieron los resultados que se observa en la tabla 1. A partir de estas zonas de riesgo, se observa que ninguna de ellas sobrepasa las fronteras de la refinería, por lo que el daño a la población sería prácticamente nulo. Es por ello que se deberá concentrar en las consecuencias hacia el equipo, instalaciones y el personal de la planta.

Tabla 1. Zonas consideradas como peligrosas obtenidos del *software* ALOHA para cada escenario de riesgo

Escenario de riesgo	Zona de impacto
Caso más peligroso	Tanque con fuga Sin flama: Área inflamable por nube de vapor: < 50 m Área de explosión por nube de vapor: 45 m Con flama: 11 m
Caso más frecuente	Tubería con fuga Sin flama: Área inflamable por nube de vapor: < 13 m Área de explosión por nube de vapor: NA Con flama: 10 m
Caso alterno	Sin flama: Área inflamable por nube de vapor: 200 m Área de explosión por nube de vapor: 55 m

12 CISQM-QP-PO03

Por otro lado, mediante el análisis de árbol de eventos analizaron las rutas que se pueden presentar a raíz de un escenario, para determinar cuáles son las consecuencias, la probabilidad de ocurrencia y la frecuencia. Se toma como criterio de clasificación de gravedad "alto" aquellos escenarios que tengan una frecuencia de al menos una vez cada 25 años, ya que esto indicaría que puede pasar al menos una vez en la vida útil de la planta. En la tabla 2 se muestran las consecuencias de interés de acuerdo al criterio mencionado así como la frecuencia de que suceda.

Tabla 2. Consecuencias y frecuencia de casos con gravedad alta.

Escenario de riesgo	Consecuencia	Frecuencia (años)
Caso más peligroso	Depresiona el sistema	1.1
	Depresiona y pérdida de producto	18.2
Caso más frecuente	Paro de planta	1.1
	Paro de planta	18.3
	Protocolo operación segura	1.61
Caso alternativo	Protocolo operación segura	5.02
	Paro de planta	10.35

Una vez realizado el Análisis de Consecuencias y el Análisis de Árbol de Eventos, el último paso fue emitir recomendaciones. Esto con el fin de reducir las probabilidades y frecuencia de ocurrencia de los escenarios de riesgo estudiados. De esta forma, los accidentes y lesiones graves hacia el personal de la refinería, así como los daños a equipos y líneas de proceso se minimicen.

Las recomendaciones generales son agregar detectores de hidrógeno y metano los cuales son dispositivos fáciles de usar por el operador con fines de monitoreo y detección de los niveles del gas. Se debe asegurar cubrir las medidas de concentración del 0 al 100% incluso en ambientes húmedos o cuando el gas hidrógeno puede llegarse a condensar. Otra opción es un detector de gases de combustión que se puede calibrar para detectar tanto hidrógeno como metano lo cual simplificará la instalación de los mismos.

Para el caso en que se presenten fugas de gas hidrógeno o de gas combustible, se recomienda un dispositivo como las boquillas de dispersión para atomizar, dosificar y aplicar agua. Esto con el propósito de proporcionar enfriamiento a las instalaciones y equipos; así como para prevenir y/o extinguir incendios. Además se recomienda la instalación de detectores de flama y recubrimiento a prueba de fuego en estructuras y soportes de equipos.

Las recomendaciones particulares de cada escenario de riesgo se realizaron tomando en cuenta las consecuencias de la tabla 2 con el fin de reducir la frecuencia.

Para el caso más peligroso la recomendación es agregar un indicador y controlador de alta presión electrónico previo al Sistema Integral de Seguridad (IS 11), con el fin de evitar el paro de planta de manera inmediata.

Correspondiente al caso más frecuente se recomienda reemplazar las válvulas que se tienen por unas de tipo válvulas de control altamente confiables con lo cual la probabilidad de que falle se reduce y se considera baja

12 CISQM-QP-PO03

en el análisis de árbol de eventos. Por último para el caso alternativo se sugiere añadir luces a las alarmas en el cuarto de control y no solo en la planta para los equipos HI-129, XL-104 y HS-129A. De esta forma será más fácil responder ante una falla debido a que teniendo las luces en el cuarto de control, dichos instrumentos se pueden contabilizar como protecciones adicionales lo que reduce la frecuencia de tener un paro de planta que significa pérdidas económicas.

Conclusiones

Se determinó que la zona de mayor riesgo observada en la descripción del mismo es la zona del reformador. Se encontró que la peor consecuencia puede resultar en una explosión, incendio, daño al personal, instalaciones y medio ambiente. Puesto que comprende todas las esferas que se buscan proteger cuando se realiza un análisis de riesgos. La protección que tiene la planta para evitar la consecuencia es el paro de la misma, lo que implica pérdidas económicas. Razón por la cual se busca evitar tener que acudir a esa drástica solución.

El escenario de riesgo más frecuente es la falla del control que regula la alimentación de gas combustible. Se determinó que si bien, se pudo identificar dentro de los escenarios evaluados que la probabilidad de que suceda un evento desafortunado durante el periodo útil de vida de la planta (25 años) es muy bajo, se encuentra que no queda por completo exenta de que pase. Es importante prestar atención en los casos que se mencionan para dar mantenimiento frecuente a las protecciones y mantener capacitado al personal para saber de qué manera reaccionar en caso de que suene una alarma.

El añadir protecciones y mejorar las ya existentes hace posible que se reduzca la frecuencia de un evento no deseado, sin embargo, no existen soluciones que anulen por completo el riesgo. Reducir la probabilidad de un evento no es equivalente a eliminarlo. En el caso de la planta productora de hidrógeno U-802, no se afectaría a terceros en caso de presentarse un accidente o falla en las protecciones de los eventos evaluados. Esto es porque ninguna zona de riesgo sale de la refinería y únicamente dos salen del perímetro de la planta.

Referencias

Center for Chemical Process Safety | AIChE. (s.f.). CCPS Process Safety. Recuperado 15 de abril, 2021. Sitio web: <https://www.aiche.org/ccps/resources/glossary#:~:text=A%20disturbance%20in%20an%20industrial,Abort>

Departamento de Energía EUA, (2020) Hydrogen Production Processes. Recuperado 28 de abril, 2021. Sitio web: <https://www.energy.gov/eere/fuelcells/hydrogen-production-processes>

Estrada, J., Silva, E., Guerrero, L. (2020). *Agenda para el aprovechamiento del hidrógeno en México*.

Recuperado 15 de febrero, 2021. Sitio web:

<https://www.energiaadebate.com/energia-limpia/titulo-hidrogeno/#:~:text=El%20hidr%C3%B3geno%20puede%20emplearse%20como,de%20emisiones%2>

Mendoza, A. (s.f.). Análisis de Riesgo de Proceso. SEMARNAT. Recuperado 8 de abril, 2021. Sitio web:

https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/171811/2_1_1_ARP1.pdf

Mogensen, A. H. (1932), *Common Sense Applied to Motion and Time Study*, McGraw-Hill, Nueva York

NASA. (s.f.). MERRA-2. Recuperado 20 de febrero, 2021. Sitio web:

<https://gmao.gsfc.nasa.gov/reanalysis/MERRA-2/>

12 CISQM-QP-PO03

Norma Oficial Mexicana NOM-028-STPS-2012. Recuperado 8 de abril, 2021. Sitio web:
http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5267079&fecha=06/09/2012

PEMEX. (2011). DCO-GDOESSSPA-CT-001. "Criterios Técnicos para Simular Escenarios de Riesgo por Fugas y Derrames de Sustancias Peligrosas, en Instalaciones de Petróleos Mexicanos".

PEMEX. (2012). "Guías técnicas para realizar análisis de riesgo de proceso" 800-16400-DCO-GT-75.

PEMEX. (2008). Estudio de riesgo .NRF-018-PEMEX-2007

PEMEX. (2014). Recubrimiento a prueba de fuego en estructuras y soportes de equipos.
NRF-065-PEMEX-2014

PEMEX. (2013). Sistema de Gas y Fuego: Detección y Alarmas. NRF-210-PEMEX-2013

PEMEX-REFINACIÓN, (2011). "Guía para realizar Análisis de Riesgos", DG-SASIPA-SI-02741.

PEMEX. (2020). Informe de sustentabilidad 2019. Recuperado 20 de enero, 2021. Sitio web:
https://www.pemex.com/etica_y_transparencia/transparencia/informes/Paginas/informes.aspx [Consultado 15 Enero 2021]

Secretaría General del Gobierno de Tamaulipas. (2019). Periódico Oficial Órgano del Gobierno Constitucional del Estado Libre y Soberano de Tamaulipas. Recuperado 1 de marzo, 2021. Sitio web:
http://po.tamaulipas.gob.mx/wp-content/uploads/2019/02/POL-EXT.No_2-280119-ANEXO-MADERO.pdf

Secretaría de Medio Ambiente y Recursos Naturales. (2016). Guía para la elaboración de análisis de riesgo para el sector hidrocarburos. Recuperado 18 de enero, 2021. Sitio web:
https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/343905/GUIA_ANALISIS_DE_RIESGO.pdf. [Consultado 12 Enero 2021]

Secretaría del Trabajo y Previsión Social. (2011). Quinta Sección Poder Ejecutivo. Recuperado 22 de enero, 2021. Sitio web: <https://www.previncionar.com.mx/media/sites/3/2015/06/NOM-028-STPS-2012.pdf>

UNAM (2020) Normas de Seguridad Oficiales Mexicanas. Recuperado 22 de enero, 2021. Sitio web:
<http://www.ingenieria.unam.mx/~guiaindustrial/seguridad/info/2/2.html>.

U.S. Chemical Safety Board. (2014). *CSB Releases Analysis Showing Cause of Rupture and Hydrogen Blast in 2009 Silver Eagle Refinery Accident in Woods Cross, Utah; Pipe Walls Thinned due to Corrosion that went Uninspected for Years - General News - News*. Recuperado 19 de febrero, 2021. Sitio web:
<https://www.csb.gov/-csb-releases-analysis-showing-cause-of-rupture-and-hydrogen-blast-in-2009-silver-eagle-refinery-accident-in-woods-cross-utah-pipe-walls-thinned-due-to-corrosion-that-went-uninspected-for-years-/>

Weatherspark. (s.f.). Clima promedio en Cd Madero, México, durante todo el año. Recuperado 20 de febrero, 2021. Sitio web:
<https://es.weatherspark.com/y/7904/Clima-promedio-en-Cd-Madero-M%C3%A9xico-durante-todo-el-a%C3%B1o#Sections-Temperature>

13 CISQM-QP-PO04

Usos innovadores de residuos agroindustriales usando metodologías biotecnológicas

Sebastián Mora García, Brenda Andrea Tovar Rocha, Liliana Altamirano García, Rocío Cruz Muñoz, Laura Itzel Quintas Granados, **Alberto Ordaz Cortés**

Unidad de Estudios Superiores Tultitlán, Universidad Mexiquense del Bicentenario. San Antonio s/n, Villa Esmeralda, 54910 Tultitlán de Mariano Escobedo, Méx.

alberto.ordaz@umb.mx

RESUMEN

Las mazorcas de maíz son un importante residuo contaminante generado a partir de las actividades agroindustriales. En este trabajo proponemos una estrategia innovadora para el uso de la biomasa lignocelulósica. Primero, se utiliza un método de extracción novedoso usando disolventes eutécticos profundos para la solubilización selectiva y la separación de los principales componentes de la pared celular. Luego, la celulosa y la hemicelulosa obtenida se utiliza para la producción de energía (biogás y bioetanol), compositos verdes o como sustrato para el crecimiento de hongos. Por otro lado, proponemos el uso de sistemas libres de células para la conversión de esta biomasa lignocelulósica en sustratos metabolizados para *Saccharomyces cerevisiae*. Finalmente, nuestra propuesta aumenta el valor económico de las mazorcas de maíz y ofrece una solución potencial para la contaminación agroindustrial.

INTRODUCCIÓN

Cerca del 40 % de los residuos urbanos está compuesto por materiales lignocelulósicos o celulósicos a los cuales, por lo general, no se les da algún tratamiento particular. De acuerdo con la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y Alimentación (FAO) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), la mayoría de los países en vías de desarrollo no utilizan los residuos obtenidos de diversos alimentos que consumen, lo cual propicia un aumento en la contaminación o un inadecuado almacenamiento de este que puede desembocar en la causa anterior [1]. En México se generan anualmente 37 millones de toneladas de residuos agrícolas. En México los cultivos más importantes son maíz y trigo [2] de los cuáles, el maíz al ser el principal alimento de la población mexicana es el cultivo que tiene la mayor producción nacional con 22.1 millones de toneladas de grano anuales [2] y se produce en varios estados del país, destacando en orden de importancia Sinaloa, Jalisco, Michoacán, México, Chiapas, Guerrero y Veracruz. Este cultivo es el que mayor residuo lignocelulósico genera con un total de alrededor de 25 millones de toneladas anuales [2]. Los 25 millones de toneladas de residuos lignocelulósicos derivados de la producción de maíz incluyen los esquilmos y residuos agrícolas (residuos de la planta que se quedan en el campo después de cosechar el grano o la semilla) y se estima que por cada tonelada de maíz se producen 170 kg de olote [1]. El olote comúnmente se desecha por esparcimiento sobre la tierra, por incineración o se vende como forraje tras mezclarlo con otros compuestos. Derivado del nivel de producción de olote y al ser un recurso no maderable, el olote podría convertirse en una pieza fundamental en la obtención de algunos bioproductos como bioetanol, biopolímeros, aditivos para alimentos, entre otros, generando así un valor agregado a estos residuos que pueda impactar positivamente en la población mexiquense. En el caso de Bioetanol se pueden obtener entre 200 y 250 litros de bioetanol por cada tonelada de olote procesada [1]. El olote está compuesto de lignocelulosas, específicamente celulosa, lignina y de hemicelulosa. La composición química del olote depende de la variedad del maíz teniendo una composición promedio de $45\% \pm 2.5\%$ de celulosa, $35\% \pm 5.2\%$ de hemicelulosa y $15\% \pm 2.3\%$ de lignina [3]. La celulosa es un homopolímero compuesto de unidades de D-glucopiranosas unidas por enlaces β -1,4-glucosídicos.

13 CISQM-QP-PO04

Las unidades de glucosa de la celulosa tienen grupos hidroxilo activos los cuales pueden formar puentes de hidrógeno entre moléculas los cuales pueden reforzar la integridad lineal y la rigidez de la molécula de celulosa. Para romper enlaces glucosídicos entre dos moléculas de glucosa puede utilizarse la degradación alcalina, microbiana o ácida [4]. La hemicelulosa está formada por monosacáridos como pentosas, hexosas y ácidos urónicos. Los enlaces que forman a la cadena principal son los β -1,4. Este polisacárido se puede solubilizar más que la celulosa, y su degradación es menos complicada [5]. La lignina es un polímero aromático que se compone de 4-fenilpropano y de aromáticos como p-hidroxifenilo, guayacilo y siringilo y tiene estructura macromolecular heterogénea [5].

Un diseño de proceso convencional para tratamiento de residuos lignocelulósicos y producción de energéticos como el bioetanol, está basado en la reducción de tamaño, pretratamiento, hidrólisis enzimática, fermentación y destilación. Entre cada una de las etapas que conforman el proceso, el pretratamiento es un paso determinante para eliminar los compuestos recalcitrantes, mayormente contenidos en la lignina, y lograr alcanzar altas eficiencias durante la hidrólisis enzimática. Por lo que parte de la novedad de este proyecto está centrado en el estudio del uso de "disolventes verdes", que en comparación de los métodos convencionales para el pretratamiento (hidrólisis alcalina e hidrólisis ácida), tiene beneficios económicos y ambientales.

Dentro de los disolventes verdes que se empiezan a usar hoy en día, y prometedores en el futuro, se encuentran los disolventes eutécticos profundos (DES), los cuales son amigables con el medio ambiente, libres de riesgo de incendio, de bajo costo y poco perjudiciales a la salud. Los DES emergieron como una alternativa a los líquidos iónicos debido a que presentan una serie de ventajas que los hacen más atractivos para aplicaciones industriales.

METODOLOGÍA

Tratamiento del residuo: Molienda, tamizado y digestión con solventes eutécticos profundos

Una de las variables importantes al momento de pretratamiento químico es el tamaño de partícula, por lo que una vez realizado se llevarán a cabo el estudio con tamaños de partícula de acuerdo con el análisis granulométrico (Ver Tabla1), con el propósito de estudiar la influencia que este tiene en la liberación de lignina, debido que hasta el momento no se encuentra en literatura información sobre la influencia de esta variable.

Tabla 1. Tamaños de malla a utilizar durante el tamizado del olote pulverizado

Número Malla (U.S. STD. Sieve)	Abertura (mm)
4	4.76
20	0.841
50	0.297
100	0.149

13 CISQM-QP-PO04

Posteriormente, se prepararán el disolvente eutéctico profundo (DES) a partir de reactivos grado analítico de acuerdo con el esquema experimental mostrado en la tabla 2. La mezcla será sometida a 90 °C en una parrilla con agitación magnética y calentamiento, con agitación continua por un periodo de 8 horas hasta su incorporación total. Una vez preparado el DES, se agregará el residuo lignocelulósico y se llevará a cabo la experimentación calentando a diferentes temperaturas y manteniendo una agitación continua. Los compuestos seleccionados son en base a lo reportado en literatura, aquellos que tienen buen porcentaje de remoción, pero que además podríamos proponer un medio que propicie alto rendimiento enzimático (etapa posterior).

Tabla 2. Condiciones de experimentos con DES

DES	Temperatura °C	Variables de respuesta
ChCl:ácido oxálico	60, 80	% de lignina removida Azúcares liberados
ChCl:urea	60, 80	
ChCl:ácido láctico	60, 80	

Para determinar de forma cualitativa la liberación de cada uno de los compuestos de interés se llevará a cabo la electrooxidación de estos, sustituyendo técnicas convencionales y caras como son HPLC por técnicas voltamperométricas, realizadas por un potenciostato/galvanostato, con ello será posible llevar a cabo una cinética de extracción de los compuestos.

Digestión anaeróbica para producción de biogás y reactor jet-loop para valorización del biogás

El bioreactor que se plantea usar para la producción de biogás será un bioreactor tipo UASB (up-flow anaerobic sludge blanket) que es el diseño de mayor eficiencia en bioprocesos de digestión anaerobia. Una columna de acrílico de 50 cm de altura con 10 cm de diámetro y volumen de trabajo de 4 Litros será utilizada como reactor UASB. La columna cuenta con puertos de muestreo en la parte superior, así como conectores para instalar sensores de pH y temperatura. Se instalará una bomba peristáltica para generar una recirculación interna del fondo del biorreactor hacia la parte superior y con ello aumentar el mezclado en el sistema. La composición del biogás a la salida será determinada mediante cromatografía de gases.

Tecnología enzimática para conversión de pentosas a hexosas y producción de bioetanol

La conversión de pentosas (xilosas) presentes en los residuos de olote serán convertidos a hexosas mediante varios pasos enzimáticos con las enzimas xilosa isomerasa, xilosa cinasa, transcetolasa y transaldolasa, mismas que serán obtenidas y purificadas de otros residuos orgánicos producidos en el Estado de México. Para lograr lo anterior, la estrategia metodológica se dividirá en *i)* obtención de las enzimas de interés, *ii)* confirmación de la actividad enzimática de dichas enzimas, *iii)* transformación de la xilosa proveniente del olote en hexosas en sistemas libres de células mediante reacciones en cascada, y *iv)* utilizar las hexosas obtenidas para la producción de bioetanol.

Crecimiento de hongos comestibles sobre residuos lignocelulósicos

La cepa *P. ostreatus* será mantenida en un medio compuesto de agar de dextrosa y papa (PDA) marca Bioxon, a 28 °C. Para la inoculación de la cepa CP-50 se utilizarían paja de trigo y el olote como principales residuos agroindustriales.

13 CISQM-QP-PO04

Los sustratos fueron pasteurizados en agua caliente a 80 °C/1 h.; transcurrido el tiempo de pasteurización se transportarán al área de siembra para permitir su enfriamiento y el escurrimiento del exceso de humedad (aproximadamente de 30 minutos) [6]. Posteriormente se procederá a la siembra (inoculación) y se prepararan bolsas de plástico transparente de 40´60 cm, con capacidad de 6 kg (peso húmedo) de cada sustrato empleado.

Las bolsas se sembrarán homogéneamente con la "semilla" previamente preparada en una relación 1:10 y se incubarán a temperatura ambiente (26±2 °C); cuando el micelio del hongo colonice completamente los sustratos y muestre la aparición de primordios, las bolsas se trasladarán a un cuarto de fructificación donde se propiciarán condiciones controladas con respecto a la humedad (70 a 80 %), temperatura (18 a 25 °C), luz diurna indirecta y extracción de aire por 1 h, cada 8 h.

Fabricación de utensilios desechables biodegradables

La producción de los utensilios desechables biodegradables comenzará a partir de la fabricación de laminas con diferentes porcentajes de olote pulverizado, agua y lignina recuperada del proceso de pretratamiento con Disolventes Eutécticos Profundos. Las placas se llevarán a cabo por compresión utilizando una prensa sencilla fabricada con un "gato de coche". Posteriormente se secará a diferentes temperaturas (50° C a 200°C) variando el tiempo de exposición al interior de la estufa.

RESULTADOS

El Estado de México es un importante productor de maíz y consecuentemente se genera una importante cantidad de residuos, entre ellos el olote. Este proyecto pretende realizar una investigación interdisciplinaria para lograr al final el máximo aprovechamiento del residuo de olote para generar productos biológicos de interés industrial. Los intereses de investigación están alineados con varios objetivos contenidos en Plan de Desarrollo del Estado de México 2017-2023 (PDEM). En particular, dentro del Pilar Social, la producción de setas comestibles a partir de olote y su caracterización, permitirá generar investigación para fomentar el consumo de los alimentos locales en el Estado de México y con ello propiciar el desarrollo humano (Objetivo 1.1 del PDEM). En el Pilar Económico, nuestra investigación para el aprovechamiento de residuos lignocelulosicos impactara de forma positiva en el desarrollo de acciones de fomento económico y competitividad para la agenda de desarrollo de la Zona Norte a partir de su vocación agroindustrial (Objetivo 2.1 del PDEM). Dentro del mismo Pilar Económico, la investigación en el desarrollo de utensilios desechables biodegradables permitirá fomentar el uso de materiales reciclables o elaborados bajo esquemas de producción sostenible (Objetivo 2.3 del PDEM). Además, la incorporación de estudiantes de Licenciatura y Posgrado de la Universidad Mexiquense del Bicentenario para llevar a cabo cada una de las líneas de investigación planteadas en el proyecto y con ello permitirá impulsar la creatividad y el emprendimiento científico y tecnológico de los jóvenes mexiquenses además de que los resultados del proyecto sentará las bases científicas para el desarrollo tecnológico que incidirá en el progreso de los sectores productivos del estado, en particular el agrícola de la zona norte (Objetivo 2.4 del PDEM). Dentro del Pilar Territorial, la gestión y aprovechamiento de residuos lignocelulósicos para la producción de Biogás y Bioetanol impacta directamente al Objetivo 3.2 del PDEM: Adoptar medidas para combatir el cambio climático y mitigar sus efectos. Finalmente, los intereses de investigación del proyecto están enmarcados dentro de los objetivos de la Agenda 2030, en particular, Objetivo 7, Garantizar el acceso a una energía asequible, segura, sostenible y moderna para todos y Objetivo 13, Adoptar medidas urgentes para combatir el cambio climático y sus efectos.

13 CISQM-QP-PO04

CONCLUSIONES

Este trabajo tiene como perspectiva el aprovechamiento de olote bajo un enfoque biotecnológico y de biorefinería que sirva como ejemplo para otros tipos de residuos lignocelulósicos susceptibles de poder ser utilizados de la misma manera. A la fecha estamos a la espera de poder regresar a los laboratorios de la Universidad Mexiquense del Bicentenario para implementar todos los procesos detallados en este trabajo

REFERENCIAS

- 1.- Córdoba, Jhon Alexander, Salcedo, Eduardo, Rodríguez, Ramón, Zamora, Juan Francisco, Manríquez, Ricardo, Contreras, Héctor, . . . Delgado, Ezequiel. (2013). Caracterización y valoración química del olote: degradación hidrotérmica bajo condiciones subcríticas. *Revista latinoamericana de química*, 41(3), 171-184.
- 2.- Sagarpa. (2015). Cierre de la producción Agrícola por cultivo. In Pesquera, Servicio de Información Agroalimentaria y (Ed.): SAGARPA México.
- 3.- Pointner, M, Kuttner, P, Obrlik, T, Jager, A, & Kahr, H. (2014). Composition of corncobs as a substrate for fermentation of biofuels. *Agronomy Research*, 12(2), 391-396.
- 4.- Chen, Hongzhang. (2014). Chemical composition and structure of natural lignocellulose *Biotechnology of lignocellulose* (pp. 25-71): Springer.
- 5.- Prinsen, Pepijn. (2013). Caracterización química y estructural de lignina y lípidos de materiales lignocelulósicos de interés industrial.
- 6.- Romero, Omar, Huerta, Manuel, Damián, Miguel Angel, Macías, Antonio, Tapia, Ana María, Parraguirre, José Fc, & Juárez, Jaime. (2010). Evaluación de la capacidad productiva de *Pleurotus ostreatus* con el uso de hoja de plátano (*Musa paradisiaca* L., cv. Roatan) deshidratada, en relación con otros sustratos agrícolas. *Agronomía Costarricense*, 34(1), 53-63.

14 CISQM-QP-PO05

Efecto del Grado de Acetilación y del Peso Molecular del Quitosano en su Capacidad de Esponja de Protones en Complejos ADN/quitosano

Scarlett López-Álvarez^{1*}, Edgar Figueroa Ochoa¹, Francisco Carvajal Ramos², Guillermo Toriz González³,
Lourdes Mónica Bravo Anaya^{4**}

¹CUCEI, Universidad de Guadalajara, Departamento de Química, Blvd. M. García Barragán #1451, C.P. 44430, Guadalajara, Jalisco, México.

²CUTonalá, Departamento de Ingenierías, Universidad de Guadalajara, Nuevo Periférico #555 Ejido San José Tatepozco, C.P.45425, Tonalá, Jalisco, México.

³Centro de Investigación en Biomateriales, Departamento de Madera, Celulosa y Papel, Universidad de Guadalajara, Km. 15.5 Carretera Guadalajara-Nogales, Predio Las Agujas, Zapopan 45110, Jalisco, México.

⁴Université de Rennes 1, Institut des Sciences Chimiques de Rennes, équipe CORINT, CNRS, UMR 6226, Campus de Beaulieu, Bat 10C, 35042, Rennes Cedex, France.

*sela0097@gmail.com , **lourdes-monica.anaya@univ-rennes1.fr

Resumen

Los policonjugados naturales o sintéticos se utilizan en terapias a base de ácidos nucleicos como agentes que los condensan en complejos, los protegen y controlan su entrada y liberación en las células. La estrategia llamada "esponja de protones" sugiere que el policonjugado puede actuar como un buffer al absorber protones libres en los endosomas, para promover la fuga endosómica de los complejos. En este trabajo se utilizaron titulaciones potenciométricas, mediciones de DLS, potencial- ζ , electroforesis en gel y MET para estudiar el efecto del PM y del GA del quitosano en su capacidad de actuar como buffer y en la estabilidad de los complejos ADN/quitosano. Los resultados indican una mayor estabilidad cuando el pH disminuye y muestran el efecto del quitosano libre y del GA del quitosano durante la variación del pH en intervalo endosómico.

Introducción

Los polielectrolitos son polímeros que contienen una carga neta positiva o negativa. Según su origen, se pueden clasificar en polielectrolitos naturales, polielectrolitos sintéticos y biopolímeros modificados químicamente.¹ La formación de complejos de polielectrolitos (CPEs) se obtiene mediante la interacción electrostática de los poli-iones de carga opuesta, es decir, entre un policonjugado y un polianión.² Los CPEs se pueden formar con una gran variedad de estructuras y propiedades diferentes, lo que permite una amplia gama de aplicaciones en varios campos tecnológicos y científicos, como en la medicina, farmacia, biotecnología, biomedicina, etc.³ Se han logrado diseñar y desarrollar complejos sintéticos para ser empleados en tratamientos contra el cáncer, vacunas o la terapia génica, las cuales consisten en la introducción de material genético dentro de las células, con fines terapéuticos.⁴ Los policonjugados naturales o sintéticos pueden ser empleados como vectores que interactúan electrostáticamente con los ácidos nucleicos (ADN o ARN), los condensan en nanopartículas, los protegen y los ayudan a entrar dentro de las células.⁴ Sin embargo, existen una serie de defensas biológicas, que pueden llegar a evitar que los vectores cumplan con su objetivo.⁵

La vía endocítica es uno de los mecanismos empleados por las células para captar partículas ajenas a ellas. Durante la endocitosis, las partículas captadas son encapsuladas en pequeñas vesículas lipídicas conocidas como endosomas, las cuales irán madurando hasta convertirse en lisosomas o fusionarse con ellos, en donde ocurrirá la degradación de las partículas que se encuentren en su interior.⁶ El escape endosómico

14 CISQM-QP-PO05

es considerado un paso clave de los tratamientos con ácidos nucleicos, por lo tanto, se han propuesto y estudiado diferentes estrategias capaces de promoverlo.⁷ La hipótesis más conocida y estudiada para el escape endosómico de CPEs a base de polímeros catiónicos y ácidos nucleicos es la "esponja de protones".⁷ Esta hipótesis explica como el vector puede funcionar como un "buffer" mediante la absorción de protones libres en los endosomas.⁶ Al disminuir el pH durante la maduración de los endosomas, los protones absorbidos se acumularán y aumentarán gradualmente el potencial de membrana más allá del nivel de equilibrio.⁶ Dado que este potencial de equilibrio es establecido principalmente por la difusión de cloruro, el cloruro comenzará a difundirse en el endosoma en un intento de restaurarlo, lo que aumentará la presión osmótica. Esto hace que el endosoma se hinche y se expanda hasta que supere una tensión de área crítica, lo cual provocará que se rompa la membrana de la bicapa lipídica y se libere el contenido del endosoma en la célula.⁶ Hasta la fecha no se ha llegado a un consenso en la comunidad científica sobre la validez de esta hipótesis debido a diversos reportes contradictorios. Sin embargo, ya que se trata de un fenómeno dependiente del tipo de célula, de las interacciones entre las fuerzas osmóticas y de la desestabilización de la membrana, se considera como un área de investigación interesante para comprender los mecanismos y para encontrar la manera de modificar estos efectos.

Exposición

El escape endosomal de CPEs es fundamental para lograr una eficiente transfección de genes (ADN, ARN, ARNm). Por lo tanto, es importante estudiar el efecto que tienen los cambios del pH del medio, tanto en la estabilidad de los CPEs, como en la capacidad *buffer* de los policationes que los forman. En este trabajo se seleccionó el quitosano como polication capaz de compactar moléculas de ADN y formar CPEs estables. El quitosano es un material biodegradable, biocompatible, de bajo costo y no es tóxico. Los grupos amino protonados del quitosano (dependientes del pH) le proporcionan las cargas positivas suficientes para interactuar con las cargas negativas de las moléculas de ADN. Existen varios factores que podrían modificar la capacidad de esponja de protones del quitosano, *i.e.* su peso molecular (PM) y grado de acetilación (GA), así como la relación de carga ($R=N^+/P^-$) de los CPEs. En este trabajo se llevaron a cabo mediciones de dispersión de luz dinámica (DLS) para determinar la estabilidad de los complejos en términos de la evolución de su tamaño, mediciones de potencial zeta para evaluar la carga neta de los complejos al igual que su estabilidad, titulaciones potenciométricas para identificar la capacidad de esponja de protones del quitosano, mediciones MET para determinar los tamaños de los complejos y electroforesis en gel para identificar la estabilidad de los complejos o posible liberación de ADN a diferentes valores de pH.

Materiales

Se utilizó ADN de timo de ternera (PM= 6,559,500 g/mol) y tres muestras de quitosano: una de peso molecular alto (PMA, Código 41,941-9, PM= 417,600 g/mol, GA= 0.16), otra de peso molecular medio (PMM, Código 44,887-7, PM= 86,750 g/mol, GA = 0.22) y una de peso molecular bajo (PMB, PM= 38,484 g/mol, GA = 0.33). Se utilizó también NaOH en pastillas, NaCl anhidro y HCl, todos de Sigma Aldrich.

Metodología experimental

Preparación de las soluciones: las soluciones de ADN fueron preparadas en NaCl 0.01 M a una concentración de 1 mg/mL. Enseguida, se prepararon diluciones a 0.03 mg/mL en NaCl 0.01 M. Las soluciones de quitosano

14 CISQM-QP-PO05

fueron elaboradas a una concentración madre de 3.33 mg/mL con la cantidad estequiométrica de HCl 0.1 N sobre la base del contenido de NH₂. Dichas soluciones se dejaron bajo agitación durante 24 horas aproximadamente después de haber agregado el HCl y agua necesaria para su preparación y garantizar una correcta solubilización de la muestra. Todas las muestras se refrigeraron después de su preparación. A partir de las tres muestras de quitosano, se prepararon diluciones a 1 mg/mL utilizando agua destilada, una serie conservando el pH inicial en el cual el quitosano se encuentra 100 % protonado, y otra serie al pH de 5.5.

Preparación de los complejos ADN/quitosano: se utilizó el método de adición tipo "one-shot" de la cantidad quitosano necesaria para obtener una R específica ($N^+/P^- = 1, 3, 5, 8$ y 10). Se utilizó una solución de ADN de 0.03 mg/mL en NaCl 0.01 M y una solución de quitosano de 1 mg/mL (pH inicial y 5.5).

Mediciones de potencial-zeta: se llevaron a cabo en un equipo Malvern Zetasizer NanoZS 90. La estabilidad de los complejos en función del pH fue monitoreada mediante adiciones progresivas de HCl 0.01 N (de 10 en 10 μ L) a una suspensión de complejos bajo agitación continua. El potencial- ζ fue determinado mediante la expresión clásica de Smoluchowski. Las mediciones se llevaron a cabo a una temperatura de 25 °C.

Titulaciones potenciométricas: se llevaron a cabo agregando progresivamente HCl 0.01 N de 10 en 10 μ L a una suspensión de complejos ADN/quitosano preparados a una R específica ($8 \geq N^+/P^- \geq 1$).

Mediciones de Dispersión de Luz Dinámica (DLS): las mediciones de DLS se llevaron a cabo en un equipo Malvern Zetasizer NanoZS 90 a una temperatura de 25 °C y a un ángulo de 90 °. El efecto del pH en el diámetro hidrodinámico (D_H) de los complejos fue determinado a través de la ecuación de Stokes-Einstein.

Mediciones de MET: Las imágenes MET se tomaron en un microscopio JEOL 1400 (120 kV) equipado con una cámara GATAN Orius 1000. Las muestras se prepararon agregando directamente una gota de suspensión de complejos sobre rejillas de carbón (300 mesh Cu-300LD de Pacific Grid Tech). Después de 10 min, se eliminó el resto de la gota con papel de filtro. La distribución del tamaño de partícula se determinó usando el software ImageJ.

Mediciones de electroforesis en gel: se realizaron mezclando 100 ng del ADN plasmídico con cantidades crecientes de quitosano en 20 μ L. Después de la estabilización de los complejos, se agregaron 3 μ L de buffer de carga (azul de bromofenol al 0.05 %, EDTA 0.1 mM, glicerol al 50 %) a la mezcla. Se llevó a cabo la electroforesis en gel de agarosa al 0.6 % en tampón TAE 1x (Tris 40 mM, ácido acético 20 mM, EDTA 1 mM) que contenía SYBR® Safe (Life Technologies, Carlsbad, CA, EE. UU.).

Discusión de resultados

En este trabajo se estudió el comportamiento de los complejos ADN/quitosano en el medio ácido en el que se encontrarán dentro de las células, es decir, en donde pH de liberación endosómico varía de 4.5 a 7. El efecto de esponja de protones, o capacidad de amortiguación del quitosano, se analizó en complejos ADN/quitosano preparados a diferentes relaciones de cargas y con las tres muestras distintas de quitosano. La Figura 1a muestra las titulaciones potenciométricas de suspensiones de complejos ADN/quitosano preparados con quitosano de peso molecular bajo a diferentes R (ajustados a un pH inicial de 7.5). Estos experimentos permitieron demostrar la importancia del grado de acetilación del quitosano libre en la estabilización del pH en presencia de los complejos. Es posible observar que, en ausencia de exceso de quitosano (curva para el NaCl 0.01 M), el pH disminuye rápidamente. También se observa que la capacidad de esponja de protones aumenta al incrementar el GA del quitosano ($GA_{PMA} = 0.16$, $GA_{PMM} = 0.22$, $GA_{PMB} = 0.33$), o lo que es equivalente, al disminuir el grado de desacetilación (correspondiente a la cantidad de NH₂) de las muestras ($GDA = 1 - GA$).

14 CISQM-QP-PO05

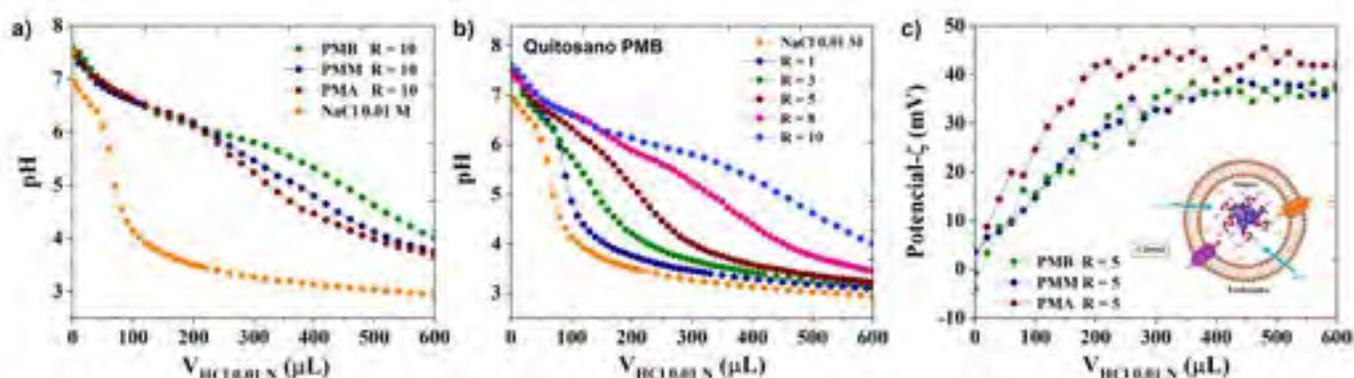


Figura 1. a) Evolución del pH de los complejos ADN/quitosano preparados a R=10 con las tres muestras de quitosano de diferente peso molecular (PMA, PMM y PMB) mediante la adición progresiva de HCl 0.01 N. b) Evolución del pH de los complejos ADN/quitosano PMB mediante la adición progresiva de HCl 0.01 N. c) Evolución del potencial- ζ de los complejos ADN/quitosano preparados con las tres muestras de quitosano mediante la adición progresiva de HCl 0.01 N a R=5. Inserto: representación esquemática del efecto "esponja de protones". $C_{ADN} = 0.03$ mg/mL, $C_{Quit} = 1$ mg/mL, pH= 2-3.

La **Figura 1b** muestra la evolución del pH de complejos ADN/quitosano preparados con quitosano de peso molecular bajo (PMB) a las siguientes relaciones de carga: $N^+/P^- = 1, 3, 5, 8$ y 10. Es posible observar que, al aumentar la relación de carga, el efecto *buffer* aumenta en el rango de pH endosómico (entre 7 y 4.5), con lo que se demuestra la importancia del quitosano libre de acuerdo con un efecto de esponja de protones. En la **Figura 1c** se muestra la evolución del potencial- ζ en complejos ADN/quitosano durante la adición progresiva de HCl 0.01 N preparados con quitosano 100% protonado y a R=5, para las tres muestras. El potencial- ζ aumenta progresivamente y alcanza valores positivos más altos, debido a la protonación progresiva del quitosano libre, mostrando una mayor estabilidad de los complejos en suspensión. Los resultados muestran también que los complejos preparados con el quitosano PMA alcanzan una mayor estabilidad en comparación con las otras dos muestras. Cabe mencionar que esta muestra cuenta con un mayor peso molecular y un GDA mayor al de las otras dos muestras.

Mediante imágenes de MET, se observó un efecto durante el cambio del pH del medio en el tamaño de los complejos ADN/quitosano, al identificarse una disminución del tamaño de los complejos al disminuir el pH (**Figuras 2a y 2b**). Sin embargo, este efecto podría deberse a una deshidratación de los complejos.

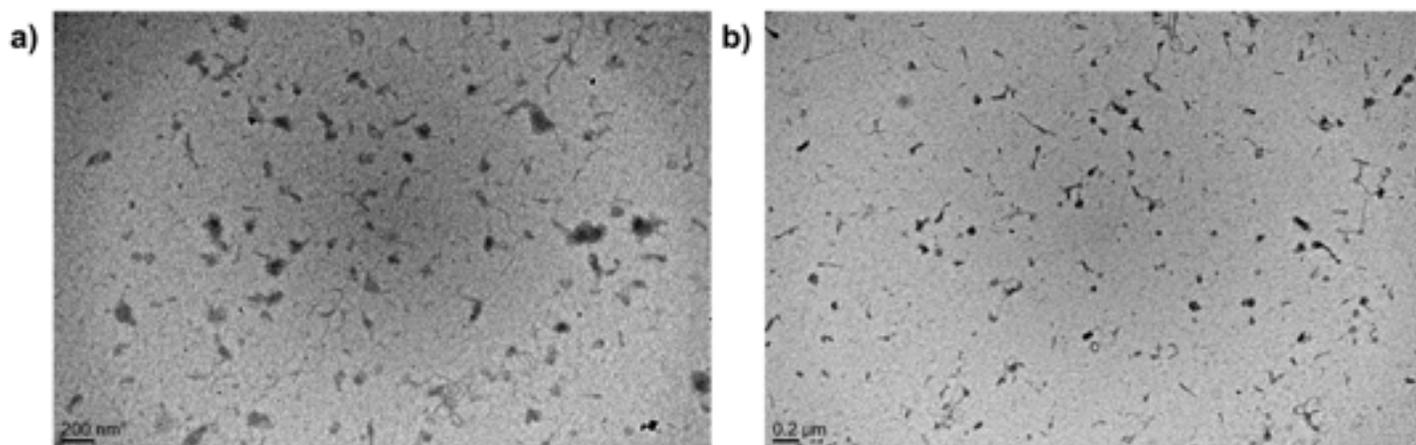


Figura 2. Imágenes de MET obtenidas para complejos ADN/quitosano preparados con quitosano protonado al 63 % (a) y enseguida ajustados al pH de 4 (b).

14 CISQM-QP-PO05

Se estudió también la formación de complejos ADN/quitosano mediante electroforesis en gel, lo cual permitió identificar y cuantificar el porcentaje de cadenas de ADN libre en los complejos a diferentes R (0, 0.6, 0.8, 1, 2, 3 y 5). Esta técnica también nos permitió demostrar el efecto del pH (diferente al del quitosano protonado al 100 %) durante la preparación de los complejos (**Figura 3a**) en presencia de una solución tampón a pH = 4.2, resultando en un desplazamiento en la estequiometría. Esto se observa debido a la migración de ADN en la relación de cargas teórica $R > 1$. La **Figura 3b** muestra el ensayo de electroforesis en gel que presenta la compactación del ADN a distintas relaciones de carga con quitosano protonado al 100 %. El ADN migra hasta el $R < 1$, de acuerdo con el % teórico de cadenas de ADN libres en una proporción de carga específica de hasta 1. Finalmente, las **Figuras 3c y 3d** muestran los ensayos de electroforesis en gel para complejos ADN/quitosano con quitosano protonado al 100 % y enseguida ajustados a los pH de 4.2 y 5.6, respectivamente. En dichos geles, es posible observar que los complejos se mantienen estables y que no hay liberación de ADN que desplace la estequiometría de los mismos.

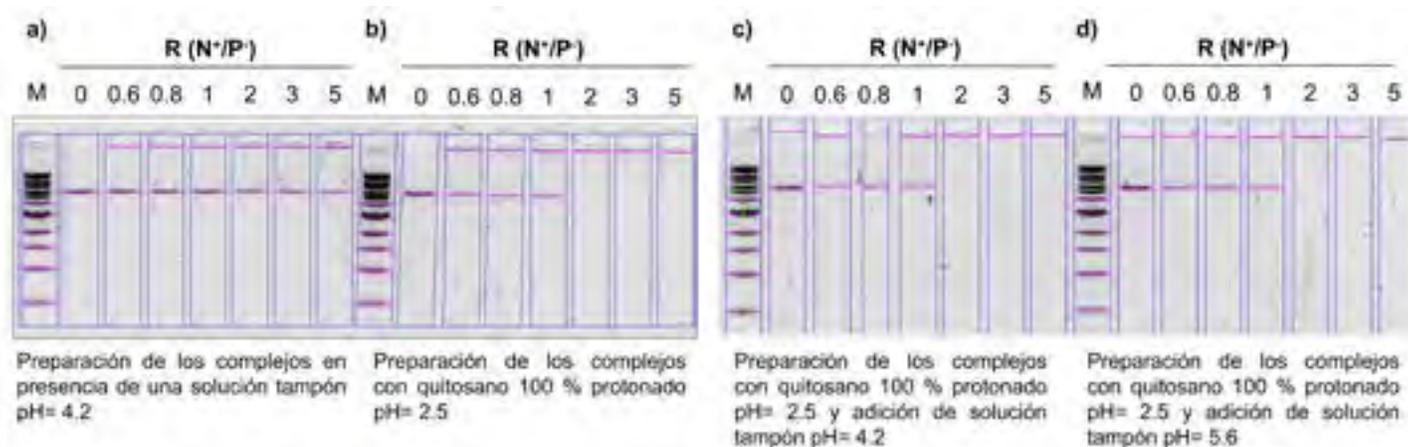


Figura 3. Ensayos de electroforesis en gel que muestran el efecto de la relación de cargas en la movilidad electroforética del ADN plasmídico (PCR-2.1 TOPO). M es el marcador de peso molecular (SmartLadder MW-1700-10 Eurogentec). a) Gel preparado en presencia de una solución tampón acetato ajustado a un pH= 4.2. b) Gel preparado en condiciones que mantienen la protonación del quitosano al 100%. c) Gel preparado en condiciones que mantienen la protonación del quitosano al 100 % y enseguida ajustado a un pH=4.2 con una solución tampón acetato. d) Gel preparado en condiciones que mantienen la protonación del quitosano al 100 % y enseguida ajustado a un pH=5.6 con una solución tampón acetato.

Conclusiones

En este trabajo se investigó la influencia del medio ácido en la estabilidad de complejos ADN/quitosano con tres muestras distintas de quitosano. Se observó que para complejos con relaciones de cargas mayores a 1, el potencial- ζ aumenta progresivamente al disminuir el pH y alcanza valores positivos más altos, esto debido a la protonación progresiva del quitosano libre, demostrando una mayor estabilidad de los complejos. Se observó la importancia del quitosano libre en la variación del pH en el intervalo de 4.5 a 7.5 (pH endosómico) de acuerdo con un efecto de esponja de protones. Este efecto varía en función del GA de las muestras de quitosano, mientras que el tamaño de partícula depende en mayor grado del PM del quitosano. Finalmente, mediante ensayos de electroforesis en gel, no se observó la liberación de ADN al aumentar el pH de la suspensión de complejos, demostrando también una mayor estabilidad de dichas partículas.

14 CISQM-QP-PO05

Bibliografía

1. Lankalapalli S, Kolapalli VRM. Polyelectrolyte Complexes: A Review of their Applicability in Drug Delivery Technology. *Indian J Pharm Sci.* 2009;71(5):481-487. [doi:10.4103/0250-474X.58165](https://doi.org/10.4103/0250-474X.58165)
2. Verma A, Verma A. Polyelectrolyte Complex- an Overview. *Int J Pharm Sci Res.* 2013;4(5):1684-1691.
3. Kulkarni AD, Vanjari YH, Sancheti KH, et al. Polyelectrolyte complexes: mechanisms, critical experimental aspects, and applications. *Artif Cells, Nanomedicine Biotechnol.* 2016;44(7):1615-1625. [doi:10.3109/21691401.2015.1129624](https://doi.org/10.3109/21691401.2015.1129624)
4. Pack DW, Hoffman AS, Pun S, Stayton PS. Design and development of polymers for gene delivery. *Nat Rev Drug Discov.* 2005;4(7):581-593. [doi:10.1038/nrd1775](https://doi.org/10.1038/nrd1775)
5. Bordi F, Chronopoulou L, Palocci C, et al. Chitosan-DNA complexes: Effect of molecular parameters on the efficiency of delivery. *Colloids Surfaces A Physicochem Eng Asp.* 2014;460:184-190. [doi:10.1016/j.colsurfa.2013.12.022](https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2013.12.022)
6. Freeman EC, Weiland LM, Meng WS. Modeling the proton sponge hypothesis: Examining proton sponge effectiveness for enhancing intracellular gene delivery through multiscale modeling. *J Biomater Sci Polym Ed.* 2013;24(4):398-416. [doi:10.1080/09205063.2012.690282](https://doi.org/10.1080/09205063.2012.690282)
7. Vermeulen LMP, De Smedt SC, Remaut K, Braeckmans K. The proton sponge hypothesis: Fable or fact? *Eur J Pharm Biopharm.* 2018;129(May):184-190. [doi:10.1016/j.ejpb.2018.05.034](https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.05.034)

15 CISQM-QP-PO06

Comparación de tres celulosas modificadas como floculantes en el tratamiento de aguas residuales, en algunos sectores de Colombia

Lucía Marlén Moreno Bastidas¹, Oscar Julio Medina Vargas²

¹Doctorado en Química, Facultad de Ciencias, UPTC, CP 150003, Tunja, Boyacá Colombia, ²Facultad de Ciencias, UPTC, CP 150003, Tunja, Boyacá Colombia

lucia.moreno@uptc.edu.co

Resumen

Para apoyar la revalorización de residuos agroindustriales en Colombia, se extrajo celulosa de la especie *Allium sativum* de diferentes variedades comercializadas y se modificó químicamente, para evaluar su actividad como floculante en el tratamiento de aguas residuales. Se sintetizaron dos derivados carboxilados de la celulosa mediante reacción de oxidación de grupos aldehído vecinales en posiciones 2 y 3, seguida de una oxidación con clorito de sodio, para obtener celulosa dicarboxílica (DCC) y con urea, para obtener celulosa dicarboxilica con grupos amino (DCCA). A partir de DAC mediante reacción con cloruro de 2 - hidrazinil - 2 - oxoetil – trimetilazano, se obtuvo celulosa catiónica, QC. La morfología y estructura se comprobó por FTIR, (RMN), DRX, CDB, AFM, SEM, TEM y TGA. La capacidad floculante se determinó a partir de la turbidez residual, potencial ζ y DQO. Se concluye que las celulosas provenientes de residuos agroindustriales, químicamente modificados, son una alternativa técnicamente viable y ambientalmente favorable, en el tratamiento de aguas residuales.

Introducción

La contaminación del agua contribuye a su escasez al disminuir la cantidad de agua potable disponible(1). La preocupación mundial por atender los problemas de Seguridad y Pobreza hídrica, comunes a todos los pueblos, impone la necesidad de asegurar suministro de aguas potables de manera suficiente y eficiente(2). El tratamiento de aguas residuales, paulatinamente ha generado diferencias en su optimización, dependiendo si se trata de ambientes urbanos, donde la atención a la calidad del agua suele ser mayor, o si se trata de sectores rurales, a donde no llega la acción de los gobiernos, con consecuencias negativas para la calidad de aguas de consumo.

Las aguas residuales generadas en ambientes con mayor asentamiento de personas y con diversas actividades diarias, pueden convertirse en vehículos de contaminación, que tienden a incrementar los índices de insalubridad pública. Es preciso entonces buscar alternativas de tratamiento de aguas residuales que detengan el aumento de contaminación y generen seguridad en los consumidores. Aunque hay muchas maneras diferentes de prevenir los efectos de los procesos dañinos, los esfuerzos actuales se centran no sólo en reparar el daño ya infligido al ecosistema, sino también en desarrollar métodos eficientes de purificación del agua que no sean tóxicos y no causen contaminación secundaria(3). Uno de los procesos que satisfacen todas estas necesidades es la floculación, un fenómeno observado principalmente en soluciones.

Actualmente, los coagulantes/floculantes de origen vegetal son un avance importante en la tecnología de tratamiento de agua debido a su seguridad, biodegradabilidad y disponibilidad, a diferencia de los productos químicos sintéticos como las poliácridamidas que tienen costos elevados y dificultad para conocer claramente su estructura química, lo cual puede causar amenazas al ecosistema, ya sea a través de sus residuos en las aguas tratadas o debido a su baja degradación en los lodos generados en el tratamiento.

La celulosa, uno de los polímeros más abundantes en la naturaleza, se puede transformar en derivados

15 CISQM-QP-PO06

con actividad floculante. En los residuos agroindustriales se encuentra la celulosa, que habitualmente se desperdicia, pero que puede ser extraída y tratada convenientemente(4), de tal forma que se transforma en floculantes que reemplazan a polímeros orgánicos derivados de materiales no renovables, respecto de los cuales existe aún controversia, debido a los resultados negativos sobre el ecosistema.

Métodos experimentales

Se extrajo, purificó y caracterizó mediante DRX, FTIR y MEB, celulosa y nanocelulosa a partir de biomasa residual derivada de procesos agroindustriales en Colombia.

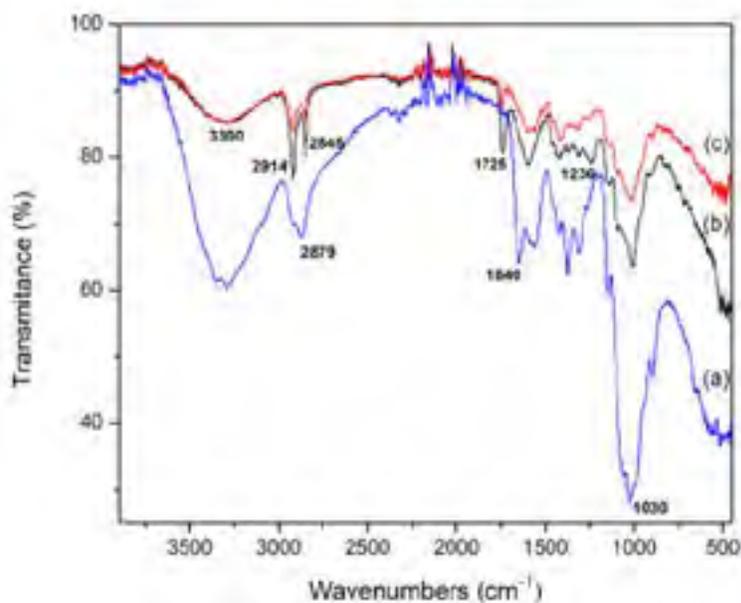


Figura 1. Espectro FTIR de a) QC; b) DCCA; c) DCC

NÚMERO DE ONDA (CM ⁻¹)	ASIGNACIÓN BANDAS DE ADSORCIÓN
3322.32	Estiramiento -OH
2893.71	Estiramiento CH y grupos CH ₂ y CH ₃
1632.96	H-O-H Flexión de agua absorbida
1426.60	Flexión CH ₂
1361.03	Deformación C-H
1257.38	C-O estiramiento del enlace de éter
1161.43	C-O-C estiramiento puente antisimétrico
1053.92	C-O estiramiento simétrico del alcohol primario
893.85	C-O-C enlaces β-glucosídicos

Tabla 1. Principales bandas FTIR observadas en las muestras de celulosa

15 CISQM-QP-PO06

Seguidamente, se funcionalizó la nanocelulosa, por sustitución de los grupos hidroxilo susceptibles de oxidación, con peryodato de sodio, clorito de sodio, urea y cloruro de 3-cloro-2-hidroxipropil-trimetilamonio (5), con el fin de mejorar su actividad floculante. Las reacciones correspondientes se muestran en la figura 1.

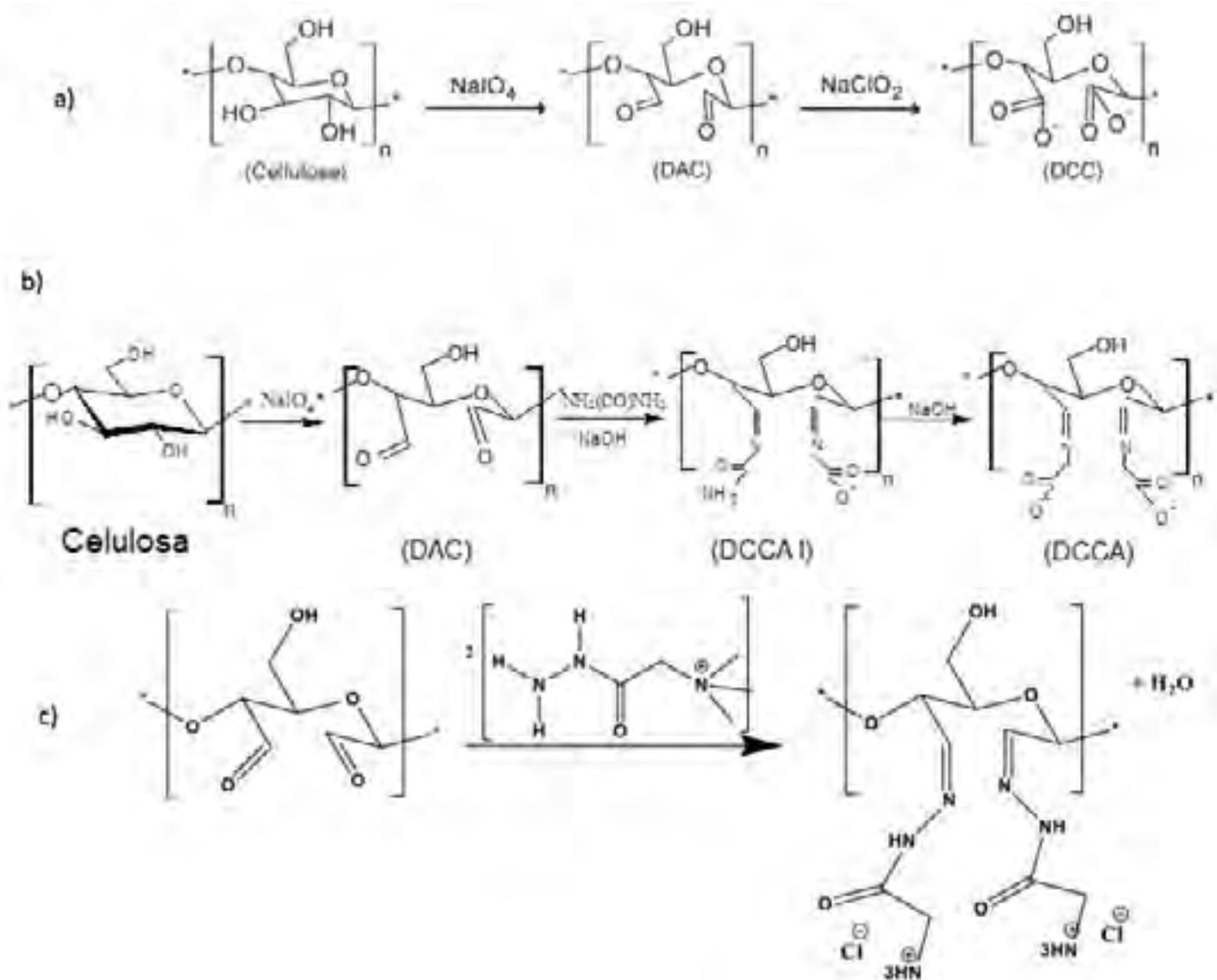


Figura 1. Síntesis de a) celulosa Dialdehído (DAC) y celulosa dicarboxílica (DCC); b) celulosa dicarboxílica con grupos amino (DCCA) y c) celulosa catiónica (QC).

Mediante estos procedimientos se buscó producir polielectrolitos con actividad floculante, tanto aniónicos como catiónicos. Se empleó la prueba de jarras para ajustar los mejores desempeños de los floculantes. A partir de la evaluación de la Turbidez y del potencial ζ se evaluó el desempeño de cada uno de los floculantes, controlando las variables que influyen en estos procesos: pH y concentración de cada floculante.

La oxidación con peryodato de sodio de las nanocelulosas siguió el procedimiento descrito. En general, antes del proceso, 4 g (base seca) de pulpa se desintegraron / hincharon durante la noche en agua destilada al 4% de consistencia. La suspensión se trató con una mezcla de 300 mL de agua destilada, 7,2 g de LiCl y 8,2 g de NaIO₄. Un material altamente oxidado se produjo después de 3 h de oxidación a 75°C, que se filtró y

15 CISQM-QP-PO06

lavó con agua desionizada. El producto de dialdehído a base de celulosa no secado (DAC) se almacenó en el refrigerador y se usó más tarde para modificaciones adicionales indicadas en la fig. 1 y 2 (cationización y anionización). Además, se utilizaron muestras DCC secadas en estufa a 60 °C para las mediciones de FTIR-ATR.

Posteriormente, se Correlacionó mediante propiedades como turbidez, potencial Z, y DQO, la capacidad floculante de las nanocelulosas modificadas en muestras de agua residual y se comparó con el floculante comercial poliacrilamida (PAC).

Se caracterizó morfológica y microscópicamente los floculantes sintetizados con mejor desempeño, mediante FTIR, RMN, DRX, MEB y ATG.

Discusión de resultados

Los polielectrolitos catiónicos y aniónicos a base de celulosa obtenidos se caracterizaron por espectroscopia FTIR para confirmar la presencia de los nuevos grupos funcionales introducidos en la estructura de la celulosa (6).

El potencial ζ del efluente residual, así como los cambios en el potencial ζ en función del pH se midieron utilizando dispersión de luz electroforética (ELS) en un equipo Zetasizer Nano ZS de Malvern, modelo Litesizer500 (Malvern Instruments Ltda, Reino Unido). A pH deseado se inyectó 1 mL de muestra directamente en la celda y las mediciones se realizaron a 25°C, utilizando el modo de medición automática, con al menos 5 repeticiones de la medición.

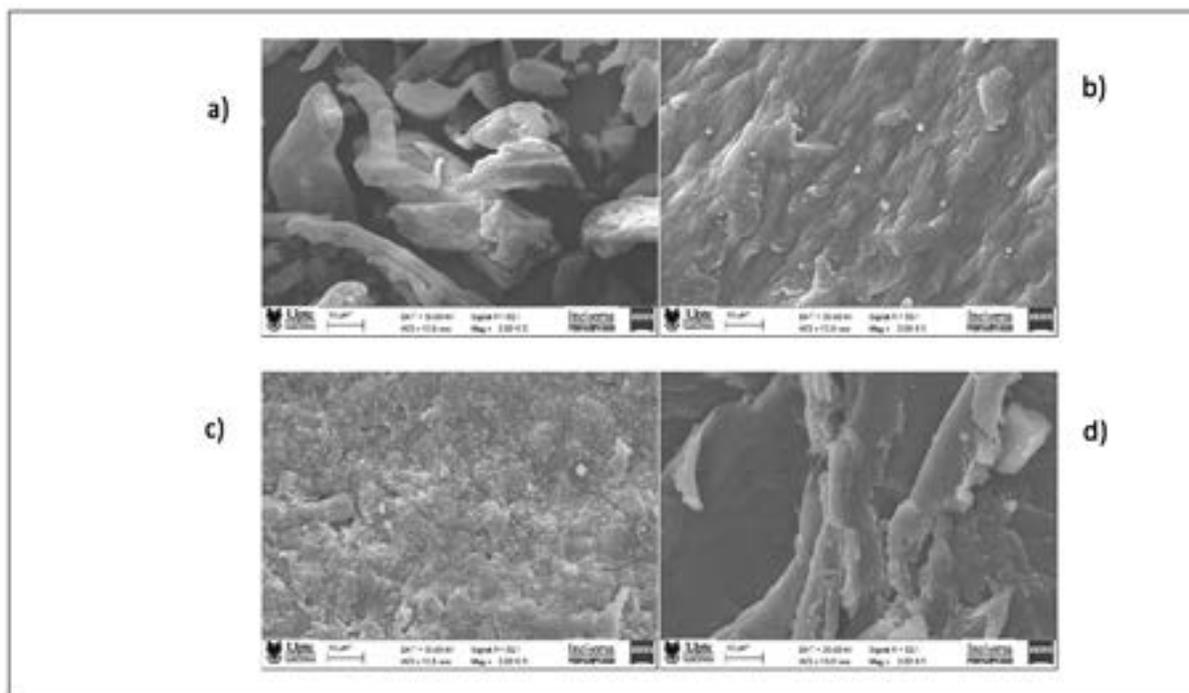


Figura 2. Micrografías SEM de derivados celulósicos: a) Celulosa; b) DCC; c) DCCA; d) QC

Desde el punto de vista de la microestructura de la celulosa y de los derivados, en la figura 2 se observan diferencias en cuanto a la organización fibrilar, la aglomeración diferente de partículas según la modificación a nivel de la estructura química. Los derivados catiónicos, QC evidencian un ordenamiento en forma de haces fibrilares que exponen la carga iónica de manera que facilitan una mejor interacción con los aglomerados que se obtienen por acción de la sal de aluminio.

15 CISQM-QP-PO06

En la tabla siguiente se presentan los principales resultados de los análisis de las muestras de agua residual y de las aguas

Parámetro	Agua Residual	Tratada con PAC	Tratada con DCC	Tratada con DCCA	Tratada con QC
DQO (mg/L O ₂)	558	183	210.7	219.4	214
Turbidez (U. N. T.)	115	2.33	5.48	10.7	1.74
Potencial ζ (mV)	-19.6	-0.65	-13.2	-15.8	-0.53
Color Tri estimular (m ⁻¹)	18.5, 13.9, 11.3	1.44, 0.71, 0.46	2.31, 1.52, 0.96	3.46, 2.31, 1.6	1.4, 0.65, 0.4
Sulfatos (mg/L SO ₄)	540	30.2	32.4	35	29.8

Tabla 2. Principales Parámetros modificados por acción de los floculantes. PAC: Poliacrilamida; DCC: celulosa dicarboxílica; DCCA: celulosa dicarboxílica aniónica; QC: celulosa cuaternizada.

Con el objeto de comparar la actividad floculante de los compuestos derivados de la celulosa obtenidos según los procedimientos antes descritos, mediante el test de jarras se determinó el porcentaje de remoción de turbidez de la muestra de agua residual sin tratamiento y tratada con cada floculante. Se siguió un procedimiento combinado de la acción del coagulante, sulfato de aluminio a dosis baja (AS, 1.5 mL 10000 ppm) y del floculante a dosis de 0.1, 0.2, 0.3, 0.4 y 0.5 ml a 4000 ppm de DCC, DCCA y QC. Como patrón de referencia de floculantes comerciales, se empleó poliacrilamida PAC, 2000 ppm a las mismas dosis de los floculantes derivados de celulosa. En la figura 5 se resumen los resultados.

A la vista de estos resultados, se deduce que la combinación coagulante-floculante de Sulfato de Aluminio + QC (AS+QC) produce resultados de remoción de turbidez similares al efecto combinado de AS + PAC.

15 CISQM-QP-PO06

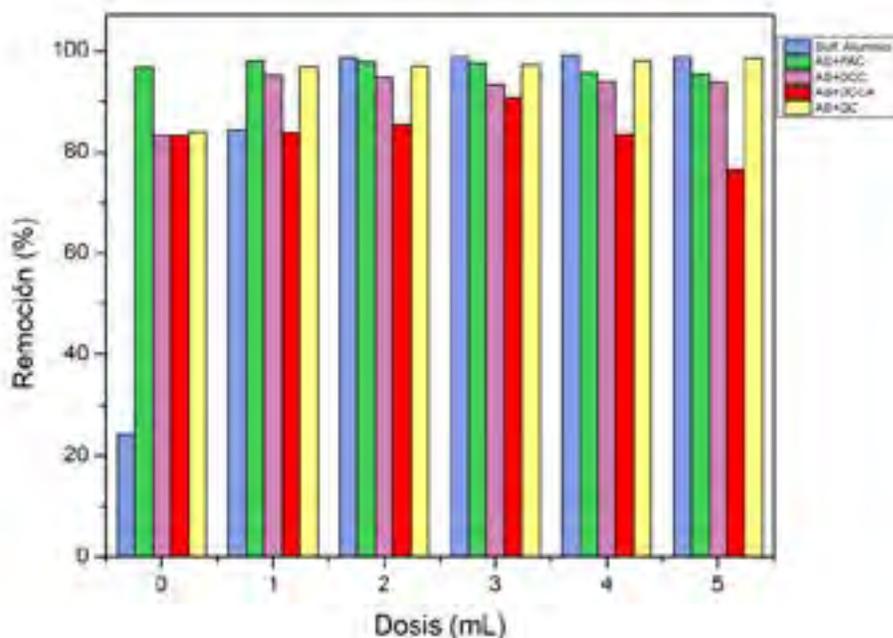


Figura 3. Efecto de los coagulantes-floculantes sobre el agua residual estudiada. (AS = Sulfato de aluminio, PAC: poliacrilamida, DCC: Dialdehído celulosa, DCCA: Dialdehído celulosa aniónica, QC: Celulosa cuaternizada.)

Conclusiones

Los residuos agroindustriales son una fuente aprovechable para obtener derivados celulósicos, que al ser transformados químicamente, se convierten en polielectrolitos útiles como floculantes en el tratamiento de aguas residuales.

Los floculantes derivados de los residuos agroindustriales reemplazan de manera eficiente, económica y amigable a los floculantes convencionales de origen inorgánico u orgánico cuyos efectos son negativos sobre el ecosistema.

Comparando los resultados obtenidos con los floculantes derivados de celulosa con los obtenidos utilizando poliacrilamidas estándar, se obtuvieron similares o mejores resultados, lo cual permite postular a estos compuestos como sustitutos adecuados.

15 CISQM-QP-PO06

Referencias

1. Ngema SS, Basson AK, Maliehe TS. Synthesis, characterization and application of polyacrylamide grafted bioflocculant. *Phys Chem Earth*. 2020;115.
2. Othmani B, Rasteiro MG, Khadhraoui M. Toward green technology: a review on some efficient model plant-based coagulants/flocculants for freshwater and wastewater remediation. *Clean Technologies and Environmental Policy*. 2020.
3. Fikai D, Fikai A, Andronescu E. 1 - Recent advances in using magnetic materials for environmental applications A2 - Grumezescu, Alexandru Mihai. In: *Water Purification*. 2017.
4. Moreno LM, Gorinstein S, Medina OJ, Palacios J, Muñoz EJ. Valorization of Garlic Crops Residues as Precursors of Cellulosic Materials. *Waste and Biomass Valorization*. 2020;11(9).
5. Sirviö J, Honka A, Liimatainen H, Niinimäki J, Hormi O. Synthesis of highly cationic water-soluble cellulose derivative and its potential as novel biopolymeric flocculation agent. *Carbohydr Polym*. 2011;86(1):266–70.
6. Grenda K, Gamelas JAF, Arnold J, Cayre OJ, Rasteiro MG. Evaluation of Anionic and Cationic Pulp-Based Flocculants With Diverse Lignin Contents for Application in Effluent Treatment From the Textile Industry: Flocculation Monitoring. *Front Chem* [Internet]. 2020 Jan 30;8. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fchem.2020.00005/full>

16 CISQM-QP-PO07

A facile synthesis of silver nanowires and their evaluation in the mitochondrial membrane potential

M. Villalpando¹, Alfredo Saavedra-Molina² and G. Rosas¹

¹ Instituto de Investigaciones en Metalurgia y Materiales, UMSNH, edificio U., Ciudad Universitaria, C.P. 58000, Morelia, Michoacán, México.

² Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, UMSNH, edificio B-3., Ciudad Universitaria, C.P. 58000, Morelia, Michoacán, México.

mvillalpando@umich.mx

Abstract:

AgNWs with a high-aspect-ratio were successfully synthesized using *L. angustifolia*. AgNWs were analyzed in a biological model using rat liver mitochondria by measuring their effect on membrane potential. SEM, XRD, and TEM techniques structurally characterized the nanowires obtained. Also, UV-Vis spectroscopy investigated the optical properties of AgNWs. Structural studies show AgNWs fcc with lengths up to 100 μm and diameters ranging from 60 to 130 nm growing in the [110] orientation. Furthermore, inhibition of mitochondrial membrane potential depends on the concentration of the nanowires, suggesting dissipation of the electron transport chain. In this way, AgNWs can be used as a potential tool to verify biological reactions, such as modulation of metabolic pathways, together with the evaluation of a possible influence of biotic or abiotic factors in organisms.

17 CISQM-QP-QF01

Síntesis, caracterización y estudio de las propiedades fotofísicas de un sistema BODIPY-carborano con potenciales aplicaciones en terapia por captura de neutrones de boro

Aylin Sinai Galindo Hernández,¹ Pablo Labra Vázquez,¹ Cristian Axel Guzmán Cedillo,¹ Norberto Farfán,*¹ Rosa Santillan²

¹ Facultad de Química, Departamento de Química Orgánica, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510 Ciudad de México, México.

² Departamento de Química, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN, Apdo. Postal 14-740, 07000, Ciudad de México, México.

norberto.farfán@gmail.com, aylin.hdez.21@gmail.com

Video <https://youtu.be/R0EaSqaX1nA>

Resumen

Mediante un acoplamiento cruzado tipo Sonogashira entre BODIPY sustituido con un acetileno terminal y arborano halogenado, se obtuvo un nuevo sistema BODIPY-carborano. Debido a sus altos contenidos en boro (~75%) y sus tamaños reducidos (usualmente menores a 500 Da), los carboranos (clústers compuestos por átomos de hidrógeno, boro y carbono con estructuras poliédricas) son buenos candidatos para emplearse en la terapia por captura de neutrones de boro (BNCT, por sus siglas en inglés) y con el BODIPY es posible localizarlo en las células.^[1]

La BNCT representa una estrategia novedosa para el tratamiento contra cáncer que brinda una manera de destruir selectivamente células tumorales sin dañar el tejido normal circundante.^[2]

Introducción

Existe un alto interés en la ciencia para el desarrollo de moléculas cuyas propiedades sean aptas para el uso en diferentes áreas como son la química, biología, física y medicina.

Los 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (conocidos como BODIPY, un acrónimo de boro dipirrometeno, **Figura 1**) son cromóforos con propiedades interesantes, como lo son sus altos coeficientes de absorción molar, altos rendimientos cuánticos de fluorescencia y longitudes de onda de emisión en el visible, así como ser altamente solubles en disolventes orgánicos, poco sensibles a cambios en la polaridad y el pH de su entorno. Gracias a esto, hay una amplia gama de aplicaciones, por ejemplo, tintes láser sintonizables, quimiosensores, interruptores fluorescentes, películas activas en celdas solares, acarreadores de fármacos, marcadores biológicos, entre otras. También se pueden modificar estructuralmente permitiendo que sus propiedades fotofísicas cambien dependiendo de los sustituyentes que haya en su estructura.^[3]



Figura 1. Estructura y numeración de acuerdo con la IUPAC del núcleo estructural de BODIPY.

17 CISQM-QP-QF01

Por otra parte, los carboranos son cúmulos de boro icosaédricos en los que dos vértices del cúmulo son átomos de carbono y los demás corresponden a átomos de boro. Estos presentan propiedades atractivas tales como alta estabilidad térmica, hidrofobicidad, la denominada "superaromaticidad" o aromaticidad tridimensional y una gran versatilidad sintética. Esto los hace adecuados para diversas aplicaciones en química organometálica y ciencia de materiales como, por ejemplo, terapia por captura de neutrones de boro (BNCT).^[4]

La BNCT es una estrategia terapéutica propuesta originalmente por Locher en 1936 para el tratamiento del cáncer. La atracción inicial por los carboranos para la investigación de la química médica ha sido el resultado de su elevado contenido de boro y su estabilidad al catabolismo, que son características importantes para los agentes para BNCT. Las estructuras de los tres isómeros y el esquema de numeración IUPAC para ortocarborano se muestran en la **Figura 2**.^[5]



Figura 2. Representación gráfica y numeración de los isómeros del *closo*-C₂B₁₀H₁₂

Para este trabajo se sintetizó un derivado de BODIPY, el cual corresponde a un BODIPY con un alquino terminal y se funcionalizó con un carborano, esto con el fin de realizar un estudio comparativo de la influencia de la introducción del carborano sobre las propiedades del BODIPY. Asimismo, la síntesis de este compuesto es de suma importancia, puesto que la adición del carborano al BODIPY podría permitir tratar cáncer por BNCT.

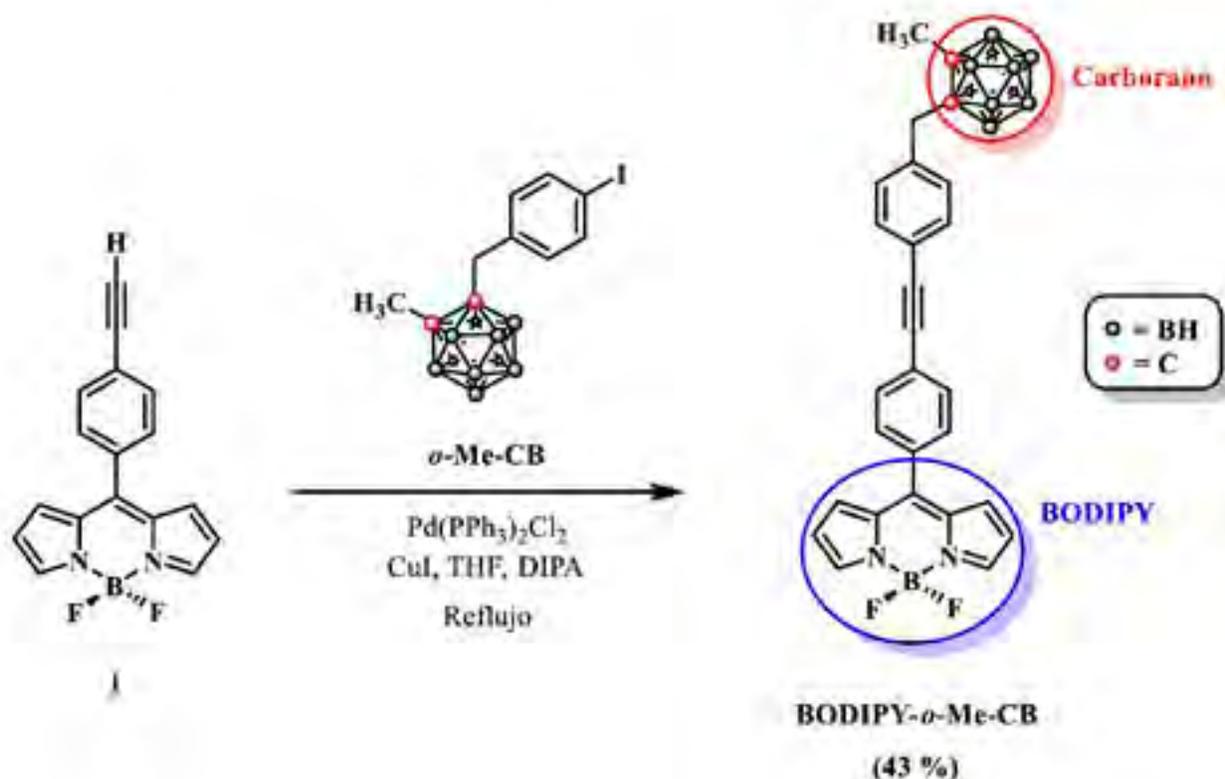
Métodos experimentales

A una disolución en agitación del *meso*-(4-etinilfenil) BODIPY (1) (0.1526 g, 0.52 mmol), *o*-Me-CB (0.2413g, 0.59 mmol), CuI (0.0121 g, 0.061 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.0452 g, 0.064 mmol) en THF (10 mL) se le agregó DIPA (0.24 mL, 1.70 mmol) gota a gota, la mezcla se mantuvo a reflujo durante 4 hrs después a temperatura ambiente toda la noche, posteriormente se evaporó a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílica gel empleando una mezcla hexano/acetato de etilo con un gradiente de 9/1 hasta obtener 0.1214 g (0.22 mmol, 43%) de BODIPY-*o*-Me-CB como un sólido rojo-naranja. **RMN-¹H** (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.96 (s, 2H, **H-1**), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, **H-8**), 7.62 – 7.50 (m, 4H, **H-7**, **H-13**), 7.22 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, **H-14**), 6.95 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H, **H-3**), 6.57 (d, *J* = 2.2 Hz, 2H, **H-2**), 3.49 (s, 2H, **H-16**), 2.18 (s, 3H, **H-19**), 2.60 – 1.90 (m, 10H, **B-H**). **RMN-¹³C** (CDCl₃, 100 MHz) δ 146.36 (**C-5**), 144.37 (**C-1**), 135.60 (**C-15**), 134.71 (**C-4**), 133.61 (**C-9**), 131.93 (**C-13**), 131.60 (**C-8**), 131.41 (**C-3**), 130.58 (**C-7**), 130.49 (**C-14**), 125.92 (**C-6**), 122.57 (**C-12**), 118.75 (**C-2**), 91.49 (**C-11**), 89.16 (**C-10**), 77.21 (**C-18**), 74.80 (**C-17**), 41.05 (**C-16**), 23.72 (**C-19**). **RMN-¹¹B** (CDCl₃, 160 MHz) δ -0.69 (t, *J* = 28.3 Hz, 1B, **BF₂**), -5.68 (d, *J* = 265.1 Hz, 4B, **B-H**), -9.34 – -12.16 (m, 6B, **B-H**). **RMN-¹⁹F** (CDCl₃, 471 MHz) δ -144.89 (q, *J* = 28.3 Hz). **EMAR (ESITOF⁺)** *m/z*: [M⁺-F]⁺ Observado: 521.3356. Análisis Calculado para C₂₇H₂₉B₁₁N₂F: 521.3338. Error: 3.45 ppm.

17 CISQM-QP-QF01

Discusión de resultados

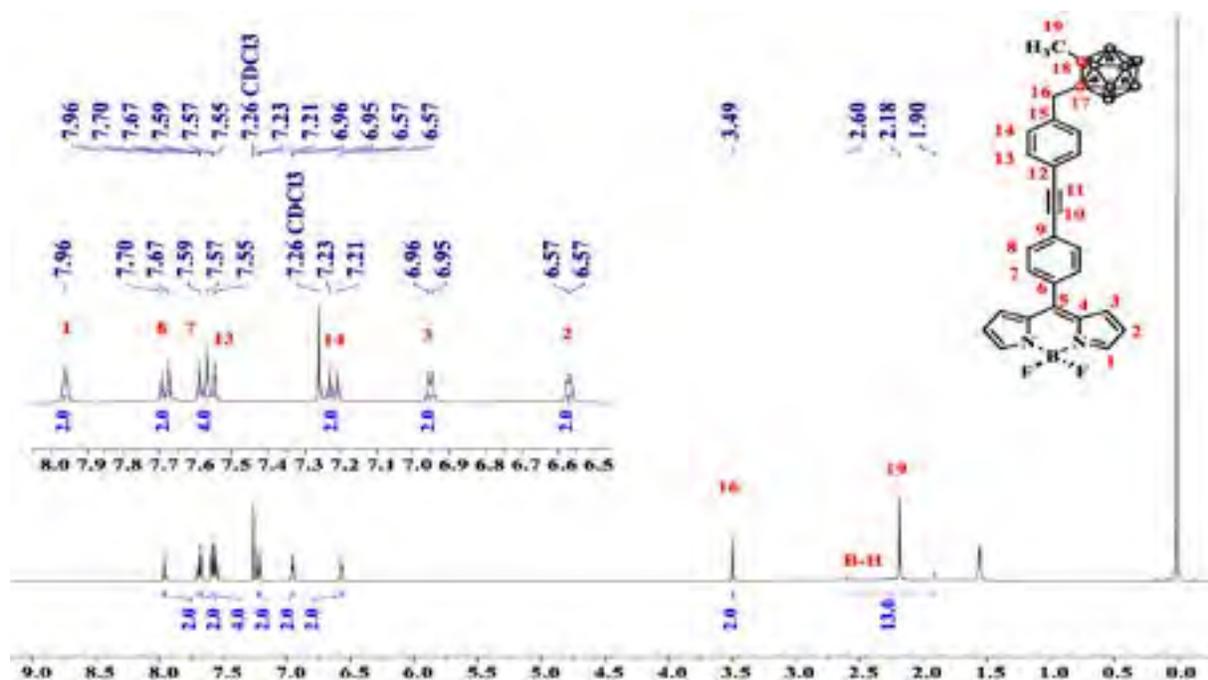
La síntesis del compuesto BODIPY-*o*-Me-CB (Esquema 1) se llevó a cabo empleando una reacción de acoplamiento cruzado tipo Sonogashira como paso sintético clave a partir del *meso*-(4-etinilfenil) BODIPY (**1**), que se acopló a 4-yodotolueno y el derivado de carboranilo *o*-Me-CB, para producir el fluoróforo con rendimientos moderados. La identidad de este compuesto se estableció utilizando experimentos multinucleares de ^1H , ^{13}C , ^{11}B y ^{19}F -RMN; EMAR y DRX.



Esquema 1. Síntesis de derivado BODIPY objetivo (BODIPY-*o*-Me-CB).

A manera de ejemplo, en el **Esquema 2** se muestra el espectro de RMN- ^1H para el BODIPY-*o*-Me-CB donde se aprecian las señales características de este compuesto, las cuales se observan como dos sistemas AA' BB' para los dos anillos aromáticos en $\delta = 7.68$ ppm, $\delta = 7.62 - 7.50$ ppm y $\delta = 7.22$ ppm, así como las señales correspondientes al metileno en $\delta = 3.49$ ppm, al metilo en $\delta = 2.18$ ppm y los hidrógenos del carborano [$\text{B}_{10}\text{H}_{10}$] entre $\delta = 2.60 - 1.90$ ppm.

17 CISQM-QP-QF01



Esquema 2. RMN- ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) para el **BODIPY-o-Me-CB**.

Además, fue posible obtener cristales adecuados para difracción de Rayos-X de monocristal (DRX) del compuesto BODIPY-o-Me-CB, corroborándose inequívocamente su identidad (**Figura 3**).



Figura 3. Estructura cristalográfica del **BODIPY-o-Me-CB**.

17 CISQM-QP-QF01

Conclusiones

- Se realizó la síntesis y caracterización del derivado de BODIPY-carborano (**BODIPY-o-Me-CB**).
- La identidad del compuesto objetivo, fue corroborada mediante técnicas de RMN en disolución monodimensionales (^1H , ^{13}C , ^{11}B , ^{19}F), así como por espectrometría de masas de alta resolución y de difracción de Rayos-X de monocristal.
- Este compuesto presentó propiedades fluorescentes, por lo tanto, muestra uso potencial en el área de la medicina, principalmente como rastreador de células cancerígenas.

Referencias

- [1] a) S. Sumitani, Y. Nagasaki, *Polym. J.* **2012**, *44*, 522-530; b) S. Banfi, G. Nasini, S. Zaza, E. Caruso, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 4845–4856.
- [2] R. F. Barth, Z. Zhang, T. Liu, *Cancer Commun.* **2018**, *38*, 36.
- [3] A. Loudet, K. Burgess, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4891-4932.
- [4] R. Núñez, A. González, C. Viñas, F. Teixidor, R. Sillanpää, R. Kivekäs, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 231-233.
- [5] J. F. Valliant, K. J. Guenther, A. S. King, P. Morel, P. Schaffer, O. O. Sogbein, K. A. Stephenson, *Coord. Chem. Rev.* **2002**, *232*, 173-230.



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

**La química al servicio
de la salud
(QS)**

01 CISQM-QS-CE01

Análisis de la conformación de un grupo de derivados amino-perezona

Gabriela Enriqueta Mendoza Luna¹, María Inés Nicolás Vázquez¹, Maricarmen Hernández Rodríguez², Joel Omar Martínez³.

¹Departamento de Ciencias Químicas, Campo 1, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, Cuautitlán Izcalli, C. P. 54740, Estado de México, México. ²Laboratorio de Cultivo Celular, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Plan de San Luis y Díaz Mirón s/n, Ciudad de México, México.

³Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, 78210, México

gabriela.enriqueta.mendoza@gmail.com

Resumen

La presente investigación se enfoca en el estudio de los confórmeros de 13 derivados de amino perezona, para conocer su comportamiento químico; utilizando programas computacionales especializados a nivel de mecánica cuántica. La optimización se realiza mediante la Teoría de Funcionales de la Densidad, B3LYP y el conjunto de funciones base 6-311++G(d,p) utilizando el programa Gaussian16, para determinar el confórmero más estable de cada grupo. En una segunda etapa, los confórmeros de mínima energía serán analizados a nivel de acoplamiento molecular, para verificar su comportamiento como anticancerígeno. Agradecimientos: LANCAD-UNAM-DGTIC-400 y PAPIIT-IN21242.

Introducción

La Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer regida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta que tan sólo en 2018 se encontraron 27,283 casos nuevos de cáncer de mama en México, lo que representa el 26% del total de las neoplasias en la mujer. El cáncer de mama está definido como un "Tumor maligno que se origina en las células de la mama, entendiéndose por tumor maligno un grupo de células que crecen de manera desordenada e independiente, que tiende a invadir los tejidos que lo rodean, así como órganos distantes (metástasis)." El género *Perezia (Acourtia)* comprende plantas distribuidas desde el sureste de Estados Unidos hasta Honduras, entre sus propiedades farmacológicas destaca el efecto antineoplásico. En un primer estudio¹ se demostró que la perezona fue capaz de inducir muerte celular en la línea celular K562 (leucemia mieloide crónica humana). Estudios posteriores², corroboraron la actividad antineoplásica de perezona, de isoperezona, y de dos derivados de perezona. Los estudios computacionales comprenden una serie de programas de química especializados para determinar propiedades moleculares para relacionarlos adecuadamente en la propuesta de un candidato a fármaco, Figura 1. Los métodos mencionados pueden determinar cambios conformacionales de las proteínas y de los ligandos involucrados en el proceso del diseño correspondiente. El diseño racional de nuevos compuestos con posible actividad biológica empleando herramientas computacionales, incrementa la posibilidad de éxito, disminuye costos y tiempo invertido en la etapa de desarrollo. El objetivo de este trabajo, en una primera etapa, es la determinación de las posibles conformaciones de los amino-derivados en fase gaseosa y el análisis de sus energías relativas.

01 CISQM-QS-CE01

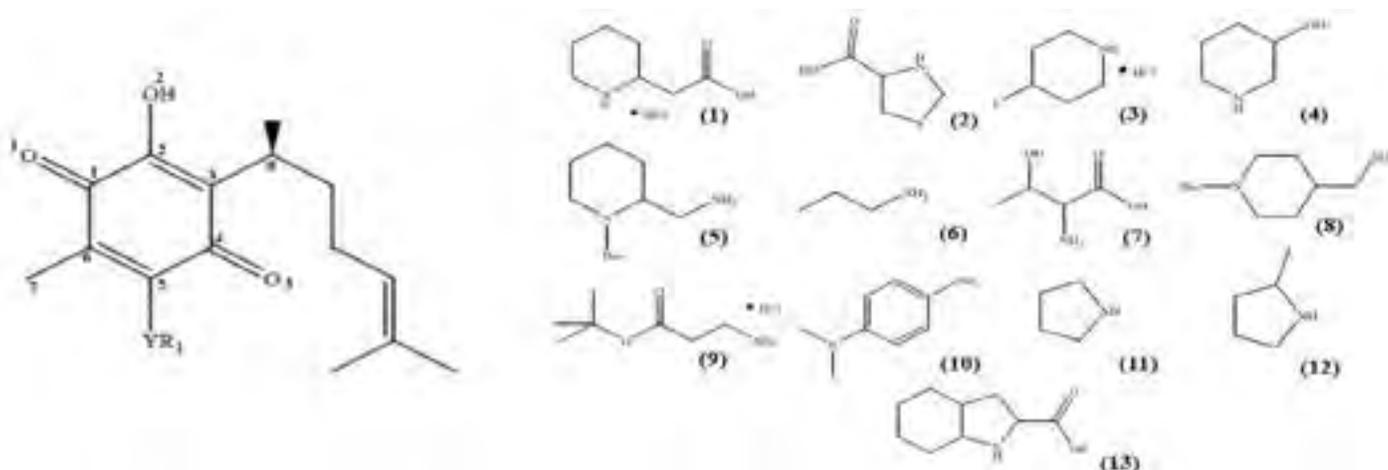


Figura 1. Derivados amino perezonas donde YR₁ es sustituido por los derivados enumerados

Metodología Computacional

El modelaje de los amino-perezonas se realizó con el programa Spartan06 para PC. Un análisis conformacional para cada sistema se realizó MMFF94s implementado en el programa antes mencionado, también a nivel semiempírico AM1³ y PM3. Se analizaron varios conformeros para cada molécula, considerando aspectos estructurales y energéticos. De estos análisis, se eligen de tres a cuatro conformeros, para el proceso de optimización, utilizando el conjunto de funciones base 6-311++G(d,p)⁷ y el funcional B3LYP^{5,6}, utilizando el programa Gaussian16⁴. En esta primera etapa del proyecto, se les dieron prioridad a las propiedades estructurales de los conformeros. Por lo tanto, los pasos a seguir son estudiar las diferentes conformaciones de los amino-perezona en fase gaseosa con la Teoría de Funcionales de la Densidad. Analizar de forma comparativa las diferencias energéticas existentes entre los conformeros más estables; y analizar las diferentes interacciones intramoleculares que estabilizan estos conformeros, en caso de existir.

Resultados y Discusión de resultados

Del análisis conformacional, Tabla 1, fueron considerados en promedio cinco conformero de cada una de las trece moléculas. Cualquier conformero como mínimo local y global (de la PES) podrían ser considerados en equilibrio a temperatura ambiente. A nivel estructural, se verificaron diferencias energéticas de los respectivos conformeros.

Energía

El conformero más estable es aquel que posea la energía más negativa, es decir, entre menor sea el valor absoluto de la energía, menos estable es el conformero. Comparando la energía relativa de cada sistema químico, Tabla 1, se tiene que los trece grupos muestran rangos de 0.18 – 10.11 kcal/mol, excepto en sistema **10**, los conformeros de este sistema mostraron una energía relativa de 0.12, 2.25, 68.51 y 76.49 kcal/mol. Las características geométricas de los conformeros más estables tuvieron en común la conformación de silla en los anillos del sustituyente, ya que no genera una interacción H---H. La posición de las cadenas fue muy importante para obtener los conformeros más estables, es decir, el sustituyente con respecto a la cadena lateral de la perezona. Esta característica se vio reflejada en todos los conformeros más estables de cada sistema químico reportado. El momento dipolar que representa la distribución de la densidad electrónica en un enlace se da en aquellas sustancias covalentes. Todas las moléculas presentaron valores representativos de un enlace covalente polar (> 0 D), debido a la presencia de átomos electronegativos en el sustituyente

01 CISQM-QS-CE01

(como S en el sistema **2**, o F en el **3**), grupos carbonilos, alcoxi o ambos (presente en los sistemas **1, 2, 4, 5, 7, 8, 9 y 13**), o la resonancia en estructuras cíclicas, como los sistemas **1, 2, 3, 4, 5, 8, 10, 11, 12 y 13**. Si existen dos o más átomos electronegativos como sucede en el sistema 10, este mostró un dato de momento dipolar 6.530 D. El confórmero con menor momento dipolar fue el 3d, 0.881 D. A pesar de tener un átomo muy electronegativo (F), la densidad energética se ve minimizada por la parte hidrocarbonada. De acuerdo a la Tabla 1, los confórmeros más estables de cada sistema químico son: **1e, 2a, 3b, 4b, 5d, 6e, 7d, 8a, 9a, 10c, 11b, 12c y 13a**.

Propiedades geométricas

Las longitudes de enlace, Tabla 2, indicadas para los átomos O2-H2 (0.979 – 0.985 Å), C4-O3 (1.221 – 1.228 Å) y C1-O1 (1.232 – 1.240 Å) de los trece confórmeros (Figura 1), varía de acuerdo al sustituyente. La distancia más larga se presenta en el enlace C4-C5, 1.535 Å a 1.550 Å. Esto se debe a la diferencia electrónica que brindan los heteroátomos de la cadena sustituyente el anillo quinoide.

En los ángulos de enlace, los 13 confórmeros presentaron un comportamiento similar. El ángulo C5C6C7 fue el que mostró los valores más altos (122.5-126.9°). Esto se debe a la electronegatividad de los sustituyentes, enlazados con el C5. Por otra parte, el ángulo C2O2H2 mostró los valores más cerrados, 104.1-105.3°.

El ángulo más grande se encuentra en la interacción C6C5N, de 129°, para los confórmeros **8a y 9a**, donde la disposición espacial de la cadena sustituyente logra tomar posiciones diferentes en la estructura química, es decir, si la cadena sustituyente tiende hacia arriba o hacia abajo del plano quinoide.

De acuerdo a los ángulos diedros, la conformación de mayor planaridad la mostró el confórmero **6e**, Figura 2.

Tabla 1. Energía electrónica (Hartrees) y Energía relativa en kcal/mol de los confórmeros de los trece sistemas químicos de derivados de amino-perezona

Nombre conformero	Energía	Energía rel.	Momento dipolar	Nombre conformero	Energía	Energía rel.	Momento dipolar
1a	-1288.228711	7.73	3.931	8a	-1500.938222	0.00	3.520
1b	-1288.296887	2.80	3.200	8b	-1500.930525	4.83	5.054
1c	-1288.24005	0.36	3.725	8c	-1500.932229	3.76	4.692
1d	-1288.237329	2.33	4.756	8d	-1500.934711	2.20	2.250
1e	-1288.241029	0.00	3.430	8e	-1500.92553	7.74	4.159
2a	-1503.480400	0.00	1.398	9a	-1289.47468	0.00	4.188
2b	-1503.471965	-1.38	1.440	9b	-1289.438575	10.13	5.585
2c	-1503.478318	1.31	1.644	9c	-1289.474369	0.20	5.041
2d	-1503.474564	1.67	1.847	9d	-1289.473295	0.87	4.581
2e	-1503.505392	1.28	1.137	9e	-1289.470791	2.44	3.795
3a	-1159.585343	0.00	3.891	10a	-1229.89244	76.89	2.828
3b	-1159.585025	0.18	3.907	10b	-1229.905156	68.51	2.980
3c	-1159.582156	1.81	0.881	10c	-1230.014339	0.00	6.431
3d	-1159.580709	1.82	3.080	10d	-1230.01414	0.12	6.530
3e	-1159.536791	0.00	3.940	10e	-1230.010753	2.25	5.243
4a	-1135.533473	2.08	3.500	11a	-1020.962187	4.09	4.797
4b	-1135.536101	0.46	4.028	11b	-1020.96872	0.00	4.902
4c	-1135.533071	2.13	3.174	11c	-1020.967967	0.47	5.023
4d	-1135.533585	1.44	0.278	11d	-1020.966903	1.14	4.867
4e	-1135.530908	3.81	0.318	11e	-1020.965242	2.18	4.523
5a	-1500.930525	4.83	5.054	12a	-1060.287415	3.91	5.139
5b	-1500.932229	3.76	4.692	12b	-1060.288534	3.20	5.058
5c	-1500.934711	2.20	2.250	12c	-1060.293641	0.00	4.614
5d	-1500.92553	7.74	4.159	12d	-1060.288957	2.94	5.390
6a	-982.872344	1.19	4.604	12e	-1060.291283	1.69	4.127
6b	-982.873781	1.54	4.022	13a	-1365.680373	0.00	4.505
6c	-982.872144	1.15	3.985	13b	-1365.678979	0.87	0.964
6d	-982.871793	1.51	4.062	13c	-1365.679523	0.53	0.934
6e	-982.874202	0.00	4.183	13d	-1365.678096	1.43	5.210
7a	-1246.742922	1.44	3.879				
7b	-1246.743671	1.17	4.958				
7c	-1246.743166	1.48	3.783				
7d	-1246.745531	0.00	3.926				
7e	-1246.743823	1.81	3.399				

01 CISQM-QS-CE01

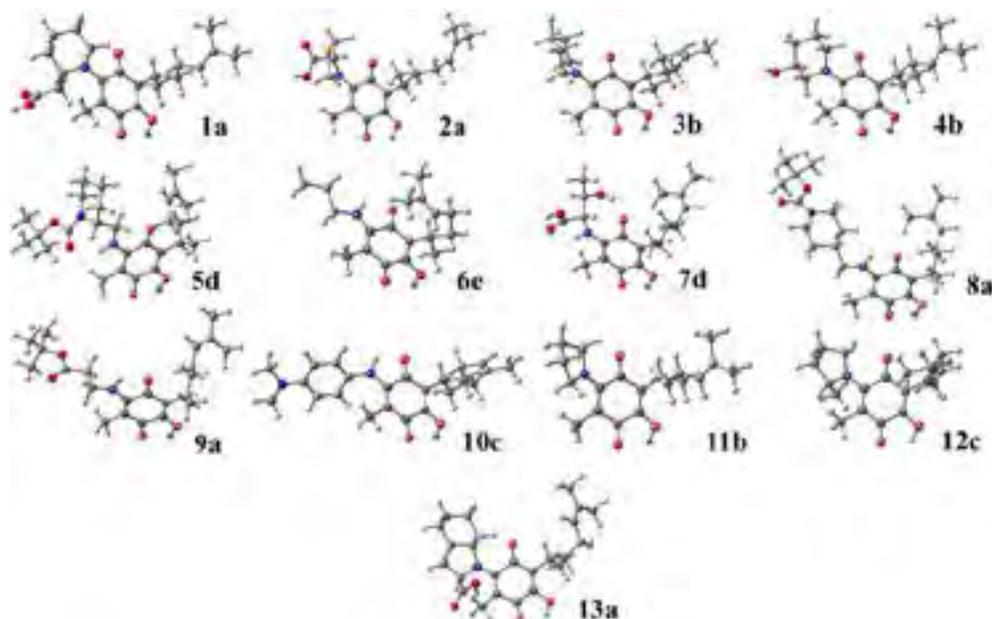


Figura 2. Estructura de los conformeros más estables de los trece sistemas químicos de derivados amino-perezona

Tabla 2. Longitud de enlace en Å, ángulos de enlace en (°) y ángulos diedros en (°) de los conformeros de los trece sistemas químicos de derivados amino-perezona

	Å													°													
	1a	2a	3a	4a	5a	6a	7a	8a	9a	10a	11a	12a	13a	1a	2a	3a	4a	5a	6a	7a	8a	9a	10a	11a	12a	13a	
C1-C2	1.407	1.389	1.395	1.392	1.376	1.371	1.372	1.374	1.374	1.381	1.394	1.402	1.388	C1-C3	1.373	1.377	1.373	1.373	1.374	1.374	1.374	1.374	1.374	1.374	1.374	1.374	1.374
C2-C3	1.312	1.312	1.312	1.312	1.312	1.312	1.312	1.312	1.312	1.312	1.312	1.312	1.312	C1-C4	1.312	1.312	1.312	1.312	1.312	1.312	1.312	1.312	1.312	1.312	1.312	1.312	1.312
C3-C4	1.377	1.401	1.378	1.370	1.401	1.373	1.375	1.372	1.375	1.377	1.378	1.378	1.378	C1-C5	1.378	1.378	1.378	1.378	1.378	1.378	1.378	1.378	1.378	1.378	1.378	1.378	1.378
C4-C5	1.336	1.337	1.340	1.336	1.332	1.341	1.333	1.333	1.333	1.339	1.335	1.341	1.336	C1-C6	1.336	1.336	1.336	1.336	1.336	1.336	1.336	1.336	1.336	1.336	1.336	1.336	1.336
C5-C6	1.384	1.384	1.377	1.374	1.385	1.379	1.388	1.388	1.379	1.377	1.386	1.381	1.386	C1-C7	1.386	1.386	1.386	1.386	1.386	1.386	1.386	1.386	1.386	1.386	1.386	1.386	1.386
C6-C7	1.407	1.403	1.400	1.400	1.403	1.403	1.400	1.404	1.406	1.406	1.407	1.407	1.402	C1-C8	1.402	1.402	1.402	1.402	1.402	1.402	1.402	1.402	1.402	1.402	1.402	1.402	1.402
C7-C8	1.306	1.305	1.307	1.305	1.305	1.302	1.304	1.312	1.311	1.306	1.311	1.307	1.312	C1-C9	1.312	1.312	1.312	1.312	1.312	1.312	1.312	1.312	1.312	1.312	1.312	1.312	1.312
C8-C9	1.313	1.319	1.318	1.319	1.323	1.319	1.323	1.323	1.323	1.329	1.319	1.321	1.323	C1-C10	1.323	1.323	1.323	1.323	1.323	1.323	1.323	1.323	1.323	1.323	1.323	1.323	1.323
C9-C10	1.302	1.301	1.304	1.303	1.303	1.303	1.301	1.304	1.304	1.304	1.304	1.304	1.304	C1-C11	1.304	1.304	1.304	1.304	1.304	1.304	1.304	1.304	1.304	1.304	1.304	1.304	1.304
C10-C11	1.342	1.342	1.339	1.339	1.336	1.334	1.334	1.332	1.332	1.334	1.337	1.337	1.337	C1-C12	1.337	1.337	1.337	1.337	1.337	1.337	1.337	1.337	1.337	1.337	1.337	1.337	1.337
C11-C12	1.378	1.378	1.382	1.382	1.386	1.383	1.384	1.382	1.382	1.381	1.381	1.382	1.382	C1-C13	1.382	1.382	1.382	1.382	1.382	1.382	1.382	1.382	1.382	1.382	1.382	1.382	1.382
C12-C13	1.311	1.311	1.311	1.311	1.311	1.311	1.311	1.311	1.311	1.311	1.311	1.311	1.311	C1-C14	1.311	1.311	1.311	1.311	1.311	1.311	1.311	1.311	1.311	1.311	1.311	1.311	1.311

01 CISQM-QS-CE01

Cargas

Las cargas fueron calculadas con la base 6-311++G(d,p) bajo el esquema de Análisis de Población Natural, Tabla 3. Las cargas asignadas a cada átomo de cada conformero muestran algunas diferencias, especialmente los átomos N, O1, y O3. Esto es evidencia de una redistribución de cargas debida a la presencia de interacciones de los sustituyentes con el anillo quinoide. Existe la presencia de un puente de hidrógeno en el conformero **7d**, la interacción O3—Hx-Nx, donde x corresponde a los átomos de la cadena del sustituyente. La carga de este oxígeno es la más alta reportada para este átomo, 0.613 e-. Esta interacción también es visible en la Figura 2.

Tabla 3. Distribución de las cargas en el esquema Análisis de Población Natural en e-, de algunos átomos de los trece sistemas químicos de derivados amino-perezona

	1e	2a	3b	4b	5d	6e	7d	8a	9a	10c	11b	12c	13a
C1	0.471	0.466	0.459	0.459	0.452	0.454	0.457	0.453	0.455	0.451	0.448	0.452	0.455
C2	0.305	0.323	0.323	0.323	0.345	0.35	0.356	0.356	0.354	0.347	0.336	0.332	0.332
C3	-0.133	-0.141	-0.149	-0.152	-0.173	-0.171	-0.175	-0.178	-0.176	-0.173	-0.163	-0.156	-0.155
C4	0.468	0.481	0.507	0.476	0.5	0.528	0.521	0.522	0.521	0.52	0.511	0.507	0.491
C5	0.324	0.319	0.205	0.325	0.211	0.22	0.213	0.22	0.216	0.209	0.226	0.218	0.357
C6	-0.184	-0.179	-0.158	-0.203	-0.185	-0.208	-0.179	-0.21	-0.211	-0.193	-0.194	-0.182	-0.241
C7	-0.602	-0.609	-0.594	-0.594	-0.614	-0.598	0.611	-0.598	-0.601	-0.597	-0.599	-0.602	-0.61
C8	-0.247	-0.238	-0.248	-0.244	-0.237	-0.25	-0.235	-0.235	-0.235	-0.242	-0.242	-0.244	-0.249
O1	-0.581	-0.582	-0.594	-0.598	-0.622	-0.619	-0.605	-0.617	-0.616	-0.613	-0.619	-0.612	-0.612
O2	-0.657	-0.65	-0.653	-0.655	-0.652	-0.653	-0.642	-0.646	-0.647	-0.649	-0.655	-0.654	-0.656
O3	-0.543	-0.567	-0.559	-0.562	-0.571	-0.584	-0.613	-0.589	-0.587	-0.583	-0.564	-0.563	-0.568
N	-0.56	-0.528	-0.485	-0.517	-0.578	-0.564	-0.565	-0.562	-0.559	-0.562	-0.445	-0.466	-0.492
H1	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
H2	0.494	0.495	0.495	0.495	0.496	0.497	0.498	0.498	0.497	0.496	0.496	0.496	0.495

Conclusiones

Para el cálculo de las correspondientes propiedades moleculares es necesario que la respectiva estructura pertenezca a una geometría de mínima energía. De acuerdo a los resultados obtenidos, las moléculas más estables fueron aquellas que presentaron alguna estabilización de su geometría causada por presencia de interacciones intramoleculares. Por lo tanto, los conformeros más viables para un mejor desarrollo en el estudio de acoplamiento molecular son el conformero de máxima estabilidad de cada grupo. Los sustituyentes serán importantes para un efecto biológico.

Referencias

- 1) Sánchez-Torres, L.E.; Torres-Martínez, J.A.; Godínez-Victoria, M.; Omar, J.M.; Velasco-Bejarano, B. Phytomedicine, (2010), p.p 614-620.
- 2) Concepción-Lozada, M.; Soria-Arteche, O.; Ramírez Apan M.T.; Nieto-Camacho, A. Enríquez, R.G.; Izquierdo, T.; Jiménez-Corona, A. Bioorg. Med. Chem. (2012), 20, p.p 5077-5084

01 CISQM-QS-CE01

- 3) Dewar, M. J. S.; Zebisch, E. G.; Healy, E. F.; Stewart J.J. P. J. Am. Chem. Soc., (1985), 107, p.p 3902-3909.
- 4) Gaussian 16, Revision A.03. Gaussian, Inc., Wallingford CT, USA, (2016).
- 5) Becke, A.D. Phys. Rev. A. (1988), 38, p.p 3098-3100.
- 6) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R.G. Phys. Rev. B. (1988), 37, p.p 785-789.
- 7) Krishnan, R.; Binkley, J.S.; Seeger, R.; Pople, J.A. J. Chem. Phys. (1980), 72, p.p 650-654. [b] Gill, P.M.W.; Johnson, B.G.; Pople, J.A.; Frisch, M.J. Chem. Phys. Lett. (1992), 197, p.p 499-505. [c] Hariharan, P.C.; Pople, J.A. Theor. Chim. Acta, Berl. (1973), 28, p.p 213-222. [d] Clark, T.; Chandrasekhar, J.; Spitznagel, G.W.; Schleyer, P.V.R. J. Comp. Chem. (1983), 4, p.p 294-301.

02 CISQM-QS-CE02

Enmascaramiento del jugo de noni (*Morinda citrifolia* L) para su conservación y consumo

Rocío Cruz Muñoz^{1,2}, Nallely, R. Román Cortés², Laura, I. Quintas Granados¹, Erika, N. Sánchez Abdón¹.

Ingeniería Química. ¹Universidad Mexiquense del Bicentenario. Unidad de Estudios Superiores Tultitlán. Av. Ex Hacienda de Portales S/N, Col. Villa Esmeralda, Tultitlan, C.P. 54910 Estado de México y ²Universidad Politécnica del Valle de México. Avenida Mexiquense s/n esq. Universidad Politécnica, Villa Esmeralda, Tultitlán, C.P. 54910 Estado de México.

rocio.cruz@umb.mx, erikasanchezabdon18@gmail.com

https://youtu.be/J-jwUp_duqY

Resumen

El Noni (*Morinda citrifolia*) es un estimulante inmunológico natural y un antibiótico que aumenta la producción de glóbulos blancos hasta en un 36% y la respuesta inmune hasta en un 33%. Además, el noni tiene propiedades antiinflamatorias, anticancerígenas, analgésicas, antibacterianas, antisépticas, antioxidantes, etc. A pesar de sus grandes beneficios, el consumo del noni es limitado debido a su desagradable sabor. Por lo que en esta investigación planteamos el desarrollo de una formulación que enmascare el sabor del noni mediante su combinación con diferentes jugos de diversas frutas. Nuestros resultados sugieren que al combinar jugo de guayaba con extracto de noni al 5% y 10% se logra enmascarar el sabor de este importante nutraceutico. Las mezclas obtenidas se analizaron sensorialmente mediante encuestas a jóvenes universitarios que realizaron pruebas de palatabilidad.

Introducción

El Noni que se comía tradicionalmente crudo o recién recogido del árbol; ha sido una parte tradicional de la dieta hawaiana y polinesia durante siglos (Chunhienga *et al.*, 2005). La fabricación de jugos de noni se realiza mediante la adición de jugos de otros frutos que favorecen el sabor del producto terminado. De hecho, los consumidores europeos que han bebido de jugo de noni de origen tahitiano, han reportado con frecuencia beneficios para la salud que incluyen aumento de energía, mejoría del bienestar, reducción del dolor, menos infecciones, mejoría del sueño, mejor digestión y reducción de los síntomas de alergia y asma (West *et al.*, 2018).

El zumo de fruta de noni es ampliamente utilizado para la gingivitis, las molestias de garganta, amibiasis y leucorrea. Debido a sus propiedades antiinflamatorias, anticancerígenas, analgésicas, y a su capacidad de mejorar el sistema inmunológico y la circulación, el jugo de noni se utiliza como tónico antibacteriano, antiséptico, antioxidante (Arguedas *et al.*, 2004). Además, se emplea para el tratamiento de diferentes tipos de enfermedades como artritis, diabetes, hipertensión, dolores musculares, úlceras gastrointestinales, dificultades menstruales, dolor de cabeza, enfermedades cardíacas, depresión mental, mala digestión, aterosclerosis, problemas vasculares, cáncer, SIDA y drogadicción (Krishnakumar *et al.*, 2015).

El uso tradicional de *Morinda citrifolia* como estimulante inmunológico natural y antibiótico fue apoyado por un estudio en animales de laboratorio realizado en 2010, en el cual se encontró que el extracto de *Morinda citrifolia* aumentó la producción de glóbulos blancos hasta en un 36% y aumentó la respuesta inmunitaria hasta en un 33%. No obstante, los investigadores recalcaron que es necesario realizar estudios clínicos para confirmar los resultados preliminares (Roizman, 2018). Adicionalmente, un estudio piloto demostró que, el Jugo de Noni Tahitiano incrementó la actividad del sistema inmunitario adaptativo en un 32% y la actividad innata del sistema inmunitario en un 30% mientras disminuía el estrés oxidativo en el cuerpo 19% (Manjula *et al.*, 2016).

02 CISQM-QS-CE02

Tecnológicamente, es difícil mantener fresca la fruta de noni; ya que se fermenta pasados 2 a 5 días después de ser recogida, lo que supone que su consumo en fresco sea limitado, restringiendo sus potenciales beneficios a las personas a nivel global. Es importante señalar que la fermentación de la fruta de noni, genera cambios bioquímicos relevantes que impactan negativamente en el sabor.

Para solventar este desafío, el noni es procesado, vendido y consumido en forma de jugo (Chunhienga *et al.*, 2005) y para enmascarar su sabor desagradable, la mayoría de las compañías de jugos agregan otros jugos de frutas o azúcar a la mezcla para darle un sabor más dulce (Frailey, 2015).

Atendiendo a esta problemática, en la presente investigación, desarrollamos una formulación líquida a partir de jugo de noni para enmascarar el sabor y aumentar su palatabilidad para que pueda aumentar su consumo en la población mexicana logrando así que los beneficios de este importante nutrácutico.

Metodología

El jugo de noni (adquirido en la localidad de San Cristóbal, Ecatepec, Estado de México) se extrajo a partir de 400 g de la fruta adicionando 250 ml de agua mediante triturado mecánico en licuadora. El extracto obtenido fue filtrado para eliminar restos orgánicos. Esta mezcla fue considerada como un "concentrado/pulpa de noni" y tomada como 100%. A partir de este concentrado, se realizaron maridajes al 5% y al 10% (Fig. 1) para mezclarlos con jugos comerciales de diferentes frutas (fresa, naranja, mango, manzana, guayaba y uva) y determinar los efectos en la palatabilidad del noni (Fig. 2).

Las pruebas organolépticas fueron realizadas con voluntarios universitarios, hombres y mujeres con un rango de edad de x a x, quienes aceptaron participar en el estudio firmando una carta de consentimiento. Estos participantes contestaron una serie de preguntas relativas al sabor de cada una de las mezclas asignando un valor numérico, siendo 0=Malo, 5= Regular y 10= Bueno.



Figura 1. Pulpa de noni para mezcla al 5% (panel A) y 10% (panel B)



Figura 2. Muestras del concentrado de noni con diferentes jugos comerciales para percepción organoléptica.

02 CISQM-QS-CE02

Resultados

Se realizaron 12 mezclas de la pulpa de noni con diferentes jugos comerciales para realizar el análisis de palatabilidad con 10 estudiantes universitarios que evaluaron aspectos de sabor, olor y color. Los resultados obtenidos se resumen en las figuras siguientes. Las formulaciones realizadas con el concentrado de noni al 5% fueron muy aceptadas en cuanto al color, sin embargo, en cuanto al sabor y al olor, las formulaciones preparadas con jugos de guayaba y uva presentaron la mejor aceptación y valoración por parte de los participantes, mientras que la mezclas con jugo de naranja y manzana fueron las peores evaluadas (Figura 3, panel A). Por otra parte, las formulaciones con pulpa de noni al 10%, tuvieron, en general, menores calificaciones en relación con el color, sabor y olor (Figura 3, panel B). De manera interesante, la mezcla de pulpa de noni al 10% realizadas con guayaba presentó las mejores calificaciones.

Se presenta el gráfico donde se aprecia la aceptación organoléptica que prefirieron los jueces al realizar la prueba. Las muestras con jugo de fresa, naranja y manzana fueron descartadas para ambas concentraciones debido a que se percibió medianamente el sabor y olor de la pulpa de noni por lo que no cumplieron con el objetivo deseado.

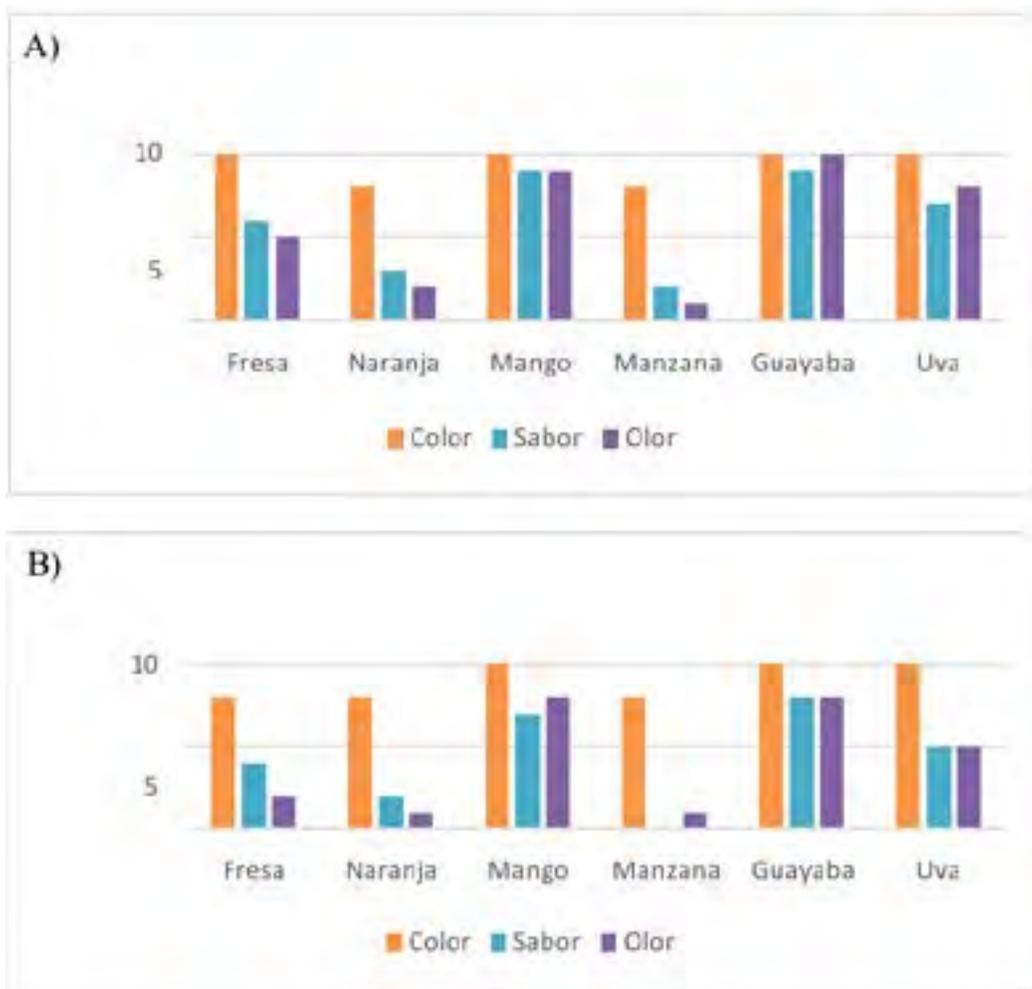


Figura 3. Evaluación organoléptica de las diferentes formulaciones elaboradas. Pulpa de noni al 5% (Panel A) y al 10% (Panel B) mezclada con diferentes jugos de frutas. Los participantes en el estudio evaluaron los aspectos de color, sabor y olor otorgando calificaciones numéricas correspondientes a 0=Malo, 5= Regular y 10= Bueno

02 CISQM-QS-CE02

Los resultados numéricos del análisis organoléptico realizado sugieren que las mezclas con jugo de mango, uva y guayaba presentaron los mayores promedios de aceptación, siendo este último, el que presentó el mejor promedio global (Tabla 1), lo que sugiere que el jugo de guayaba logra enmascarar el sabor de la pulpa de noni y generando un aumento en el grado de aceptación por parte de los consumidores.

Tabla 1. Promedio muestral de los ensayos aplicados en la percepción organoléptica.

Jugo	Color	Sabor	Olor	Promedio muestral
Uva	10	7	8	8.33333333
Mango	10	9	9	9.33333333
Guayaba	10	9	10	9.66666667

Adicionalmente, se determinó la cantidad de pulpa de noni y guayaba utilizable, y la merma. La pulpa de noni obtuvo 76.41% de rendimiento y la merma 23.58% de rendimiento. Para la pulpa de guayaba se obtuvo 89.51% y una merma 10.48% respectivamente.

Discusión de resultados

Se realizaron formulaciones previas con diferentes jugos de fruta para logra enmascarar el sabor de *Morinda citrifolia* L. (noni), presentando seis muestras de jugo noni por duplicado en concentraciones de 5 y 10 % (Figura3). Las muestras fueron aplicadas a un pequeño grupo de consumidores universitarios. Posteriormente, se les explicó el tema de interés sobre la aplicación del estudio y aprovechamiento de la fruta. Fue asignado un dígito al azar para facilitar la identificación y se evaluaron características organolépticas de interés (color, olor y sabor) del producto con tres criterios de apreciación establecidos: bueno, regular y malo. Finalmente se decidió utilizar la guayaba como materia prima para conseguir ocultar el sabor del noni en la elaboración de la bebida por lo que esta se adecua a ser la mejor formulación.

La mayoría de los autores recomiendan emplear el fruto de maduro (noni) a sobremaduro (casi podrido), lavarlo, licuarlo en agua y colarlo, mantenerlo en refrigeración y tomar una cucharadita en ayunas. También se puede mezclar con jugos de fruta (Rojas, 2007). Por lo que la fruta de noni debe procesarse antes de que se fermente, con un calor bajo e indirecto, para mantener esas enzimas intactas (Frailey, 2015).

Por lo que al descubrir que con la combinación con jugo de guayaba no se percibe el sabor esto podría ser más accesible a su consumo por lo que se podría emplear la pasteurización.

Conclusiones

La combinación jugo de guayaba y zumo de noni al 5% y 10% tuvieron aceptación por los jueces que realizaron las pruebas organolépticas, por lo que es de suma importancia desarrollar una formulación de ambos jugos para obtener una bebida funcional ya que el noni tiene muchos beneficios para la salud y logrando enmascarar el sabor las personas pueden consumirlo sin que perciban su sabor característico.

02 CISQM-QS-CE02

Referencias

- Arguedas, L., Cordero, J., Gómez, P., Villalobos, K., & Garro, G. (2004). Morinda citrifolia (Noni) y sus posibles efectos como planta medicinal. *Tecnología en Marcha*, 17(1), 30-33. Obtenido de https://revistas.tec.ac.cr/index.php/tec_marcha/article/view/1431/1314
- Chunhienga, T., Hayb, L., & Montetc, D. (2005). Detailed study of the juice composition of noni (Morinda citrifolia) fruits from Cambodia. *Cirad/EDP Sciences*, 60(1), 13-24. Obtenido de <https://fruits.edpsciences.org/articles/fruits/pdf/2005/01/i5002.pdf>
- Frailey, S. (21 de Junio de 2015). Raw Pulp over Processed Juice: Don't Be Deceived by the False Promises of Noni Juice. Obtenido de <https://www.realnoni.com/False-Promises-Noni-Juice/>
- Krishnakumar, N., Latha, P.S., & Rajasekharan, S. (Octubre de 2015). A Review on the Ethnomedicinal, Therapeutic and Nutraceutical Importance of 'Noni' (Morinda citrifolia L.). *International Journal of Medicinal Plants and Natural Products*, 1, 1-14. Obtenido de <https://www.arcjournals.org/pdfs/ijmpnp/v1-i3/1.pdf>
- Manjula, N., Ali, D., & Kenganora, M. (Julio de 2016). Health Benefits of Morinda citrifolia (Noni). *Pharmacognosy Journal*, 8(4), 321-334. Obtenido de <https://www.researchgate.net/publication/305743431>
- Roizman, T. (Diciembre de 2018). What Are the Benefits of Morinda? *SFGate.com*. Obtenido de <https://healthyeating.sfgate.com/benefits-morinda-7115.html>
- Rojas, F. (2007). Árboles que curan: el noni. *Kurú: Revista Forestal*, 4(10). Obtenido de <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/5123266.pdf>
- West, B., Deng, S., Fumiyuki, I., Uwaya, A., & Jensen, C. (Abril de 2018). The Potential Health Benefits of Noni Juice: A Review of Human Intervention Studies. *Foods*, 7(58), 2-22. Obtenido de <https://www.mdpi.com/2304-8158/7/4/58/htm>

03 CISQM-QS-CE03

CISQM-QS-CE03 QF

Diseño computacional de bioisómeros tipo antraciclina con potencial actividad anti-cancerígena

Marco A. Santander Martínez¹, Luis J. Córdova Bahena², Andrés Reyes Chaparro³, Juan A. Alvarado Salazar¹.

¹Área Farmacéutica, Carrera de Química Farmacéutica Biológica, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM. Batalla 5 de mayo s/n, Ejercito de Oriente, Iztapalapa, 09230 Ciudad de México, México. Laboratorio de Farmacología Molecular, Facultad de Medicina, UNAM. Cátedras CONACYT. Circuito escolar 411A, Copilco Universidad, Coyoacán, 04360, Ciudad de México, México. ³Departamento de Toxicología, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN. Av. Instituto Politécnico Nacional 2508, San Pedro Zacatenco, 07360 Ciudad de México, México

au.971106@gmail.com

<https://youtu.be/-DFHqSTVj5o>

Resumen

En el presente trabajo se muestra el diseño racional mediante el uso de la química computacional de nuevas antraciclinas análogas a doxorubicina con aplicación terapéutica en cáncer. Se construyó una quimioteca de 200 bioisómeros con núcleo de antraciclina, dicho set de compuestos fue sometido a un riguroso esquema de tamizaje virtual. Las etapas de tamizaje constaron de la predicción de la actividad biológica, las propiedades toxicológicas, propiedades moleculares de importancia farmacocinética, así como, la energía de afinidad al sitio catalítico de la topoisomerasa II y las interacciones moleculares ligando-receptor a través de estudios de docking. Proponiendo 7 nuevas moléculas tipo antraciclina con potencial actividad anticancerígena.

Introducción

El cáncer es una de las principales afecciones de alta mortalidad a nivel mundial, el conteo de muertes en 2020 se estima en diez millones [1]. En México se diagnostican 191,000 casos de cáncer al año, de los cuales 84,000 fallecen [2]. Además, el cáncer tiene un impacto económico significativo en aumento, tan solo en 2010 el costo económico anual de la enfermedad se estimó en 1.16 billones de dólares estadounidenses [1].

Existe una gran variedad de fármacos contra el cáncer, como; agentes alquilantes, antimetabolitos, agentes estabilizadores y desestabilizadores de microtúbulos, antagonistas hormonales, inhibidores proteína cinasa y agentes antibióticos anticáncer [3, 4], dentro de este último grupo tenemos a las antraciclinas, en las cuales se centra nuestro proyecto de investigación.

Una gran cantidad de datos publicados demuestran que la diana farmacológica de las antraciclinas relevante para su actividad terapéutica es la topoisomerasa II [5]. Las antraciclinas tienen inconvenientes asociados con su toxicidad, ya que, presentan cardiotoxicidad que es la principal limitante en su uso farmacológico, además, se sabe que son irritantes e inducen mucositis [6,7].

Con base en lo anterior, se tiene la necesidad de contar con tratamientos más eficaces contra el cáncer. Nuestro estudio partió de un núcleo de antraciclina debido a que, como ya se mencionó, estos fármacos son agentes importantes en la terapia contra diversos tipos de cáncer. Las limitantes fueron atenuadas mediante un estudio in silico de un set de bioisómeros; dado que en el bioisósterismo se reemplazan grupos funcionales de molécula farmacológica manteniendo propiedades biológicas similares. y es útil para mejorar las propiedades fisicoquímicas, farmacológicas, farmacodinámicas, farmacocinéticas o toxicológicas de los fármacos [8].

Nota: No se muestran los resultados de las 200 moléculas en el caso de la tabla 1, y en el caso de las tablas 2 y 3 se muestran los resultados de los compuestos obtenidos después de cada fase del tamizaje

03 CISQM-QS-CE03

CISQM-QS-CE03 QF Exposición

Se construyó un primer set (A) de bioisómeros utilizando el servidor en línea SwissBioisostere, basados en la estructura general que se muestra en la Figura 1, que constó de 200 moléculas. Posteriormente se obtuvieron las probabilidades de las actividades biológicas de las moléculas utilizando la plataforma en línea Way2Drug, a partir de los resultados mostrados en la Tabla 1 se formó el Set B de moléculas con mayor probabilidad de presentar actividad terapéutica. De las moléculas del Set B se obtuvieron propiedades moleculares asociadas a la farmacocinética y toxicológicas, con base en dichas propiedades se seleccionaron los 10 mejores compuestos para formar el Set C de bioisómeros, sin embargo, se observó que los compuestos eran potencialmente irritantes, por lo cual se realizó una modificación estructural (la cual se discutirá más adelante) y se obtuvo la probabilidad de actividad de los compuestos modificados que se muestran en la Tabla 1. Por último, se realizó el estudio de acoplamiento molecular de los 10 compuestos seleccionados y sus versiones modificadas sobre el sitio catalítico de la topoisomerasa II, posterior a esto se revisaron las interacciones moleculares ligando-receptor con el programa Discovery Studio, asimismo, se obtuvo la energía de afinidad de cada molécula sobre el receptor.

Discusión de resultados

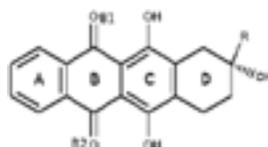


Figura 1. Estructura general de los bioisómeros de antraciclina.

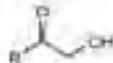
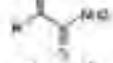
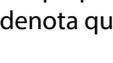
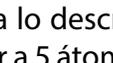
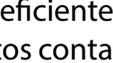
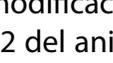
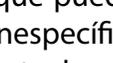
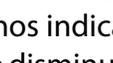
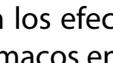
En la Tabla 1 se muestran las probabilidades de actividad de los compuestos seleccionados obtenidas con la plataforma en línea way2drug, dicha plataforma basa sus predicciones en las similitudes estructurales que presenta la molécula estudiada con las moléculas activas de su base de datos. Se puede observar que las probabilidades de presentar actividad biológica como antineoplásicos son altas, ya que el rango de probabilidad en este rubro se encuentra entre el 70.2% y 91.4%. Además, en la misma tabla se pueden consultar la probabilidad de actividad terapéutica de los compuestos en tipos específicos de cáncer.

Nota: No se muestran los resultados de las 200 moléculas en el caso de la tabla 1, y en el caso de las tablas 2 y 3 se muestran los resultados de los compuestos obtenidos después de cada fase del tamizaje

03 CISQM-QS-CE03

CISQM-QS-CE03 QF

Tabla 1. Probabilidad de actividad (PA) de bioisómeros de antraciclina determinados con la plataforma way2drug

Compuesto	A	ALNH	AA	ACU	AMM	AL	ACPCP	AAL	ACM	ATS	Sustituyente
Doxorubicina	0.960	0.661	0.824	0.620	—	0.604	0.383	0.574	0.372	0.392	
ANT-1	0.914	0.680	0.621	0.589	0.513	0.460	0.443	0.437	0.404	0.365	
ANT-1S	0.898	0.667	0.597	0.498	0.465	0.435	0.403	0.391	0.378	0.345	
ANT-2	0.783	0.516	0.456	0.198	0.292	0.262	0.341	0.300	0.208	—	
ANT-2S	0.755	0.493	0.427	0.181	0.261	0.228	0.318	0.249	0.195	—	
ANT-5	0.927	0.549	0.465	0.214	0.359	0.803	0.408	0.194	0.302	0.220	
ANT-5S	0.914	0.527	0.443	0.197	0.330	0.757	0.378	0.164	0.283	0.212	
ANT-15	0.933	0.583	0.503	0.257	0.364	0.833	0.360	0.338	0.219	0.230	
ANT-15S	0.920	0.558	0.484	0.228	0.333	0.809	0.336	0.284	0.205	0.220	
ANT-16	0.702	0.443	0.327	0.189	0.372	0.203	0.321	0.245	0.195	0.236	
ANT-16S	0.670	0.422	0.311	0.176	0.346	0.190	0.304	0.202	0.186	0.227	
ANT-42	0.827	0.479	0.244	0.151	0.358	0.326	0.294	—	0.145	0.337	
ANT-42S	0.811	0.463	0.233	0.143	0.334	0.306	0.281	—	—	0.324	
ANT-58	0.839	0.448	0.231	0.156	0.307	0.224	0.319	0.322	0.668	—	
ANT-58S	0.820	0.427	0.219	0.147	0.280	0.208	0.302	0.269	0.639	—	
ANT-103	0.827	0.591	0.521	0.280	0.345	0.340	0.374	0.323	0.258	0.256	
ANT-103S	0.805	0.565	0.498	0.241	0.311	0.311	0.347	0.270	0.243	0.244	
ANT-106	0.794	0.458	0.403	0.199	0.353	0.221	0.312	0.145	0.245	0.219	
ANT-106S	0.770	0.435	0.371	0.183	0.319	0.203	0.294	0.122	0.230	0.210	
ANT-199	0.839	0.453	0.285	0.143	—	0.164	0.256	0.250	0.691	—	
ANT-199S	0.820	0.431	0.268	0.134	—	0.150	0.238	0.206	0.663	—	

A: antineoplásico, ALNH: antineoplásico Linfoma no-Hodgkin, AA: antibiótico Antineoplásico, ACU: antineoplásico cáncer uterino, AMM: antineoplásico mieloma múltiple, AL: antineoplásico linfoma, ACPCP: antineoplásico cáncer de pulmón de células pequeñas, AAL: antineoplásico alquilante, ACM: antineoplásico cáncer de mama, ATS: antineoplásico tumor sólido. * La letra "S" denota que se ha eliminado la cetona B2 del anillo B de la antraciclina.

En la Tabla 2 se presentan tanto, las propiedades toxicológicas de los compuestos como las predicciones de propiedades fisicoquímicas que afectan la farmacocinética del candidato a fármaco. Conforme a lo descrito en las reglas de Lipinski, las antraciclina presentadas en la tabla cuentan con; una cantidad menor a 5 átomos donadores y 10 aceptores de puentes de hidrógeno, masa molecular menor a 500 g/mol, un coeficiente de reparto agua-octanol menor a 5 [9], por lo anterior es posible inferir que los compuestos propuestos contarán con buena solubilidad y permeabilidad para su administración por vía oral. En la misma tabla, la modificación estructural realizada al anillo B de la estructura general de las antraciclina (eliminar la cetona B2 del anillo) disminuyó las propiedades toxicológicas en cuanto a su potencial irritabilidad, esto se debe a que pueden presentarse interacciones promiscuas de dicho grupo funcional, ya que se han descrito reacciones inespecíficas en compuestos con estructuras que contienen a la naftoquinona [10]. La modificación anteriormente descrita es válida, dado que el proyecto tiene un enfoque al diseño racional de fármacos, además, como nos indica la Tabla 1, la probabilidad de actividad de los compuestos que presentan dicha modificación no se vio disminuida notablemente. Por lo anterior, cabe mencionar que la predicción de irritabilidad concuerda con los efectos observados en pacientes de quimioterapia, de los cuales un 40% presenta mucositis debida a fármacos entre los cuales se encuentra la doxorubicina [11].

Nota: No se muestran los resultados de las 200 moléculas en el caso de la tabla 1, y en el caso de las tablas 2 y 3 se muestran los resultados de los compuestos obtenidos después de cada fase del tamizaje

03 CISQM-QS-CE03

CISQM-QS-CE03 QF

Otros parámetros que nos aportan información valiosa son; el área de superficie polar topológica; la cual es un buen descriptor de la biodisponibilidad, absorción intestinal, permeabilidad y de la penetración de la barrera hematoencefálica [12], el número de enlaces rotables es una medida de la flexibilidad de la molécula y un buen descriptor de su biodisponibilidad, guardando una relación inversamente proporcional con esta [12,13]. Por lo anterior, dado que las moléculas no superan los 7 enlaces rotables y los TPSA en su mayoría se encuentran por debajo de 140 Å² es posible predecir una buena biodisponibilidad, además la modificación estructural realizada encuentra una segunda utilidad disminuyendo el TPSA. Por último, al fluctuar el parámetro "Drug Score" entre 0.393 y 0.711, se observa que éstos compuesto podrían ser utilizados como fármaco [14].

Tabla 2. Propiedades moleculares y parámetros de toxicidad calculados con las herramientas bioinformáticas molinspiration, DataWarrior (DW) y OSIRIS Property Explorer (OPE)

Compuesto	Reglas de Lipinski y Veber						Toxicidad (DW)				Toxicidad (OPE)				DS
	PM	cLogP	AH	DH	ER	TPSA	M	C	E	I	M	C	E	I	
ANT-1	368.34	2.37	7	4	2	132.12	X	X	X	√	X	X	X	√	0.260
ANT-1-S	354.36	2.20	6	4	2	115.05	X	X	X	X	X	X	X	X	0.573
ANT-2	354.31	2.40	7	4	1	132.12	X	X	X	√	X	X	X	√	0.232
ANT-2-S	340.33	2.23	6	4	1	115.05	X	X	X	X	X	X	X	X	0.446
ANT-5	383.36	1.79	8	5	3	144.15	X	X	X	√	X	X	X	√	0.254
ANT-5-S	369.37	1.62	7	5	3	127.08	X	X	X	X	X	X	X	X	0.570
ANT-15	367.36	1.13	7	5	2	137.92	X	X	X	√	X	X	X	√	0.239
ANT-15-S	353.37	0.95	6	5	2	120.85	X	X	X	X	X	X	X	X	0.496
ANT-16	423.42	2.35	8	3	1	124.37	X	X	X	√	X	X	X	√	0.358
ANT-16-S	409.44	2.18	7	3	1	107.30	X	X	X	X	X	X	X	X	0.711
ANT-42	431.40	2.16	9	4	2	149.71	X	X	X	√	X	X	X	√	0.236
ANT-42-S	417.42	1.98	8	4	2	132.64	X	X	X	X	X	X	X	X	0.529
ANT-58	411.45	3.43	7	3	5	107.30	X	X	X	√	X	X	X	√	0.344
ANT-58-S	397.47	3.25	6	3	5	90.23	X	X	X	X	X	X	X	X	0.674
ANT-103	381.34	1.05	8	5	2	154.99	X	X	X	√	X	X	X	√	0.221
ANT-103-S	367.36	0.88	7	5	2	137.92	X	X	X	X	X	X	X	X	0.393
ANT-106	367.36	2.98	7	3	2	116.42	X	X	X	√	X	X	X	√	0.231
ANT-106-S	353.37	2.80	6	3	2	99.35	X	X	X	X	X	X	X	X	0.511
ANT-199	400.38	1.85	8	5	4	144.52	X	X	X	√	X	X	X	√	0.228
ANT-199-S	386.40	1.67	7	5	4	127.44	X	X	X	X	X	X	X	X	0.451

PM: peso molecular, cLogP: coeficiente de partición agua-octanol, AH: heteroátomos aceptores de protones, DH: heteroátomos donadores de protones, ER: número de enlaces rotables, TPSA: área de superficie polar topológica, M: mutagenicidad, C: carcinogenicidad, E: efectos sobre la reproductividad, I: irritabilidad, DS: drug score, X: no presenta el efecto toxicológico, √: presenta el efecto toxicológico, S: modificación estructural.

En cuanto a las interacciones entre los compuestos seleccionados y la topoisomerasa II, fueron determinadas mediante la técnica de acoplamiento molecular rígido, y aunque es necesario aclarar que dichas interacciones pueden corresponder o no con la realidad, las mismas arrojan una buena aproximación al modo de unión con el receptor. Las moléculas presentadas en la tabla 3 fueron seleccionadas con base en el cambio en la energía libre de Gibbs, ANT-5S presenta interacciones desfavorables donador-donador, debido al encuentro de dos grupos donadores de puentes de hidrógeno, dicho resultado se puede deber principalmente a la técnica de acoplamiento molecular rígido, lo cual nos puede llevar a la prospección de realizar acoplamientos flexibles, otros aspectos a favor del modo de unión propuesto son; el hecho de que el cambio en la energía libre de Gibbs calculado por la plataforma prodigy para este compuesto es una de las 7 más exergónicas y la gran cantidad de puentes de hidrógeno presentes en dicho modo de unión, ya que son interacciones fuertes (cuyas energías

03 CISQM-QS-CE03

CISQM-QS-CE03 QF pueden ir de 0.25 a 40 Kcal/mol), y en menor medida las contribuciones de las fuerzas de Van Der Waals (con energías <1 Kcal/mol) e hidrofóbicas (en un rango de 1.5 a 2 Kcal/mol) [15]. En lo que respecta a las demás elecciones, éstas no presentan interacciones desfavorables, todas presentan puentes de hidrógeno, tanto clásicos (entre un donador muy polar y un grupo aceptor), como puentes de hidrógeno no clásicos (entre un carbono donador de puentes de hidrógeno y el respectivo aceptor), e interacciones hidrofóbicas.

Tabla 3. Interacciones de antraciclinas con la topoisomerasa II de los acoplamientos de Molegro Virtual Docker

Compuesto	ΔG (Kcal/mol)	Aminoácidos	Interacción
ANT-5S	-10.6	ASN91, ASP94, ILE141, SER148 (2), SER149, ASN150, ARG162, ASN163, GLY164, TYR165, GLY166, GLN376 (2)	Puente de hidrógeno
		MG903	Catión- π
		ALA167, ASN91, ASN95, ILE125, PHE142, THR215	Hidrofóbica
ANT-42	-10.5	ASN150, SER149, TYR165, LYS378	Donador-Donador desfavorable
		ASN91, SER148 (2), ASN150, ARG162, ASN163, TYR165, GLY166, LYS168, GLN376, LYS378, GLY164 (2), SER149	Puente de hidrógeno
		ILE141, ILE125 (2)	Hidrofóbica
ANT-58	-11.0	LYS123, ASN120 (2), SER148, ASN150	Puente de hidrógeno
		MG903 (2)	Catión- π
		ALA167, THR215	Hidrofóbica
		ARG98	Puente salino
ANT-58S	-11.0	ASN150, ASN120 (2), LYS123, ASN91 (2), ASN95, ILE141	Puente de hidrógeno
		MG903 (2)	Catión- π
		ILE125, ALA167, THR215	Hidrofóbica
ANT-106S	-10.5	ILE141, ASN91, ASP94, ILE141, SER148 (2), ASN150, ASN163, GLY164, TYR165, GLY166, GLN376	Puente de hidrógeno
		ASN91, ASN95, ILE125 (2), PHE142, THR215, ALA167 (2)	Hidrofóbica
		SER148	Donador-Donador desfavorable
ANT-199	-10.8	ALA92, ASN120, LYS123, ASN95, SER148, ASN150	Puente de hidrógeno
		MG903 (2)	Catión- π
		ILE125, ALA167	Hidrofóbica
ANT-199S	-10.5	ILE118, ALA92, ASN120 (2), ASN95, ASN91, ASP94, THR215, ILE217	Puente de hidrógeno
		ARG98	Catión- π
		ASN91, ARG98, ILE125, PHE142, THR215	Hidrofóbica
		ILE118	Aceptor-Aceptor desfavorable

*Los números entre paréntesis indican la cantidad de interacciones que presenta el residuo en caso de ser más de una.

03 CISQM-QS-CE03

CISQM-QS-CE03 QF

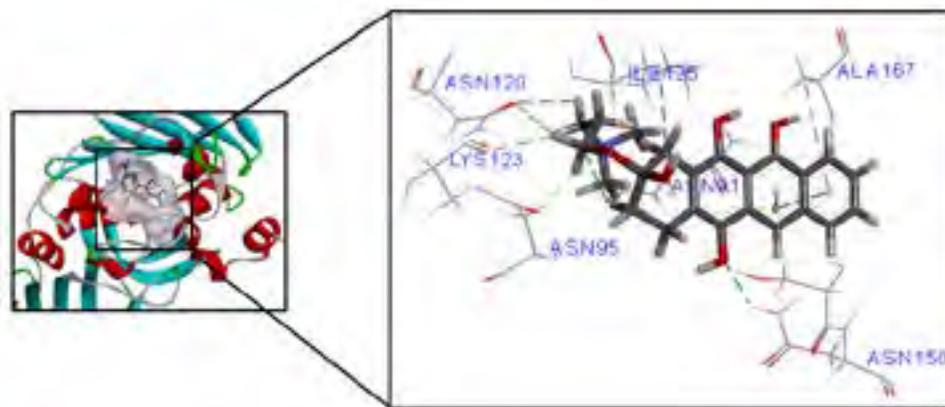


Figura 2. Interacciones moleculares entre el sitio catalítico de la enzima topoisomerasa II obtenida de Protein Data Bank (Código: 1ZXM) y el bioisómero con núcleo de antraciclina ANT-58S, la molécula con mejor energía de unión al receptor.

Las interacciones Cation- se dan en las moléculas ANT-5S, ANT-58, ANT-58S, ANT-199 y ANT-199S, dichas interacciones son importantes dado que ha sido descrito en la bibliografía especializada que juegan un papel importante en el reconocimiento y señalización bioquímica de numerosos ligandos [16].

Conclusiones

Se diseñaron 7 compuestos con potencial actividad anticancerígena, los cuales, a través de estudios in silico mostraron características fisicoquímicas y estructurales idóneas (según los parámetros descritos por Lipinski y Veber) para contar con una solubilidad y permeabilidad aceptables, estos mismos compuestos presentaron afinidades de unión a la topoisomerasa II similares a la doxorubicina, las cuales son sustentadas por interacciones receptor-ligando fuertes. Además, se logró realizar una modificación que mejoró las características de toxicidad de los compuestos.

Referencias

1. Ferlay J. et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. International journal of cancer. 2021.
2. El Cáncer en México y el mundo [Internet]. Asociación mexicana de lucha contra el cáncer. c2018. Actualizado [2020 Dic 14]. Revisado [2020 Ago 28] Disponible en: <https://www.infocancer.org.mx/?c=conocer-el-cancer&a=estadisticas-mundiales-y-locales>
3. Matray J. Cancer Drugs. Chelsea House. United States of America. 2006. Pp. 24-28, 40, 49-50, 56-57, 61
4. Nenclares, P. et al. Promising Targets in Anti-cancer Drug Development: Recent Updates. Current Medicinal Chemistry. 2017, 24(999): 4729-4752
5. Marinello, F. et al. Anthracyclines as Topoisomerase II Poisons: From Early Studies to New Perspectives. International Journal of Molecular Sciences, 2018, 19(11): 3480.
6. Cardinale D, et al. Cardiotoxicity of Anthracyclines. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 2020, 7 (26): 1-14.
7. Pulito, C. et al. Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research. 2020, 39, 210.

03 CISQM-QS-CE03

CISQM-QS-CE03 QF

8. Gaikwad PL, et al. The use of bioisosterism in drug desing and molecular modification. American Journal of PharmTech Research. 2012, 2(4): 1-23
9. Lipinski, C. et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. Advanced Drug Delivery Reviews. 1997, 23: 3-25.
10. Pouliot, M. et al. Pan Assay Interference Compounds (PAINS) and Other Promiscuous Compounds in Antifungal Research. Journal Of Medicinal Chemistry. 2016, 59: 497-503.
11. Pulito, C. et al. Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research. 2020, 39, 210.
12. Calculation of Molecular Physicochemical Properties [Internet]. Molinspiration Cheminformatics. c2020. Actualizado [2020 Jun 01]. Revisado [2020 Dic 29] Disponible en: <https://www.molinspiration.com/services/properties.html>
13. Taylor, B. et al. Comprehensive Medicinal Chemistry II. Volumen 5. Elsevier. New York, United States of América. 2006. pp. 582, 598, 682-685.
14. Drug Score [Internet]. Organic Chemistry Portal. c2020. Actualizado [2009 Nov 21]. Revisado [2020 Dic 29] Disponible en: <https://www.organic-chemistry.org/prog/peo/drugScore.html#:~:text=The%20drug%20score%20combines%20druglikeness,ds%20is%20the%20drug%20score>.
15. Zhou, P. et al. Specific Noncovalent Interactions at Protein-Ligand Interface: Implications for Rational Drug Design. Current Medicinal Chemistry. 2012, 19: 226-238.
16. Rana, S. et al. Structural complexes of the agonist, inverse agonist and antagonist bound C5a receptor: insights into pharmacology and signaling. Molecular BioSystems. 2016, 12: 1586-1599.

04 CISQM-QS-CE04

Identificación de Toxinas con Actividad de Fosfolipasa A₂ (PLA₂) en el Veneno del Caracol Marino *Conasprella (Conus) mahogani*

Poulette Carolina Álvarez Rosales¹, Miguel Cuevas Cruz², Sergio Agustín Román González³, Erick José Ponce Manjarrez¹, Roberto Alejandro Arreguín Espinosa de los Monteros⁴.

¹ Departamento de Investigaciones Científicas y Tecnológicas de la Universidad de Sonora, Hermosillo, Sonora, C.P. 83000, México. ² Departamento de Oceanografía Biológica, Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada, Ensenada, Baja California, C.P. 22860, México. ³ Unidad de Proteómica, Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN), Periférico Sur 4809, Col. Arenal Tepepan, Tlalpan, Ciudad de México 14610, México. ⁴ Departamento de Química de Biomacromoléculas, Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México C.P. 04510, México.

carolina.alvarezr08@gmail.com

https://youtu.be/2_ZiOPGoOjg

Resumen

La actividad de las enzimas sPLA₂ en el veneno de organismos venenosos se encuentran implicadas en la digestión y en diversos efectos tóxicos. La identificación de toxinas con actividad de sPLA₂ permite elucidar los mecanismos toxicológicos para el desarrollo de aplicaciones biotecnológicas. Por tal motivo, se identificó la actividad de sPLA₂ en las secciones que componen el aparato venenoso (rádula, conducto y bulbo venenoso) de la especie *Conasprella (Conus) mahogani* mediante ensayos fluorométricos. Los resultados muestran que el conducto venenoso presentó la mayor actividad, por lo que la sección se fraccionó mediante cromatografía de líquidos en fase reversa y se determinó la fracción con mayor fluorescencia. Posteriormente se determinó la relación masa/carga mediante espectrometría de masas MALDI-TOF. La fracción F17 presentó una masa de 12 kDa m/z, la cual se encuentra dentro del rango de las sPLA₂.

Introducción

El género más grande de invertebrados marinos son los caracoles pertenecientes al género *Conus*, con alrededor de 800 especies (Himaya y Lewuis, 2018). Debido a su lento movimiento, estos organismos han desarrollado distintas estrategias de envenenamiento durante más de 55 millones de años de evolución (Peng *et al.*, 2016), entre las cuales destaca la síntesis de un veneno paralizante en un aparato especializado que altera los procesos fisiológicos de organismos de otras especies, con el propósito de llevar a cabo estrategias de depredación, defensa o competencia (Arbuckle, 2017).

Los caracoles del género *Conus* son depredadores que inyectan un veneno constituido principalmente por proteínas, enzimas, y una mezcla compleja de péptidos, los cuales permiten la inmovilización de sus víctimas (Hu *et al.*, 2012). Las toxinas son sintetizadas en un aparato venenoso, el cual se encuentra constituido por un bulbo, que funciona como órgano propulsor del veneno; un conducto, donde se lleva a cabo la síntesis de toxinas; y una rádula, especie de aguja aplanada y afilada que se adhiere e inyecta el veneno a la presa (Dutertre *et al.*, 2016).

El veneno está constituido principalmente por toxinas de naturaleza peptídica que tienen una alta afinidad y especificidad a receptores, canales iónicos y transportadores en el sistema nervioso (Hu *et al.*, 2012;

04 CISQM-QS-CE04

Peng et al., 2016), lo que ha hecho que estas toxinas tengan potencial farmacológico para tratar algunos enfermedades o padecimientos. Un ejemplo es el fármaco Prialt (ω -MVIIA) aprobado por la FDA (Food and Drug Administration), el cual es un inhibidor de $Ca_v2.2$ utilizado para aliviar el dolor crónico (Dutertre et al., 2014; Himaya y Lewuis, 2018). Sin embargo, la carente información del mecanismo de acción de las enzimas que componen el veneno de estos caracoles ha hecho necesario el estudio de este tipo de toxinas. En especial las enzimas fosfolipasas A₂ secretoras (sPLA₂) debido a los efectos miotóxicos, neurotóxicos, antibacterianos, y cardiotoxicos que presentan (Zambelli et al., 2017).

Las PLA₂s se caracterizan por tener una masa molecular entre 12 y 19 kDa, su actividad hidrolítica es dependiente de cantidades milimolares de Ca^{2+} (Moller et al., 2019), el cual se une en el sitio activo de la enzima, específicamente His48 y Asp49 (Burke y Dennis, 2009). Los efectos tóxicos que produce son el resultado de la hidrólisis del enlace éster en la posición sn-2 de los glicerofosfolípidos (Alekseeva y Boldyrev, 2020), liberando ácido araquidónico y lisofosfolípidos que se encuentran implicados en la señalización y respuesta a estímulos relacionados con la inflamación y dolor, así como mediadores lipídicos como el factor activador de plaquetas (PAF), involucrado en la proliferación, la supervivencia y la migración celular (Zambelli et al., 2017).

La actividad de las sPLA₂ se encuentra directamente relacionada con la actividad inmunológica para la defensa y protección del tejido comprometido por un agente extraño mediante la activación de mecanismos inflamatorios. Las sPLA₂ tienen actividad antibacteriana en bacterias gram positivas mediante la hidrólisis de su membrana celular; actividad antiviral del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) a través de la unión específica de receptores que evitan la multiplicación celular; así como actividad antiparasitaria sobre los embriones de *Plasmodium* y *Trypanosoma*, organismos causantes de la malaria y enfermedad de Chagas, respectivamente (Villarubia et al., 2004; Wijanarko et al., 2018). Es importante mencionar que las sPLA₂ tienen gran importancia médica ya que son un blanco fisiológico de antivenenos (Lewin et al., 2016) y en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas e inmunitarias, incluidas las enfermedades cardiovasculares, la aterosclerosis, la artritis reumatoide, la esclerosis múltiple y distintos tipos de cáncer; incluyendo cáncer de mama, de próstata y de colon (Villarubia et al., 2004).

La primera PLA₂ aislada y caracterizada bioquímicamente en un organismo del género *Conus* se obtuvo de *C. magus* (McIntosh et al., 1995). Posteriormente, solo se han caracterizado biológicamente y estructuralmente fosfolipasas A₂ (Conodipine P1, P2 y P3) en la especie *C. purpurascens* (Moller et al., 2019). Todas las PLA₂ caracterizadas estructuralmente (estructura primaria) en el veneno de distintas especies de *Conus* se han clasificado en el grupo IX. Aunado a esto, se han identificado proteínas putativas en las especies de *C. geographus*, *C. victorae*, *C. tribblei*, entre otros. Estas proteínas putativas exhiben una similitud de secuencia a las PLA₂, no obstante, no es posible inferir la actividad catalítica ya que no se ha determinado experimentalmente (Lubec et al., 2005). Por lo tanto, el objetivo de esta investigación es identificar la presencia de toxinas con actividad de PLA₂ en el veneno de las diferentes secciones del aparato venenoso del caracol marino *Conasprella mahogani*.

Exposición

Los organismos fueron colectados en Bahía de Kino, ubicado en la región centro-oeste de Hermosillo, Sonora mediante transectos y cuadrantes aleatorios. La extracción del aparato venenoso se realizó con ayuda de pinzas de disección y posteriormente se visualizó al estereoscopio para separar las secciones que conforman el aparato venenoso (bulbo, conducto y rádula). La actividad enzimática se determinó mediante ensayos fluorométricos con el Kit EnzChek Phospholipase A₂ Assay a una longitud de excitación de 450nm y a una emisión de 575nm. La actividad de cada una de las secciones del aparato venenoso se observa en la Figura 1. El conducto obtuvo la mayor actividad de fosfolipasa A₂ con 808 unidades arbitrarias de fluorescencia (UAF),

04 CISQM-QS-CE04

además, se observó la rádula con 653 UAF. Ambas secciones del aparato venenoso se comportan de manera idéntica al control positivo (C+), es decir, presentan una disminución en la fluorescencia en el minuto 20. En cambio, no se observó actividad en el bulbo y este se comporta de manera similar que el control negativo (C-), con valores no significativos para ambos. De acuerdo a los resultados obtenidos, se eligió el conducto venenoso para los análisis posteriores debido a que posee la mayor actividad enzimática de PLA₂ con respecto a las otras secciones.

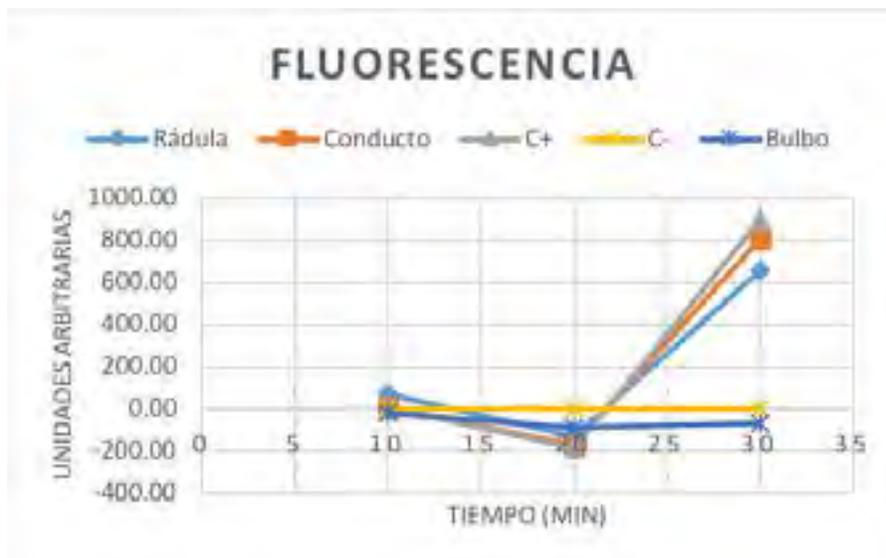


Figura 1. Actividad de fosfolipasa A₂ en las secciones del aparato venenoso. Se midió la fluorescencia del bulbo, conducto y rádula en el minuto 10, 20 y 30 con su respectivo control positivo (C+) y negativo (C-) a longitudes de onda de 450 y 575nm. Las unidades arbitrarias de fluorescencia presentadas de cada sección corresponden al promedio de los valores obtenidos por triplicado.

Las proteínas presentes en el conducto venenoso se purificaron con ayuda de un cromatógrafo de líquidos de alta resolución mediante la técnica de fase reversa (RP-HPLC). Las fracciones obtenidas en la técnica de RP-HPLC se sometieron nuevamente a pruebas de actividad de fosfolipasa A₂ para monitorear las fracciones que contienen las enzimas de interés. La fracción con mayor actividad fue la diecisiete (F17), localizada en la región con mayor concentración de solvente menos polar. La fracción 17 se analizó mediante la técnica MALDI-TOF con una matriz α -ciano-4-hidroxicinámico para observar la relación masa-carga (m/z) de los componentes que constituyen a la fracción, en el cual se observan valores que varían desde los 1,506 hasta los 25,561 m/z (Figura 2), lo cual indica la presencia de distintos péptidos y proteínas. Las señales que se encuentran en el rango de los 12700-12800 m/z se encuentran en el rango de las masas moleculares de PLA₂ reportadas en la literatura, lo cual podría indicar la presencia de al menos una fosfolipasa secretora.

04 CISQM-QS-CE04

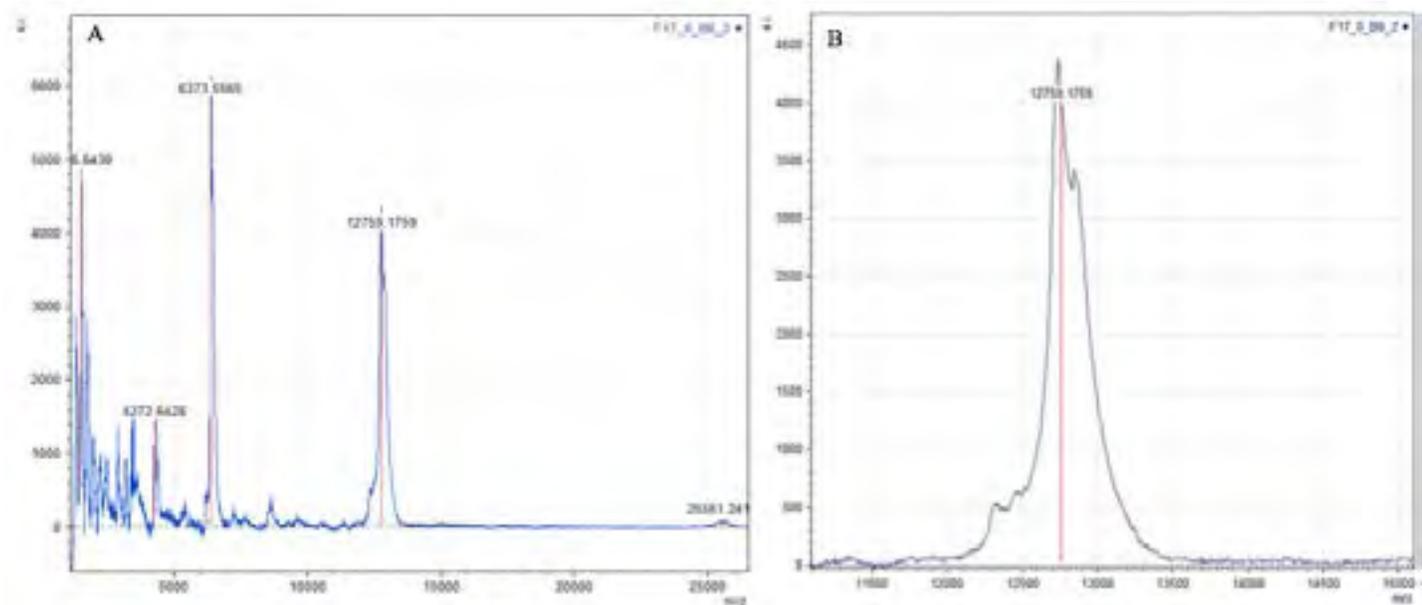


Figura 2. (A) Espectro de masas MALDI-TOF de la fracción F17 del conducto venenoso de *Conasprella mahogani*. (B) Amplificación de la señal de 12,759 m/z del espectro de masas MALDI-TOF de la fracción F17 del conducto venenoso de *Conasprella mahogani*. Se empleó una matriz α -ciano-4-hidroxicinámico (CHCA) y rayo láser de N₂ (337 nm).

Discusión de resultados

El conducto venenoso obtuvo la mayor actividad de PLA₂, y se correlaciona con los resultados obtenidos ya que es el órgano especializado en la síntesis y maduración de toxinas en *Conus*. En esta estructura se acumulan las toxinas y son trasladadas hacia la rádula, sección del aparato venenoso que también presentó actividad de PLA₂, aunque en menor concentración, debido a que la rádula funciona como una aguja hipodérmica que inyecta el veneno a la presa y la concentración de proteínas con respecto al conducto es menor. No obstante, el bulbo venenoso no presentó actividad de PLA₂, ya que su función encuentra implicada en la contracción muscular para propulsar el veneno (Dutertre *et al.*, 2016; Olivera *et al.*, 2015).

Es importante señalar que durante el experimento empleado para la determinación de actividad de PLA₂, se observó una disminución en la actividad de fluorescencia en las secciones con actividad (control positivo, conducto venenoso y rádula) en el minuto veinte de PLA₂ (Figura 1). Esto se puede deber a un fenómeno conocido como auto-extinción intramolecular (A-EI), donde la actividad disminuye debido a la presencia de dos fluorocromos en el fosfolípido que se encuentran próximos entre ellos. En el caso del Kit EnzChek, el sustrato de fosfolípido utilizado (BODIPY PC-A2) tiene un fluorocromo en la posición sn-1 y otro fluoróforo distinto en la posición sn-2 del fosfolípido, lo que ocasiona un proceso denominado queching, fenómeno caracterizado por la disminución de la fluorescencia. Sin embargo, la actividad de fluorescencia se detecta debido a la escisión del ácido graso por la sPLA₂ en la posición sn-2 y la posterior separación de ambos fluorocromos (Ewing *et al.*, 2016).

En la purificación del conducto venenoso por RP-HPLC, la presencia de actividad de la PLA₂ en la fracción F17 implica que los componentes de esta fracción tienen un carácter menos polar, probablemente por una alta composición de residuos hidrofóbicos (aromáticos) en su estructura. Estos residuos son característicos de las PLA₂s ya que permiten la interacción de la enzima con los glicerofosfolípidos (Moller *et al.*, 2019).

04 CISQM-QS-CE04

La masa molecular de 12,759 m/z obtenida de la fracción F17 es similar a la masa molecular reportada en las PLA₂ de *C. magus* y *C. purpurascens*. La enzima Conodipine-M presenta una masa de 13,454 Da (McIntosh *et al.*, 1995); las enzimas Conodipine P1, P2 y P3 tienen una masa de 13,546 Da, 13,370 Da y 14,402 Da respectivamente (Moller *et al.*, 2019). Estas sPLA₂ han sido clasificadas en la familia IX. El grupo IX de las sPLA₂ se encuentra presentes únicamente en invertebrados marinos; específicamente medusas, moluscos y una especie de tunicados (Nevalainen *et al.*, 2013). Por tal motivo se espera que las PLA₂ de *Conasprella mahogani* presente estas regiones catalíticas. No obstante, es necesario llevar a cabo pruebas experimentales que determinen la actividad catalítica primaria en presencia y ausencia del cofactor de Ca²⁺; además de determinar si presenta una actividad biológica diferente a su actividad enzimática.

Conclusiones

La actividad de las sPLA₂ se identificó en cada una de las secciones del aparato venenoso. La sección con mayor actividad fue en el conducto venenoso. La masa molecular de 12,759 m/z presente en F17 se de la especie *Conasprella mahogani* encuentra dentro del rango de las sPLA₂. La diversidad de PLA₂ en el veneno de caracoles representa un amplio potencial en las aplicaciones farmacobiológicas. Es necesario elucidar la composición del veneno en una especie que se encuentra escasamente estudiada y aportar información relevante para el desarrollo de distintos blancos moleculares.

Bibliografía

- Alekseeva, A.S., Boldyrev, I.A. (2020). Phospholipase A₂. Methods for Activity Monitoring. Biochemistry (Moscow), Supplement Series A: Membrane and Cell Biology 14(4):267–278. doi:10.1134/s1990747820040030.
- Arbuckle, K. (2017). Evolutionary Context of Venom in Animals. 4- 25. En: Gopalakrishnakone, P., Malhotra, A. Evolution of Venomous Animals and Their Toxins. Springer Science. Dordrecht, The Netherlands.
- Burke, J.E., Dennis, E.A. (2009). Phospholipase A₂ structure/function, mechanism, and signaling. Journal of Lipid Research 237-242. doi: 10.1194/jlr.R800033-JLR200.
- Dutertre, S., Griffin, J., Lewis, J. (2016). Phyla Molluska: The Venom Apparatus of Cone Snails. 328-330 p. En: Haddad, V., Tubaro, A., Kim, E., Kem, W.R. Marine and Freshwater Toxins. Springer Science Business Media. Dordrecht, Holanda.
- Dutertre, S., Jin, A.H., Vetter, I., Hamilton, B., Sunagar, K., Lavergne, V., Dutertre, V., Fry, B.G., Antunes, A., Venter, D.J., Alewood, P.F., Lewis, R.J. (2014). Evolution of separate predation- and defence- evoked venoms in carnivorous cone snails. Nature Communications 5:3521. doi: 10.1038/ncomms4521.
- Ewing, H., Fernández-Vega, V., Spicer, T. P., Chase, P., Brown, S., Scampavia, L., ... Gelb, M. H. (2016). Fluorometric High-Throughput Screening Assay for Secreted Phospholipases A₂ Using Phospholipid Vesicles. Journal of Biomolecular Screening, 21(7):713–721. doi:10.1177/1087057116646742.
- Himaya, S.W.A., Lewis, R.J. (2018). Venomics-Accelerated Cone Snail Venom Peptide Discovery. International Journal of Molecular Sciences 19(3):788. doi: 10.3390/ijms19030788.
- Hu, H., Bandyopadhyay, P.K., Olivera, B.M., Yandell, M. (2012). Elucidation of the molecular envenomation strategy of the cone snail *Conus geographus* through transcriptome sequencing of its venom duct. Genomics 13(284). doi: 10.1186/1471-2164-13-284.

04 CISQM-QS-CE04

- Lubec, G., Afjehi-Sadat, L., Yang, J.-W., John, J. P. P. (2005). Searching for hypothetical proteins: Theory and practice based upon original data and literature. *Progress in Neurobiology* 77(1-2): 90–127. doi:10.1016/j.pneurobio.2005.10.001.
- McIntosh, J.M., Ghomashchi, F., Gelb, M.H., Dooley, D.J., Stoehr, S.J., Giordani, A.B., Naisbitt, S., Olivera, B. (1995). Conodipine-M, a Novel Phospholipase A2 Isolated from the Venom of the Marine Snail *Conus magus*. *The Journal of Biological Chemistry* 270(8): 3518-3528. doi: 10.1074/jbc.270.8.3518.
- Moller, C., Davis, C., Clark, E., DeCaprio, A., Marí, F. (2019). Conodipine-P1-3, the First Phospholipases A2 Characterized from Injected Cone Snail Venom. *Molecular and Cellular Proteomics* 18(5):876 –891. doi: 10.1074/mcp.RA118.000972.
- Nevalainen, T. J., Morgado, I., Cardoso, J. C. (2013). Identification of novel phospholipase A2 group IX members in metazoans. *Biochimie* 95(8):1534–1543. doi:10.1016/j.biochi.2013.04.003
- Olivera, B., Seger, J., Horvath, M., Fedosov, A. (2015). Prey-Capture Strategies of Fish-Hunting Cone Snails: Behavior, Neurobiology and Evolution. *Brain Behavior and Evolution*, 86(1):58–74. doi: 10.1159/000438449.
- Peng, C., Yao, G., Gao, B.M., Fan, C.X., Bian, C., Wang, J., Cao, Y., Wen, B., Zhu, Y., Ruan, Z., Zhao, X., Bai, J., Li, J., Lin, Z., Zou, S., Zhang, X., Qiu, Y., Chen, J., Coon, S.L., Yang, J., Chen, J.S., Shi, Q. (2016). High-throughput identification of novel conotoxins from the Chinese tubular cone snail (*Conus betulinus*) by multitranscriptome sequencing. *GigaScience* 5:17. doi: 10.1186/s13742-016-0122-9.
- Villarubia, V.G., Costa, L.A., Díez, R.A. (2004). Fosfolipasas A2 segregadas (sPLA2): ¿amigas o enemigas? ¿Actores de la resistencia antibacteriana y antiviral de la inmunodeficiencia humana?. *Med Clin (Barc)*, 123(19):749-57.
- Zambelli, V., Picolo, G., Fernandes, C., Fontes, M., & Cury, Y. (2017). Secreted Phospholipases A2 from Animal Venoms in Pain and Analgesia. *Toxins*, 9(12):406. doi:10.3390/toxins9120406.

05 CISQM-QS-CE05

Análisis intraespecífico y actividad electrofisiológica en el canal $\text{Na}_v1.7$ del veneno crudo proveniente del caracol marino *Conus perplexus*

Dalila Campillo Badilla¹, Roberto A. Arreguín Espinosa de los Monteros², Miguel Cuevas Cruz³, Erick J. Ponce Manjarrez¹, Perla Urquidez Bejarano¹, Carlos M. Matus Núñez⁴, Arturo Picones Medina⁴, Sergio A. Román-González⁵

¹Departamento de Investigaciones Científicas y Tecnológicas de la Universidad de Sonora, Av. Luis Donaldo Colosio s/n Edificio 7G, Centro, 83000 Hermosillo, Son.; ²Instituto de Química, Universidad Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Alcaldía Coyoacán, 04510 Ciudad de México, México; ³Departamento de Oceanografía Biológica, Centro de Investigación Científica y Educación Superior de Ensenada, Carretera Ensenada-Tijuana 3918, Zona Playitas, 22860 Ensenada, B.C.; ⁴Laboratorio Nacional de Canalopatías, Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Alcaldía Coyoacán, 04510 Ciudad de México, México; ⁵Unidad de Proteómica, Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN), Periférico Sur 4809, Arenal Tepepan, Alcaldía Tlalpan, 14610 Ciudad de México, México.

Dalilacb9@gmail.com

<https://youtu.be/-RmVaoiLgnA>

Resumen

Los caracoles del género *Conus* son bastante estudiados por el potencial farmacológico de su veneno. Sin embargo, muchas especies de este género permanecen inexploradas en cuanto a la caracterización bioquímica y funcional de sus venenos. Por esta razón, en esta investigación, se hizo una comparación de los perfiles cromatográficos y espectros de masas del veneno crudo entre dos muestras de *C. perplexus* colectadas en distintos sitios, con el objetivo de determinar si existía variación intraespecífica. Además, se realizaron pruebas electrofisiológicas sobre el canal $\text{Na}_v1.7$, un blanco fisiológico importante de fármacos utilizados contra el dolor. Se descubrió que en el veneno de *C. perplexus* existe variación intraespecífica y que este presenta conotoxinas que inhiben al $\text{Na}_v1.7$.

Introducción

Los caracoles del género *Conus* son invertebrados marinos que se caracterizan por sintetizar un potente veneno que varía entre especies y en ocasiones, incluso, entre individuos de la misma especie, lo que causa que estos venenos sean bastante interesantes y complejos (Jakubowski *et al.*, 2005; Abdel-Rahman *et al.*, 2011). El veneno de *Conus* se distingue por ser rico en toxinas peptídicas, conocidas como conotoxinas o conopeptidos. Estas moléculas son empleadas por los *Conus* para paralizar en cuestión de segundos a sus presas, depredadores o competidores (Lewis *et al.*, 2012; Dutertre *et al.*, 2014), ya que son altamente selectivas y específicas a una gran cantidad de receptores y canales iónicos que se encuentran en las células excitables de muchos animales, por lo que tienen la capacidad de provocar cambios en la transducción de señales eléctricas, y por ende, ser poseedoras de diversas propiedades de interés farmacológico (Layer y McIntosh, 2006). De hecho, se sabe que las conotoxinas tienen actividad antinociceptiva, antiepiléptica, cardio y neuroprotectora (Bernáldez *et al.*, 2013).

Los canales de sodio dependientes de voltaje (Na_v) son blancos moleculares de algunas clases de conotoxinas, las cuales son capaces de bloquearlos o de retrasar su inactivación. Estos canales participan en la despolarización y propagación de los potenciales de acción, como consecuencia tienen un papel importante en la regulación de la excitabilidad de la membrana de las células excitables (Newcomb y Miljanich, 2002). La familia de canales Na_v comprende una variedad de proteínas relacionadas con distintas propiedades fisiológicas, ya que ciertos

05 CISQM-QS-CE05

subtipos se expresan selectivamente en nociceptores y representan dianas atractivas para el desarrollo de fármacos (Layer y McIntosh, 2006). Tal es el caso del canal $Na_v1.7$, el cual se expresa casi exclusivamente en neuronas periféricas y de forma selectiva en neuronas nociceptivas aferentes primarias (Lewis *et al.*, 2012; Hameed, 2019). Las mutaciones que conducen a una pérdida de función en el gen que codifica $Na_v1.7$ causan insensibilidad congénita al dolor, mientras que las mutaciones con ganancia de función están implicadas en episodios de dolor extremo (eritromelalgia y trastorno de dolor extremo paroxístico); por tanto, los inhibidores selectivos de $Na_v1.7$ son posibles pistas para el desarrollo de nuevos analgésicos (Pennington *et al.*, 2018; Hutchings *et al.*, 2019).

Exposición

Es ampliamente conocido que las conotoxinas presentan actividad farmacológica sobre diversos blancos fisiológicos en una gran variedad de animales, entre ellos el ser humano, ya que pueden inducir analgesia, actividad antiinflamatoria y antiepiléptica, entre otras. En específico, las conotoxinas que interactúan con canales $Na_v1.7$ son interesantes debido a que presentan potencial terapéutico contra la nocicepción. Por lo que, es de suma importancia el descubrimiento de toxinas que presenten actividad electrofisiológica sobre el canal $Na_v1.7$, ya que puede representar información valiosa para investigaciones dirigidas al desarrollo de nuevos fármacos (Bernáldez *et al.*, 2013; Hutchings *et al.*, 2019). Además, el veneno de *Conus perplexus* no ha sido explorado previamente, por ello también es esencial la caracterización de los componentes de su veneno, así como su evaluación intraespecífica, algo que ha sido reportado en varias especies de *Conus* y que ha causado varios conflictos de interpretación (Abdel-Rahman *et al.*, 2011).

De acuerdo con lo anterior, el objetivo de este trabajo fue comparar intraespecíficamente la composición del veneno crudo de *C. perplexus* a través de la cromatografía líquida de alta resolución de fase reversa (RP-HPLC) y de la espectrometría de masas MALDI-TOF, y determinar la actividad electrofisiológica de fracciones peptídicas aisladas del veneno sobre el canal $Na_v1.7$. Los caracoles *C. perplexus* fueron colectados durante la misma época en dos zonas costeras distintas en Bahía de Kino, Sonora, México, una de ellas fue Punta Hueso de Ballena (K1) ubicada en las coordenadas 28°45'32" N y 111°57'6" O, y la otra se ubicó en Laguna la Cruz (K2) situada a 28°47'15" latitud norte y 111°52'53" longitud oeste.

A las dos muestras de caracoles colectadas en los distintos sitios se les extrajo el veneno crudo de los conductos (Cd). Posteriormente, ambos extractos obtenidos (denominados K1Cd y K2Cd) fueron analizados a través del RP-HPLC con el fin de obtener sus perfiles cromatográficos y compararlos entre sí.

Discusión

En la comparación entre el perfil cromatográfico representativo de la muestra K1Cd contra el de la muestra K2Cd (Figura 1), se observó que ambos cromatogramas presentaron un patrón de picos muy semejante, aunque existieron algunas diferencias en los tiempos de retención de los picos similares, lo cual se detectó principalmente en la región intermedia (Figura 1-C). Además, en el cromatograma de la muestra K2Cd existió una mayor cantidad de picos mayoritarios en la región polar (Figura 1-A) y en la región intermedia que en la muestra K1Cd. Esto se pudo deber a que los análisis cromatográficos de la muestra K2Cd se realizaron a una temperatura delimitada (entre 25 °C-27 °C), mientras que los de la muestra K1Cd se ejecutaron a temperatura ambiente (la temperatura varió en un rango más amplio). De acuerdo con Santiago (2007), los incrementos de temperatura causan cambios en los tiempos de retención y hacen que se mejore la resolución.

05 CISQM-QS-CE05

Con el propósito de reforzar los datos obtenidos en los análisis cromatográficos, se determinó para cada muestra de veneno su espectro de masas carga mayoritarias por medio de MALDI-TOF. Los resultados mostraron tanto diferencias como similitudes entre los dos espectros (Figura 2).

Las pocas diferencias entre los perfiles y espectros de ambas muestras sugirieron una posible variación intraespecífica. Se sabe que miembros diferentes de la misma especie pueden expresar un conjunto distinto de péptidos, posiblemente optimizados para interacciones locales depredador-presa. De hecho, las poblaciones de *C. textile* en diferentes entornos de alimentación pueden expresar diferentes péptidos en abundancia (Newcomb y Miljanich, 2002). Esto es importante, ya que el sitio K1 está en contacto con el mar abierto mientras que el K2 está situado en una laguna costera.

La variación en la composición del veneno de *Conus* se ha asociado con muchos factores, incluidos la heterogeneidad genética, la expresión diferencial de péptidos, modificaciones postraduccionales, el sexo, las estaciones, las ubicaciones geográficas, y el tiempo de regeneración del veneno. Se ha sugerido que estas variaciones probablemente estén relacionadas con la dinámica de la producción de péptidos por el epitelio secretor en la glándula del veneno (Abdel-Rahman *et al.*, 2011).

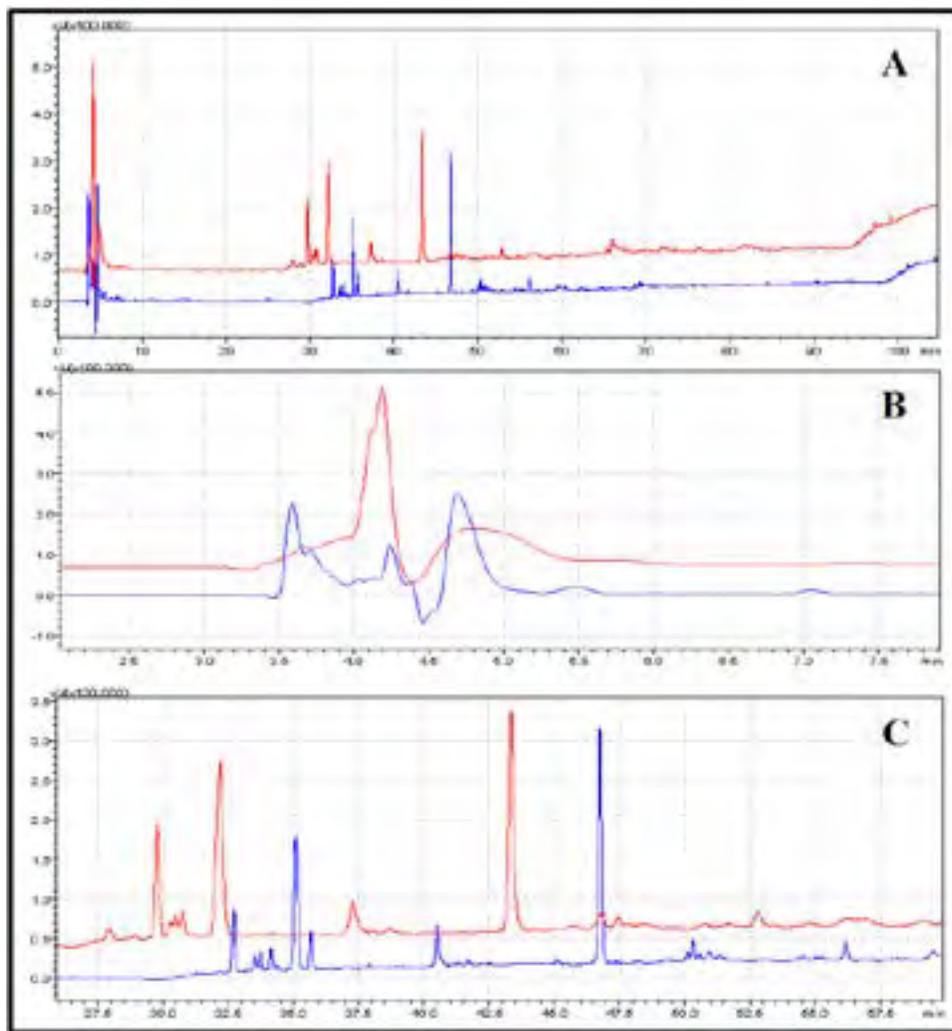


Figura 1. Comparación entre el perfil cromatográfico representativo de la muestra K1Cd (en rojo) con el de la muestra K2Cd (en azul). A) se presentan los cromatogramas completos. B) se muestra a mayor detalle los picos de la región polar. C) se ilustran mejor definidos los picos ubicados entre el minuto 27.5 y 57.5. Las señales fueron detectadas a 220 nm.

05 CISQM-QS-CE05

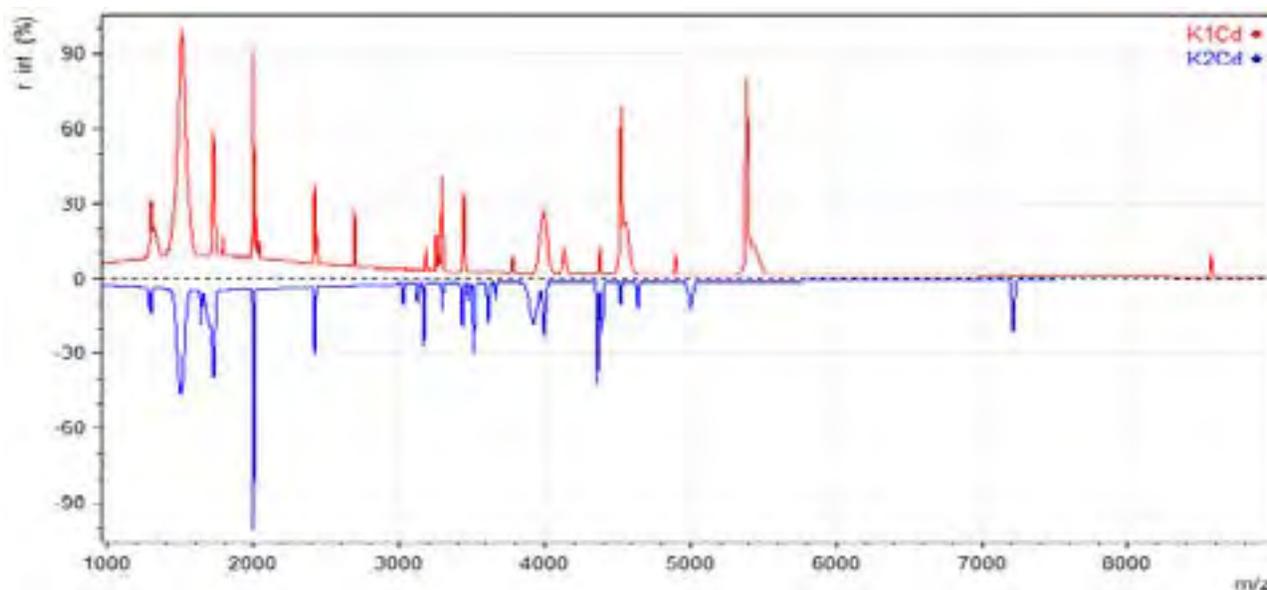


Figura 2. Espectro de masas carga mayoritarias para las muestras K1Cd y K2Cd.

En cuanto a la actividad electrofisiológica evaluada, se encontraron tres fracciones que inhibieron la corriente del canal $Na_v1.7$, dos de ellas pertenecieron a la muestra K1Cd (Tabla 1).

Tabla 1. Fracciones peptídicas de las muestras K1Cd y K2Cd que inhibieron la corriente del canal $Na_v1.7$.

Muestra	Fracción	Tiempo de Retención (min)	% de búfer B al que eluyeron
K1Cd	F1	~37.25	~20
K1Cd	G1	~43.25	~26
K2Cd	S	~46.50	~29

Las fracciones F1 y S presentaron mayor efecto de inhibición contra la corriente de $Nav1.7$, pues sus efectos fueron más altos con concentraciones más bajas que G1 (Figura 3). A pesar de estos resultados, no se pudo determinar si ambas fracciones pudieron haber alcanzado un 100% de inhibición debido a la falta de muestra para seguir llevando a cabo pruebas. Una explicación al porcentaje de inhibición menor del 100%, es que las fracciones no estaban completamente puras ya que no se tienen criterios de pureza. Otra explicación, es que probablemente las toxinas que componen a estas fracciones no son selectivas y específicas al $Na_v1.7$.

Es importante precisar que, los inhibidores no selectivos de los canales Na_v , como la mexiletina, son eficaces en el tratamiento del dolor neuropático; además, en el caso de las conotoxinas que se dirigen a diferentes subtipos de Na_v tienen la ventaja, sobre aquellas que son selectivas, de lograr un alivio efectivo del dolor con un perfil mínimo de efectos secundarios (Munasinghe y Christie, 2015).

De hecho, se tiene la idea de que cuanto mayor sea la selectividad de un inhibidor para $Na_v1.7$, el efecto analgésico será menos efectivo; por esta razón se piensa que los bloqueadores de $Na_v1.7$ menos selectivos combinados con agentes dirigidos a otros sitios pueden producir una gama de efectos terapéuticos más fuerte

05 CISQM-QS-CE05

y completa con respecto a aquellos inhibidores que son selectivos a un solo canal. El apoyo adicional para esta teoría proviene de la observación de que no todos los estados de dolor dependen de Nav1.7 (Hameed, 2019).

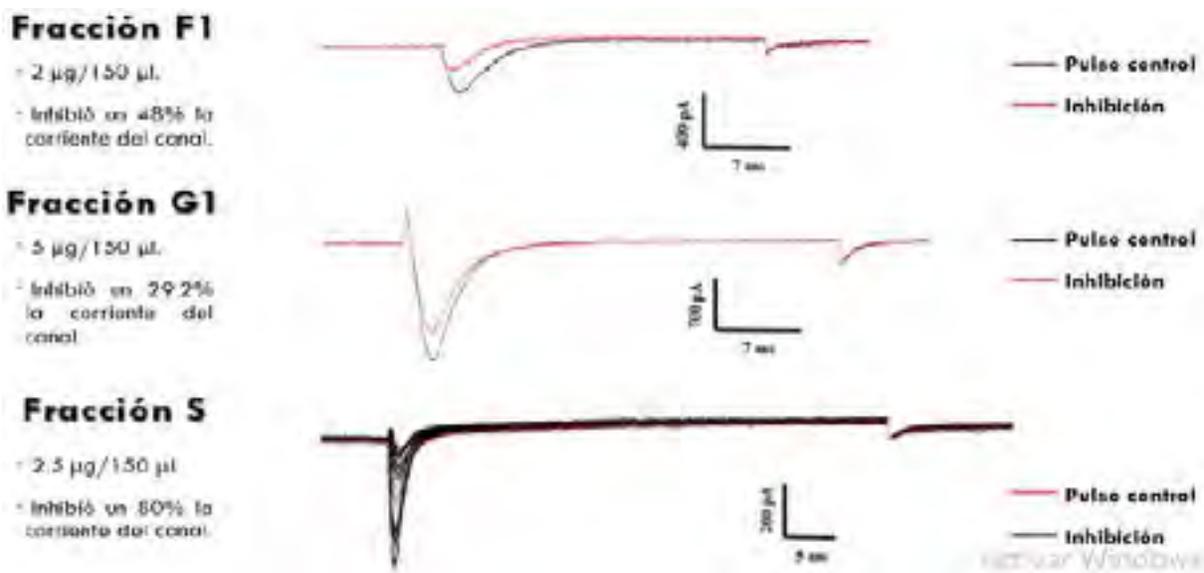


Figura 3. Fracciones peptídicas mayoritarias de las dos muestras que inhibieron la corriente del canal $Na_v1.7$.

Conclusiones

Se concluyó por una parte que, existe una leve variación intraespecífica entre las dos muestras de veneno crudo de *Conus perplexus* colectadas en distintas zonas; y por otra parte que, el veneno crudo de *C. perplexus* posee conotoxinas que inhiben en cierto grado a los canales $Na_v1.7$, las cuales deberán ser estudiadas a mayor profundidad con el fin de purificarlas y así discernir de mejor manera su potencial electrofisiológico.

Bibliografía

- Abdel-Rahman, M., Abdel-Nabi, I., El-Naggar, M., Abbas, O., & Strong, P. (2011). Intraspecific variation in the venom of the vermivorous cone snail *Conus vexillum*. *Comparative Biochemistry and Physiology, Part C*, 154, 318–325.
- Bernáldez, J., Román-González, S. A., Martínez, O., Jiménez, S., Vivas, O., Isabel, A., . . . Licea, A. 2013. A *Conus regularis* Conotoxin with a Novel Eight-Cysteine Framework Inhibits Cav2.2 Channels and Displays an Anti-Nociceptive Activity. *Marine Drugs*, 11, 1188-1202.
- Dutertre, S., Jin, A., Vetter, I., Hamilton, B., Sunagar, K., Lavergne, V., . . . Lewis, R. (2014). Evolution of separate predation- and defence-evoked venoms in carnivorous cone snails. *Nature Communications*, 1-9.
- Hameed, S. (2019). Nav1.7 and Nav1.8: Role in the pathophysiology of pain. *Molecular Pain*, 15, 1-11.
- Hutchings, C., Colussi, P., & Clark, T. (2019). Ion channels as therapeutic antibody targets. *MABS*, 11(2), 265–296.
- Jakubowski, J., Kelley, W., Sweedler, J., Gilly, W., & Schulz, J. (2005). Intraspecific variation of venom injected by fish-hunting *Conus* snails. *The Journal of Experimental Biology*, 208, 2873-2883.

05 CISQM-QS-CE05

- Layer, R. T., & McIntosh, J. M. 2006. Conotoxins: Therapeutic Potential and Application. *Marine Drugs*, 119- 142.
- Lewis, R. J., Dutertre, S., Vetter, I., & MacDonald, C. 2012. Conus Venom Peptide Pharmacology. *Pharmacological Reviews*, 64(2), 259-298.
- Munasinghe, N., & Christie, M. (2015). Conotoxins That Could Provide Analgesia through Voltage Gated Sodium Channel Inhibition. *Toxins*, 7, 5386–5407.
- Newcomb, R., & Miljanich, G. (2002). Neurotoxins of Cone Snail Venoms. En E. Massaro, *Handbook of Neurotoxicology, Volume I*. (págs. 617-651). Totowa, Nueva Jersey: Springer Science+Business Media.
- Pennington, M., Czerwinski, A., & Norton, R. (2018). Peptide therapeutics from venom: Current status and potential. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 26, 2738–2758.
- Santiago, S. 2007. *Contribución a la determinación de la fracción de metales traza ligados a las proteínas similares a las metalotioneínas en muestras de mejillón* (Tesis de doctorado), Universidad de Santiago de Compostella.

Síntesis de chalconas halogenadas y su evaluación biológica como potenciales agentes antiparasitarios contra *Trypanosoma Cruzi*

Diana J. Laurel Gochicoa,¹ Verónica Alvarez Alvarez,^{1,2} Rogelio Iván Gómez Escobedo,² Benjamín Torres Noguera,² Francisco Díaz Cedillo,¹ María Elena Vargas Díaz y Alcives Avila Sorrosa^{1*}

¹ Instituto Politécnico Nacional, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Departamento de Química Orgánica, Carpio y Plan de Ayala S/N, Colonia Santo Tomás, 11340, Ciudad de México.

² Instituto Politécnico Nacional, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Departamento de Parasitología, Carpio y Plan de Ayala S/N, Colonia Santo Tomás, 11340, Ciudad de México.

¹ e-mail: qfi.laurel@gmail.com; ^{1*} aavilas@ipn.mx, Tel (+52) 55-57-29-63-00, ext. 62414

Resumen

Se llevó a cabo la obtención de una serie de compuestos derivados de chalconas funcionalizadas con diferentes halógenos (**1-8**). La estrategia de síntesis consistió de reacciones de condensación aldólica entre *para*-hidroxiacetofenona, 1-(3,4,5-trimetoxifenil)etanona y diferentes benzaldehídos halogenados en la posición *para* (Esquema 1). Los diferentes compuestos fueron totalmente caracterizados mediante técnicas espectroscópicas (IR-KBr, RMN-¹H, RMN-¹³C, RMN-¹⁹F) y espectrométricas (EM-ESI). La serie de derivados halogenados fueron dirigidos como potenciales agentes antiparasitarios contra dos cepas nacionales de *Trypanosoma cruzi* (NINO e INC-5), empleando Nifurtimox y Benznidazol como fármacos de referencia. Los resultados preliminares *in vitro* mostraron que ambas cepas de *T. cruzi* presentan susceptibilidad frente a las chalconas halogenadas. En el caso de la cepa NINOA los compuestos **2, 4 y 8** presentaron los mejores porcentajes de lisis, mientras que en la cepa INC-5 fueron los compuestos **2, 3 y 8** mostraron la mejor bioactividad.

Introducción

Las enfermedades parasitarias en seres humanos, como la tripanosomiasis americana también conocida como enfermedad de Chagas, representan un grave problema de salud a nivel mundial, afectando principalmente a países tropicales y subtropicales de América Latina [1], así como algunos países en donde no se considera endémica, como en EUA, Canadá y países europeos, donde recientemente se ha reportado un incremento sustancial en el número de casos. La enfermedad de Chagas es causada por el protozooario *Trypanosoma cruzi*, esta infección es considerada por la OMS como desatendida e incurable en su etapa crónica, cuyo tratamiento está limitado a dos agentes quimioterapéuticos: Nifurtimox (**Nfx**) y Benznidazol (**Bnz**), ambos pueden ser efectivos, si se administran al iniciar la infección o durante la fase aguda. No obstante, lo anterior, estos fármacos presentan serios efectos adversos [2].

Las chalconas son estructuras carbonílicas α,β -insaturadas que conjugan a dos unidades aromáticas. Estas entidades moleculares están relacionadas con los flavonoides y constituyen andamios muy valorados en la búsqueda y desarrollo de nuevos fármacos y compuestos bioactivos [3,4]. Las propiedades biológicas de las chalconas incluyen propiedades antiinflamatorias [5], antimicrobianas [6], anticancerígenas [7], antivirales [8], así como antiparasitarias [9] (Figura 1). Recientemente hemos estado sintetizando compuestos orgánicos que incluyen diferentes unidades farmacofóricas, en los cuales se han introducido unidades halogenadas, principalmente flúor [10], como estrategia clave para aumentar su potencial biológico como antiparasitarios, antibacterianos y anticancerígenos. Así, en el presente trabajo informamos sobre la síntesis de compuestos derivados de chalconas que incluyen átomos de halógenos y su evaluación antiparasitaria *in vitro* contra dos cepas nacionales de *Trypanosoma cruzi* (NINOA e INC-5).

06 CISQM-QS-CE06



Figura 1. Ejemplos ilustrativos de chalconas bioactivas.

Métodos experimentales

Las diferentes chalconas halogenadas se obtuvieron según el siguiente procedimiento:

A una disolución de *para*-hidroxiacetofeno (4.905 mmol) o 1-(3,4,5-trimetoxifenil)etanona en EtOH (10 mL), se adicionó gota a gota una disolución de KOH 40% (3 eq) y se agitó por 5 minutos. Posteriormente fue adicionada una disolución del correspondiente benzaldehído *para*-halogenado (4.905 mmol) en EtOH (5 mL). La reacción se mantuvo en agitación durante 24 horas a temperatura ambiente, y fue monitoreada por medio de cromatografía en capa fina (fase móvil: hexano-acetato de etilo 6:4). Transcurrido el tiempo de reacción, se adicionó ácido clorhídrico hasta alcanzar un pH alrededor de 5, dando un precipitado, el cual se filtró y lavó con agua (3 x 10 mL) y posteriormente con éter frío. El sólido obtenido fue recrystalizado de CH₂Cl₂ y secado a vacío.

Discusión de resultados

Se llevó a cabo la obtención de una serie de compuestos derivados de chalconas funcionalizados con halógenos (**1-8**). La estrategia de síntesis consistió de reacciones de condensación aldólica entre *para*-hidroxiacetofenona, 1-(3,4,5-trimetoxifenil)etanona y diferentes benzaldehídos halogenados en la posición *para* (Esquema 1). Los diferentes compuestos se obtuvieron como sólidos amarillos con puntos de fusión entre 125 y 197°C con rendimientos que van de 65 al 80%. Las diferentes derivados de chalconas fueron totalmente caracterizados mediante técnicas espectroscópicas (IR-KBr, RMN-¹H, RMN-¹³C, RMN-¹⁹F) y espectrométricas (EM-ESI).

06 CISQM-QS-CE06



Esquema 1. Síntesis de derivados de chalconas halogenadas.

Evaluación tripanocida *in vitro*

La actividad tripanocida de las de las chalconas fue evaluada de manera preliminar *in vitro* en dos etapas nacionales de *Trypanosoma cruzi* (NINOA e INC-5) en estadio de tripomastigote sanguíneo. La cepa NINOA fue aislada de un paciente pediátrico que cursaba la fase aguda de la enfermedad de Chagas, por su parte la cepa INC-5 corresponde a un paciente adulto quien cursaba con la fase crónica de la enfermedad. Los fármacos de referencia que se emplearon en el estudio fueron el *Nifurtimox* (**Nfx**) y *Benznidazol* (**Bnz**). El ensayo se realizó tras la inoculación de ratones por vía intraperitoneal tripomastigotes sanguíneos con ambas cepas para establecer la parasitemia. Posteriormente los tripomastigotes sanguíneos fueron obtenidos de los roedores infectados y fueron expuestos a las chalconas (**1-8**), los fármacos de referencia y DMSO/H₂O al 1% como control negativo. El efecto tripanocida se determinó mediante la comparación del porcentaje de lisis de los tripomastigotes con respecto a los fármacos de referencia.

Los resultados preliminares se resumen en las gráficas de la Figura 2, donde se puede observar que ambas cepas presentan susceptibilidad frente a las chalconas halogenadas, teniendo en algunos casos porcentajes de lisis similares a los fármacos de referencia. En el caso de la cepa NINOA los compuestos **2**, **4** y **8** presentaron los mejores porcentajes de lisis, mientras que en la cepa INC-5 fueron los compuestos **2**, **3** y **8** los que mostraron mejores porcentajes de lisis. Los resultados preliminares son alentadores para continuar el estudio de los diferentes compuestos halogenados obtenidos para realizar a futuro estudios de citotoxicidad y en sayos *in vivo* que muestren la efectividad de las chalconas halogenadas (**1-8**) como potenciales agentes tripanocidas.

06 CISQM-QS-CE06

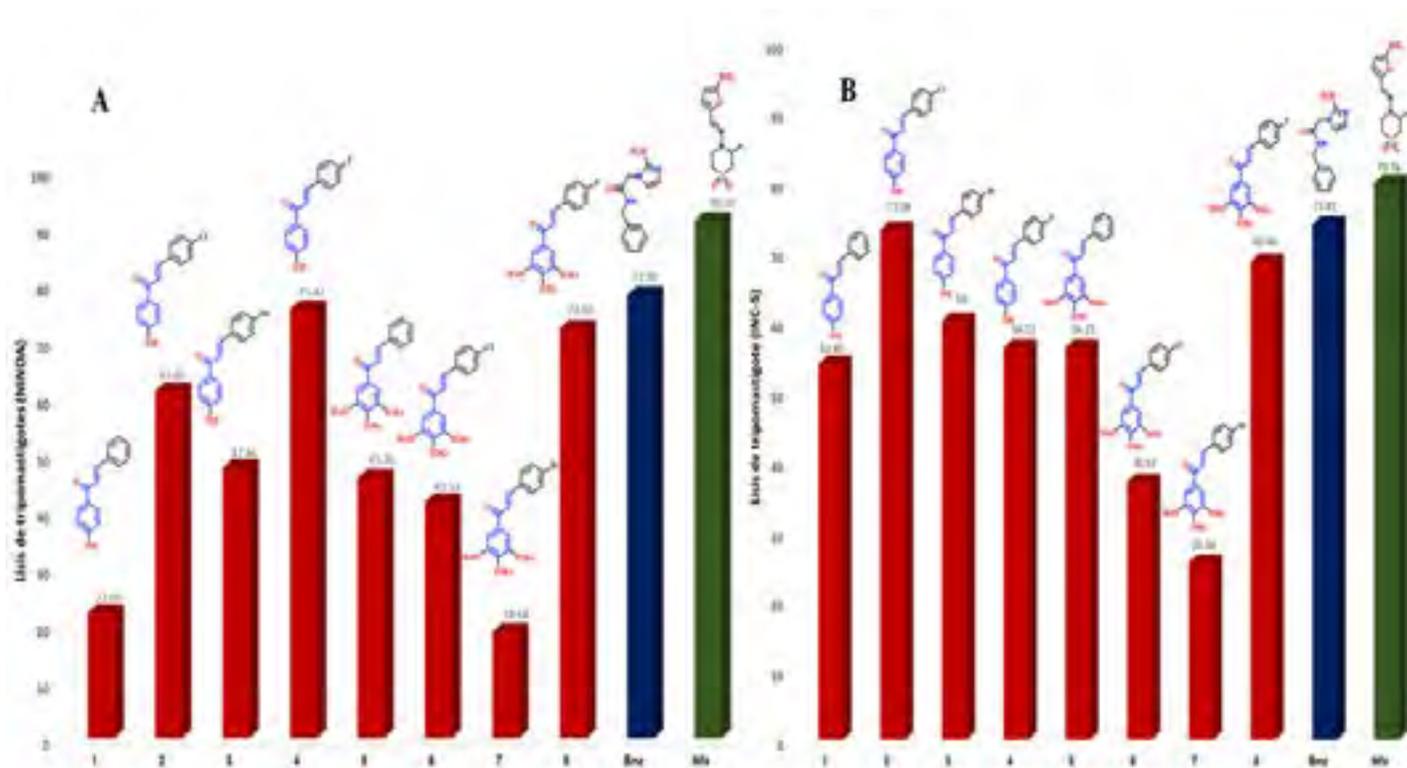


Figura 2. Porcentaje de lisis de la serie de chalconas halogenadas en NINOA (A) e INC-5 (B)

Conclusiones

Se sintetizó una serie de chalconas halogenadas con rendimientos que van de 65 al 80%. Los compuestos fueron evaluados de manera preliminar in vitro contra dos cepas nacionales de *Trypanosoma cruzi* (NINOA e INC-5), siendo los compuestos **2** y **8** los de mejor perfil bioactivo en ambas cepas (NINOA e INC-5) con actividad tripanocida semejante a los fármacos de referencia. El compuesto fluorado **4** presentó mayor actividad en la cepa NINOA, mientras la chalcona clorada **2** exhibió mayor actividad en INC-5.

Referencias

- [1] Martins-Melo, F.R.; Carneiro, M.; Ribeiro, A.L.R.; Bezerra, J.M.T.; Werneck, G.L.; Burden of Chagas disease in Brazil, 1990e2016: findings from the global burden of disease study 2016. *Int. J. Parasitol.* **2019**, *49*, 301-310, <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2018.11.008>.
- [2] Díaz-Chiguer, D. L.; Márquez-Navarro, A.; Noguera-Torres, B.; León-Ávila, G. L.; Pérez-Villanueva, J.; Hernández-Campos, A.; Castillo, R.; Ambrosio, J. R.; Nieto-Menesesa, R.; Yépez-Mulia, L.; Hernández-Luis, F. *Acta Trop.* **2012**, *122*, 108-112.
- [3] Singh, P.; Anand, A.; Kumar, V. Recent developments in biological activities of chalcones: A mini review. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *85*, 758-777. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.08.033>.

06 CISQM-QS-CE06

- [4] Qin, H.-L.; Zhang, Z.-W.; Lekkala, R.; Alsulami, H.; Rakesh, K.P. Overview on cumulative synthetic approaches for chalcone based functionalized scaffolds. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *193*, 1122153. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112215>.
- [5] Liu, Z.; Tang, L.; Zou, P.; Zhang, Y.; Wang, Z.; Fang, Q.; Jiang, L.; Chen, G.; Xu, Z.; Zhang, H.; Liang, G. Synthesis and biological evaluation of allylated and prenylated mono-carbonyl analogs of curcumin as anti-inflammatory agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *74*, 671-682. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.10.061>
- [6] Xu, M.; Wu, P.; Shen, F.; Ji, J.; Rakesh, K.P. Chalcone derivatives and their antibacterial activities: current development. *Bioorg. Chem.* **2019**, *91*, 103113. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103133>.
- [7] Yuan, Q.; Liu, Z.; Xiong, C.; Wu, L.; Wang, J.; Ruan, J. A novel, broad-spectrum antitumor compound containing the 1-hydroxycyclohexa-2,5-dien-4-one group: the disclosure of a new antitumor pharmacophore in protoapigenone 1. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3427-3430. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.03.108>.
- [8] Sharma, H.; Patil, S.; Sanchez, T.W.; Neamati, N.; Schinazi, R.F.; Buolamwini, J.K. Synthesis, biological evaluation and 3D-QSAR studies of 3-keto salicylic acid chalcones and related amides as novel HIV-1 integrase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 2030-2045. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.01.047>.
- [9] Qin, H.-L.; Zhang, Z.-W.; Lekkala, R.; Alsulami, H.; Rakesh, K.P. Chalcone hybrids as privileged scaffolds in antimalarial drug discovery: A key review. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *193*, 112215. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112215>.
- [10] Avila-Sorrosa, A.; Tapia-Alvarado, J. D.; Noguera-Torres, B.; Chacón-Vargas, K. F.; Díaz-Cedillo, F.; Vargas-Díaz, M. E.; Morales-Morales, D. Facile synthesis of a series of non-symmetric thioethers including a benzothiazole moiety and their use as efficient in vitro anti-trypanosoma cruzi agents. *Molecules* **2019**, *24*, 3077. <https://doi.org/10.3390/molecules24173077>.
- [11] Avila-Sorrosa, A.; Bando-Vázquez, A. Y.; Alvarez-Alvarez, V.; Suarez-Contreras, E.; Nieto-Meneses, R.; Noguera-Torres, B.; Vargas-Díaz, M. E.; Díaz-Cedillo, F.; Reyes-Martínez, R.; Hernandez-Ortega, S.; Morales-Morales, D. Synthesis, characterization and preliminary in vitro trypanocidal activity of N-arylfluorinated hydroxylated-Schiff base. *J. Mol. Struct.* **2020**, *1218*, 128520. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128520>.

07 CISQM-QS-CE07

Estudio y análisis in silico de actividad de derivados esteroidales en la PROTROMBINA (P00734), como blanco contra la trombosis

Elizabeth A. Rojas-Sánchez¹, Jesús Sandoval-Ramírez^{1,2}, José Gustavo López y López³, Alberto Rojas-Morales¹, Félix Luna-Morales⁴, Alan Carrasco-Carballo¹.

¹Laboratorio de Elucidación y Síntesis en Química Orgánica, EMA6-204. BUAP, ²Laboratorio de Síntesis y modificación de productos naturales-FCQ8, BUAP, ³Laboratorio de farmacia-FCQ. BUAP, ³Laboratorio de Neuroendocrinología-FCQ. BUAP.

elizabeth.rojassa@alumno.buap.mx

Resumen

Con estudios de acoplamiento molecular se obtiene el mejor acoplamiento entre dos o más moléculas de tal forma que la afinidad entre ellas sea óptima y por ello, el método es muy útil para el descubrimiento de nuevos fármacos[1]. Dicho estudio se utiliza para predecir energías y modos de enlace entre: proteína-proteína, proteína-ligando o ligando-ligando, lo que proporciona información de gran utilidad para el estudio de nuevos compuestos con efectos terapéuticos [1]. No obstante, los resultados obtenidos mediante esta técnica pueden llegar a ser subjetivos, debido a que los programas utilizados para llevarla a cabo proporcionan más de un criterio de selección de la mejor ubicación del ligando [2]. En la investigación se utilizaron 25 moléculas esteroidales como posibles dianas biológicas para la trombina; se realizó la evaluación energética de afinidad por docking molecular y se hizo una comparación con el fármaco de referencia Ximelagatrán, para determinar la mejor energía de afinidad. Ya que el objetivo es proponer nuevas moléculas orientadas a resolver o tratar patologías como trombosis arterial y venosa.

Introducción

La protrombina es una glicoproteína con actividad serina-proteasa compuesta por 622 aminoácidos, se transforma en trombina mediante una reacción catalizada por la enzima tromboplastina en presencia de Ca^{2+} . La trombina se activa posteriormente de que la proteasa FX_a hidroliza dos uniones peptídicas de la protrombina.[3] La trombina es muy importante en la coagulación de la sangre, ya que activa la degradación del fibrinógeno a monómeros de fibrina, además de tener la capacidad de activar el factor XIII uniendo covalentemente entre los extremos amino y carboxilo terminal de dos monómeros de fibrina diferentes, para darle mayor fuerza al coágulo, ya que el coágulo de la sangre está conformado por una bobina de hebras conformadas de fibrina insoluble en las que están atrapadas varios tipos de células [3]. Debido al rol que juega la trombina en el proceso de la coagulación, existen diferentes fármacos dirigidos a su inhibición para contrarrestar diferentes patologías, como la trombosis arterial y venosa; sin embargo, dichos fármacos presentan desventajas en su aplicación por lo que en la actualidad se siguen buscando agentes que tengan potencial para inhibir a esta enzima [4,5].

Actualmente existen plataformas en las cuales se puede llevar a cabo análisis de probabilidad de bioactividad de moléculas, como es el caso de la plataforma SwissTargetPrediction [6] que se basa en la comparación estructural de una molécula con una base de datos de moléculas bioactivas y de esta manera se puede predecir posibles dianas biológicas, donde nuevas moléculas pueden surgir, destacando a los esteroides. El uso de esteroides para evitar la formación de coágulos por inhibición de la trombina ya se ha descrito; sin embargo, aún no se tiene evidencia de si la interacción es directa o indirecta; por otra parte, existe evidencia del uso de esteroides para evitar la formación de coágulos tras procedimientos quirúrgicos, así como en ensayos *in vitro* en donde se ha evaluado su potencial anticoagulante [7,8].

Discusión de Resultados

Partiendo de una base de *novo* estirostanos que contienen grupos carbonilos en C-6, C-7 y C-12 (para dar lugar a derivados hidroximínicos), así como ésteres en C-3, se empleó la plataforma SwissTargetPrediction para obtener posibles dianas de interés en las que un set de moléculas pueda interactuar; sin embargo, para ello es necesario aplicar un criterio de selección basado en la frecuencia de probabilidad de interacción de cada una de las moléculas de dicho set, seleccionando aquellas dianas biológicas que presentaran una frecuencia igual o superior al 50%. En la figura 1 se observa el conjunto de dianas que cumplen dicho criterio; principalmente, a la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa I, resultado esperado, dada la similitud estructural de las moléculas evaluadas y los sustratos hormonales que esta enzima modifica, como se puede observar en la tabla 1.

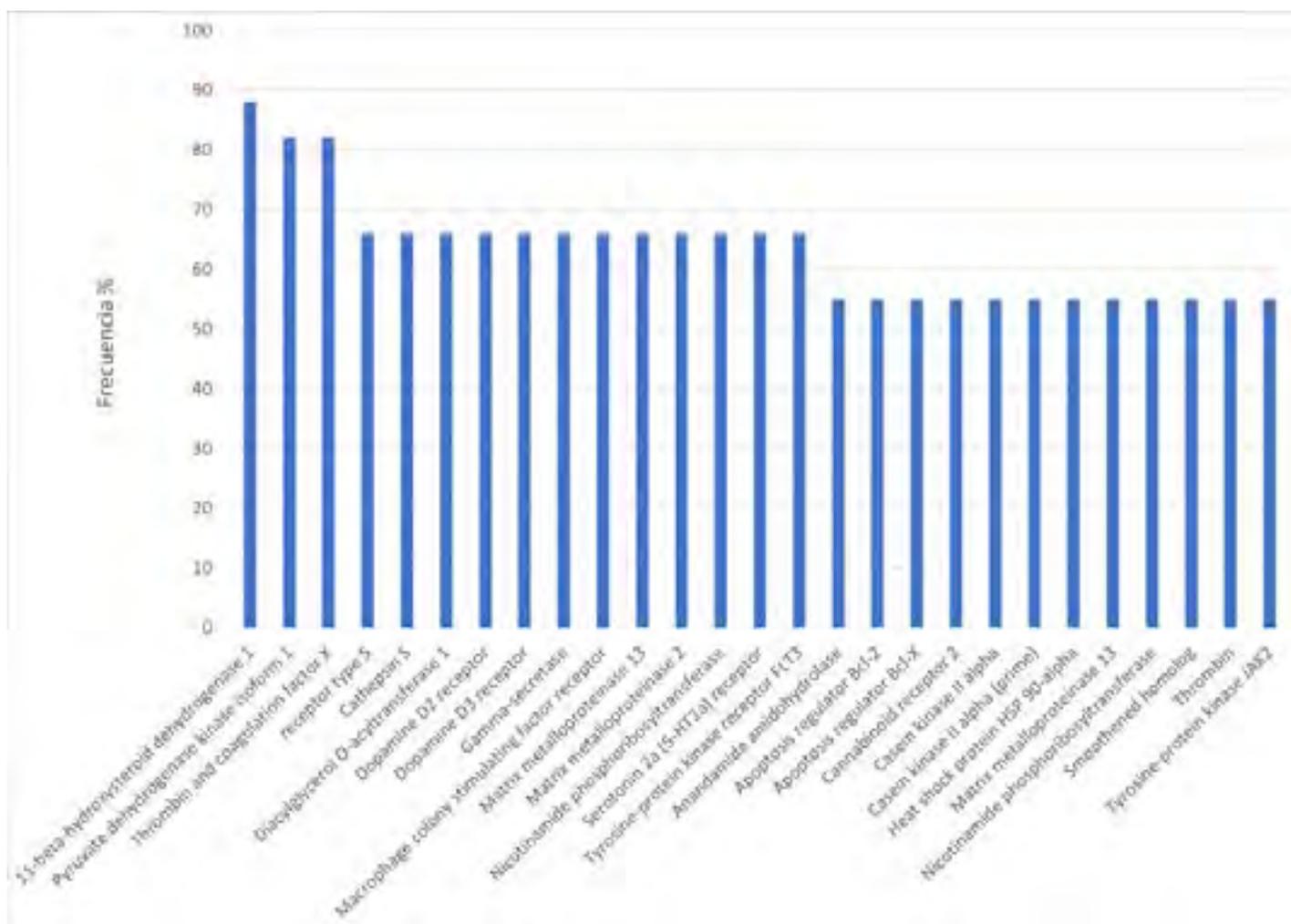


Figura 1. Dianas procedentes de esteroides cetónicos e hidroximínicos con una frecuencia de interacción mayor al 50 %.

Las primeras 3 proteínas que se muestran en la gráfica son aquellas que presentan mayor probabilidad de interacción con una frecuencia >80% como es el caso de la proteína PDK1 que es un complejo mitocondrial que cataliza la descarboxilación oxidativa del piruvato y es una de las principales enzimas responsables de la regulación de la homeostasis del metabolismo de glucosa y aminoácidos en mamíferos, así como su rol en sistema nervioso central al inducir la fosforilación y eliminación de la membrana plasmática donde se encuentra la enzima convertidora de TNF (TACE) lo que influye de forma significativa el curso del Alzheimer.

07 CISQM-QS-CE07

También está relacionada con la disfunción mitocondrial, es considerada una vía común en el fenómeno de estrés oxidativo y la generación de la respuesta inflamatoria sistémica tanto agudas como crónicas [4].

Por otro lado, HSD11B1 es una enzima microsomal que cataliza la conversión del cortisol a cortisona teniendo la capacidad de catalizar la reacción inversa. Es una enzima NADPH dependiente que está expresada en tejidos como el hígado, tejido adiposo y el sistema nervioso central, es una enzima clave asociada con el desarrollo de la obesidad, así como su asociación con biomarcadores de inflamación, daño hepático y enfermedad cardiovascular [6].

Finalmente, F10 es una proteína glicosilada que tiene alto grado de homología con el factor VIII. Presenta tres dominios A, uno B y dos C; se sintetiza en el hígado y comparte con el FVIII mecanismos post transcripcionales importantes en la secreción. Se encuentra en el plasma y un 20% en los gránulos alfa de las plaquetas, que lo captan por un proceso de endocitosis [3]. La proteína F10, lleva problemas de coagulación porque la deficiencia del factor X a menudo es causada por un defecto hereditario en el gen de dicho factor. Esto se denomina deficiencia hereditaria del factor X. El sangrado varía de leve a intenso dependiendo de lo grave que sea la deficiencia [5].

Tabla 1: Proteínas de interés enfermedades relacionadas y su código PDB.

Diana	Clave	Enfermedades relacionadas	Código PDB
11 β -Hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1.	HSD11B1	Obesidad, daño hepático, enfermedad cardiovascular y disfunción endotelial vascular.	4KL1
Trombina y factor de coagulación X.	F10	Problemas de coagulación, deficiencia hereditaria del factor X, deficiencia del factor X adquirida, enfermedad hepática grave y trombosis arterial y venosa.	5AHG
Piruvato deshidrogenasa quinasa 1.	PDK1	Enfermedad del Alzheimer, síndrome de disfunción mitocondrial, leucemia aguda, insuficiencia cardíaca y neoplasias sólidas.	1A49

Para continuar el estudio se eligió la última diana, dado que las enfermedades cardíacas son la principal causa de muerte en México, para llevar a cabo la comparación de energía de afinidad por docking molecular. La comparación se realizó contra el fármaco de referencia, el Ximelagatrán, el cual es un inhibidor directo de la trombina administrado por vía oral cuyo potencial terapéutico se ha investigado en tromboembolismo venoso, síndromes coronarios agudos y prevención de accidentes cerebrovasculares en fibrilación auricular. Los resultados se muestran en la figura 2, en conjunto con 25 moléculas esteroidales de la base de *novo* propuesta. Se encontró que el Ximelagatrán presenta una energía de afinidad de -8.6 kcal/mol, al comparar con las moléculas seleccionadas para evaluación en docking molecular se observa que la mayoría de las moléculas tienen una energía de afinidad mejor al fármaco de referencia. Tal es el caso de la molécula **9** que es un compuesto hidroximínico con el mejor resultado de energía de acoplamiento de -10.8 kcal/mol, seguida de la molécula número **10** que es una cetona con -10.7 kcal/mol, posteriormente la molécula número **22** con resultado de -10.4 kcal/mol y finalmente la molécula número **23** con resultado de -10.3 kcal/mol, estas dos últimas moléculas están protegidas sus estructuras químicas por su interés biológico en el estudio .

07 CISQM-QS-CE07

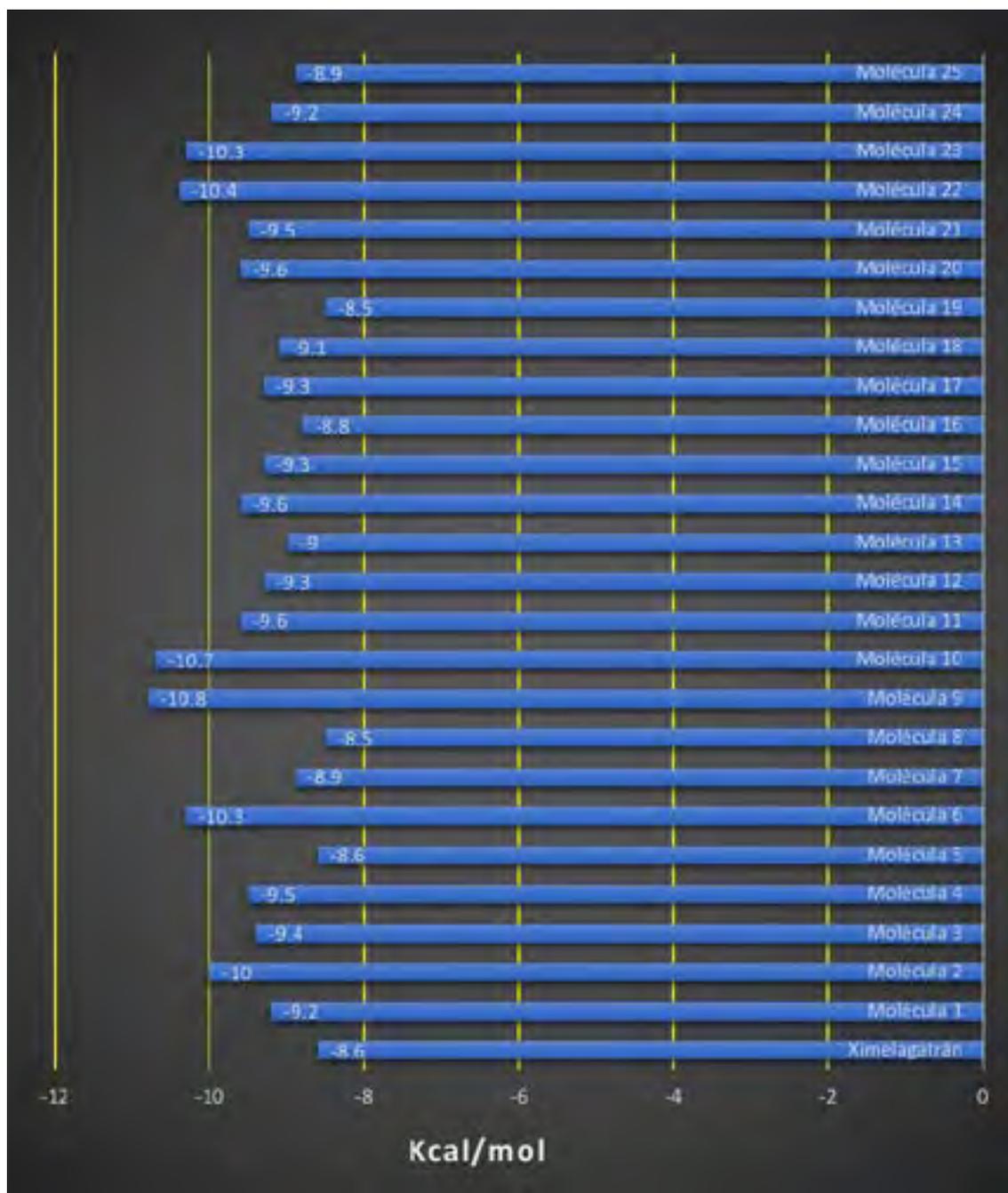


Figura 2. Resultados de la energía de afinidad (kcal/mol) por docking molecular de las moléculas **1-25** comparado con el fármaco de referencia Ximelagatrán.

Conclusiones

Las 25 moléculas esteroidales cetónicas e hidroxiimínicas se examinaron para obtener la probable bioactividad empleando la plataforma SwissTargetPrediction. De este primer estudio, se obtuvieron 3 proteínas diana, de gran interés por su alta frecuencia de interacción: **HSD11B1**, **F10** y **PDK1**. En donde **F10** fue seleccionada debido a su relación a patologías cardiovasculares y cuya incidencia en México es de gran importancia ya que representa la principal causa de muerte en adultos. Se obtuvo la estructura tridimensional de la trombina y se

07 CISQM-QS-CE07

llevó a cabo el estudio de docking molecular con un set de moléculas y el fármaco de referencia Ximelagatrán con el cual se obtuvo una energía de afinidad de -8.6 kcal/mol. La molécula número **23** tuvo una mejor energía de afinidad, de -10.3 kcal/mol. Es por ello por lo que la molécula número **23** esteroideal se propone emplearla en conjunción con la proteína F10 para ser candidato como un posible candidato a fármaco. Por ello, en breve se procederá a su síntesis química y a su posterior evaluación biológica.

Bibliografía:

- [1] F. N. Novikov and G. G. Chilov, "Molecular docking: theoretical background, practical applications and perspectives," *Mendeleev Commun.*, vol. 19, no. 5, pp. 237–242, 2009, doi: 10.1016/j.mencom.2009.09.001.
- [2] A. B. Richon, "Current status and future direction of the molecular modeling industry," *Drug Discov. Today*, vol. 13, no. 15–16, pp. 665–669, 2008, doi: 10.1016/j.drudis.2008.04.008.
- [3] M. Martinuzzo, "Sistema de coagulación.," *Hematología*, vol. 21, no. 1, pp. 31–42, 2017, [Online]. Available: <http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol21/extra/08-Vol 21-extra.pdf>.
- [4] H. Wang et al., "Deletion of PDK1 in oligodendrocyte lineage cells causes white matter abnormality and myelination defect in the central nervous system," *Neurobiol. Dis.*, vol. 148, no. November 2020, p. 105212, 2021, doi: 10.1016/j.nbd.2020.105212.
- [5] S. Fan et al., "F10, a new camptothecin derivative, was identified as a new orally–bioavailable, potent antitumor agent," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 202, p. 112528, 2020, doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112528.
- [6] N. Devang, P. Adhikari, M. Nandini, K. Satyamoorthy, and P. S. Rai, "Effect of licorice on patients with HSD11B1 gene polymorphisms- a pilot study," *J. Ayurveda Integr. Med.*, vol. 12, no. 1, pp. 131–135, 2020, doi: 10.1016/j.jaim.2020.06.006.

08 CISQM-QS-CE08

Desarrollo de un modelo paramétrico lineal para el cálculo de pK_a de sulfonilureas

Javier A. Ibarra Hernández, Emir A. Galván García, Rodolfo Gómez Balderas

Laboratorio de Química Cuántica Computacional, Departamento de Química, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, Av.1o de Mayo S/N, Santa María las Torres, Campo Uno, 54740 Cuautitlán Izcalli, Edo. de Méx

313266731@cuautitlan.unam.mx, rodolfo.gomez@unam.mx

<https://youtu.be/Dyy6DSuDmBY>

Resumen

En este trabajo se realizó un análisis conformacional de la clorpropamida así como el cálculo de su constante de acidez junto con el de 77 moléculas más, de la familia de las sulfonilureas. Estos valores se compararon con los datos de su acidez experimental, para evaluar el método teórico y nivel de teoría empleado, a su vez se generó un modelo paramétrico lineal para predecir valores teóricos de los pK_a de sulfonilureas.

Introducción

En la actualidad la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2) es uno de los principales problemas de salud a nivel mundial, esta enfermedad se presenta con mayor proporción en aquellos países en vías de desarrollo como es el caso de México, el cual ha reportado aumentos en los casos de diabetes desde hace más de 30 años [1]. Los tratamientos iniciales para combatir la DMT2 consisten en la utilización de fármacos hipoglucemiantes de administración oral. Actualmente, hay diez clases de agentes hipoglucemiantes disponibles por vía oral, dentro de los cuales existen cinco familias principales: sulfonilureas, glinidas, biguanidas, tiazolidinedionas e inhibidores de α -glucosidasa [2,3]. Existen dos generaciones de sulfonilureas (SU), las de primera generación (clorpropamida, tolazamida, tolbutamida y acetohexamida) que poseen una menor afinidad de unión por las sustancias sensibles al ATP mientras que las SU de segunda generación (glibenclamida, glipizida y glimepirida), son compuestos mucho más fuertes ya que su dosis necesaria es ~ 150 veces menor a las de primera generación [4]. Los estudios de las propiedades químicas de los fármacos proveen información importante sobre su actividad biológica, por ejemplo, la constante de disociación ácida K_a , que se define como el grado de disociación de un protón en condiciones de pH ácido. Esta propiedad provee un medio para comprender la actividad ácido-base en condiciones acuosas, lo que es fundamental para numerosas áreas de la química y la bioquímica. Con base en esta importancia en este trabajo se presenta el desarrollo de un modelo paramétrico para el cálculo de constantes de acidez para moléculas de la familia de las sulfonilureas, basándonos en el análisis de las propiedades de la clorpropamida (CP), así como de 77 moléculas más (Tabla 1).

Detalles Computacionales

Utilizando la Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT), se optimizaron las estructuras moleculares aplicando el funcional B3LYP con la base 6-311+G(d,p) [5,6]. Los efectos del solvente sobre la geometría se consideraron optimizando las estructuras con el esquema de cálculo SMD [7]. Se verificó que los puntos estacionarios, localizados sobre la superficie de energía potencial de la especie molecular en fase gas y en disolución, correspondiera a los mínimos de energía mediante el cálculo de frecuencias correspondientes. Los cálculos de optimización y frecuencias se corrieron en el programa G09 [8] con los criterios de convergencia vtight y ultrafine para asegurar una buena calidad en la energía calculada. El análisis conformacional de la CP se

08 CISQM-QS-CE08

realizó en fase gas. Los ángulos que se exploraron para determinar la superficie de energía potencial de los conformeros son $\varphi_1 \rightarrow \text{CCSN}$, $\varphi_2 \rightarrow \text{CSNC}$, $\varphi_3 \rightarrow \text{CNCC}$, $\varphi_4 \rightarrow \text{NCCC}$ y se muestran en la Figura 1. Las estructuras de todas las sulfonilureas se optimizaron partiendo de los ángulos diedros obtenidos por la exploración de conformeros.

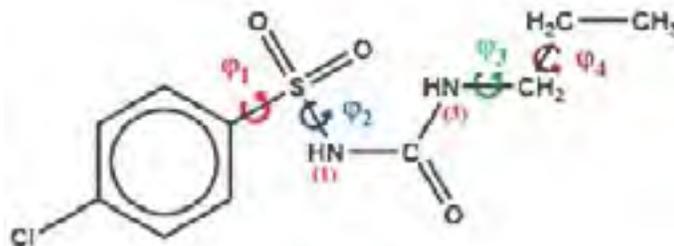


Figura 1. Esquema de la clorpropamida, se muestran los ángulos de torsión de los diferentes polimorfos.

Tabla 1. Estructuras moleculares de las SU incluidas en este estudio.

SU	R ₁	R ₂	SU	R ₁	R ₂	SU	R ₁	R ₂	SU	R ₁	R ₂	SU	R ₁	R ₂	SU	R ₁	R ₂
1	H	C ₆ H ₅	14	4Br	C ₆ H ₄	27	4Cl	C ₆ H ₄	40	H	C ₆ H ₄ (p-Cl)	53	4NO ₂	CH ₂ CH ₂	66	H	iso-C ₆ H ₅
2	4Cl	C ₆ H ₄	15	4NH ₂ Cl	C ₆ H ₄	28	4C ₆ H ₅	C ₆ H ₄	41	H	C ₆ H ₄ (p-COCl)	54	4Cl	CH ₂ CH ₂	67	H	aer-C ₆ H ₅
3	4C ₆ H ₅	C ₆ H ₄	16	3Cl, 4Cl	C ₆ H ₃	29	4ClO	C ₆ H ₄	42	H	C ₆ H ₄ (p-NO ₂)	55	4Br	CH ₂ CH ₂	68	H	C ₆ H ₅
4	4ClO	C ₆ H ₄	17	3NO ₂ , 4Cl	C ₆ H ₃	30	4ClCO	C ₆ H ₄	43	H	C ₆ H ₄ (m-Cl)	56	H	CH ₂ CH ₂ (p-Cl)	69	Cl	Cl
5	4C ₆ H ₅ O	C ₆ H ₄	18	3NO ₂ , 4ClO	C ₆ H ₃	31	3NO ₂	C ₆ H ₃	44	4Cl	C ₆ H ₄ (p-Cl)	57	4Cl	CH ₂ CH ₂ (p-Cl)	70	Cl	C ₆ H ₅
6	4NH ₂	C ₆ H ₄	19	3NO ₂ , 4Cl	C ₆ H ₃	32	4NO ₂	C ₆ H ₃	45	4ClCO	C ₆ H ₄ (m-Cl)	58	4ClO	CH ₂ CH ₂ (p-Cl)	71	Cl	C ₆ H ₅
7	4(Cl) ₂ N	C ₆ H ₄	20	3Cl, 4Cl	C ₆ H ₃	33	4Cl	C ₆ H ₄	46	4Cl	C ₆ H ₄ (p-Cl)	59	4Cl	CH ₂ CH ₂ (p-Cl)	72	Cl	iso-C ₆ H ₅
8	4ClCONH	C ₆ H ₄	21	H	C ₆ H ₅	34	4Br	C ₆ H ₄	47	3NO ₂ , 4Cl	C ₆ H ₄ (p-Cl)	60	4Br	CH ₂ CH ₂ (p-Cl)	73	Cl	Cl-ClOCl
9	4C ₆ H ₅ OCO	C ₆ H ₄	22	4ClO	C ₆ H ₃	35	4NH ₂ Cl	C ₆ H ₄	48	3NO ₂ , 4Cl	C ₆ H ₄ (p-Cl)	61	H	Cl	74	Cl	iso-C ₆ H ₅
10	4ClCO	C ₆ H ₄	23	3NO ₂	C ₆ H ₃	36	3Cl, 4Cl	C ₆ H ₃	49	H	CH ₂ CH ₂	62	H	C ₆ H ₅	75	NO ₂	Cl
11	3NO ₂	C ₆ H ₃	24	4NO ₂	C ₆ H ₃	37	3NO ₂ , 4ClO	C ₆ H ₃	50	4Cl	CH ₂ CH ₂	63	H	C ₆ H ₅	76	NO ₂	C ₆ H ₅
12	4NO ₂	C ₆ H ₃	25	4Cl	C ₆ H ₃	38	3Cl, 4Cl	C ₆ H ₃	51	4ClO	CH ₂ CH ₂	64	H	iso-C ₆ H ₅	77	NO ₂	C ₆ H ₅
13	4Cl	C ₆ H ₄	26	H	C ₆ H ₅	39	H	C ₆ H ₄ (p-Cl)	52	4ClCO	CH ₂ CH ₂	65	H	Cl-ClOCl	78	NO ₂	aer-C ₆ H ₅

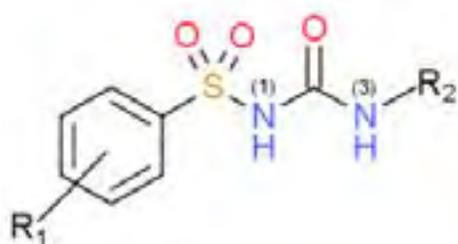


Figura 2. Estructura general de las sulfonilureas.

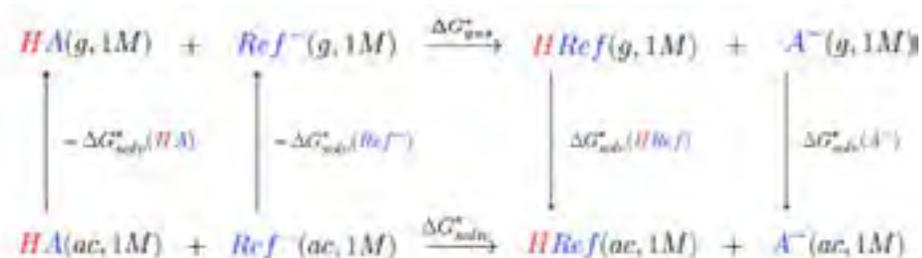


Figura 3. Ciclo termodinámico para el cálculo del pKa, por el método de intercambio de protón.

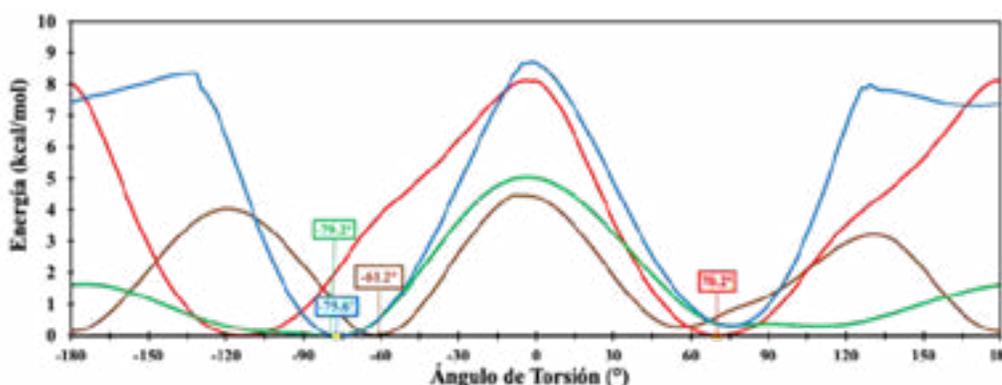
Una vez obtenida la geometría de la CP en gas, dicha estructura se minimizó considerando la influencia del solvente. Cada molécula estudiada en la Tabla 1 se generó a partir del intercambio de grupos funcionales en R₁ y R₂ dentro de la estructura general de la SU mostrada en la Figura 2. En este estudio solamente consideramos el pK_a correspondiente al hidrógeno ácido del N1, respecto a la acidez del hidrógeno del N3 no hay valores experimentales reportados. El cálculo del pK_a de cada compuesto se realizó mediante una aproximación

08 CISQM-QS-CE08

basada en el ciclo termodinámico mostrado en la Figura 3 [9,10]. El cual utiliza un valor experimental de pK_a como referencia, por lo cual se ocupó el de la CP con un valor de 4.75, esto con el fin de cancelar errores provenientes del cálculo de la energía de solvatación de las especies cargadas. En este método llamado intercambio de protón, el estado de referencia de las especies es de 1.0 mol L⁻¹.

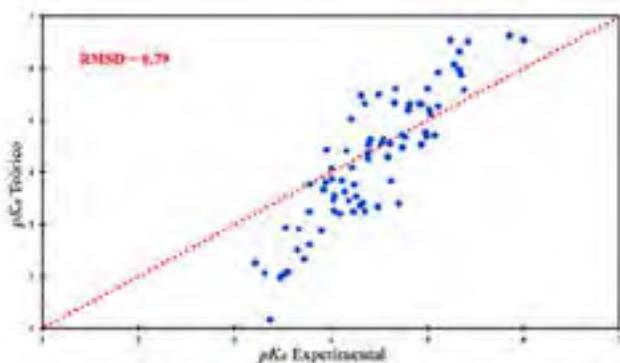
Resultados y Discusión

La Gráfica 1 muestra la energía electrónica de los rotámeros de la CP. Las estructuras de los polimorfos se pueden localizar en los mínimos de energía de las curvas. Dichos ángulos de torsión son $\varphi_1 = 70.2^\circ$, $\varphi_2 = -75.6^\circ$, $\varphi_3 = -79.2^\circ$ y $\varphi_4 = -61.2^\circ$. La estructura en el mínimo global es aquella donde los ángulos de torsión toman los valores $\varphi_1 = 86.24^\circ$, $\varphi_2 = -68.83^\circ$, $\varphi_3 = -86.55^\circ$ y $\varphi_4 = -179.88^\circ$. Esta geometría molecular se tomó como base para los cálculos de optimización de geometrías de las moléculas en la Tabla 1 en fase gas.

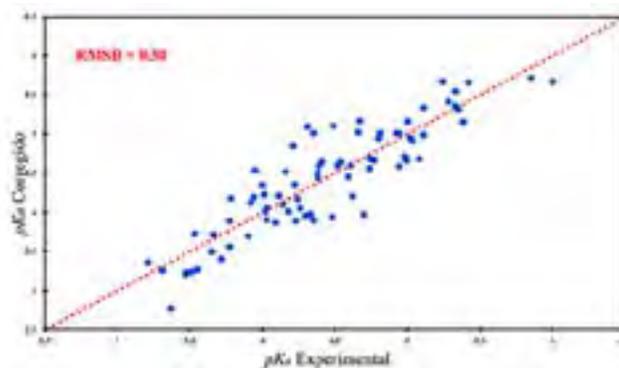


Gráfica 1. Perfiles energéticos de los diedros φ_1 , φ_2 , φ_3 y φ_4 .

La Gráfica 2 presenta los valores calculados de las constantes de acidez mediante el método descrito con relación a los valores de pK_a experimentales [11,12]. El valor de la CP, no se muestra en el gráfico porque se usó para calcular el resto de los pK_a . Hemos calculado el valor de la desviación cuadrática media (RMSD) para estimar la capacidad que tiene el ciclo termodinámico para predecir los valores de pK_a .



Gráfica 2. Relación de valores de pK_a por el método de intercambio de protón.



Gráfica 3. Ajuste paramétrico para los datos del método de intercambio de protón.

Como se puede observar, el valor del RMSD obtenido por el método de intercambio de protón de 0.79, presenta un desempeño poco robusto. Desplazando algunos valores por encima y por debajo de la linealidad. Además

08 CISQM-QS-CE08

se encontró que este método presenta problemas al momento de predecir el valor de pKa de las moléculas 31 y 65, ya que hace una estimación muy baja respecto a su valor experimental generando una diferencia de -2.2 y -1.3 unidades de pKa respectivamente; mientras que para las moléculas 3 y 22 genera una estimación alta respecto a su valor experimental generando una diferencia de 1.31 y 1.17 unidades de pKa. Por otro lado, se puede apreciar una tendencia entre los valores de pKa teóricos con relación a los valores experimentales para el conjunto de moléculas. Analizando esa tendencia, se propuso un ajuste paramétrico (1) que corrigiera esos desplazamientos de estimación de pKa para el conjunto de moléculas estudiadas.

$$\frac{pKa\ Teórico + 3.9858}{1.8578} = pKa\ Corregido \quad (1)$$

En la Grafica 3 se presentan los datos obtenidos para cada molécula aplicando el ajuste antes mencionado, se puede apreciar una gran mejoría en la correlación de los valores de pKa estimados con respecto a los experimentales, a su vez revisando las diferencias de pKa antes mencionadas para las moléculas 31 y 65 las cuales presentaban una estimación por debajo de lo experimental, con este ajuste sus diferencias bajaron a -0.6 y -0.73 unidades de pKa respectivamente; mientras que para las moléculas 3 y 22, con este ajuste sus diferencias bajaron a 0.43 y 0.79 unidades. Revisando el RMSD asociado a este ajuste, se obtuvo un valor de 0.3 el cual representa un desempeño más robusto si se compara con el valor de RMSD de los datos de pKa estimados sin esta parametrización el cual fue de 0.79, por lo que la correlación lineal entre los valores de pK_{aExp}/pK_{aCorr} es mayor con respecto a la correlación de los valores de $pK_{aExp}/pK_{aTeó}$. En la Tabla 2 se muestran todos los resultados de pKa obtenidos para este estudio así como sus valores de pKa reportados.

Tabla 2. Valores de pKa obtenidos.

SU	pKa Teó	pKa Corr	pKa Exp	SU	pKa Teó	pKa Corr	pKa Exp	SU	pKa Teó	pKa Corr	pKa Exp	SU	pKa Teó	pKa Corr	pKa Exp	SU	pKa Teó	pKa Corr	pKa Exp	SU	pKa Teó	pKa Corr	pKa Exp
1	5.22	4.95	5.02	14	4.72	4.69	4.74	27	3.66	4.05	4.18	40	3.76	4.17	4.24	53	3.78	4.18	3.78	66	4.54	4.59	4.54
2	5.87	5.30	5.35	15	5.94	5.15	5.78	28	3.64	4.10	4.14	41	1.97	3.71	3.47	54	4.64	3.64	4.41	67	4.91	5.66	4.47
3	6.55	3.81	3.24	16	5.97	5.36	5.33	29	3.37	3.99	4.30	42	2.08	3.25	3.31	55	4.24	4.29	4.39	68	5.31	5.00	4.96
4	6.07	2.42	2.28	17	4.09	4.33	4.22	30	2.33	3.40	3.72	43	2.91	3.71	3.60	56	3.20	4.93	4.80	69	4.29	4.60	4.32
5	4.32	3.55	4.39	18	4.34	4.50	4.34	31	1.37	2.77	2.37	44	3.41	3.98	4.33	57	4.78	4.72	4.98	70	5.90	5.31	4.49
6	6.55	3.67	4.00	19	3.55	4.06	4.01	32	2.04	3.77	3.55	45	3.75	3.80	3.77	58	5.78	4.90	5.11	71	-	-	4.75
7	6.63	2.72	2.82	20	5.02	4.82	4.41	33	2.62	3.26	3.71	46	2.51	3.20	3.80	59	3.83	4.21	4.82	72	4.64	4.60	4.24
8	5.14	3.91	5.02	21	5.61	5.16	5.00	34	2.88	3.76	3.90	47	2.01	3.23	3.47	60	4.29	4.46	4.59	73	3.25	3.89	4.23
9	4.27	3.44	4.38	22	5.44	5.10	5.31	35	3.34	3.94	4.48	48	2.24	3.36	3.21	61	4.68	3.67	4.77	74	4.49	4.54	4.71
10	5.33	4.01	4.95	23	3.84	4.21	4.11	36	3.24	3.96	4.35	49	5.34	4.07	4.66	62	5.07	5.11	5.11	75	3.83	4.14	3.44
11	3.81	4.12	3.92	24	4.09	4.34	4.00	37	2.94	3.53	3.53	50	3.32	3.01	4.81	63	4.71	4.88	5.08	76	3.21	3.91	4.03
12	4.44	4.54	3.95	25	4.55	4.60	4.61	38	2.03	3.24	3.51	51	5.31	5.01	4.92	64	4.69	4.67	4.99	77	3.88	4.23	4.01
13	5.61	3.17	4.67	26	3.47	4.01	4.02	39	3.20	3.87	4.00	52	4.41	4.52	4.16	65	3.40	3.97	4.70	78	3.54	4.05	4.26

08 CISQM-QS-CE08

Conclusiones

De los diferentes ángulos diedros analizados para la clorpropamida, se pudo encontrar la estructura o conformero de menor energía el cual se ocupó como base para el cálculo de optimización para las 77 moléculas diferentes, esto para poder obtener una relación estructural entre todas ellas esperando que su optimización diera como resultado la orientación de los hidrógenos centrales del mismo lado lo cual sucedió. Por otro lado, los valores de pK_a obtenidos por medio del método de intercambio de protón para el grupo de las sulfonilureas, presentaron una relación poco favorable generando un error promedio de 0.64 unidades de pK_a con respecto a sus valores experimentales, pese a que este valor de error promedio pareciera no ser tan grande, si se utiliza el método de intercambio de protón para fines predictivos para alguna molécula de la familia de las sulfonilureas diferente a las aquí estudiadas, muy probablemente su valor de pK_a este 0.64 unidades por encima o por debajo de su valor experimental lo cuales si afecta considerablemente al cálculo, por lo que si al método de intercambio de protón se aplica el ajuste paramétrico antes mencionado, el valor del error promedio cae a 0.23 unidades de pK_a , generando así una gran mejoría en la predicción de obtención de pK_a teóricos para moléculas de la familia de las sulfonilureas.

Agradecimientos

Los autores agradecen a DGTIC de la UNAM los recursos de cómputo asignados al proyecto LANCAD-UNAM-DGTIC-058, y a DGAPA por el apoyo al proyecto PAPIIT IN221621.

Referencias

- [1] Vázquez Castellanos, José Luis; Panduro Cerda, Arturo *Diabetes mellitus tipo 2: un problema epidemiológico y de emergencia en México Investigación en Salud*, vol. III, núm. 99, marzo, 2001, pp. 18-26 Centro Universitario de Ciencias de la Salud Guadalajara, México.
- [2] Rodríguez-Rivera NS, Cuautle-Rodríguez P, Molina-Guarneros JA. *Hipoglucemiantes orales para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2: uso y regulación en México. Rev Hosp Jua Mex* 2017; 84(4):203-211.
- [3] Glamočlija, U., & Jevrić-Čaušević, A. (2010). *Genetic polymorphisms in diabetes: Influence on therapy with oral antidiabetics. Acta Pharmaceutica*, 60(4). doi:10.2478/v10007-010-0040-9
- [4] J. L. Evans and R. J. Rushakoff, *Oral Pharmacological Agents for Type 2 Diabetes: Oral Agents, Incretions and other »Non-Insulin« Pharmacologic Interventions for Diabetes*, Endo Text. Org. – The Endocrine Source, Diabetes Manager (Eds. I. D. Goldfine and R. J. Rushakoff) last author version May 2010; <http://diabetesmanager.pbworks.com/w/page/17680289/Oral-Pharmacological-Agents-for-Type-2-Diabetes>, access date Nov. 5, 2010.
- [5] Yang, W., Parr, R., & Lee, C. (1988). *Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. Physical Review B*, 37(2): 785-789.
- [6] Becke, A. D. (1993). *Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. The Journal of Chemical Physics*, 98(7), 5648-5652. <https://doi.org/10.1063/1.464913>
- [7] Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. (2009). *J. Phys. Chem. B.* 113, 6378-6396; <http://dx.doi.org/10.1021/jp810292n>.
- [8] Gaussian 09, Revisión D.01, Frisch, M. et al. Gaussian, Inc., Wallingford CT. 2009.

08 CISQM-QS-CE08

- [9] Ho, J., Coote, M. L. Franco-Pérez, M., Gómez-Balderas, R. (2010). *J. Phys. Chem. A* 114, 11992-12003. <http://dx.doi.org/10.1021/jp107890p>
- [10] Flores, R., Reyes-García, L.I., Rodríguez-Laguna, N. et al. (2018). *Theor. Chem. Acc.* 137, 125. <https://doi.org/10.1007/s00214-018-2315-z>
- [11] Asada, S. Fujita R. y Shirakura, Y. (1974) *Yakugaku Zasshi*, (Japanese for "Pharmaceutical Science Journal"), 94, 80–87.
- [12] Asada, S. Nakasato T. y Takino, (1973) *S. Yakugaku Zasshi*, (Japanese for "Pharmaceutical Science Journal"), 93, 1647–1654.

09 CISQM-QS-CE09

Síntesis productos de transformación del Clembuterol con α -aminoácidos, potenciales metabolitos, mediante un acercamiento a la química verde

Alan Álvarez Sánchez¹, Anuar Gómez Tagle González¹, Raquel Gómez Pliego², Raquel López Arellano³, María Olivia Noguéz Córdova¹, Judith García Arellanes¹, Benjamín Velasco Bejarano^{1*}

¹Sección de Química Orgánica, ²Sección de Ciencias de la Salud Humana, ³LEDEFAR, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM. Av. 1 de mayo S/N, Col. Sta. María las Torres, Cuautitlán Izcalli, 54740, Estado de México, México.

alanalvarezsa@gmail.com, qfbbenjamin.velascob@cuautitlan.unam.mx

Resumen: Se sintetizó una familia de potenciales metabolitos del Clembuterol a partir del ácido-4-amino-3,5-diclorobenzóico y α -aminoácidos (Glicina, Alanina, Cisteína, Leucina), con la finalidad de generar potenciales biomarcadores del consumo no intencional de esta sustancia y discriminar casos de dopaje intencional. Para lo cual se emplearon diferentes metodologías de síntesis con un acercamiento a la química verde: Biocatálisis (Biocat) Electrosíntesis (Elec), Microondas (MO). Resultados preliminares en orina conducen a validar la hipótesis de su biotransformación en bovinos.

Proyecto financiado por la DGAPA-UNAM, (PAPIIT IA209220)

Introducción

El Clembuterol (Figura 1) es un fármaco de características afines a los receptores adrenérgicos β_2 acoplados a proteínas G, los cuales abundan en el ganado vacuno y genera un efecto anabólico,¹ por lo que es administrado de manera ilegal en la producción de ganado destinado al consumo humano. En México está práctica es común a pesar de que su uso para este fin se encuentra prohibido por las leyes mexicanas. Existen reportes de intoxicaciones por el consumo de alimentos contaminados con Clembuterol², que en algunos casos han requerido hospitalización. En este mismo sentido este fármaco se encuentra clasificado en el grupo S1 de la lista de sustancias y métodos prohibidos emitida por la Agencia Mundial Antidopaje, ya que es considerado un fármaco que puede incrementar el rendimiento deportivo por aumento de la masa muscular y la eliminación de grasa corporal. En el año 2011, un grupo de futbolistas mexicanos que participaban en la Copa de Oro de Fútbol, fue retirado de la competencia por presentar un resultado analítico adverso a Clembuterol, su presencia se justificó por el consumo de carne de bovino contaminada con esta sustancia, ese mismo año se llevó a cabo en México la Copa del Mundo de Fútbol Sub-17 en donde de un total de 208 muestras, 109 de ellas mostraron la presencia de Clembuterol, además de que se logró demostrar que la carne que consumieron contenía ésta sustancia.³

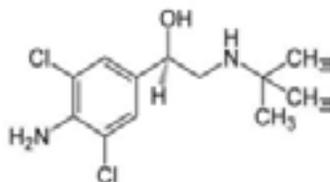


Figura 1

09 CISQM-QS-CE09

En este sentido, se hace necesario contar con evidencia científica que ayude a la autoridad competente a dilucidar el origen de este compuesto en el cuerpo del atleta ya sea porque fue consumido con una intención de dopaje o por el consumo no intencional de carne contaminada con este β 2-agonista y poder aplicar una sanción deportiva justa. Por lo que, en este trabajo se propone la síntesis y caracterización de una familia de potenciales metabolitos del Clenbuterol, partir del ácido-4-amino-3,5-diclorobenzóico y α -aminoácidos (Glicina, Alanina, Cisteína y Leucina), empleando metodologías de síntesis con un enfoque en la filosofía de la Química Verde. Si bien el derivado de la glicina se ha descrito previamente en orina de bovinos y ratas, no se cuenta con el material de referencia que permita su rastreabilidad en otras matrices, por lo que el contar con marcadores del consumo de esta sustancia permitirá aportar evidencia que coadyuve a la elucidación de la vía de entrada al organismo humano.

Metodología

A continuación, se describen de manera detallada las metodologías de síntesis empleadas para la obtención de las moléculas objetivo.

Método Electrosíntesis: Se pesaron por separado en una balanza analítica 200 mg (\approx 1 mmol) de ácido 4-amino-3,5-diclorobenzóico (ADBA), 72 mg de glicina, 134 mg de carbonato de potasio, 128 mg de fosfato dibásico de amonio y 115 mg de bromuro de potasio. En un vaso de precipitados de 50 mL, se adicionaron 15 mL de agua destilada, el ADBA junto con el carbonato de potasio y se colocó una barra magnética y se agitó hasta su total disolución, finalmente se adicionó el fosfato dibásico de amonio y el bromuro de potasio. Posteriormente se introdujeron a la disolución un par de electrodos de grafito conectados a una fuente de poder con un voltaje de entrada de 12 V. Se hizo pasar una corriente de 40 mA por 2 minutos y se adicionó la glicina de manera gradual, la reacción se mantuvo con una corriente de 40 mA por un periodo de 30 minutos. Transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se colocó a vacío hasta sequedad. Al sólido forado se le agregaron 10 mL de metanol para realizar una extracción sólido-líquido, el sobrenadante se colocó a vacío hasta sequedad. La evaluación del avance de la reacción se llevó a cabo por ccf empleando una fase móvil de hexanos-acetato de etilo en proporción 7:3 para después ser revelada bajo una lámpara de luz UV de 254 nm. Finalmente se tomó una muestra del sólido para su análisis por CG/EM, el resto del sólido, se separó por medio de cromatografía en columna. Una metodología semejante se utilizó para la síntesis de los derivados de Alanina, Cisteína y Leucina.

Método biocatalítico: Se pesaron en una balanza analítica 200 mg (\approx 1 mmol) de ADBA y 72 mg de glicina. El ADBA se adicionó en un matraz de bola de 50 mL con 15 mL de dioxano y se colocó una barra magnética, posteriormente se colocó en agitación a 70 °C hasta su total disolución. La glicina se colocó en un vial y se disolvió con 3 mL de alcohol isopropílico. Posteriormente se añadió gota a gota la disolución de glicina al ADBA y se dejó en agitación durante 5 minutos más hasta que se observó una disolución completa de la fase. Finalmente se adicionaron 200 mg de la enzima Lipasa B de *Candida antarctica* (Novozym 435). Se procedió

¹ Velasco-Bejarano, B., Bautista, J., Rodríguez, M. E., López-Arellano, R., Arreguín-Espinosa, R., & Carrillo, R. V. (2020). Quantification and Stereochemical Composition of R(-) and S(+)-Clenbuterol Enantiomers in Bovine Urine by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *Journal of analytical toxicology*, 44(3), 237-244.

² Wang, Z. L., Zhang, J. L., Zhang, Y. N., Zhao, Y., Mass spectrometric analysis of residual clenbuterol enantiomers in swine, beef and lamb meat by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Analytical Methods*, 2016, 8, 4127-4133.

³ Thevis, M., Geyer, L., Geyer, H., Guddat, S., Dvorak, J., Butch, A., Sterk, S. S., Schänzer, W., Adverse Analytical findings with clenbuterol among U-17 soccer players attributed to food contamination issues. *Drug Testing and Analysis*, 2013, 5, 372-376.

09 CISQM-QS-CE09

a cerrar el sistema con un tapón esmerilado y se dejó la reacción en agitación a una temperatura entre 60 y 70°C durante 192 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se filtró y la fase orgánica se evaporó a vacío, el sólido obtenido se lavó con 10 mL de dioxano y se purificó por medio de cromatografía preparativa de sílica gel con una fase móvil de hexano-acetato de etilo 7:3. Se obtuvieron dos compuestos, los cuales se analizaron y caracterizaron por CG/EM. Una metodología semejante se utilizó para la síntesis de los derivados de Alanina, Cisteína y Leucina.

Método Microondas: Se pesaron por separado en una balanza analítica 200 mg (≈ 1 mmol) de ADBA, 72 mg de glicina y 20 mg de nitrato cérico amoniacal $((\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6)$. Se colocó el ADBA en un matraz de bola de 50 mL y se agregaron 15 mL de dioxano, y se dejó en agitación hasta su total disolución. Aparte la glicina fue disuelta en 10 mL de alcohol isopropílico y se adicionó al ADBA gota a gota hasta formar una mezcla homogénea, finalmente se agregó el nitrato cérico amoniacal. La mezcla de reacción se colocó a reflujo en un microondas químico marca CEM Discover System a una temperatura de 160°C, a una potencia de 300 Watts, por un tiempo de 60 minutos. La mezcla de reacción se analizó por *ccf* empleando una fase móvil de hexano-acetato de etilo en proporción 7:3 respectivamente, para después ser revelada con luz UV de 254 nm. La mezcla de reacción se colocó a vacío hasta sequedad, finalmente se tomó una muestra para su análisis por CG/EM, el resto de la mezcla se purificó por cromatografía en columna. Una metodología semejante se utilizó para la síntesis de los derivados de Alanina, Cisteína y Leucina.

Para la validación de la metodología aquí desarrollada, cada uno de los ensayos se realizó por triplicado y se consideró una variación no mayor al 10% respecto del porcentaje de rendimiento entre los tres ensayos para tomarse como válida.

Discusión de resultados

A continuación, y a manera de ejemplo, se presentan los resultados obtenidos para la reacción entre el ADBA y la glicina, los datos de los compuestos obtenidos a partir de Alanina, Cisteína y Leucina, se presentarán en el congreso.

De acuerdo a las tres metodologías planteadas con un enfoque en la química verde, en todos los casos al hacer reaccionar el ADBA y la glicina, se obtuvo el mismo compuesto el cual se muestra a continuación (**Figura 2**).

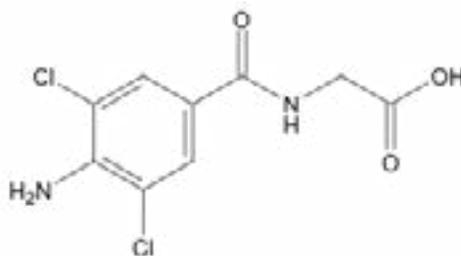


Figura 2.- Estructura química del ácido-4-amino-3,5-diclorohipúrico (ADHA, Metabolito de glicina)

En la **Figura 3**, se muestra el cromatograma de gases correspondiente a la mezcla de reacción del método biocatalítico, el cual fue adquirido en un equipo de CG/EM marca Agilent Technologies 3Q Modelo 7010B (IE), en donde se observa un pico a un tiempo de retención de 20.55 minutos, el cual fue asignado al compuesto objetivo, el pico a 18.79 minutos corresponde al ADBA.

09 CISQM-QS-CE09

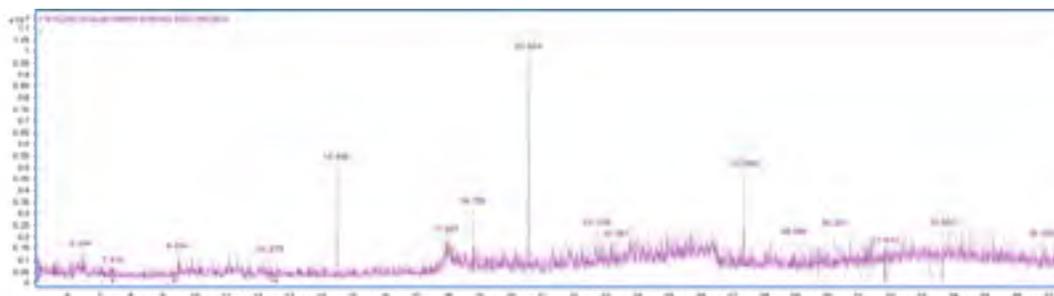


Figura 3.- Cromatograma de gases obtenido de la mezcla de reacción promovida por Lipasa B de *Candida antarctica*.

Así mismo, en la **Figura 4**, se presenta el espectro de masas adquirido por ionización electrónica adquirido en un equipo de CG/EM marca Agilent Technologies 3Q Modelo 7010B (IE), esta información permitió la caracterización de la molécula objetivo, ya que fue posible confirmar el ion molecular m/z 262, que fue consistente para el peso molecular esperado, así como para algunos fragmentos de esta molécula.

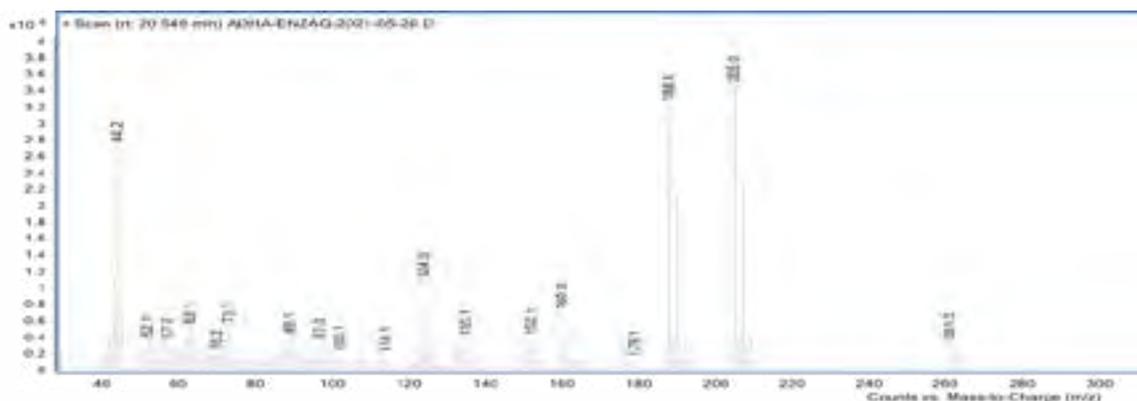


Figura 4.- Espectro de masas del pico a 20.54 minutos correspondiente al producto ADHA, obtenido por medio de lipasa B de *Candida antarctica* (Novozyme 435).

Así mismo y como parte de los resultados obtenidos, se presentan las **Figuras 5 y 6** que corresponden al cromatograma y al espectro de masas respectivamente de la molécula de interés obtenida mediante el empleo de irradiación de microondas.

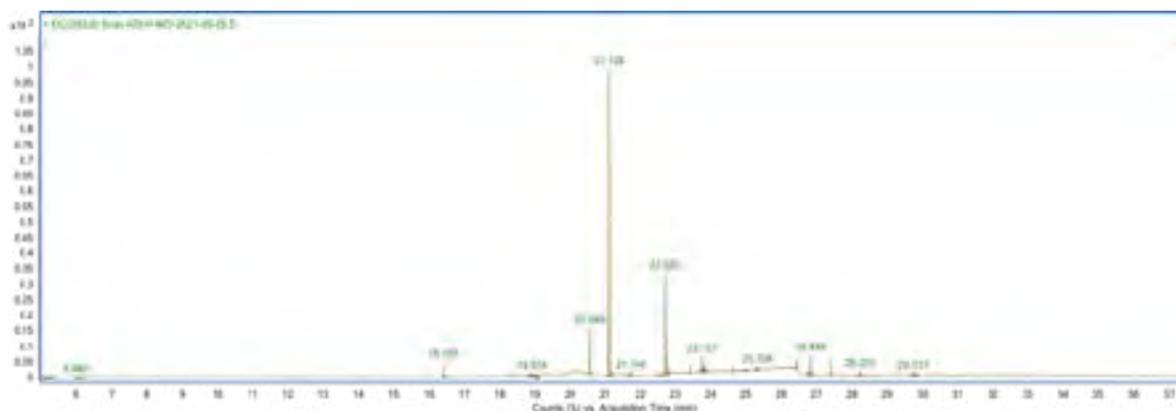


Figura 5.- Cromatograma de gases obtenido de la mezcla de reacción promovida por irradiación de microondas.

09 CISQM-QS-CE09

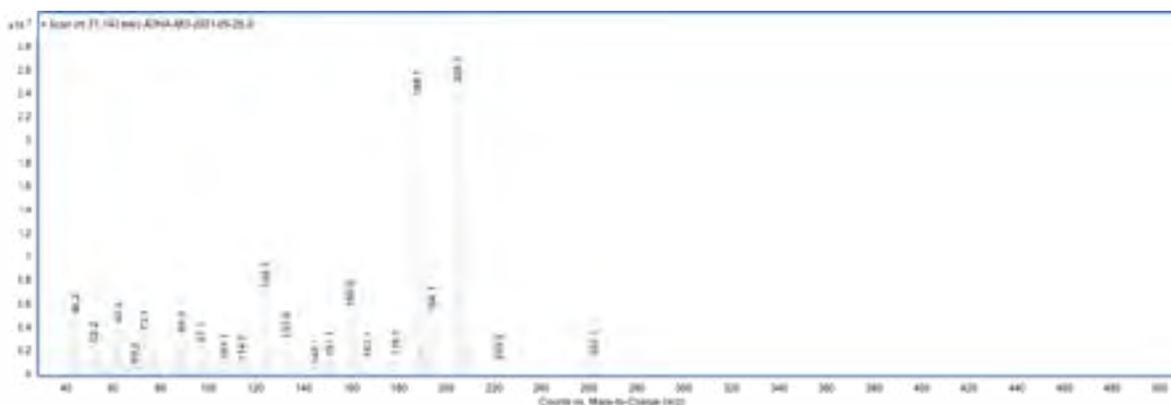


Figura 6.- Espectro de masas (IE) obtenido para el pico a 21.14 minutos asignado a la molécula de interés.

En base a los resultados obtenidos, de alta resolución fue posible plantear el patrón de fragmentación del ácido-4-amino-3,5-diclorohipúrico (ADHA). Los resultados de los productos generados a partir de la reacción con los α -aminoácidos: Alanina, Cisteína y Leucina, así como la validación de la metodología desarrollada, se discutirán ampliamente en la presentación del poster durante el congreso.

Conclusiones

Se logró la síntesis y la caracterización de los compuestos objetivo, mediante el empleo de tres diferentes metodologías acordes con la filosofía de la química verde, los cuales servirán como referencia para su identificación en una matriz biológica.

Agradecimientos

Se agradece el apoyo técnico prestado por Eleazar Rojas y Alicia Soto del Centro de Excelencia de Agilent Technologies México.

10 CISQM-QS-COQF

La electroquímica y la salud

Carlos Frontana Vázquez

Video

<https://youtu.be/Eo8Bc0RkrHg>

11 CISQM-QS-CP01

Estudio teórico-computacional del posible efecto de la melatonina en el daño renal agudo, inducido por la exposición a gentamicina y acetato de plomo

Alberto González Rodríguez, Minerva Martínez Alfaro, Juvencio Robles García

Universidad de Guanajuato

ajgonzar92@gmail.com

Resumen

La enfermedad renal tiene un alto impacto directo e indirecto en la mortalidad y morbilidad tanto en México como en el mundo. Su origen es multifactorial, abarcando desde el estilo de vida hasta las nefrotoxinas ambientales. Estudios anteriores han demostrado el efecto benéfico que tiene la melatonina (MT) al ser coadministrada con agentes nefrotóxicos logrando disminuir la concentración de estos en distintos órganos. En este trabajo se muestran los resultados obtenidos al estudiar las interacciones entre la melatonina, así como sus metabolitos activos y algunas citocinas que se han identificado como participantes en el proceso inflamatorio durante el daño renal. La melatonina y sus metabolitos demostraron tener una buena afinidad para unirse a la IL18 logrando modificar sus propiedades electrostáticas logrando así disminuir el proceso inflamatorio.

Introducción

En la actualidad la adopción de estilos de vida poco o nulo saludables, así como la exposición a sustancias dañinas relativas al trabajo o inclusive la edad misma provocan un incremento en la incidencia de enfermedades crónico-degenerativas (ECD), presentando con ello, un panorama de retos para el país, como lo son el aumento de disponibilidad de servicios médicos y que conlleva un aumento en la demanda económica que requieren dichos servicios para operar. La enfermedad renal crónica representa un grave problema de salud pública en México y el mundo, debido a su origen multifactorial y principalmente a su fuerte relación con otras ECD que aquejan a nuestra población. La enfermedad renal conlleva un proceso multifactorial de carácter progresivo y muchas veces irreversible⁴, donde si la función renal disminuye lo suficiente conduce al paciente a una terapia de reemplazo renal o la defunción. El reporte de causas de muerte en México por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía⁵ ubica en el lugar número 8 la insuficiencia renal, reportando un total de 14 630 muertes para el 2019 así como un constante número de defunciones a lo largo de los últimos 9 años. De acuerdo a datos dados por el instituto Mexicano del Seguro Social⁴ las terapias de soporte de vida para un paciente con daño renal crónico representaron el 15% de su gasto total anual, esto es aproximadamente 13 250 millones de pesos, dinero que se invirtió en sólo el 0.8% de los derechohabientes. En la actualidad la etiología más frecuente de la enfermedad renal crónica en México es consecuencia secundaria de la diabetes, seguida de la hipertensión, requiere años dado que progresa lentamente, aunque de manera inadvertida, lo cual hace que los pacientes no se percaten de ella hasta que alcanza niveles mortales.

Generalidades

El riñón es un órgano par que se ubica en la región retroperitoneal, detrás del hígado y los intestinos, en la parte baja de la espalda en el nivel de la doceava vértebra torácica y la tercera vértebra lumbar^{6,7}. Los riñones trabajan constantemente y cumplen diversas funciones que incluyen⁸: excreción de residuos y sustancias

11 CISQM-QS-CP01

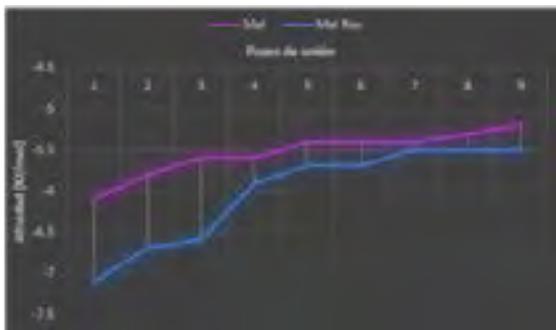
extrañas en la orina, producción de calcitriol, síntesis de eritropoyetina y regulación de propiedades tales como el pH, osmolaridad, tensión arterial y niveles de glucosa.

Siendo que la unidad funcional del riñón es la nefrona, que se encarga de la filtración glomerular, es natural que la mayoría de enfermedades tengan relación con la nefrona, dicho daño puede ser resultado de lesiones o envenenamiento con nefrotoxinas. El proceso de destrucción de las nefronas es lento y pasa inadvertido hasta ya muy avanzado. Las dos principales causas de insuficiencia renal son la diabetes y la hipertensión, no obstante, otra causa no tomada en cuenta con la seriedad necesaria es la exposición a nefrotóxicos como lo son los metales pesados o inclusive algunos medicamentos de libre venta al ser tomados con regularidad durante un largo período, sea el caso de la gentamicina, por ejemplo. La inflamación es una frecuente manifestación de la enfermedad renal, el padecimiento relacionado a ello se conoce como fibrosis sistémica, el cual es un trastorno fibrosante que afecta al paciente con función renal deteriorada, se estima una filtración glomerular menor a 30 mL/min o en hemodiálisis^{9,10}. Cuando ocurre una lesión, producto de un traumatismo, una obstrucción, o la ingesta de sustancias dañinas, se produce una respuesta reparadora inflamatoria que, si se perpetua con el tiempo, deriva en una respuesta fibrótica y posterior fallo orgánico. El tejido renal activará células con capacidad de secreción de citocinas y quimioquinas proinflamatorias, tendrá entonces un aumento de la permeabilidad vascular^{11,12}.

Las citocinas son un grupo de proteínas y glucoproteínas que actúan fundamentalmente como reguladores de las respuestas inmunitaria e inflamación, así como intervenir como factores de crecimiento. Presentan retrorregulaciones positivas y negativas entre si y por lo general no actúan solas, sino con otras citocinas¹³. Es importante destacar que la actuación biológica se produce a través de su interacción con receptores de membrana específicos que desencadenan una cascada de reacciones bioquímicas. Una de las citocinas que tienen papel protagónico es la citocina IL-18 que induce la síntesis de IFN- γ y tiene un efecto sinérgico con la IL-12 por parte de los linfocitos T, la IL-18 aumenta la producción de IL-2 y la expresión de la cadena α mientras que de manera paralela inhibe la producción de IL-10¹³.

Discusión de resultados

Para estudiar el posible sitio de unión de la melatonina y sus metabolitos activos con la citocina IL-18, así como sus interacciones, se realizó un estudio de acoplamiento molecular por medio del software de *Autodock* 4.2.6 y *Autodock Vina*¹⁴. Se utilizó como macromolécula a la citocina IL-18 fue generada por medio de una metodología de modelos homólogos y cuya secuencia se obtuvo del *National Center for Biotechnology Information* (código: NP_062038.2) y los ligandos fueron diseñados por medio del software *GaussView* para así dar lugar a las mejores poses de unión con un parámetro de búsqueda de algoritmo genético y un número de evaluaciones de 2.5×10^6 .



Gráfica 1 Afinidad de la melatonina con IL18. Docking ciego (rosa) y docking dirigido y flexible (azul)

En la gráfica 1 se puede observar los resultados de afinidad de la melatonina con la proteína IL-18, primero se realizó un docking ciego (rosa) para determinar el sitio de unión, posteriormente se realizó de manera dirigida y con residuos flexibles (azul) mejorando la afinidad entre ambas especies para todas las poses de unión. En general se observa como todas poses demuestran tener una energía de afinidad con valores negativos, una energía estable, este comportamiento se repitió para todos los metabolitos activos de la melatonina y nos permitió conocer las posibles

11 CISQM-QS-CP01

interacciones que tenían los ligandos en un determinado *pocket* o cavidad de la macromolécula.

La identificación de las interacciones se realizó por medio del software *BIOVIA Discovery Studio Visualizer*, en la figura 1.B) se observa la cavidad donde se coloca la melatonina y que en la figura 1.C) identificamos con los residuos remarcados en naranja, el volumen amarillo nos indica el sitio de unión con mayor capacidad farmacológica y la figura 1.A) nos permite visualizar mejor cada uno de los residuos con los cuales forma algún tipo de interacción, como lo son los puentes de hidrógeno (verde), las interacciones iónicas (naranja) interacciones entre sistemas pi-pi (morado) o pi-alquilo (rosa) así como una interacción no favorable con glutamina (rojo). Este proceso se realizó con cada uno de sus metabolitos activos para determinar sus interacciones y el lugar donde se unió con relación al sitio de unión.

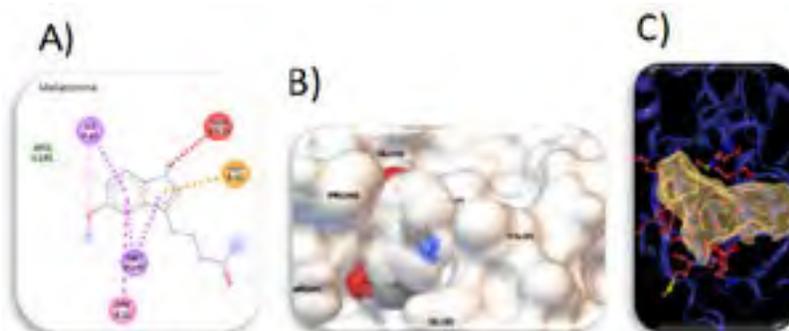
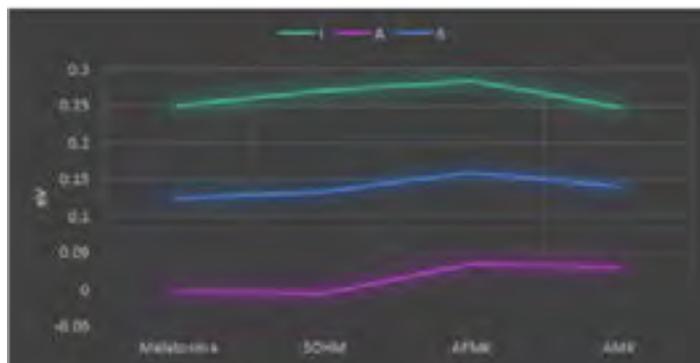


Figura 1. Interacción de la melatonina con IL-18. A) residuos que interactúan con el ligando. B) Cavidad donde se encuentra la melatonina. C) Sitio de unión (amarillo) de la IL-18 y ligandos interactuantes con la melatonina (naranja).

Durante el diseño de los ligandos se optó por realizar una optimización de la estructura por medio del programa Gaussian09, tanto la melatonina como sus metabolitos activos fueron optimizados completamente con una base 6-311+g(d,p) y un nivel de teoría de funcionales de la densidad M06-2x así como también se realizó el análisis poblacional de Hirshfeld para calcular tanto los descriptores globales como locales de la DFT conceptual^{16,17}.

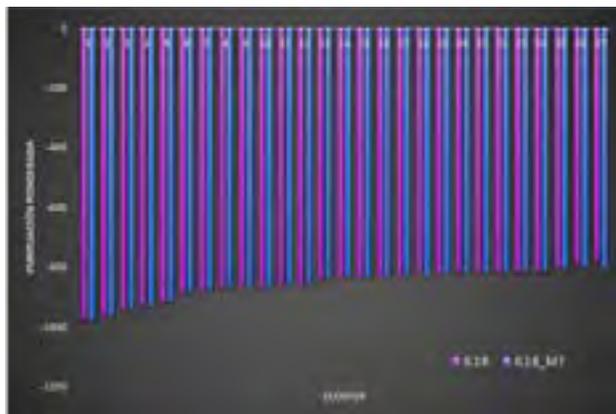
Se muestran algunos de los descriptores calculados en la gráfica 2 donde se tiene al potencial de ionización I (Verde) a la afinidad electrónica A (rosa) y la electronegatividad X (azul) para la melatonina y sus metabolitos activos. A partir de dichos datos poner ver como la mayor electronegatividad y por ende la tendencia para formar iones con mayor estabilidad es el AFMK>AMK>3OHM>MT. Mientras que, con base en la afinidad electrónica, la capacidad para formar iones estables se tiene que AFMK>AMK>MT>3OHM. Para el potencial de ionización la tendencia es AFMK>3OHM>MT>AMK. Por lo tanto, se observa que el AFMK es la especie con mayor capacidad reactiva entre los metabolitos, destacando por una buena capacidad para atraer electrones y formar especies estables.



Grafica 2. Descriptores globales de potencial de ionización I, afinidad electrónica A y electronegatividad X para la melatonina y sus metabolitos activos

Posteriormente se realizó un proceso de docking proteína-proteína, usando el receptor alfa de la IL-18 para conocer la naturaleza de la unión por medio del servidor *ClusPro*. Se obtuvieron las estructuras (clúster) que son favorecidas electrostática- e hidrofóbicamente, así como aquellas favorecidas por interacciones de tipo Van der Waals.

11 CISQM-QS-CP01



Grafica 3. Puntuación ponderada de los clústeres formados entre el receptor IL18Ra y el IL-18 aislado (morado) y acoplado con melatonina (azul)

La gráfica 3 presenta los resultados obtenidos para los clústeres formados entre la citocina IL-18 y su receptor alfa. En esta gráfica se observa que si bien la diferencia no es tan marcada, si existe un ligero incremento para las estructuras donde la melatonina fue añadida, y este comportamiento se repite para todos los clústeres obtenidos, sea entonces que la melatonina tienen un efecto a estabilizar las estructuras electrostáticamente favorecidas, este comportamiento se observó también en aquellas estructuras que son favorecidas por interacciones de tipo Van der Waals, mientras que los resultados para aquellas favorecidas por interacciones hidrofóbicas no presentaban cambio alguno. En cuanto a la localización del IL-18 con respecto a su receptor cambia en las interacciones electrostáticas y Van der Waals, pero se mantiene intacta en las hidrofóbicas.

Conclusiones

Se han identificado, gracias al acoplamiento molecular, los posibles sitios de unión de la melatonina y sus metabolitos activos, con la proteína IL-18, este resultado se complementa con la obtención de las energías de enlace y la eficiencia del ligando, reflejando una buena tendencia de los ligandos para unirse a la macromolécula al generar poses de unión con energías estables. Para el caso de la MT observamos que sus poses de unión se localizan en el mismo *pocket* con un potencial farmacológico de 0.82, de igual manera mostrando una buena tendencia de afinidad el AMK, aunque el AFMK mostró tener un mayor número de residuos interactuando.

Por su parte se determinaron los descriptores de la reactividad tanto globales como locales de la DFT conceptual para lograr un mejor entendimiento de la naturaleza de los ligandos y su posible interacción con la proteína. Por su parte el docking proteína-proteína mostró resultados de estabilidad para los clústeres formados por la IL-18 con MT y su receptor el IL-18Ra. La MT disminuye ligeramente la afinidad de IL-18 por su receptor en estructuras favorecidas por interacciones electrostáticas y de VdW, mientras que no se observa un efecto en las estructuras favorecidas por interacciones hidrofóbicas.

Estos resultados sugieren una tendencia favorable de la MT y sus metabolitos para unirse a la citocina proinflamatoria IL-18. Esta unión provoca cambios en las interacciones electrostáticas de la IL-18 los cuales modifican a su vez la estabilidad al unirse con su proteína receptora IL-18Ra y por ende afectar la generación del dímero consecuente.

El entendimiento de este comportamiento molecular permitirá establecer la posibilidad de que la melatonina y sus metabolitos activos pudieran coadyuvar al tratamiento de uno de los posibles factores, la inflamación, que desencadena el daño renal.

Bibliografía

(1) Díaz-Cervantes, E.; García-Revilla, M. A.; Soto-Arredondo, K.; Villaseñor-Granados, T.; Martínez-Alfaro, M.; Robles, J. Computational Study of Metal Complexes Formed with EDTA, Melatonin, and Its Main Metabolites: Implications in Lead Intoxication and Clues to a Plausible Alternative Treatment. *J. Mol. Model.* **2019**, *25* (1), 1–8. <https://doi.org/10.1007/s00894-018-3898-y>.

11 CISQM-QS-CP01

- (2) Soto-Arredondo, K. J.; Robles, J.; Díaz-Cervantes, E.; Ruiz-Ramírez, C.; García-Revilla, M. A.; Wrobel, K.; Wrobel, K.; Díaz-Muñoz, M.; Méndez, I.; Flores, A.; Acevedo-Aguilar, F. J.; Martínez-Alfaro, M. Effects of Lead and Lead–Melatonin Exposure on Protein and Gene Expression of Metal Transporters, Proteins and the Copper/Zinc Ratio in Rats. *BioMetals* **2018**, 31 (5), 859–871. <https://doi.org/10.1007/s10534-018-0127-1>.
- (3) Villaseñor-Granados, T.; Díaz-Cervantes, E.; Soto-Arredondo, K. J.; Martínez-Alfaro, M.; Robles, J.; García-Revilla, M. A. Binding of Pb-Melatonin and Pb-(Melatonin-Metabolites) Complexes with DMT1 and ZIP8: Implications for Lead Detoxification. *DARU, J. Pharm. Sci.* **2019**, 27 (1), 137–148. <https://doi.org/10.1007/s40199-019-00256-5>.
- (4) Sánchez-Cedillo, A.; Cruz-Santiago, José; Mariño-Rojas, F. B.; Hernández-Estrada, S.; García-Ramírez, C. Carga de La Enfermedad: Insuficiencia Renal, Diálisis-Hemodiálisis y Trasplante Renal En México. Costo de La Enfermedad. *Rev. Mex. Traspl.* **2020**, 9 (1), 15–25. <https://doi.org/10.35366/94025>.
- (5) INEGI. Nota Técnica Estadística De Defunciones Registradas **2019**. 2019, 60.
- (6) Dinarello, C. A. Immunological and Inflammatory Functions of the Interleukin-1 Family. *Annu. Rev. Immunol.* **2009**, 27, 519–550. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132612>.
- (7) Dr. Cesar A Restrepo V, D. C. P. P. S. Anatomía y Fisiología. *Anat. y Fisiol.* **2017**, 790–795.
- (8) Killen, A. Reabsorción y Secreción Tubulares. *About* **2017**, 1–40.
- (9) Barrientos, A. Insuficiencia Renal: Factor de Riesgo de Enfermedades Cardiovasculares. *Libr. la Salud Cardiovasc. del Hosp. Clin. SanCarlos y la Fund. BBVA* **2004**, 141.
- (10) Cristian Varela, U.; Prieto-Rayó, J. C. Fibrosis Sistémica Nefrogénica: La Pandemia Que No Fue. *Rev. Med. Chil.* **2014**, 142 (12), 1565–1574. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872014001200010>.
- (11) Chung, A. C. K.; Lan, H. Y. Chemokines in Renal Injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2011**, 22 (5), 802–809. <https://doi.org/10.1681/ASN.2010050510>.
- (12) Strutz, F.; Zeisberg, M. Renal Fibroblasts and Myofibroblasts in Chronic Kidney Disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2006**, 17 (11), 2992–2998. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006050420>.
- (13) Ostabal Artigas, M.; Fragero Blesa, E.; Comino García, A. Estructura y Función de Las Citocinas. *Med. Integr.* **2003**, 41 (3), 151–161.
- (14) Morris, G. M.; Huey, R.; Lindstrom, W.; Sanner, M. F.; Belew, R. K.; Goodsell, D. S.; Olson, A. J. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated Docking with Selective Receptor Flexibility. *J. Comput. Chem.* **2009**, 30 (16), 2785–2791. <https://doi.org/10.1002/jcc.21256>.
- (15) Berman, H. M.; Westbrook, J.; Feng, Z.; Gilliland, G.; Bhat, T. N.; Weissig, H.; Shindyalov, I. N.; Bourne, P. E. The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Res.* **2000**, 28 (1), 235–242. <https://doi.org/10.1093/nar/28.1.235>.
- (16) Yang, W.; Mortier, W. J. The Use of Global and Local Molecular Parameters for the Analysis of the Gas-Phase Basicity of Amines. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108 (19), 5708–5711. <https://doi.org/10.1021/ja00279a008>.
- (17) Yang, W.; Parr, R. G. Hardness, Softness, and the Fukui Function in the Electronic Theory of Metals and Catalysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1985**, 82 (20), 6723–6726. <https://doi.org/10.1073/pnas.82.20.6723>.

12 CISQM-QS-CP02

Effect of the flavonoids on the ionic conductance of vascular smooth muscle in the progress of atherosclerosis

Rosa Edith Grijalva-Guiza¹, Aura Matilde Jiménez-Garduño², Luis Ricardo Hernández¹

¹ Departamento de Ciencias Químico Biológicas, Universidad de las Américas Puebla, ² Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad de las Américas Puebla

rosa.grijalvaga@udlap.mx

Abstract

Flavonoids are a group of natural compounds derived from plant-based foods as secondary metabolites. They offer many health benefits in different stages of several diseases. Since ion channels can be regulated by redox potential, it is expected that during the onset of oxidative stress-related diseases, ion channels present changes in their conductive activity which impact on the progression of the disease. A typical oxidative stress-related disease is atherosclerosis, which involves the dysfunction of vascular smooth muscle. We present the benefits observed in this disease by using flavonoids for the restoration of the ion channel activity.

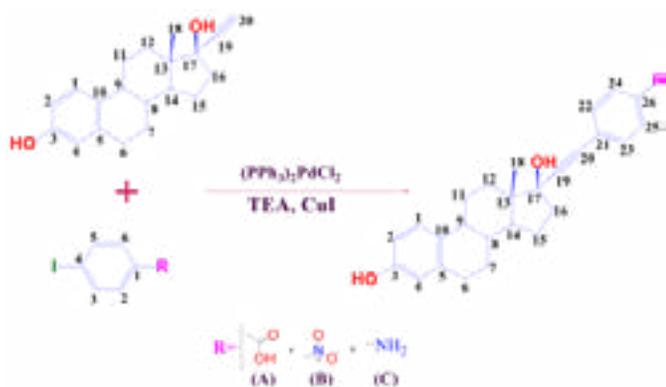
13 CISQM-QS-CP03

Obtención de derivados del 17- α -etinilestradiol como inhibidores de la proliferación de epimastigotes de *Trypanosoma cruzi*

Elia Donajá Juárez Niño¹, Rosa Santillan², Adriana Rodríguez Moreno³, Delia Soto Castro⁴

¹Instituto Politécnico Nacional, CIIDIR-Oaxaca. Hornos # 1003, Col. Noche Buena, Santa Cruz Xoxocotlán, C.P. 71230 Oaxaca. México, ² Departamento de Química, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN. Av. Instituto Politécnico Nacional 2508, San Pedro Zacatenco, C.P. 07360 Ciudad de México, México, ³ Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca. Av. Universidad S/N Ex-Hacienda de 5 Señores, C.P. 68120, Oaxaca de Juárez, Oaxaca., México, ⁴CONACYT-Instituto Politécnico Nacional, CIIDIR-Oaxaca. Hornos 1003, Col. Noche Buena, Santa Cruz Xoxocotlán, C.P. 71230 Oaxaca. México,

edjuarez1800@alumno.ipn.mx, dsotoc@ipn.mx



Resumen

Se sintetizaron tres derivados del 17- α -etinilestradiol por medio de una reacción de Sonogashira en condiciones clásicas con un rendimiento superior al 60 %. Las evaluaciones in vitro mostraron que el ácido p-(17- α -etinilestradiol)benzoico (A) es más activo contra *Trypanosoma cruzi* (cepa Ninoa) que el benznidazol (Bnz), cuyos índices de selectividad fueron 15.45 y 4.42 para A y Bnz, respectivamente.

Introducción

La enfermedad de Chagas, también llamada tripanosomiasis americana, es una enfermedad parasitaria causada por vectores hemípteros *Triatominae* (chinches) capaz de inducir 12 mil muertes al año [1]. En humanos, la infección consta de tres fases; la fase aguda, caracterizada por parásitos circulantes; seguida de la proliferación de amastigotes en tejidos del corazón, esófago, colón y sistema nervioso periférico; y la fase crónica caracterizada por cardiomiopatía grave o disfunción gastrointestinal, con alta mortalidad [2], [3]. De acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud (OPS), la infección causada por *Trypanosoma cruzi* puede tratarse con Nifurtimox y Benznidazol; sin embargo, estos medicamentos sólo son eficaces en la fase aguda de la infección, ya que en la fase crónica su eficacia disminuye [1]; además estos fármacos se están descontinuando debido a varios efectos adversos y a la alta toxicidad [4].

Exposición

En estudios previos [5] se observó la capacidad antiproliferativa contra epimastigotes de *T. cruzi* (cepa Querétaro) del ácido p-(17- α -etinilestradiol). Además, el Tamoxifeno (TAM), que actúa como modulador estrogénico por la unión competitiva con los receptores de estrógenos, también ha mostrado actividad frente a microorganismos patógenos humanos, incluyendo bacterias, hongos, virus y parásitos como el *T. cruzi* [6]. En este sentido, se tiene evidencia de que las hormonas sexuales son capaces de afectar el metabolismo, crecimiento, morfogénesis, susceptibilidad farmacéutica o virulencia de bacterias, hongos y parásitos, ya que los microorganismos son capaces de degradar a los esteroides para usarlos en su beneficio como fuente de carbono y energía; además de que participan en la comunicación entre microorganismos y huéspedes (mamíferos) [7], [8]. Aunado a lo anterior, se ha evidenciado que los alquinos en moléculas como la Capillina A, la Dactilina y la Terbifina brindan actividad antimicrobiana sin reportes de daño al ADN [9]–[11]. Por lo

13 CISQM-QS-CP03

tanto, en el presente trabajo se propusieron dos nuevos derivados a partir del EE2 y del 4-iodonitrofenol (por su capacidad de generar radicales libres), en un caso, y de la 4-iodoanilina (por su capacidad de permear membranas) en otro, dando lugar al 4-(17 α -etinilestradiol) nitrobencono (**B**) y el 4-(17 α -etinilestradiol) anilina (**C**), respectivamente, y junto con el ácido p-(17- α -etinilestradiol) (**A**) se evaluaron las propiedades ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción) en el simulador SwissADME para determinar si las moléculas propuestas tienen las características para convertirse en fármacos de administración oral y difusión pasiva, posteriormente se realizó la síntesis de **A**, **B** y **C** a través de una reacción de Sonogashira y se evaluó in vitro la actividad antiproliferativa contra epimastigotes de *T. cruzi* (cepa Ninoa) de los tres derivados.

Discusión de resultados

Evaluación in silico de las propiedades ADME de los derivados del 17- α -etinilestradiol

Se evaluaron *in silico* las propiedades fisicoquímicas relacionadas con el cruce de barreras biológicas de los derivados de EE2 propuestos por medio del cumplimiento de las reglas establecidas por las principales compañías farmacéuticas [Pfizer (Lipinski), Amgen (Ghose), GSK (Veber), Pharmacia (Egan) y Bayer (Muegge)] (Tabla 1), y se pudo observar que a pesar de que los derivados **A** y **C** violan la regla de Lipinski en el parámetro de lipofilidad, al igual que el derivado **B** para la regla de Muegge, los valores son muy cercanos al máximo permisible, por lo cual, no se prevén problemas de permeabilidad para ninguno de los derivados del EE2, y los tres serían candidatos para convertirse en fármacos de administración oral y difusión pasiva.

Tabla 1. Evaluación de las propiedades ADME mediante el cumplimiento de las reglas establecidas por las principales compañías farmacéuticas

	Lipinski				Ghose			Veber	Egan		Muegge										
Molécula	PM, g/mol \leq 500	MLOGP \leq 4.15	Aceptores de H \leq 10	Donadores de H \leq 5	PM, g/mol \leq 480	-0.4 \leq WLOGP \leq 5.6	40 \leq RM \leq 130	20 \leq No. de átomos \leq 70	No. de enlaces rotatorios \leq 10	TPSA, Å ² \leq 140	WLOGP \leq 5.88	TPSA, Å ² \leq 131.6	200 \leq PM, g/mol \leq 600	-2 \leq XLOGP3 \leq 5	TPSA, Å ² \leq 150	# Anillos \leq 7	# de átomos de C $>$ 4	# de heteroátomos $>$ 1	No. de enlaces rotatorios \leq 15	Aceptores de H \leq 10	Donadores de H \leq 5
A	417	4.41	4	3	416.5	4.81	120.3	59	1	77.76	4.81	77.76	416.5	4.97	77.76	5	27	4	1	4	3
B	418	3.85	4	2	417.5	5.02	122.2	58	1	86.28	5.02	86.28	417.5	5.27	86.28	5	26	5	1	4	2
C	388	4.32	2	3	387.5	4.7	117.7	58	0	66.48	4.7	66.48	387.5	4.76	66.48	5	26	3	0	2	3

Síntesis de los derivados del 17- α -etinilestradiol

Se sintetizaron tres derivados del EE2 vía Sonogashira en condiciones de reacción clásicas, bajo condiciones inertes (Ar) y cantidades estequiométricas de EE2 (100 mg, 337.4 μ mol) y halogenuro de arilo (ácido 4-p-iodobenzoico, 1-yodo-4-p-nitrobencono o 4-p-yodoanilina) (337.4 μ mol), 8 % de CuI, 5 % de (PPh₃)₂PdCl₂ y 2 ml de trietilamina (TEA) anhidra (ver esquema en el resumen). El ácido p-(17- α -etinilestradiol) (**A**) se obtuvo con un rendimiento del 62% después de purificar por columna, en un tiempo de reacción promedio de 21 h a 89 °C; mientras que el 4-(17 α -etinilestradiol) nitrobencono (**B**) y el 4-(17 α -etinilestradiol) anilina (**C**) se obtuvieron con rendimientos de 62% y 71% en tiempos de reacción de 16 y 4 horas, respectivamente.

La obtención de los productos se confirmó por medio de la caracterización por resonancia magnética nuclear (RMN) a 80 MHz. En la Figura 1 se muestra la región aromática de los espectros ¹H-RMN tanto del EE2 como de los derivados **A**, **B** y **C**, donde se observan las señales aromáticas correspondientes al EE2 en 6.54 (m,

13 CISQM-QS-CP03

2H, H-2, H-4) y 7.06 (d, J=8.6 Hz, 1H, H-1) ppm. Para el derivado **A**, además de las señales asociadas al anillo aromático del EE2 en 6.53 (m, 2H, H-2, H-4) y 7.09 (d, J=8.3 Hz, 1H, H-1) ppm se observan dos nuevas señales correspondientes al fragmento de ácido benzoico en 7.32-7.66 (m, 2H, H-22, H-23) y 7.81- 8.14 (m, 2H, H-24, H-25) ppm. Con respecto al derivado **B**, se observan las señales aromáticas del EE2 que se encuentran en 6.62 (m, 2H, H-2, H-4) y 7.19 (d, J=8.1 Hz, 1H, H-1) ppm; así como dos nuevas señales correspondientes al anillo del nitrobenzono en 7.58 (d, J=8.6 Hz, 2H, H-22, H-23) y 8.19 (d, J=8.6 Hz, 2H, H-24, H-25) ppm. Para el derivado **C**, se observan dos multipletes correspondientes a las señales aromáticas traslapadas del EE2 con las de la anilina en 6.43-6.80 (m, 4H, H-2, H-4, H-24, H-25) y 6.98-7.41 (m, 3H, H-1, H-22, H-23) ppm. La relación de las integrales permitió corroborar la relación esperada para cada caso.

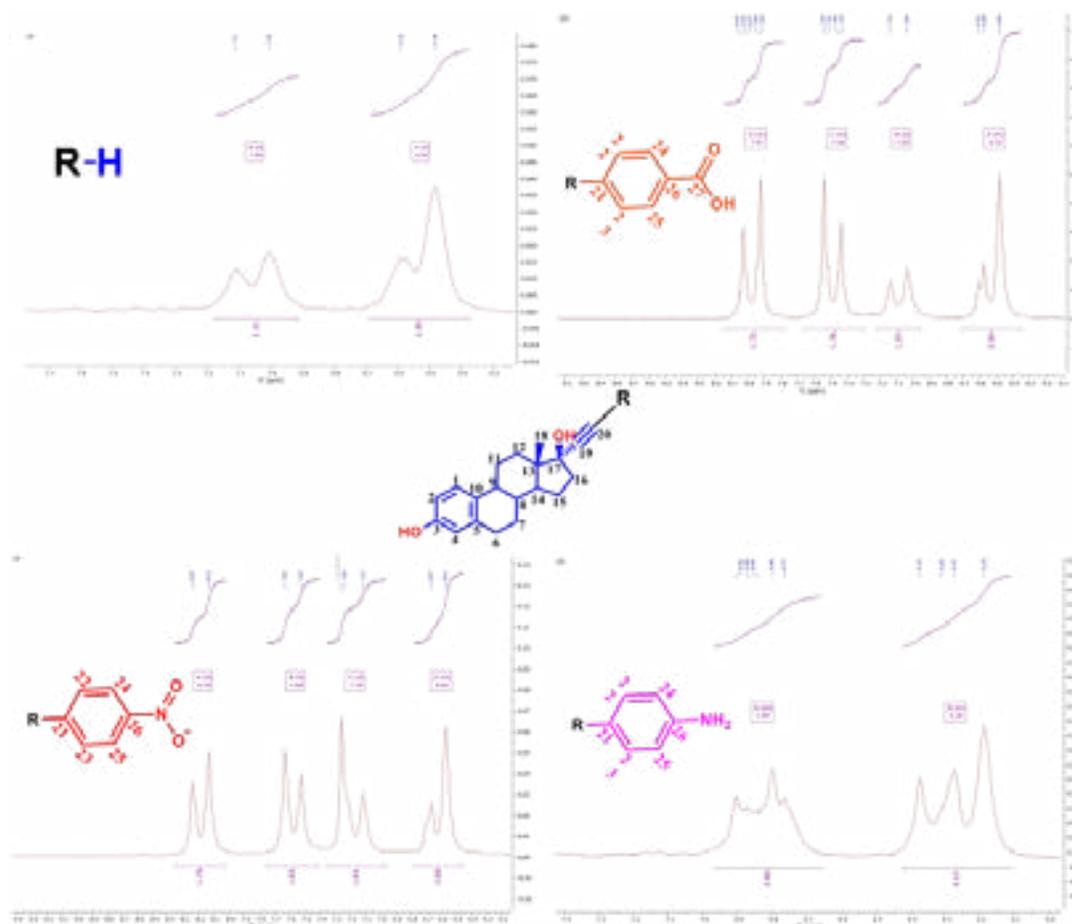


Figura 1. Región aromática del espectro ¹H-RMN del EE2 y los derivados **A**, **B** y **C**. (en verde se especifica el disolvente en que fueron adquiridos)

En la Figura 2 se observan los espectros de ¹³C ATP-RMN tanto del EE2 como de los derivados **A**, **B** y **C**, donde se asignan las 27 señales de la estructura del derivado **A**, y las 26 señales de los derivados **B** y **C**. Además, se aprecian los cambios que confirman el acoplamiento entre el EE2 y los halogenuros alquilo en las señales correspondientes a los carbonos 17, 19 y 20. Ya que para el EE2 se encuentran desplazadas a 74.0, 79.1 y 88.6 ppm; mientras que para el derivado **A** se encuentran a 80.9, 85.7 y 96.7 ppm; para el derivado **B** a 80.7, 84.5 y 98.4 ppm; y para el derivado **C** a 66.7, 80.6 y 90.6 ppm. Así mismo, en la región aromática se aprecian las señales correspondientes a los carbonos 21, 22 (23), 24 (25) y 26 del fragmento aromático de los derivados **A**, **B** y **C**, que para el derivado **A** se encontraron en 129.2 (C-21), 132.4 (C-22), 130.7 (C-24) y 131,3 (C-26) ppm; para el derivado **B** en 130.0 (C-21), 132.5 (C-22), 123.7 (C-24) y 147.2 (C-26) ppm; y para el derivado **C** 112.5 (C-21),

13 CISQM-QS-CP03

133.1 (C-22), 114.9 (C-24) y 146.6 (C-26) ppm. También, para el derivado **A** se observa la señal correspondiente al carbonilo del ácido en 169.3 ppm.

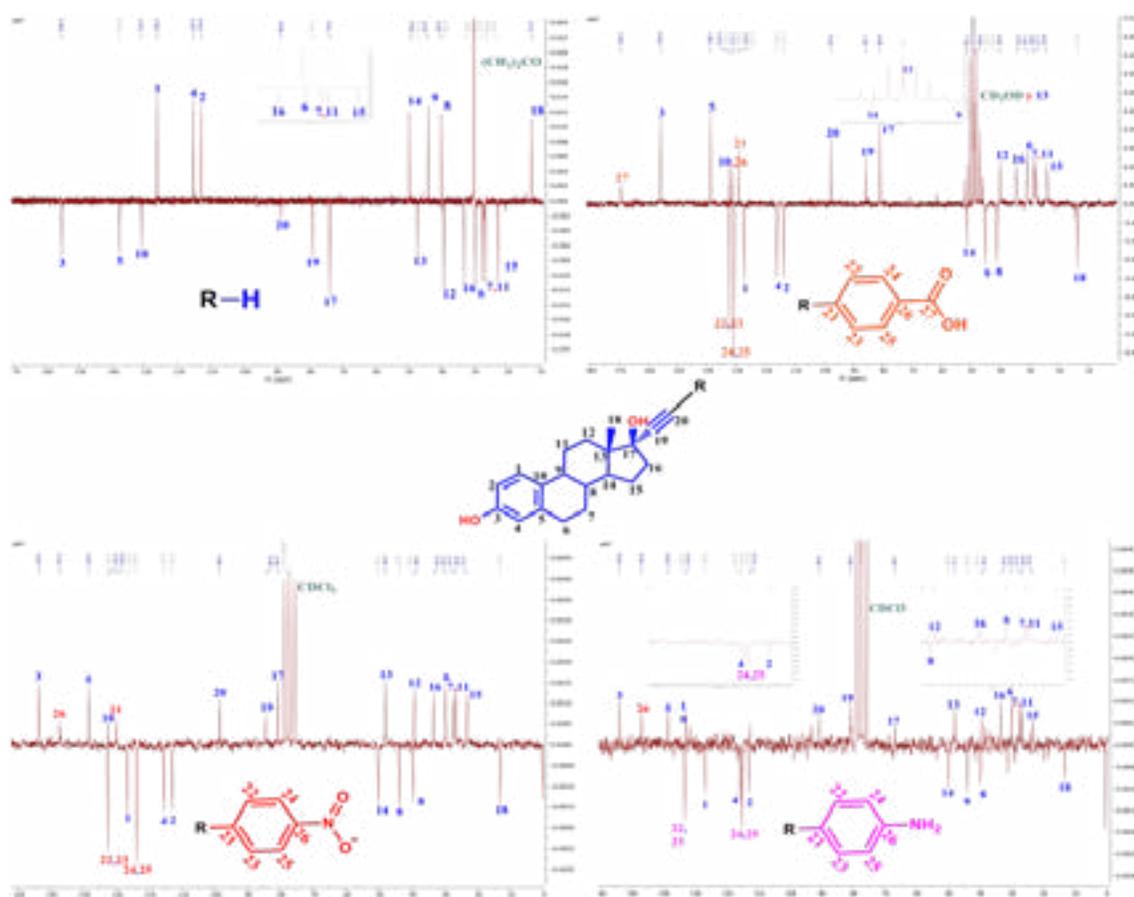


Figura 2. Espectros ^{13}C ATP-RMN del EE2 y los derivados **A**, **B** y **C**.

Evaluación antiparasitaria in vitro de los derivados del 17- α -etinilestradiol

Se realizó una evaluación por triplicado de la actividad antiproliferativa, in vitro, de los derivados **A**, **B** y **C**, así como del EE2 frente a epimastigotes del aislado oaxaqueño de la cepa Ninoa de *Trypanosoma cruzi* bajo las metodologías establecidas por Adasme y colaboradores [12]; utilizando benznidazol (Bnz) como control positivo, para conocer la concentración media inhibitoria (CI_{50}). Así mismo, se realizaron pruebas de citotoxicidad (CC_{50}) del EE2 y de los derivados en macrófagos monocitos de tumor de ratón de la línea celular J774. En la Tabla 2 se observa que ni el derivado **B** ni el EE2 mostraron actividad contra la cepa evaluada; mientras que los derivados **A** y **C** mostraron mejoría en la actividad con respecto al EE2. Sin embargo, sólo el derivado **A** exhibió una disminución considerable en la CI_{50} con respecto al EE2, e incluso mostró mejoría con respecto al Bnz; estos resultados son igual de prometedores que los reportados para la cepa Querétaro de *T. cruzi* [5]. Además, se observó que el de derivado **A** tiene mayor índice de selectividad que el Bnz, lo que repercutiría en menores efectos secundarios al ser más selectivo.

13 CISQM-QS-CP03

Tabla 2 Evaluación de la actividad antiproliferativa *in vitro* de los derivados del EE2 sobre epimastigotes de *Trypanosoma cruzi*

Compuesto	Ninoa, CI_{50} uM	Citotoxicidad J774 Macrófago ratón, CC_{50} uM	Índice de selectividad (IS) contra Ninoa (CC_{50} / IC_{50})
Bnz	30.27 ± 0.07	133.90 ± 0.06	4.42
EE2	222.99 ± 0.02	65.54 ± 0.02	0.29
A	4.00 ± 0.19	61.81 ± 0.01	15.45
B	292.93 ± 0.01	> 100	0.34
C	102.50 ± 0.02	27.88 ± 0.02	0.27

Conclusiones

Los tres derivados del 17- α -etinilestradiol, obtenidos mediante el acoplamiento cruzado de Sonogashira en condiciones clásicas con rendimientos superiores al 60 %, teóricamente son buenos candidatos para convertirse en fármacos de administración oral y absorción por difusión pasiva.

A pesar de que los derivados **A** y **C** mejoraron la actividad *in vitro* respecto al EE2 contra *T. cruzi* Ninoa, sólo el derivado **A** exhibió mejor actividad y mejor índice de selectividad que el Bnz; y aunque hace falta realizar más ensayos biológicos, este derivado de EE2 podría ser promisorio en el tratamiento de la enfermedad de Chagas.

Agradecimientos

Este trabajo se realiza con el apoyo económico de los proyectos CONACyT 300802, y SIP20210814. Juárez-Niño agradece a CONACyT por la beca de maestría (1008405)

Bibliografía

- [1] OPS, "Enfermedad de Chagas," 2021. <https://www.paho.org/es/temas/enfermedad-chagas> (accessed Jun. 03, 2021).
- [2] A. Rassi, A. Rassi, and J. A. Marin-Neto, "Chagas disease," *Lancet*, vol. 375, no. 9723, pp. 1388–1402, 2010, doi: 10.1016/S0140-6736(10)60061-X.
- [3] K. C. F. Lidani et al., "Chagas disease: From discovery to a worldwide health problem," *Front. Public Heal.*, vol. 7, pp. 1–13, 2019, doi: 10.3389/fpubh.2019.00166.
- [4] J. A. Castro, M. M. De Mecca, and L. C. Bartel, "Toxic side effects of drugs used to treat Chagas' disease (American trypanosomiasis)," *Hum. Exp. Toxicol.*, vol. 25, no. 8, pp. 471–479, 2006, doi: 10.1191/0960327106het653oa.
- [5] L. V. Juárez Chavez, "Evaluación *in vitro* de la actividad antiproliferativa de dendrímeros y dendrones derivados del etinilestradiol sobre epimastigotes de *Trypanosoma cruzi*," Instituto Tecnológico de Oaxaca, 2019.
- [6] M. C. Montoya and D. J. Krysan, "Repurposing estrogen receptor antagonists for the treatment of infectious disease," *MBio*, vol. 9, no. 6, pp. 1–10, 2018, doi: 10.1128/mBio.02272-18.

13 CISQM-QS-CP03

- [7] E. García-Gómez, B. González-Pedrajo, and I. Camacho-Arroyo, "Role of sex steroid hormones in bacterial-host interactions," *Biomed Res. Int.*, vol. 2013, pp. 1–10, 2013, doi: 10.1155/2013/928290.
- [8] R. Prasad, F. Devaux, S. Dhamgaye, and D. Banerjee, "Response of pathogenic and non-pathogenic yeasts to steroids," *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, vol. 129, no. 1–2, pp. 61–69, 2012, doi: 10.1016/j.jsbmb.2010.11.011.
- [9] Y. Masuda, K. Asada, R. Satoh, K. Takada, and J. Kitajima, "Capillin, a major constituent of *Artemisia capillaris* Thunb. flower essential oil, induces apoptosis through the mitochondrial pathway in human leukemia HL-60 cells," *Phytomedicine*, vol. 22, no. 5, pp. 545–552, 2015, doi: 10.1016/j.phymed.2015.03.008.
- [10] P. N. Kaul and S. K. Kulkarni, "New Drug Metabolism Inhibitor of Marine Origin," *J. Pharm. Sci.*, vol. 67, no. 9, pp. 1293–1296, Sep. 1978, doi: 10.1002/jps.2600670927.
- [11] P. Azerang, A. H. Rezayan, S. Sardari, F. Kobarfard, M. Bayat, and K. Tabib, "Synthesis and biological evaluation of propargyl acetate derivatives as anti-mycobacterial agents," *DARU, J. Pharm. Sci.*, vol. 20, no. 1, pp. 2–6, 2012, doi: 10.1186/2008-2231-20-90.
- [12] M. F. Adasme et al., "Repositioned drugs for chagas disease unveiled via structure-based drug repositioning," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 21, no. 22, pp. 1–22, 2020, doi: 10.3390/ijms21228809.

14 CISQM-QS-CP04

Preparation of nanoparticles of glycyrrhizic acid as potential vector for SARS-CoV-2 simple, quick, and reproducible

¹**Gilberto Garcia-Salazar**, ²David Quintanar-Guerrero, ¹Sandra Olimpia Mendoza-Díaz

¹Departamento de Investigación y Posgrado en Alimentos, Facultad de Química, Universidad Autónoma de Querétaro, Cerro de las Campanas s/n, Querétaro, CP 76010, Querétaro, México

²Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Laboratorio de Investigación y Posgrado en Tecnología Farmacéutica, Av. 1° de Mayo s/n Cuautitlán Izcalli, CP 54745, Estado de México, México

smendoza@uaq.mx, gilberto.aqv@gmail.com

Glycyrrhizic acid (GA) has antiviral properties so it is suggested for the treatment of SARS-CoV-2. Nanoparticles were prepared by solvent displacement (SD) using poly (lactic-co-glycolic acid) as polymer. SD method is limited to drugs that are very soluble in polar solvents in order to avoid drug loss during solvent diffusion during the formation of NP. So that, acid pH was conditioned for the aqueous phase during the formation of nanoparticles (NP) due to the GA is in its non-ionized form, that is, GA has greater hydrophobicity, and this will allow greater encapsulation. Mean particle size and zeta potential values were 204.4 nm and – 28.7 mV respectively. Also, entrapment efficiency was 44.9 % of GA. Preparation by this method, result to be simple, quick, and reproducible.

15 CISQM-QS-CP05

Determinación a corto plazo *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo* de la actividad de derivados de nitrato de DHEA sobre cepas de *Trypanosoma cruzi* Ninoa y TH del estado de Oaxaca, México

Luis Roberto Domínguez Díaz¹, María Eugenia Ochoa², Delia Soto-Castro³, Adriana Moreno Rodríguez⁴, Norberto Farfán⁵, Eduardo Pérez Campos⁶, Rafael Torres Rosas⁷, Maricela Morales Chamorro⁸, Lilian Yépez Mulia⁹, Rosa Santillan¹⁰, Liliana Argueta Figueroa¹¹, Yobana Pérez Cervera¹².

Instituto Tecnológico de Oaxaca, División de Estudios de Posgrado e Investigación (DEPI-ITO), Ferrocarril Norte, Instituto Tecnológico de Oaxaca, 68030 Oaxaca de Juárez, Oax.

robert_0403@hotmail.com

<https://youtu.be/0Yc4hwT8g1A>

Búsqueda de compuestos alternativos para tratar la enfermedad de Chagas con derivados de esteroides, Dehidroepiandrosterona (DHEA), 19-hidroxi-Dehidroepiandrosterona y Androst-5-en-3 β , 17 β -diol, como compuestos de partida para obtener sus correspondientes ésteres de nitrato 1b, 2b y 4b, respectivamente. Adicionalmente, por derivatización de la posición 17 de 2b se introdujeron grupos α -etinilo y β -hidroxilo (3a), se logró una nitración adicional sobre este último hidroxilo (3b), evaluados en ensayos *in vitro*, *in vivo* y citotoxicidad en línea celular de macrófagos de ratón J774.2

16 CISQM-QS-CP06

Quinolate-derived boroxazolidone as possible mGluR1 agonist

Mario Emilio Cuevas Galindo^{1*}, Marvin Antonio Soriano Ursúa, José Guadalupe Trujillo Ferrara¹

¹Sección de Estudios de Posgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina del IPN. Salvador Díaz Mirón esq. Plan de San Luis S/N, Casco de Santo Tomas, 11340 Ciudad de México, México.

emilio.cgalindo94@gmail.com

<https://youtu.be/KXPDjKDdGPE>

Abstract

A boroxazolidone synthesized from diphenylborinic acid and quinolate, metabolite from the *L*-tryptophan catabolism, may act as agonist for the metabotropic glutamate receptor 1 (mGluR1) as suggested by *in silico* and *in vivo* experiments. Pharmacokinetic and physicochemical properties obtained from online servers indicate a better absorption and diffusion through membranes than the original molecule. Besides this, molecular docking shows that the boron-containing moiety increases mGluR1 affinity, while eliminating quinolate's original affinity for the ionotropic glutamate receptor, NMDA (NMDAR). The synthesis was done with quinolinic acid (1 mmol) and diphenylborinic acid, obtained from 2-aminoethyl diphenylborinate (1 mmol), at -10 °C in absolute methanol for 4 hours and with a yield of 87%. The evaluation of the boroxazolidone in Lorke's method for acute toxicity proved it is twice as potent than quinolate as neurotoxic. While its evaluation in a murine model of glutamatergic neurotoxicity demonstrated that seizure activity was lost when compared to quinolate, further supporting its interaction with the metabotropic mGluR1 receptor rather than the ionotropic NMDAR. In addition to this, the interference of the antiglutamatergic drugs, riluzole and memantine, with the boroxazolidone effects strongly suggests its positive influence on the excitatory neurotransmission mediated by glutamate.

Introduction

L-Tryptophan is one of the most important amino acids in the central nervous system (SNC). Under normal circumstances it is converted to the neuroactive molecules, serotonin, a neurotransmitter, and melatonin, the sleep hormone. However, its catabolism by the kynurenine pathway is often related to neurologic diseases and psychiatric disorders; mainly, due to the appearance of neurotoxic metabolites such as quinolate [1]. A metabolite produced by the activated microglia, which possesses a positive feedback with the inflammation process and is related to oxidative stress and excitotoxicity. The different mechanisms through which quinolate exerts its effects have made it to be known as the inescapable neurotoxin and these usually involve glutamatergic neurotransmission. Quinolate is known to be an agonist for the ionotropic glutamate receptor, NMDA (NMDAR), an inhibitor for the enzyme *glutamine synthetase*, an oxidizing agent and a proinflammatory factor, to name a few [2].

Among the different neuroactive metabolites of the kynurenine pathway, quinolate represents an unexplored option for the development of possible pharmacological treatments for disorders such as schizophrenia. Which has been related to the hypofunction of the NMDAR and glutamatergic drugs may represent an option for its treatment. Besides from this, the advantages of boron metabolism might confer boron-containing derivatives with more favorable physicochemical and pharmacokinetic properties for their usage as drugs.

16 CISQM-QS-CP06

New and accessible agonists for metabotropic glutamate receptors such as mGluR1, which is involved the regulation of neuronal excitability, will increase available options for research. Since these compounds are often expensive or extracted in low quantities from natural sources.

Methods (*Pharmacologic properties, Synthesis & characterization, Biological evaluation*)

Pharmacologic properties: Pharmacokinetic, physicochemical, and toxicological properties were obtained through online servers SwissADME from the Swiss Institute of Bioinformatics and OSIRIS Property Explorer [3]. For molecular docking, the structure of quinolinate and BOX Quin were drawn in 3D and their geometries were optimized to the lowest energy conformers with Gaussian 09W. The structures of NMDAR, synaptic and extrasynaptic, and mGluR1 were obtained from Protein Data Bank (PDB:5H8N, 4PE5 and 3KS9) and prepared for docking in AutoDockTools 1.5.6. With the ligands and the receptors ready, the experiment was carried out with AutoDock Vina, where the parameters obtained were the change in Gibbs energy (ΔG) as a measure of affinity and the binding mode probability [4].

Synthesis & characterization: For a better understanding of the reaction, local softness before nucleophiles and electrophiles was obtained for each molecule as reactivity descriptors. First, the 3D structures of quinolinate and diphenylborinic acid were drawn and their geometries were optimized using density functional theory (DFT) calculations with Gaussian 09W. Finally, electron density in every atom of both molecules was analyzed with AIM2000 and their local softness was calculated. The synthesis of the boroxazolidone was done with quinolinic acid (1 mmol) and diphenylborinic acid, obtained from the hydrolysis of 2-aminoethyl diphenylborinate (1 mmol), at $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ in absolute methanol for 4 hours, as shown in Figure 1 [5]. The product was characterized with ^1H , ^{13}C and ^{11}B nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopies.

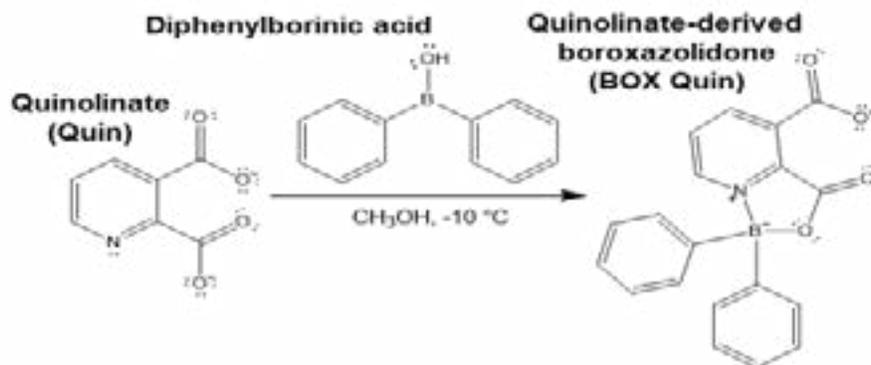


Figure 1. Reaction for the synthesis of BOX Quin starting from quinolinate and diphenylborinic acid.

Biological evaluation: All the evaluation were done with male CD-1 mice with weights ranging from 30 to 35 grams. Acute toxicity of the boroxazolidone was evaluated with Lorke's method for determining the lethal dose 50 (LD_{50}). The evaluation in the murine model of glutamatergic neurotoxicity was done according to Table 1 in a Plexiglas box with infrared beams for open field test where the parameters of interest were the number of events (direct measure of locomotor activity), the presence of seizures, their classification and the survival at 48 hours and 15 days [6]. The antiglutamatergic drugs used were riluzole and memantine.

16 CISQM-QS-CP06

Table 1. Experimental design for the murine model of glutamatergic neurotoxicity. (n =8 for each group).

Group	1.- Pretreatment	2.- Neurotoxin
1	Negative (No pretreatment) ----->	
2	Riz (Riluzole 10 mg/kg) ----->	Quin 300 mg/kg
3	Mem (10 mg/kg) ----->	
4	Negative (No pretreatment) ----->	
5	Riz (Riluzole 10 mg/kg) ----->	BOX Quin 593 mg/kg
6	Mem (10 mg/kg) ----->	
7	Negative (No pretreatment) ----->	
8	Riz (Riluzole 10 mg/kg) ----->	BOX Quin 100 mg/kg
9	Mem (10 mg/kg) ----->	

Results (*Pharmacologic properties, Synthesis & characterization, Biological evaluation*)

Pharmacologic properties: SwissADME results indicate that BOX Quin possesses improved physicochemical properties which might favor its pharmacokinetics. A greater LOGP value indicates a higher lipophilicity when compared with quinolinate, which is good for crossing membranes by passive diffusion and is also considered by Lipinski's rule of five for good possible drugs. Predicted metabolic information about BOX Quin does not indicate the inhibition of any of the two most important cytochromes for drug metabolism, CYP2D6 and CYP3A4. These results are shown in Table 2.

Table 2. Quinolinate and BOX Quin physicochemical properties considered by Lipinski's rule of five and their effect on the most important CYPs for drug metabolism.

Molecule	Lipinski's rule of five				Cytochrome interaction	
	MW ≤ 500 g/mol	MLOGP ≤ 4.15	H-bond acceptors ≤ 10	H-bond donors ≤ 5	CYP2D6 inhibitor	CYP3A4 inhibitor
Quinolinate pH=7.4	165.1	-1.47	5	0	No	No
BOX Quin pH=7.4	330.12	2.46	4	0	No	No

The toxicological properties obtained from OSIRIS Property Explorer suggest that BOX Quin might only be irritant and no longer is mutagenic nor tumorigenic like quinolinate. Nevertheless, this prediction might differ from reality since this server does not have parameters for the boron atom and a carbon one was used instead.

Molecular docking results suggest that BOX Quin is not able to bind to the NMDAR to directly influence it, unlike quinolinate. On the other hand, although both are capable of binding to the orthosteric site of mGluR1, the affinity of this receptor for BOX Quin is much greater. This can be judged by the ΔG of the binding modes of both ligands shown in Table 3. In Figure 2, BOX Quin is shown in the orthosteric site of mGluR1.

16 CISQM-QS-CP06

Table 3. Quinolate and BOX Quin binding affinities and probabilities on the main NMDA receptors and mGluR1.

Molecule	NMDA receptor				mGluRs Group I	
	Synaptic (GluN1/GluN2A)		Extrasynaptic (GluN1/GluN2B)		mGluR1	
	Orthosteric site (PDB:5H8N)		Orthosteric site (PDB:4PE5)		Orthosteric site (PDB:3K99)	
	ΔG (Kcal/mol)	Probability	ΔG (Kcal/mol)	Probability	ΔG (Kcal/mol)	Probability
Quinolate pH=7.4	-6.786	0.082	-6.300	0.003	-6.000	1.000
BOX Quin pH=7.4	0	0	0	0	-8.667	1.000

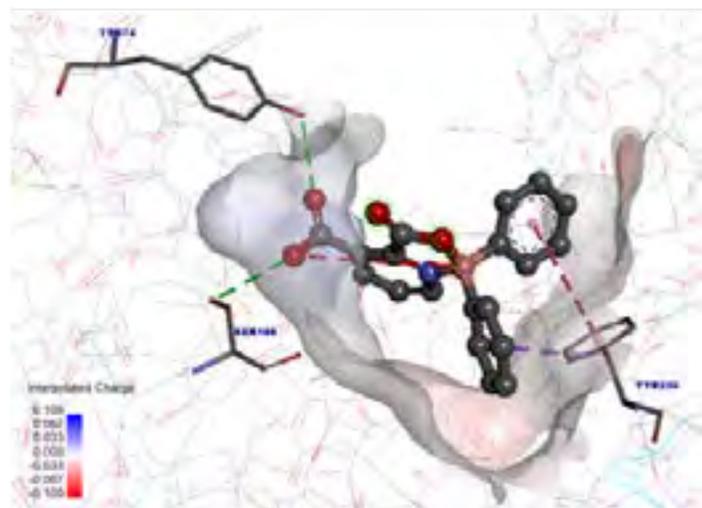


Figure 2. BOX Quin interactions at mGluR1 orthosteric site.

Synthesis & characterization: Local softness calculations indicate the softest atom in both molecules, either in the presence of a nucleophile or an electrophile. Since the concept of softness can be related to polarizability in a directly proportional way, the results shown in Table 4 indicate the most polarizable atoms in each reactant. In the presence of nucleophiles, the boron atom from the diphenylborinic acid is the most polarizable, maybe due to its empty *p*-orbital, while the most polarizable atom in the presence of an electrophile is the oxygen from the carboxylate group in position 2 of the pyridine. Which means, that for this reaction diphenylborinic acid is a Lewis acid and quinolate is a Lewis base, that will react with the boron and oxygen atoms, respectively. The proposed mechanism for this reaction is shown in Figure 3.

Table 4. Local softness of the most reactive atom in each reactant.

Atom	Softness before nucleophiles (eV)	Softness before electrophiles (eV)
	$s_i^+ = f_i^+ s$	$s_i^- = f_i^- s$
Diphenylborinic acid		
B	1.42E-02	1.37E-03
Quinolate		
O	7.03E-03	2.89E-02

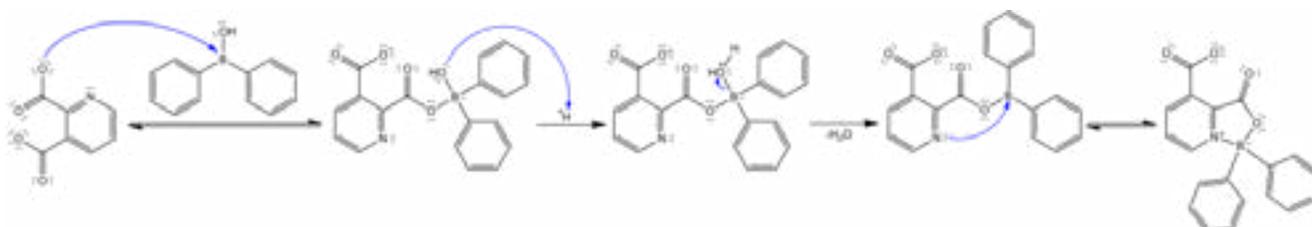


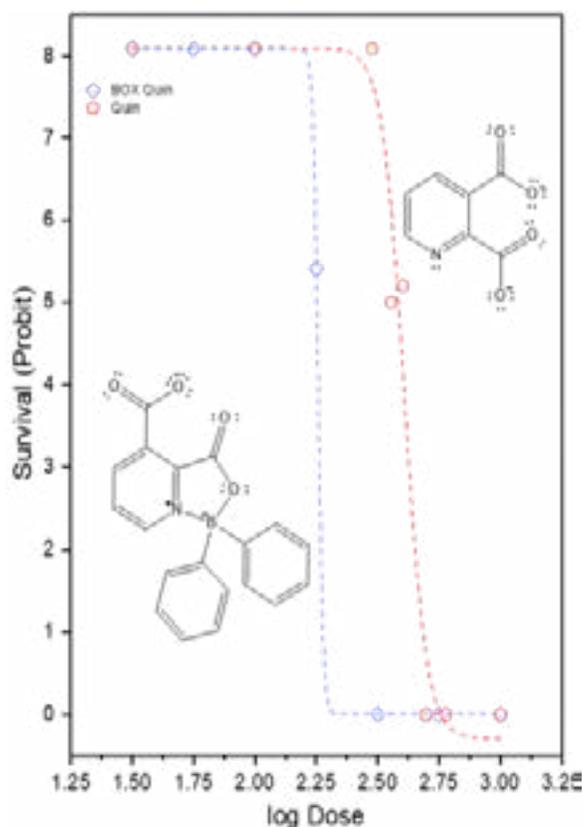
Figure 3. Proposed reaction mechanism for quinolate and diphenylborinic acid.

The yield for this reaction was of 87% and the product was characterized by NMR spectroscopy of different nuclei, the chemical shifts, coupling constants and multiplicity were as follows:

16 CISQM-QS-CP06

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.22 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.21 (dd, $J = 7.7, 5.6$ Hz, 1H), 7.36 – 7.12 (m, 10H). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO) δ 165.27 (s), 162.25 (s), 144.21 (s), 142.86 (s), 138.17 (s), 132.82 (s), 132.26 (s), 131.25 (s), 129.80 (s), 128.00 (s), 127.65 (s). ^{11}B NMR (96 MHz, DMSO) δ 9.05 (s).

Biological evaluation: The LD_{50} obtained for BOX Quin by Lorke's method was 180.6 mg/kg, which demonstrates it is about twice as toxic than quinolinate, whose LD_{50} is 405.6 mg/kg for its acid form. A subsequent autopsy revealed that the cause of death was apparently due to a stroke-like event, which might be related to excitotoxicity, an effect still shared with quinolinate. The survival dose-response curve and the typical left-side shift in BOX Quin data, which indicates an increase in potency, are shown in Graph 1; along with the data for quinolinate, taken from [6].



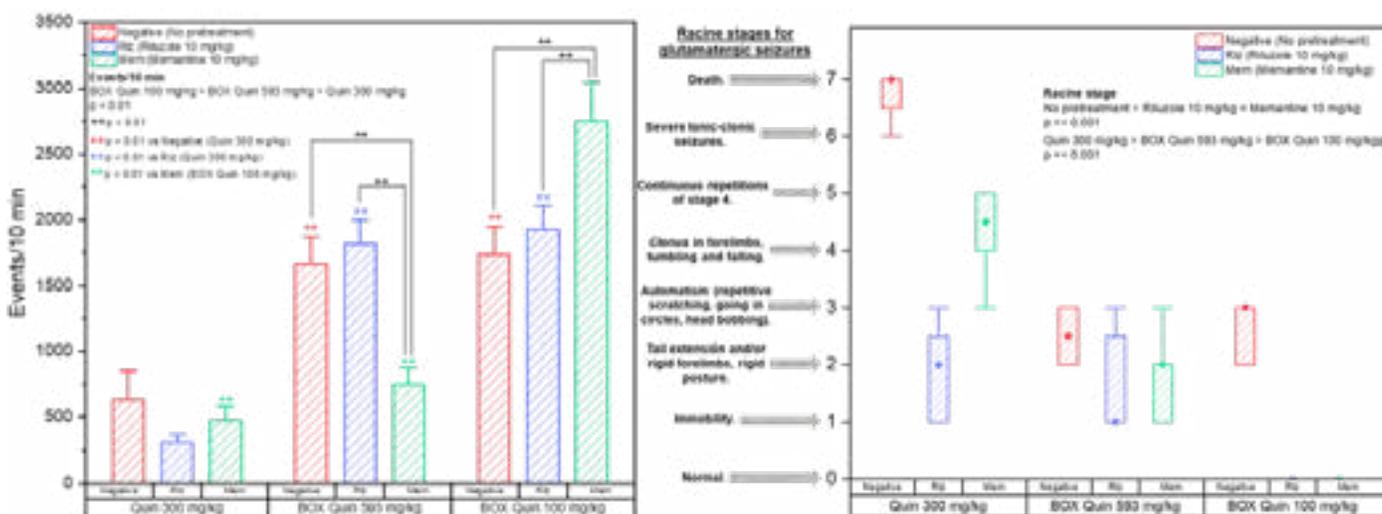
Graph 1. Quantal dose-response curve for quinolinate and BOX Quin. The effect is survival, so, it is either present or it is not.

quinolinate, whose survival probability was greatly increased by these two drugs, whose target are ionotropic receptors.

In the murine model of glutamatergic neurotoxicity, the decrease in the number of events in some groups was associated with more severe seizures. Statistical analysis of the results determined that the most influential factor for the locomotor activity results was the neurotoxin administered, being the groups administered with quinolinate the ones with the most severe seizures. BOX Quin-administered groups did not present severe seizures, even though it was administered at a high dose. Additionally, the effectiveness of the pretreatments was compared with each other while considering the neurotoxin administered as a common factor. This showed that riluzole and memantine both have an influence on the severity of seizures as classified by Racine, since their administration proved to be effective at preventing a severe crisis or any crisis at all. However, their effect in the number of events was only significant in the memantine groups, nevertheless the neurotoxin administered. While the riluzole and negative groups had similar results, all of these are shown in Graphs 2 and 3.

Another important parameter considered was the survival at 48 hours and 15 days after the open field test. When comparing quinolinate and BOX Quin at an equimolar dose, this last proved to be more lethal even in the presence of riluzole and memantine. But when BOX Quin was administered at 100 mg/kg, riluzole and memantine increased the survival probability, this effect was more notorious in the groups administered with

16 CISQM-QS-CP06



Graph 2 (left). Open field locomotor activity results, compared by two-way ANOVA test. **Graph 3 (right).** Classification of seizures according to the Racine stages, compared by two Kruskal-Wallis tests, one for the pretreatments and the other for the neurotoxins.

Conclusions (*Pharmacologic properties, Synthesis & characterization, Biological evaluation*)

Pharmacologic properties: ADME-Tox results indicate that the addition of the boron-containing moiety improves quinolinate's physicochemical properties, required for a good possible drug. Molecular docking suggests mGluR1 as a possible target for BOX Quin, implying that the boron-containing moiety makes quinolinate lose affinity for NMDA receptors [2]. **Synthesis & characterization:** The yield for the synthesis of BOX Quin, with the reaction discussed in this work, was of 87%. The presence of the boroxazolidone is confirmed without a doubt in the ¹¹B NMR spectrum since the chemical shift for the electron-rich tetravalent boron atom lies around 10 ppm [5]. **Biological evaluation:** According to the acute toxicity evaluation, BOX Quin is around two times more powerful than quinolinate as neurotoxic. The murine model of neurotoxicity also suggests that BOX Quin positively influences glutamatergic pathway, since the antiglutamatergic drugs riluzole and memantine interfere with its effect and increase survival probability. Additionally, the loss of seizure activity supports the docking results, further implying that BOX Quin acts through slower mechanisms, such as G-protein coupled metabotropic receptors, like the mGluR1, rather than ionotropic ones, whose response is much faster [6].

References

[1] Guillemain, G. J., Cullen, K. M., Lim, C. K., Smythe, G. A., Garner, B., Kapoor, V., ... & Brew, B. J. (2007). Characterization of the kynurenine pathway in human neurons. *Journal of Neuroscience*, 27(47), 12884-12892.

[2] La Cruz, V. P. D., Carrillo-Mora, P., & Santamaría, A. (2012). Quinolinic acid, an endogenous molecule combining excitotoxicity, oxidative stress, and other toxic mechanisms. *International Journal of Tryptophan Research*, 5, IJTR-S8158.

[3] Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness, and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific reports*, 7(1), 1-13.

16 CISQM-QS-CP06

- [4] Trott, O., & Olson, A. J. (2010). 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.
- [5] Trujillo, J., Höpfl, H., Castillo, D., Santillan, R., & Farfán, N. (1998). X-ray crystallographic study of boroxazolidones obtained from L-ornithine, L-methionine, kainic acid and 2, 6-pyridinedicarboxylic acid. *Journal of organometallic chemistry*, 571(1), 21-29.
- [6] Lapin, I. P. (1978). Stimulant and convulsive effects of kynurenines injected into brain ventricles in mice. *Journal of neural transmission*, 42(1), 37-43.

17 CISQM-QS-CP07

Diseño, Síntesis y evaluación biológica contra *Trichomonas vaginalis* de N-alkil-arilsulfonamidas derivadas de acetato de lupeol aislado de *Chrysophyllum cainito*

Aguiar Pech Julio^a, Herrera España Angel^b, Arana Argáez Víctor^c, Cáceres Castillo David^a, Marrero Carballo Rubén^a,
Torres Romero Julio^d

^aLaboratorio de Química Farmacéutica, Facultad de Química, Universidad Autónoma de Yucatán, Calle 43 S/N entre calle 96 y calle 40, Col. Inalámbrica, 97069. Mérida, Yucatán, México.

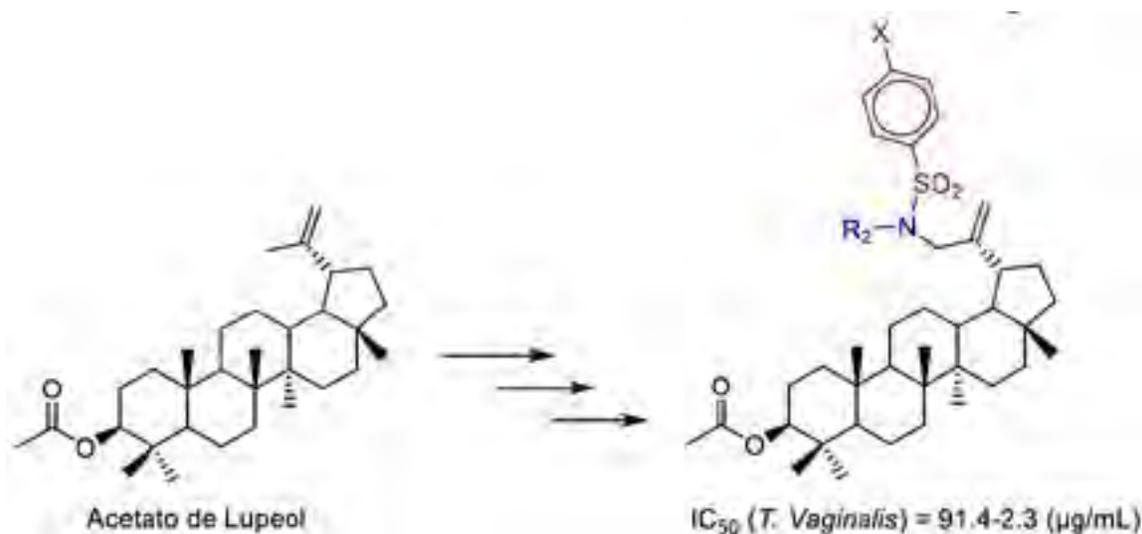
^bDivisión de Ciencias de la Salud, Universidad de Quintana Roo (UQROO). Av. Erik Paolo Martínez S/N. Esquina Av. 4 de marzo, Col. Magisterial, 77039 Chetumal, Quintana Roo, México.

^cLaboratorio de Farmacología, Facultad de Química, Universidad Autónoma de Yucatán, Calle 43 S/N entre calle 96 y calle 40, Col. Inalámbrica, 97069. Mérida, Yucatán, México.

^dLaboratorio de Bioquímica y Genética Molecular, Facultad de Química, Universidad Autónoma de Yucatán, Calle 43 S/N entre calle 96 y calle 40, Col. Inalámbrica, 97069. Mérida, Yucatán, México.

aguiarjulio1@hotmail.com

La modificación de Productos Naturales son una estrategia ampliamente utilizada en Química Farmacéutica en la búsqueda de moléculas bioactivas. El acetato de lupeol es un Producto Natural ampliamente distribuido en la naturaleza, que se encuentra de forma abundante en el fruto de *Chrysophyllum cainito*. Esta abundancia junto con el amplio espectro de actividades biológicas que presenta, lo convierten en un Producto Natural candidato a ser modificado. En este trabajo se presenta la modificación del acetato de lupeol aislado de *Chrysophyllum cainito* a través de la introducción de N-alkilsulfonamidas en la posición 30 del mismo. Los nuevos compuestos sintetizados activos ($IC_{50} < 100 \mu M$) presentan un IC_{50} frente a *T. vaginalis* entre 91.4 y 2.3 μM . Siendo la molécula más activa el acetato de 30-(4-cloro N-ciclohexilbencenosulfonamida)-lupeol ($IC_{50} = 2.3 \mu M$).



18 CISQM-QS-CP09

Nanopartículas de óxido de magnesio como microbicida

Ramiro Muñiz Díaz¹, Rita Patakfalvi¹, Virginia Villa Cruz¹, José Antonio Pérez Tavares¹, Pablo Eduardo Cardoso Ávila² y Héctor Pérez Ladrón de Guevara¹.

¹Universidad de Guadalajara, ²Centro de Investigaciones en Óptica

ramiro.muniz@academicos.udg.mx

RESUMEN

Se logró desarrollar agentes antimicrobianos eficientes del tipo inorgánico que liberan especies reactivas de oxígeno (ERO); los cuales consiguieron controlar y eliminar la población dos especies (*Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*) bacterianas. A través de herramientas nanotecnológicas, se confirmó la obtención de nanopartículas de MgO (120 nm) mediante una síntesis novedosa que utiliza como agente precipitante una sustancia orgánica (trietilamina) para la obtención de un óxido metálico. Dicho material puede ser adaptado, como una barrera antimicrobiana en la industria de los alimentos o en los ambientes hospitalarios para lograr la esterilidad.

Introducción

Las enfermedades respiratorias y diarreicas ocupan un lugar importante en los países en vías de desarrollo. Debido a la frecuencia con que se presentan estas enfermedades, la prescripción y la automedicación de antibióticos aumenta los índices de infección. Se ha considerado que el uso inapropiado o excesivo de antibióticos genera la aparición de cepas resistentes, fenómeno que se ha hecho muy evidente en el ámbito hospitalario^[1] a pesar de que existen guías o normas para el manejo de estos. Por lo tanto, con el fin de resolver este problema, es necesario el desarrollo de agentes antimicrobianos eficaces para controlar la población bacteriana. Los agentes antibacterianos se pueden clasificar como orgánicos o inorgánicos. Sin embargo hoy en día el interés se ha volcado sobre materiales más resistentes como los inorgánicos ya que su comportamiento frente a condiciones naturales y procesamientos severos superan por mucho a los compuestos orgánicos.^[2]

Por ello en la actualidad los óxidos metálicos (p. ej. ZnO, MgO, CaO y TiO₂), están tomando un rumbo interesante sobre aplicaciones biológicas ya que pueden ser inocuos para los humanos con su desarrollo estructural, morfológico y dimensional sus logros bactericidas son cada vez más notables así que las nanopartículas (NP's) de ZnO, MgO, CaO se están colocando como agentes ideales de alta resistencia e impacto; sobre patógenos agresivos que se desarrollan en nuestros ambientes de confortabilidad. Ya que las ventajas respecto a otros materiales estos no requieren de pasos extras como la foto-activación algo que sucede frecuentemente con NP's de TiO₂.^[3-6] Las nanopartículas de MgO han tenido relevancia por tener defectos puntuales de oxígeno en la superficie.^[7] Por lo cual se han propuesto una serie de mecanismos para la formación de especies reactivas de oxígeno (ERO)^[8,9] como: radical superóxido (O₂⁻), oxígeno singlete y peróxidos de hidrógeno (H₂O₂); estos por la presencia de defectos en la estructura por espacios vacantes de oxígeno en la superficie de las nanopartículas. Dichas especies posteriormente logran interactuar con los lípidos dañando la pared celular y comenzar una reacción de lipoperoxidación superficial.^[10,11] No obstante también se ha descrito que el efecto alcalino se ha considerado como factor principal en la acción antibacteriana de nanopartículas de MgO ya que la partícula logra absorber humedad del ambiente formado una de agua provocando que el pH local del material pudiera ser más alto que el valor de equilibrio en solución sugiriendo un daño a la membrana celular y por consiguiente muerte celular de bacterias Gram positivas como en Gram negativas.^[12,13]

18 CISQM-QS-CP09

Exposición

Metodología I: Síntesis de NP's de MgO: Se preparó una solución estabilizadora en metanol de PEI en la cual se disolvió una adecuada cantidad de acetato de magnesio tetrahidratado y trietilamina. La reacción se realizó de forma solvotérmica a 120 °C por 3 h, se dejó envejecer por 24 h, posteriormente se lavó y se centrifugó a 6000 rpm. El producto recuperado se secó a 70 °C por 24 h y finalmente fue calcinado a 800 °C por 5 h. El material obtenido fue caracterizado por espectroscopia FTIR y difracción de rayos X.

Metodología II: Ensayos antibacterianos macro y microdilución: La actividad antibacteriana de las nanopartículas de MgO se probó bajo el tratamiento estándar de normalización de "Clinical and Laboratory Standards Institute" (CLSI), los microorganismos puestos a prueba fueron *Escherichia coli* (ATCC 25922) y *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923).^[14,15]

Metodología III: Ensayos para la cuantificación de peróxido de hidrógeno (H₂O₂): La presencia de peróxido de hidrógeno (H₂O₂) se determinó por espectrofotometría UV-vis con yoduro de potasio (KI) y almidón a 580 nm con algunas modificaciones del X. Xu y col., 2013. Para esto, se realizaron suspensiones acuosas de nanopartículas de MgO, con una concentración adecuada la cual se mantuvo irradiada por luz natural y bajo oscuridad. Después fueron filtradas utilizando una membrana Millopore de nylon de 0.22 µm y el sobrenadante fue analizado de acuerdo a la metodología.^[16]

Discusión de resultados

Se analizaron las nanopartículas de MgO con espectroscopia infrarroja antes y después de la calcinación (Figura 1). Los resultados confirmaron que con la síntesis se obtuvieron partículas precursoras asociadas a la configuración de acetato de magnesio anhidro con residuos del estabilizante polietiliminina y de la base orgánica trietilamina (Figura 1a, línea negra) y después de la calcinación las partículas de MgO (Figura 1b, línea roja). Se muestran las bandas características para el MgO (532 y 862 cm⁻¹) asociadas a las vibraciones de O-Mg-O y Mg-O respectivamente. Para el precursor las asignaciones de 3700 cm⁻¹ y 36045 cm⁻¹ se deben al modo de vibración simétrica del grupo hidroxilo superficial (ν_{str} -OH) y las señales entre 1649 y 1453 cm⁻¹ asociados a las vibraciones tipo tijera sobre el plano (δ_s - H-OH) de moléculas de agua. La Figura 1b, se muestra el patrón de difracción de rayos X de las nanopartículas de MgO después de la calcinación. Los cinco picos difractados están indexados a una red cúbica centrada en las caras, concordando con los índices de Miller indicados en la parte superior de cada señal.

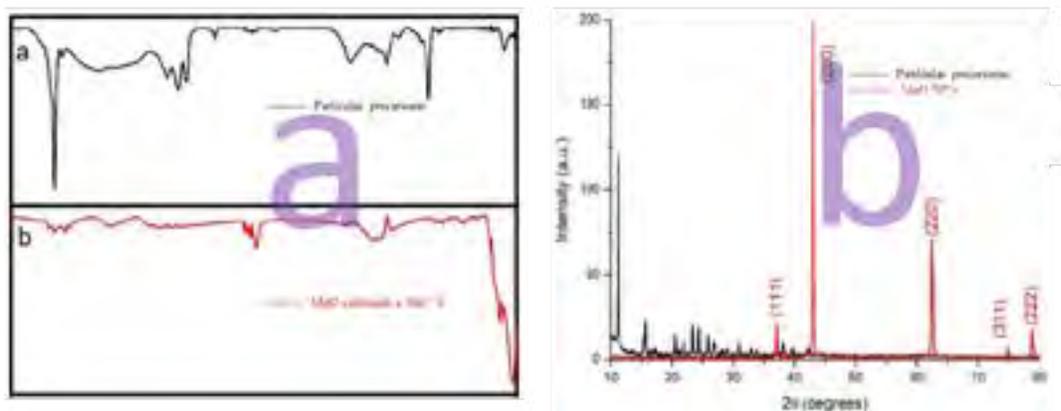


Figura 1. Espectro de FTIR (a) y patrón de difracción de rayos X (b) de nanopartículas de MgO.

18 CISQM-QS-CP09

Por lo tanto, la producción de peróxido de hidrogeno se detectó tanto para partículas irradiadas como las que se mantuvieron bajo obscuridad. En la Figura 2 se muestra la producción del H₂O₂ de las suspensiones de MgO detectando entre 500 y 600 nm determinada por espectrofotometría UV-vis con KI y almidón. Principalmente, el H₂O₂ generado puede oxidar el ion yodo y cuando se mezcla con el almidón soluble (incolore), se forma el complejo de almidón-yodo intensamente coloreado, que tiene una absorbancia máxima entre este rango en el espectro de absorción UV-vis. Entonces, la absorbancia observada en la Figura 2 corresponde a la detección del peróxido de hidrógeno en el filtrado de las suspensiones de MgO.

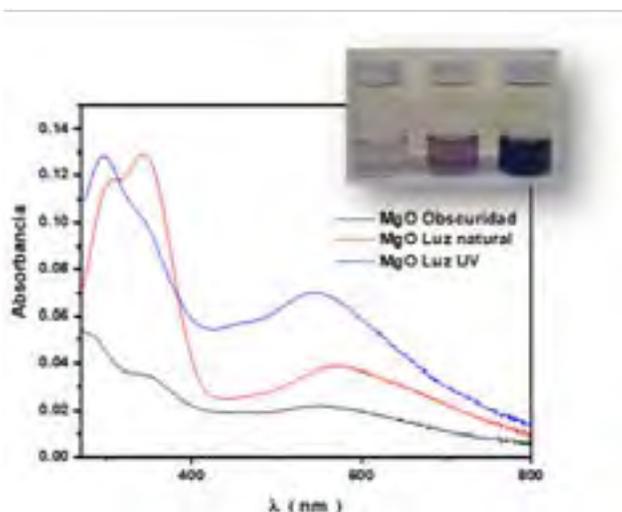


Figura 2. Producción de H₂O₂ en las suspensiones de MgO con Luz-UV, luz natural y en oscuridad por 24 horas.

Los efectos antibacterianos de las nanopartículas de MgO se investigaron utilizando cepas bacterianas Gram negativas y Gram positivas, *E. coli* y *S. aureus*, respectivamente, mediante el método de macrodilución y el consiguiente extendido en placa de "Clinical and Laboratory Standards Institute" (CLSI). Las concentraciones de inhibición se observaron a partir del tubo 4 para *E. coli* y tubo 3 para *S. aureus* captadas en la Figura 3a y 3b, de estos tubos se realizó un extensión para observar este efecto a través del conteo de colonias (CMI) o el nulo crecimiento de estas (CMB). Mostrando que las bacterias Gram positivas (*S. aureus*) son más susceptibles a los materiales antibacterianos en comparación con cepas Gram negativas (*E. coli*) debido a las diferencias en la estructura de su pared celular.

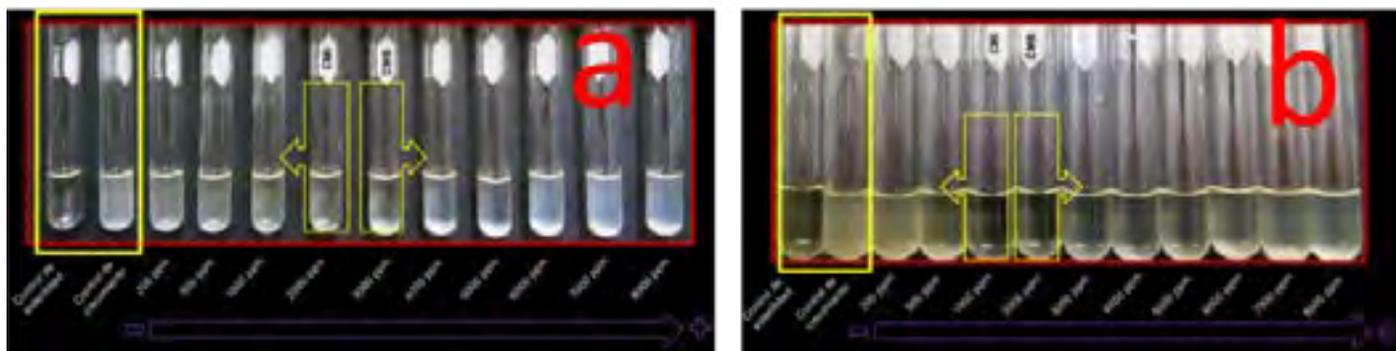


Figura 3. Concentración mínima inhibitoria (CMI) y determinación de la concentración mínima bactericida (CMB) *E.coli* (a, CMI = 2000 ppm y CMB = 3000 ppm) y *S.aureus* (b, CMI = 1000 ppm y CMB = 2000 ppm).

18 CISQM-QS-CP09

Conclusión

En este trabajo se sintetizaron y caracterizaron nanopartículas de MgO utilizando un agente precipitante orgánico. Además, se ha identificado en las suspensiones de MgO la presencia de peróxido de hidrógeno (H₂O₂) como una especie reactiva de oxígeno. La cual puede provocar peroxidación lipídica en las membranas de las bacterias Gram positivas y Gram negativas, vulnerando la estructura de la bacteria y posiblemente afectando su funcionalidad. Las suspensiones de nanopartículas de MgO presentaron actividad antimicrobiana frente *E. coli* y *S. aureus*. Siendo más susceptible la cepa de *S. aureus*. Se puede considerar que las suspensiones de nanopartículas de MgO, pueden tener mayor actividad antimicrobiana a bacterias Gram positivas, determinado la CIM y CBM para ambas cepas bacterianas. El mecanismo de inhibición bacteriano para nanopartículas del tipo óxido metálicos es generalmente atribuido a la generación de radicales reactivos de oxígeno.

Bibliografía

1. D.A Goldmann, & W. Huskins, Control of nosocomial antimicrobial-resistant bacteria: A strategic priority for hospitals worldwide, *Clinical Infectious Diseases*, 1997, pp.139-145.
2. T. Zhen-Xing, & L. Bin-Feng, MgO nanoparticles as antibacterial agent: Preparation and activity, *Brazilian Journal of Chemical Engineering*, Vol. 31, 2014, pp. 591-601.
3. Y. Huang, J. Komoto, K. Konishi, Y. Takata, H. Ogawa, T. Gomi, M. Fujioka, & F. Takusagawa, Mechanisms for auto-inhibition and forced product release in glycine N-methyltransferase: crystal structures of wild-type, mutant R175K and S-adenosylhomocysteine-bound R175K enzymes, *Journal of Molecular Biology*, Vol. 298, 2000, pp. 149-162
4. J. Sawai, Quantitative evaluation of antibacterial activities of metallic oxide powders (ZnO, MgO and CaO) by conductimetric assay, *Journal of Microbiological Methods*, Vol. 54, 2003, pp 177-182.
5. J. Sawai, & T. Yoshikawa, Quantitative evaluation of antifungal activity of metallic oxide powders (MgO, CaO and ZnO) by an indirect conductimetric assay, *Journal of Applied Microbiology*, Vol. 96, 2004, pp 803-809.
6. H. Goto, Y. Hanada, T. Ohno, & M. Matsumura. Quantitative analysis of Superoxide ion and hydrogen peroxide produced from molecular oxygen on photoirradiated TiO₂ particles, *Journal of Catalysis*, Vol. 225, 2016, pp 223-229.
7. S. Makhluף, R. Dror, Y. Nitzan, Y. Abramovich, R. Jelinek, & A. Gedanken, Microwave-assisted synthesis of nanocrystalline MgO and its use as a bactericide, *Advanced Functional Materials*, Vol. 15, 2005, pp 1708-1715.
8. H.L. Yu, M.C.N Alan, X. Xiaoying, S. Zhiyong, A.G. Lee, T.W. Mabel, M.N.C Charis, Y.G. Mu, H.N. Yip, B.D. Aleksandra, K.H.L. Patrick, K.C. Wai, H.Y. Li, L.P. David, P.Y.M. Angel, & C.C.L. Frederick, Mechanisms of antibacterial activity of MgO: Non-Ros mediated toxicity of MgO nanoparticles towards Escherichia coli. *Small*, Vol. 6, 2014, pp 1171-1183.
9. Z. Xiwei, W. Dan, W. Wei, T. Fatang, K.W. Po, W. Xinyun, Q. Xiaolin, & Q. Xueliang, Highly effective antibacterial activity and synergistic effect of Ag-MgO nanocomposite against Escherichia coli, *Journal of Alloys and Compounds*, Vol. 684, 2016, pp 282-290.
10. B.N. Saleh, J.D. Milliron, A. Nirupam, E. Lynn Katz, M.H. Liljestrang, & M. Jo Kirisits, Importance of doping, dopant distribution, and defects on electronic band structure alteration of metal oxide nanoparticles: Implications for reactive oxygen species, *Science of the total Environment*, Vol. 568, 2016, pp 926-932.

18 CISQM-QS-CP09

11. K. Krishnamoorthy, J.Y. Moon, H.B. Hyun, S.K. Cho, & S.J. Kim, Mechanistic investigation on the toxicity of MgO nanoparticles toward cancer cells, *Journal of Materials Chemistry.*, Vol. 22, 2012, pp 24610-24617.
12. M. Smekalova, V. Aragon, A. Panacek, R. Pucek, R. Zboril, & K. Libor, Enhanced antibacterial effect of antibiotics in combination with silver nanoparticles against animal pathogens, *The Veterinary Journal.*, Vol. 209, 2016, pp 174–179.
13. M.D. Solmaz, L. Farzaneh, B.J. Mohammad, H.Z. Mohammad, & A. Khosro, Antimicrobial activity of the metals and metal oxide nanoparticles, *Materials Science and Engineering C.*, Vol. 44, 2014, pp 278-284.
14. I. Wiegand, K. Hilpert, & R.E. Hancock, Agar and broth dilution methods to determine the minimal inhibitory concentration (MIC) of antimicrobial substances, *Nature Protocols.*, Vol. 3, 2008, pp 163-175.
15. S.D. Sarker, L. Nahar, & Y. Kumarasamy, Microtitre plate-based antibacterial assay incorporating resazurin as an indicator of cell growth, and its application in the in vitro antibacterial screening of phytochemicals, *METHODS.*, Vol. 42, 2007, pp 321-324.
16. X. Xu, S. Chen, Z. Yi, M. Jiang, L. Wang, Z. Zhou, X. Fan, Y. Wang, & D. Hui, Antimicrobial Mechanism Based on H₂O₂ Generation at Oxygen Vacancies in ZnO Crystals, *Langmuir.*, Vol. 29, 2013, pp 5573-5580.

19 CISQM-QS-CP10

Bioassay-guided fractionation of anti-hemmagglutinin components of *Caesalpinnia yucatanensis* stem bark extract

Tania Ortiz-López^{1,2}, Rocío Borges-Argáez¹, Guadalupe Ayora-Talavera²

^aUnidad de Biotecnología, Centro de Investigación Científica de Yucatán, Calle 43 Número 130 x 32 y 34 CP 97205, Mérida, Yucatán, México.

^bDepartamento de Virología, Centro de Investigaciones Regionales "Dr. Hideyo Nogüchi", Calle 43 s/n entre 96 y 40A, Inalámbrica, Mérida, Yucatán, CP 97225, Mérida, Yucatán, México.

tani4.ortiz@gmail.com

The stem bark extract of *Caesalpinnia yucatanensis* was fractionated in a biodirected way using the hemagglutination inhibition test (IHA); a mixture of triterpenes composed of β -sitosterol, stigmasterol and campesterol (TO₂) was identified by spectroscopic and chromatographic analysis; the TO₂ mixture exhibited inhibitory activity against the viral protein hemagglutinin of the influenza virus AH1N1.

The TO₂ mixture was acetylated and the derivatives obtained were evaluated on the IHA, finding that when the hydroxyl group was replaced by acetyl group, the TO₂ mixture lost its inhibitory effect, confirming the pharmacophore group of these structures.

20 CISQM-QS-CP11

Acoplamiento molecular de aminas y amidas aromáticas derivadas de combretastatina A-4

Diana Monserrat Roldán Marchán¹, Karen Rodríguez Villar², Francisco Cortes Benítez³, Félix Matadamas Martínez³, Juan Francisco Palacios Espinosa³, Olivia Soria Arteché³, Jaime Pérez-Villanueva³

¹ Maestría en Ciencias Farmacéuticas, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco (UAM-X), ² Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud, UAM-X, ³ Departamento de Sistemas Biológicos, División de Ciencias Biológicas y de la Salud, UAM-X.

email: jpvillanueva@correo.xoc.uam.mx, dianarolmar@hotmail.com

Resumen

El cáncer es la segunda causa de mortalidad a nivel mundial, por lo tanto, es necesario el desarrollo de moléculas con actividad anticancerígena que minimicen los efectos secundarios y aporten alternativas para enfrentar la resistencia a los fármacos existentes. En este trabajo realizó un estudio por acoplamiento molecular de aminas y amidas aromáticas derivadas del compuesto de origen natural combretastatina A4 (**CA-4**) sobre la β -tubulina. Los cálculos se realizaron empleando los programas *AutoDock Vina* y *AutoDock 4.2*. Los resultados mostraron que las aminas **VII** y **VIII** poseen un modo de unión similar y mejores valores de energía de unión que la referencia **CA-4**, siendo los mejores candidatos para síntesis y evaluación biológica.

Introducción

En la actualidad, el cáncer es considerado un grave problema de salud pública, siendo la segunda causa de muerte en el mundo.¹ Los tratamientos más comunes contra el cáncer incluyen cirugía, radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia, terapia hormonal y terapia dirigida; sin embargo, los fármacos quimioterapéuticos existentes generan efectos adversos, además los tratamientos prolongados pueden ocasionar resistencia adquirida.²

La búsqueda de nuevas moléculas con actividad anticancerígena es de gran importancia, siendo los microtúbulos uno de los blancos de mayor relevancia en las últimas décadas.³ Por ello, la búsqueda de compuestos que actúan sobre β -tubulina con mejores propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas, farmacodinámicas y con menos efectos adversos es de gran interés. Anteriormente, en nuestro grupo de trabajo se sintetizaron dos compuestos (**JPINAPP09** y **JPINAPP18**) a partir de la estructura de la **CA-4**, los cuales presentaron actividad citotóxica contra células HeLa (Figura 1).⁴ Tomado estos derivados como punto de partida, se propuso una nueva serie de aminas y amidas con estructuras simplificadas para ser evaluadas *in silico* sobre la β -tubulina (Figura 1).

Material y métodos

Preparación del receptor y ligandos

La estructura de β -tubulina (PDB: 5LYJ) fue preparada en UCSF *Chimera* v1.15, empleando el campo de fuerza AMBER ff14sb para su minimización. Los ligandos fueron construidos en *ChemSketch* v2019.2.2 y optimizados con el campo de fuerza universal UFF en el software *Avogadro*.

Acoplamiento molecular

Los estudios de acoplamiento molecular se realizaron utilizando los programas *AutoDock Vina*⁵ y *AutoDock 4.2*.⁶ Se empleó una caja cúbica (*grid box*) de tamaño 40 x 44 x 46 Å con un espacio de 0.375 Å, enfocado en el sitio de unión de **CA-4** (coordenadas: x= 14.306, y= 11.04 y z= -20.190), bajo las condiciones de 250 ciclos

20 CISQM-QS-CP11

para *AutoDock Vina* o nivel medio con el algoritmo genético para *AutoDock 4.2*. El protocolo de acoplamiento se validó mediante el cálculo del RMSD del ligando cristalizado original contra el resultado de acoplamiento molecular de la misma estructura (**CA-4**). Las interacciones ligando-receptor para las conformaciones de mínima energía se analizaron en *PyMOL* y los diagramas 2D se calcularon con el programa *Maestro* v12.3.

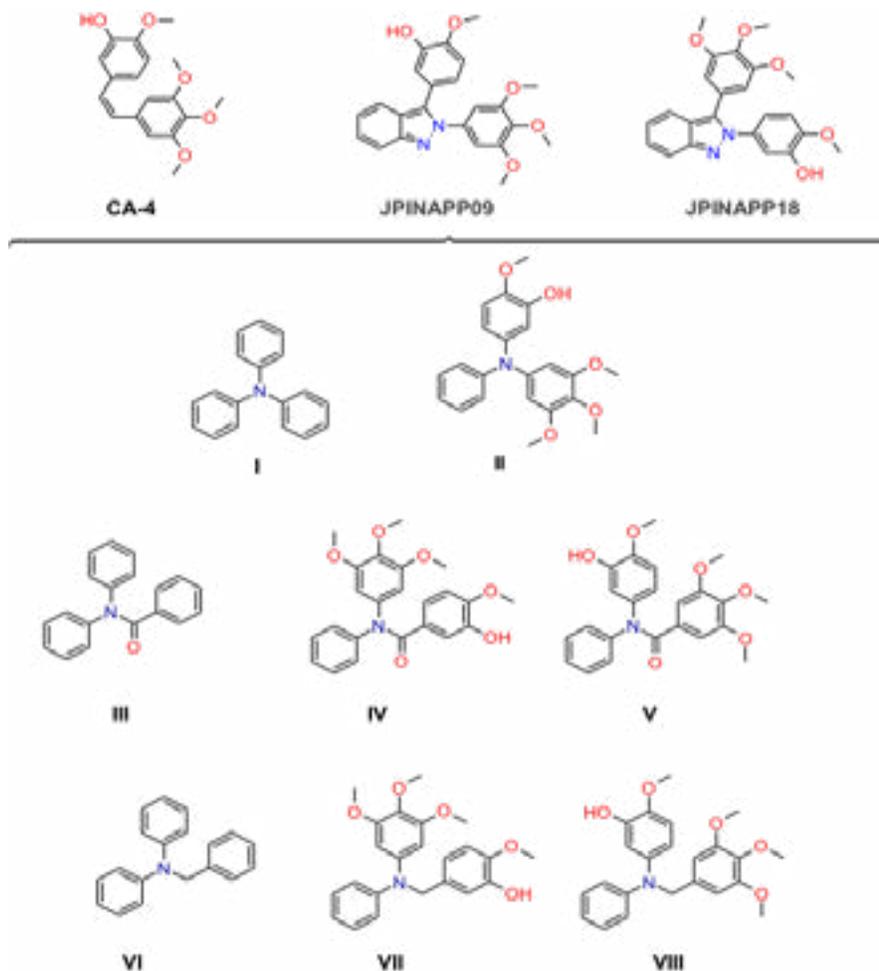


Figura 1. Diseño de aminas y amidas aromáticas **I-VIII** derivadas de **CA-4**.

Resultados

Los estudios de acoplamiento molecular para los compuestos **I-VIII** fueron realizados en la interfaz de la α/β tubulina con la finalidad de observar interacciones sobre el sitio de unión de **CA-4**. Algunos de los derivados propuestos se unieron en el sitio de interés con energías de unión similares o mejores que el compuesto de referencia **CA-4**, observado resultados similares con ambos programas.

En la Tabla 1 se presentan las energías de unión calculadas para los derivados propuestos. Las aminas **VI-VIII** mostraron las mejores energías de unión que van de -7.4 a -8.5 kcal/mol en *Autodock Vina* y de -8.39 a -9.18 kcal/mol en *Autodock 4.2*, teniendo mejores valores que el compuesto de referencia **CA-4**. En el caso de la amina **I** y las amidas **III-V** no se encontraron conformaciones dentro del sitio de unión de interés.

Tabla 1. Energías de unión e interacciones para los compuestos I–VIII

ID	Energía de unión Autodock Vina ΔG (kcal/mol)	Interacciones (15)	Energía de unión Autodock 4.2 ΔG (kcal/mol)	Interacciones (15)
CA-4	-7.7 RMSD = 0.949	13	-8.02 RMSD = 0.875	12
I	*	0	*	0
II	-7.0	12	-8.17	12
III	*	0	*	0
IV	*	0	-8.66	10
V	*	0	*	0
VI	-8.5	6	-8.39	7
VII	-8.5	12	-8.87	13
VIII	-7.4	11	-9.18	11

* No se observa conformación en el sitio de unión de CA-4.

El análisis de los resultados de acoplamiento molecular con *AutoDock 4.2* mostró un modo de unión similar para las moléculas **II**, **VII** y **VIII** respecto a la **CA-4**, Figura 2A. En este modo de unión se observó una disposición igual para el anillo trisustituido y el anillo disustituido en todos los casos. Mientras que con *Autodock Vina* los compuestos **VII** y **VIII** tienen el mismo modo de unión que **CA-4**, y la amina **II** sólo tiene el anillo trisustituido en la misma posición que la **CA-4**, Figura 2B.

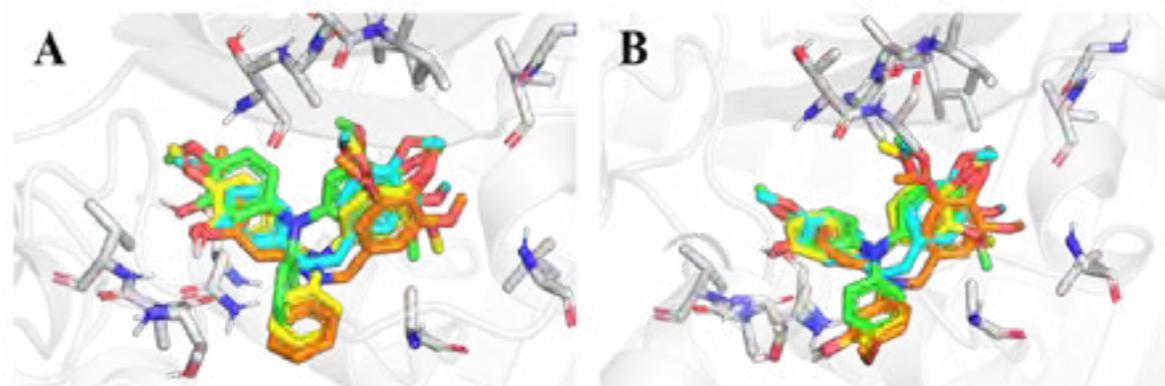


Figura 2. Modos de unión encontrados por acoplamiento molecular para las amidas y aminas propuestas con *AutoDock 4.2* (A) y *AutoDock Vina* (B). **CA-4** (azul), compuesto **II** (verde), compuesto **VII** (amarillo) y compuesto **VIII** (naranja).

Adicionalmente, se realizó un análisis de las interacciones ligando–receptor para cada compuesto a partir de los diagramas en 2D. En la literatura se describen 15 interacciones importantes en el sitio de unión entre **CA-4** y tubulina. Los compuestos evaluados presentaron entre 6 y 13 interacciones (Tabla 1), siendo los compuestos

20 CISQM-QS-CP11

VII y **VIII** los que presentaron el mayor número. No obstante, solo 6 interacciones coincidieron entre ambos programas utilizados: Leu248, Ala250, Ala316, Ala354, Lys352 y Met259. En la Figura 3 se muestran las interacciones para el complejo **VII**-tubulina en ambos programas.

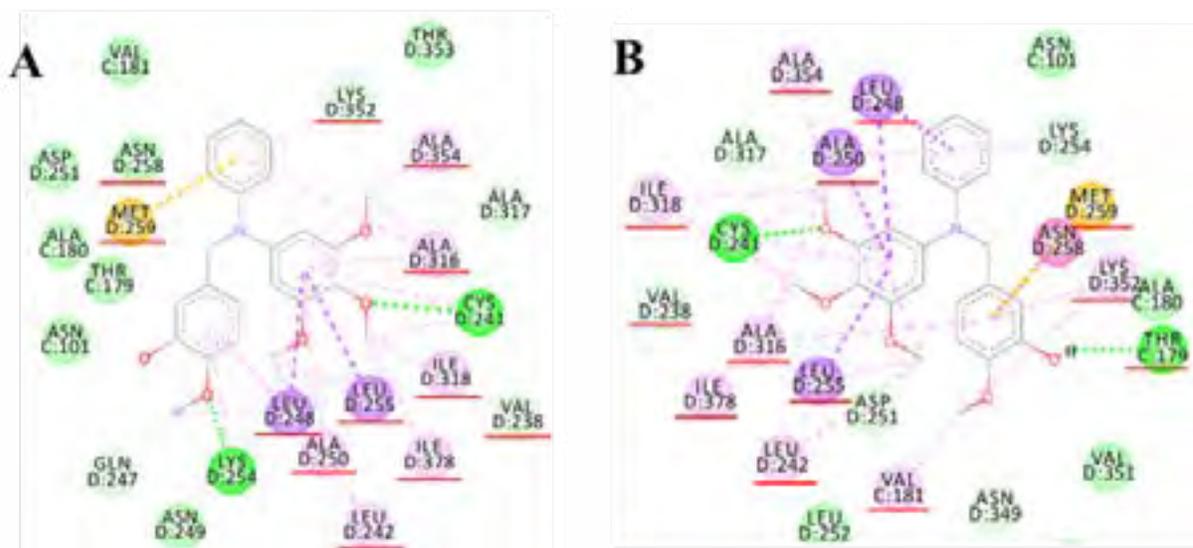


Figura 3. Interacciones observadas para el complejo **VII**-tubulina con *AutoDock 4.2* (A) y *AutoDock Vina* (B).

De acuerdo con los resultados obtenidos, se observó que la amina **I** y las amidas **III** y **V** no presentan afinidad por el sitio de unión, por consenso entre ambos programas. De estos derivados, **I** y **III** no poseen sustituyentes en los anillos aromáticos, indicando que es necesario contar con sustituyentes para mantener la afinidad calculada sobre tubulina. Las aminas **VI**-**VIII** presentaron las mejores energías de unión en ambos programas, siendo de mayor interés los compuestos **VII** y **VIII** por el elevado número de interacciones observadas. Lo anterior indica que ambos compuestos podrían ser igual o más activos que **CA-4**, por lo que es de interés abordar su síntesis y evaluación para confirmar los resultados obtenidos en este estudio computacional.

Conclusiones

El diseño de derivados amina y amida a partir de CA-4 permitió encontrar compuestos con mejores energías de unión hacia el receptor que el compuesto de referencia, los cuales cumplen con gran parte de las interacciones ligando-receptor reportadas en la literatura. Las aminas VII y VIII son los compuestos más prometedores para su síntesis y posterior evaluación biológicas. Además, el uso de metodologías como el acoplamiento molecular, permite proponer a los candidatos con mayores probabilidades de éxito, optimizando la búsqueda de nuevos compuestos bioactivos.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Cáncer. [Consulta: Mayo, 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
2. Vanneman, M. & Dranoff, G. Combining immunotherapy and targeted therapies in cancer treatment. *Nat. Rev. cancer* 12, 237–251 (2012).
3. Steinmetz, M. O. & Prota, A. E. Microtubule-targeting agents: strategies to hijack the cytoskeleton. *Trends Cell Biol.* 28, 776–792 (2018).

20 CISQM-QS-CP11

4. Ruíz, J. Informe final de servicio social. Síntesis de derivados de pirazol e indazol diseñados a partir de celecoxib y combretastatina A4, UAM, (2019).
5. Trott O. A., Olson J., AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading, *J. Comput. Chem.* 31, 455–461 (2010).
6. Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, Olson, A. J. Autodock4.2: automated docking with selective receptor flexibility. *J. Comput. Chem.* 16, 2785–2791 (2009).

21 CISQM-QS-CP12

Evaluación *in silico*, síntesis y caracterización de reacciones de cicloadición [4+2] de diels-alder convencionales y multicomponente

Maricela Valdeolívar Benítez¹, Delia Quintana Zavala², Ignacio Valencia Hernández³, J. Alberto Guevara Salazar¹

¹Departamento de Farmacología. Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Plan de San Luis y Díaz Mirón SN. Col. Sto. Tomás. Delegación Miguel Hidalgo. Ciudad de México. CP 11340; mvaldeolivarb2000@alumno.ipn.mx (M.V.-B), jguevara@ipn.mx (J.A.G.-S).

²Laboratorio de Química Orgánica, Centro de Investigación en Ciencia Aplicada y Tecnología Avanzada, Unidad Legarí, Instituto Politécnico Nacional, Legarí No. 694, 11500, Ciudad de México. dquintana@ipn.mx (D.Q.-Z)

³Laboratorio de Farmacodinamia, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Plan de San Luis y Díaz Mirón SN. Col. Sto. Tomás. Delegación Miguel Hidalgo. Ciudad de México. CP 11340. ivalencia@ipn.mx (I.V.-H).

Resumen

El dolor se define como una sensación desagradable, asociado a un daño del tejido y que desencadena varios mecanismos para limitar los daños, y es importante su estudio ya que es el principal motivo de consulta médica y a nivel mundial representa del 25 al 29 % de los problemas de salud. Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) representan el 70 % de las prescripciones médicas y comparten algunas actividades terapéuticas, así como, efectos adversos; por lo que es importante el diseño y síntesis de nuevas moléculas que pudieran presentar efectos adversos menores y un mayor potencial analgésico y antiinflamatorio en el tratamiento del dolor crónico o enfermedades crónicas asociadas a dolor e inflamación. En el presente trabajo se realizó un estudio *in silico* utilizando los softwares libres ACD/ChemSketch, CS ChemDrawPro (versión 17), Molinspiration, Molinspiration bioactivity score, Chemicalize Marvin 6.0, SwissADME, OSIRISPropertyExplorer, SwissTargetPrediction, ADMET-SAR y Spartan para evaluar las propiedades fisicoquímicas, parámetros farmacocinéticos (ADME) y toxicológicos, así como estimar teóricamente la viabilidad como analgésicos y antiinflamatorios de los compuestos propuestos. Se sintetizaron y caracterizaron, mediante una cicloadición Aductos Diels-Alder de manera convencional (derivados abiertos) y por medio de una reacción multicomponente (derivados cerrados), los cuales son bioisómeros derivados del ácido antranílico (ácido mefenámico). Los estudios *in silico* predicen que los compuestos propuestos presentaran facilidad de atravesar las membranas biológicas (gastrointestinal y barrera hematoencefálica), y eventualmente alcanzar su blanco biológico por su alta distribución, por lo que se sugiere que se evalúen biológicamente como potenciales antiinflamatorios.

Introducción

Los fármacos analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINES) comparten algunas actividades terapéuticas y efectos adversos; el ácido acetilsalicílico, el cual acetila de modo irreversible a la ciclooxigenasa¹ y otras clases de ácidos orgánicos de cadena corta, como los derivados del ácido propiónico (ibuprofeno, naproxeno, etc.), derivados del ácido acético (como indometacina entre otros) y ácidos enólicos (como el piroxicam), los cuales compiten con el ácido araquidónico en el ciclo activo de la ciclooxigenasa.²

La reacción de Diels-Alder tiene una gran importancia en la síntesis orgánica, por su versatilidad ya que es una reacción de cicloadición con regioquímica y estereoquímica definidas. Posiblemente, la primera aplicación relevante de la reacción de Diels-Alder fue la primera síntesis de morfina por Marshall Gates en 1952, confirmando la estructura propuesta veintisiete años atrás (1925) por Sir Robert Robinson.³

21 CISQM-QS-CP12

El objetivo del presente trabajo de investigación es realizar un estudio *in silico*, sintetizar y caracterizar aductos Diels-Alder derivados del ácido N-fenilmaleámicos (abiertos) y derivados de N-fenilmaleimidias (cerrados) con los ácidos *-orto*, *-meta* y *-para* sustituidos, a través de la cicloadición de aductos Diels-Alder [4+2] de manera convencional y por medio de una reacción multicomponente.

Exposición

El dolor es un problema de salud pública a nivel mundial, este fenómeno es similar en nuestro país, afecta del 25 al 29 % de la población general a nivel internacional.⁴ La OMS propone una escalera analgésica (**Figura 1**) en la cual se clasifica: dolor leve, moderado y grave donde se muestra que no importando el grado del dolor, siempre existe en su tratamiento un analgésico no opioide o AINE.

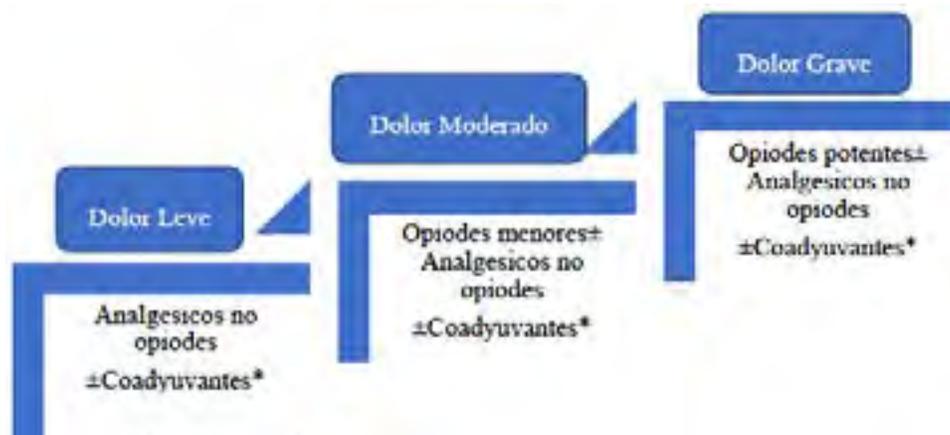


Figura 1. Escalera analgésica de la OMS. *Coadyuvantes: corticoesteroides, antidepresivos, anticonvulsivantes y fenotiazinas.

Los AINES tienen similitud estructural y comparten la misma terapéutica, el principal efecto adverso es sobre el sistema gastrointestinal, por el cual los pacientes no se apegan al tratamiento o por decisión del mismo deciden tomarlo solo cuando presentan alguna molestia; así que por eso es importante diseñar nuevas moléculas con una mayor actividad biológica y menor toxicidad dirigida como AINES con la finalidad de beneficiar a la población que sufre dolor y/o inflamación.

Metodología experimental

1. Estudio *in silico*

Para el estudio *in silico* se dibujaron las moléculas en ACD/ChemSketch, CS ChemDrawPro (versión 17) y los controles positivos (ácido acetilsalicílico (ASA), ácido mefenámico (MEF), indometacina (IND), y celecoxib (CE)), para obtener el código SMILE y el nombre IUPAC, posterior se corrieron en softwares de libre acceso como por ejemplo: Molinspiration, Chemicalize y Marvin 6.0 donde se obtuvieron las propiedades fisicoquímicas, para las propiedades farmacocinéticas se utilizó el software admetSAR, para las propiedades farmacodinámicas se empleó el software SwissADME, Molinspiration bioactivity score y SwissTargetPrediction, para las propiedades toxicológicas se utilizó el software OSIRISPropertyExplorer, adicionalmente se obtuvieron el número de conformeros más estables, E-HOMO y E-LUMO con el software PC Spartan Pro.

2. Síntesis y caracterización

La síntesis de los aductos Diels-Alder derivados del ácido N-fenilmaleámicos (abiertos) y derivados de Nfenilmaleimidias (cerrados); se realizó en dos pasos, para obtener los derivados abiertos; primero se realizó

21 CISQM-QS-CP12

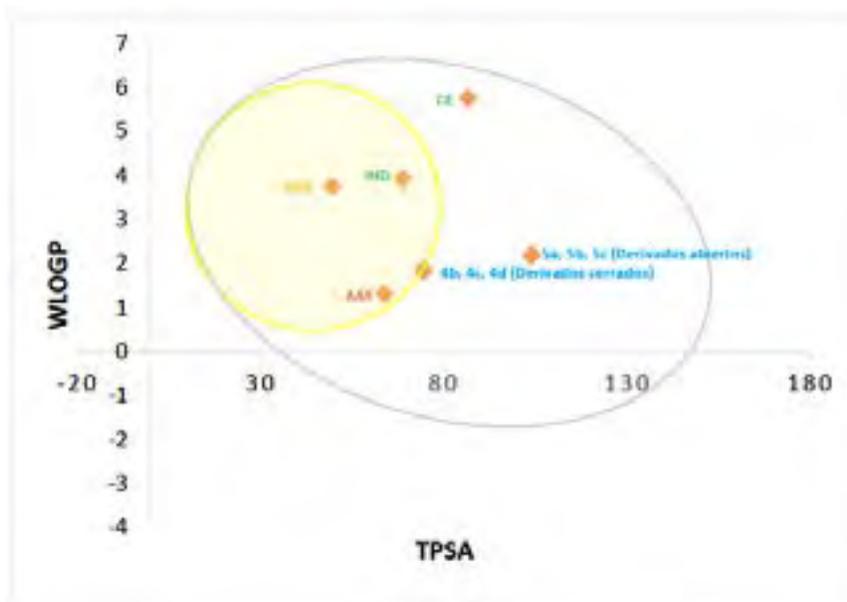
la generación del aducto Diels-Alder entre isopreno y anhídrido maleíco; posteriormente el aducto obtenido se hizo reaccionar con el ácido aminobenzoico monosustituido en las posiciones *-orto*, *-meta* y *-para*, para la obtención de los derivados cerrados se hizo una reacción multicomponente utilizando el ácido aminobenzoico monosustituido (*-orto*, *-meta* y *-para*), isopreno y anhídrido maleíco juntos. La caracterización de los compuestos sintetizados se realizó mediante pruebas físicas: aspecto, determinación de R_f por cromatografía en capa fina, punto de fusión y pruebas de solubilidad, espectroscópicamente por espectrofotometría infrarrojo (IR).

Discusión de resultados

1. Estudio *in silico*.

De acuerdo a los resultados obtenidos los parámetros fisicoquímicos indican que las moléculas tiene un peso molecular < 500 g/mol, presentan un logP < 5, tienen en su estructura un número de átomos donadores y aceptores de puentes de hidrógeno < 10 por lo cual cumplen la regla 5 de Lipinski lo que sugiere que estas moléculas atravesarán las membranas biológicas.

Las propiedades farmacocinéticas mostraron que la ABSORCIÓN es factible juzgado por el logP (2.46-2.80), ya que son moléculas lipófilas como se muestra en el diagrama de Egan (**Gráfica 1**) se muestra la correlación de WLOGP con TPSA, donde se observa que los derivados abiertos pueden tener una similitud al celecoxib ya que se encuentran en la clara del huevo; esto sugiere que atravesarán con facilidad la barrera gastrointestinal, los derivados cerrados pueden tener una similitud tanto al ácido acetilsalicílico como al ácido mefenámico ya que se encuentran en la yema del huevo, sugiriendo que cruzarán la barrera hematoencefálica; respecto a la DISTRIBUCIÓN la unión a proteínas del 61 al 88 %, por lo cual la biodisponibilidad es baja, en cuanto a la BIOTRANSFORMACIÓN son sustratos de CYP 3A4, 2C9 y 2D6 e inhibidores de CYP 3A4, 2C9, 2C19, 2D6 y 1A2, en relación a la EXCRECIÓN se sugiere que es por vía renal, las propiedades toxicológicas indican que la serie de compuestos abiertos carecen de toxicidad mientras que los derivados cerrados presenta efecto teratogénico debido a su similitud estructural con la talidomida.



Gráfica 1. Diagrama de Egan, donde se gráfica WlogP en relación con TPSA obtenido del software Molinspiration de los derivados cerrados y abiertos haciendo la comparativa de los controles positivos. CE: celecoxib, IND: indometacina, MEF: ácido mefenámico AAS: ácido acetilsalicílico, 4a, 4b, 4c: Derivados cerrados (*-orto*, *-meta* y *-para* respectivamente), 5a 5b 5c: derivados abiertos (*-orto*, *-meta* y *-para* respectivamente).

21 CISQM-QS-CP12

Las propiedades farmacodinámicas indican que el receptor es una enzima, estimado por el software Molinspiration bioactivity score.

2. Síntesis y caracterización física.

Para la síntesis de los derivados abiertos se siguieron las condiciones de reacción que se muestra en la **Figura 2**.

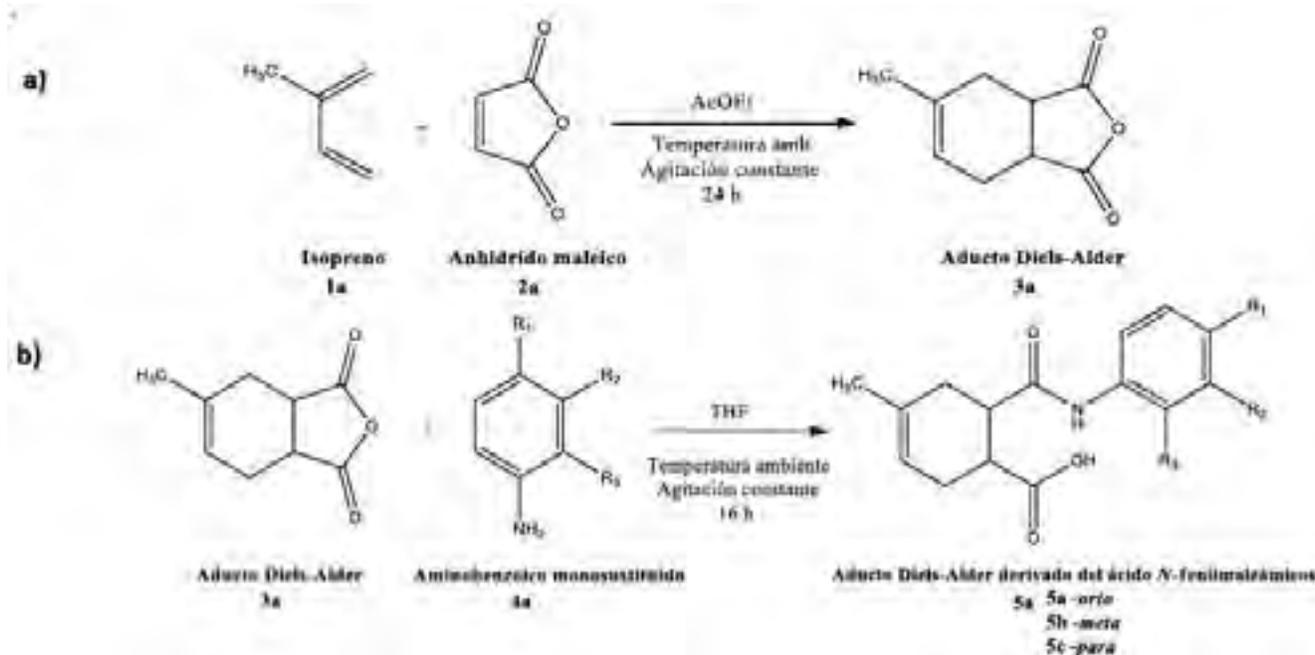


Figura 2. a) Primer paso de los aductos Diels-Alder derivados del ácido **N**-fenilmaleámicos (abiertos) se formar el aducto con isopreno y anhídrido maleico, b) segundo paso aducto más aminobenzoico monosustituido (-*orto*, -*meta* y -*para*)

Se obtuvieron los 3 compuestos propuestos abiertos, se caracterizaron físicamente, como se observa en la **Tabla 1**, todos los compuestos tienen un aspecto sólido, color de amarillo a rosa, rendimientos que van del 60 al 90%, puntos de fusión inferiores a 185 °C, y un R_f de 0.7 a 0.76.

Tabla 1. Caracterización física de aductos Diels-Alder derivados del ácido *N*-fenilmaleámicos (abiertos).

Estructura	Aspecto	Rendimiento (%)	p.L (°C)	R _f	Solubilidad	Insolubilidad
5 ^a	Sólido, amarillo	87.27	182-184	(AcOEt/CH ₂ OH [6-4]) 0.7	Acetona, parcial ACN y CHCl ₃ , CH ₂ OH	Hexano
5b	Sólido, rosa claro	90.00	144-146	(AcOEt/CH ₂ OH [7-3]) 0.76	Acetona, parcial ACN y CHCl ₃ , CH ₂ OH	
5c	Sólido, amarillo claro	60.74	182-184	(AcOEt/CH ₂ OH [7-3]) 0.76	Acetona, parcial ACN y CHCl ₃ , CH ₂ OH	

AcOEt: acetato de etilo, CH₃OH: metanol, n-hexano: hexano, CH₂Cl₂: diclorometano o cloruro de metileno, ACN: acetonitrilo, CHCl₃: cloroformo.

Para la síntesis de aductos Diels-Alder de derivados de *N*-fenilmaleimida (cerrados) se realizó como se muestra en la **Figura 3**.

21 CISQM-QS-CP12

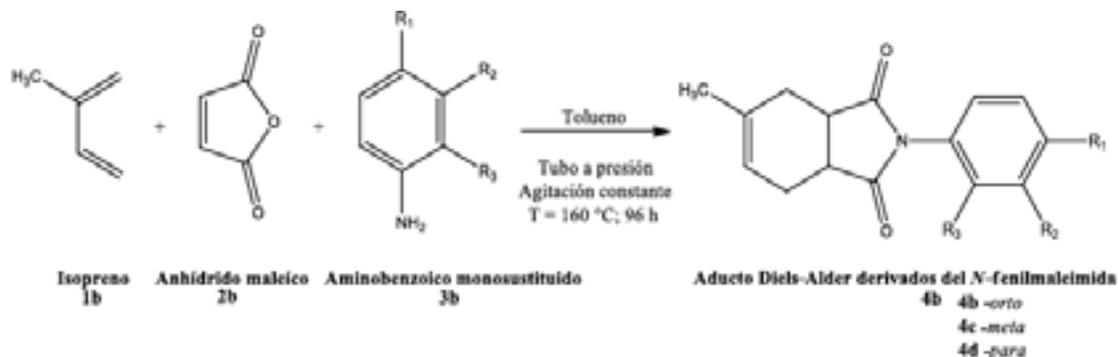


Figura 3. Reacción multicomponente de aductos aductos Diels-Alder de derivados de N-fenilmaleimida (cerrados).

Se obtuvieron los 3 compuestos cerrados de los cuales dos son sólidos y uno líquido, color beige a amarillo, rendimientos del 45 al 88%, puntos de fusión inferiores a 207 °C y un R_f que va de 0.3 a 0.33 en una fase móvil *n*-hexano/AcOEt [1:1], que se muestra en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Caracterización física de aductos Diels-Alder de derivados de N-fenilmaleimida (cerrados)

Estructura	Aspecto	Rendimiento (%)	p.f. (°C)	R_f	Solubilidad	Insolubilidad
4b	Líquido, amarillo	87.50	líquido	(<i>n</i> -hexano/AcOEt [1:1]) 0.3	CH ₂ Cl ₂ , acetona	Hexano
4c	Sólido, beige	85.38	204-206	(<i>n</i> -hexano/AcOEt[1:1]) 0.33	CH ₂ Cl ₂ , acetona	
4d	Sólido, amarillo claro	45.00	182-184	(<i>n</i> -hexano/AcOEt [1:1]) 0.3	CH ₂ Cl ₂ , acetona	

AcOEt: acetato de etilo, *n*-hexano: hexano, CH₂Cl₂: diclorometano o cloruro de metileno.

3. Caracterización espectrofotométrica de infrarrojo.

La caracterización espectrofotométrica de infrarrojo confirma que los compuestos sintetizados corresponden a las estructuras propuestas, en el cual se observan los estiramientos de los grupos funcionales característicos de cada compuesto propuesto; en los derivados abiertos los grupos funcionales característicos se diferencian de un derivado cerrado son -C=O (carbonilo de amida) y -C=O (carbonilo de ácido) y entre los derivados abiertos se diferencian en la banda de estiramiento por cada sustitución; en los derivados cerrados el grupo funcional que lo diferencia de los derivados abiertos es el -C=O (carbonilo de imida), lo que demuestra la obtención del compuesto cerrado.

Conclusiones

En relación a las propiedades fisicoquímicas los resultados sugieren que las moléculas propuestas juzgadas por su valor de logP podrían atravesar las membranas biológicas (gastrointestinal y barrera hematoencefálica) y eventualmente alcanzar su blanco biológico por su alta distribución. En el mismo sentido los resultados sugieren que las moléculas propuestas presentan un ADME-Tox, una buena absorción, distribución, biotransformación y excreción probablemente renal, respecto a la toxicidad los derivados cerrados serán los que presenten efectos teratogénicos y los derivados abiertos no presentarán efecto tóxico.

En relación a las propiedades farmacodinámicas los resultados muestran que las moléculas propuestas tienen una alta probabilidad de unirse a una enzima. Por lo anterior la siguiente etapa será la evaluación biológica in vivo en un modelo murino de dolor e inflamación.

21 CISQM-QS-CP12

Bibliografía

1. Abramson, S. B., & Weissmann, G. (1989). The mechanisms of action of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis & Rheumatism*, 32(1), 1–9. doi:10.1002/anr.1780320102
2. Pérez Ruiz Andrés A., López Mantecón Ana Marta, Grau León Ileana. Antiinflamatorios no esteroideos (AINES): Consideraciones para su uso estomatológico. *Rev Cubana Estomatol [Internet]*. 2002 Ago [citado 2020 Nov 24]; 39(2):119-138. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475072002000200004&lng=es.
3. Marshall Gates and Gilg Tschudi, The Synthesis of Morphine *Journal of the American Chemical Society* 1956 78 (7), 1380-139; DOI: 10.1021/ja01588a033
4. Oscanoa-Espinoza, T. J. (2015). *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 53 (2):172-9.

22 CISQM-QS-CP13

Síntesis de Se-metil derivados como potentes agendas antiproliferativos

Martha Velueta Viveros,^{1,2} Penélope Merino-Montiel,¹ Sara Montiel-Smith,¹ Jose Luis Vega Baez,¹ José G. Fernández-Bolaños,² Óscar López López,²

¹ Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Posgrado en Ciencias Químicas, Av. San Claudio y 24 Sur Edif. 105I, Ciudad Universitaria, Col. San Manuel, Puebla, Pue. C.P. 72570, ² Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad de Sevilla. c/Profesor García González, 1. 41012. Sevilla (España)

martha.velueta@correo.buap.mx

Resumen

La síntesis se propuso partiendo del hidrocloreto de D-glucosamina la protección quimioselectiva del grupo amino en forma de imina, seguido de acetilación convencional de los hidroxilos y su N-desprotección final en medio ácido condujo al hidrocloreto de glucosamina per-O-acetilada. El compuesto se hizo reaccionar con anhídrido acético-fórmico (AFA) para dar la formamida correspondiente, que posteriormente se utilizó para la formación del isoselenocianato. El isoselenocianato se hizo reaccionar con los correspondientes alcoholes (metanol, etanol, pentanol), que permitió obtener los correspondientes selenocarbamatos. Los selenocarbamatos correspondientes se hicieron reaccionar con yoduro de metilo como agente alquilante y se utilizó DMAP y trietilamina como base, obteniéndose finalmente los Se-metil derivados.

Introducción

Los compuestos organoselénicos han mostrado un interés incesante desde los años 70, tanto como intermediarios clave en Síntesis Orgánica,¹ como catalizadores,² y por sus numerosas funciones biológicas. En este contexto, numerosos compuestos organoselénicos, tanto naturales, como sintéticos, se comportan como excelentes agentes antioxidantes³, útiles en el control del estrés oxidativo; se trata este de un estado celular donde existe una elevada concentración de especies pro-oxidantes, las llamadas especies reactivas del oxígeno (ROS) o del nitrógeno (RNS).⁴ Cuando existe un desequilibrio entre la formación de estas sustancias, y la acción de los antioxidantes naturales, se produce el estrés oxidativo, que puede provocar la degradación oxidativa de las biomoléculas. El estrés oxidativo está relacionado directamente con procesos de inflamación crónica, y con una amplia variedad de procesos degenerativos, como el envejecimiento celular, daño cardíaco, o enfermedades tipo Parkinson o Alzheimer.⁵ Además, una concentración excesiva de ROS también se relaciona con los estados iniciales de propagación de numerosos tipos de células tumorales.⁶

Discusión de resultados

Anteriormente se obtuvo del Se-metil selenocarbamato (**Figura 1**) producto que resultó ser un excelente agente antiproliferativo (GI₅₀ en el rango submicromolar), con excelente selectividad (GI₅₀ > 100 μM para células no tumorales). Con objeto de analizar la posible influencia de la presencia del fragmento Se-Me, se propuso la metilación de diferentes selenocarbamatos de diferente longitud de cadena.

22 CISQM-QS-CP13

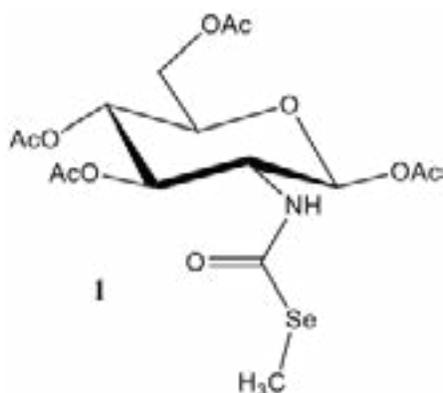
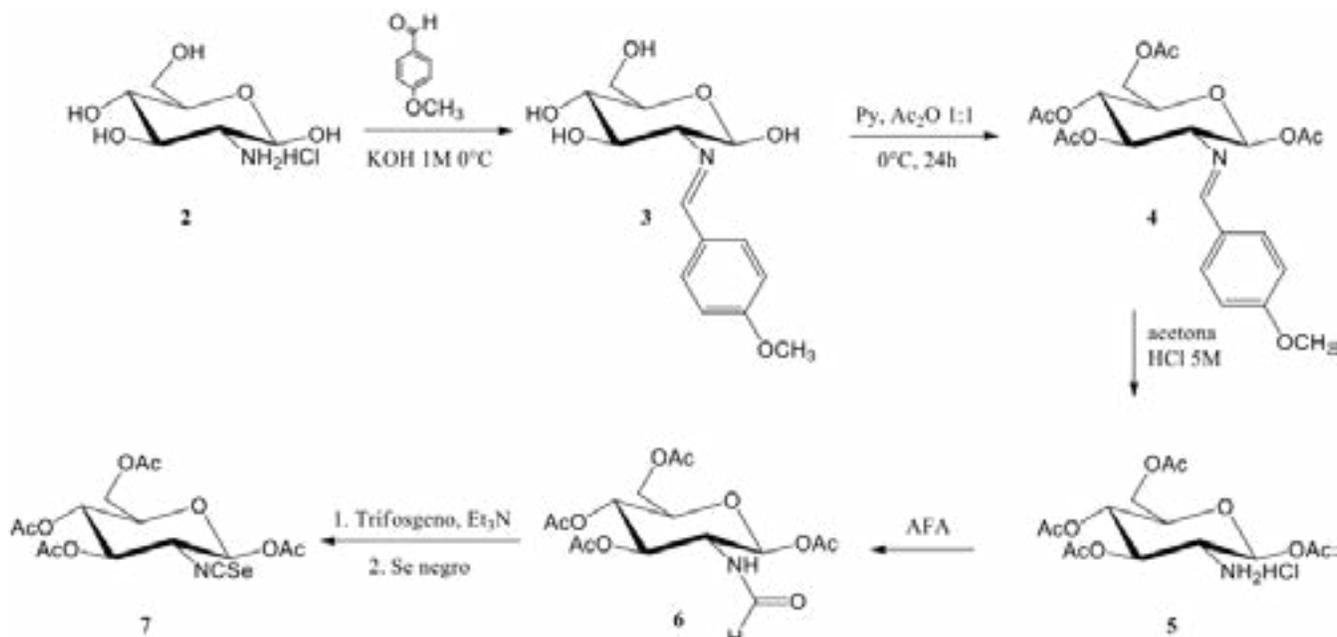


Figura 1. Se-metil selenocarbamato.

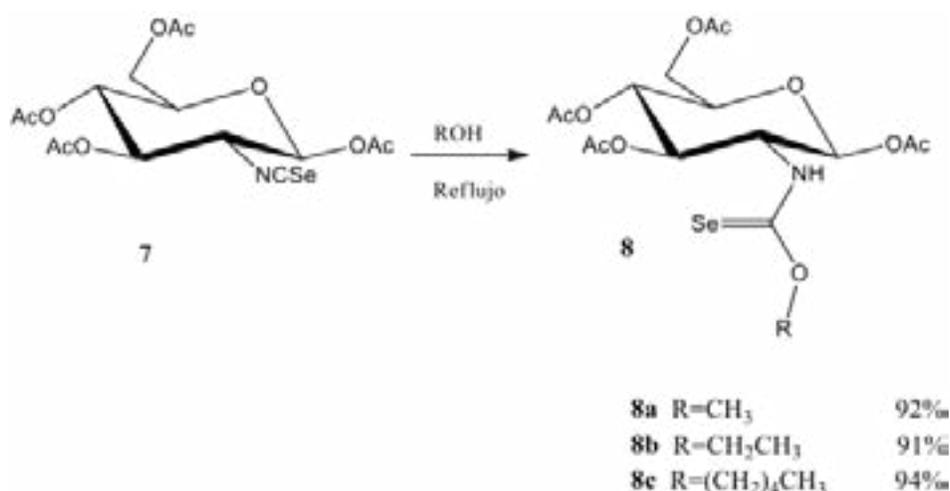
A tal efecto se comenzó a partir del hidrocloreto de D-glucosamina como materia prima asequible, que fue transformada en el iselenocianato **7**, siguiendo la metodología indicada en el **Esquema 1**. Así pues, la protección quimioselectiva del grupo amino en forma de imina **3**, que fija la configuración anomérica β en el derivado, seguido de acetilación convencional de los hidroxilos para dar lugar a **4** y su *N*-desprotección final en medio ácido condujo a la glucosamina per-*O*-acetilada **5**. Posteriormente el compuesto se hizo reaccionar con anhídrido acético-fórmico (AFA) para dar la formamida correspondiente **6**, que posteriormente se utilizó para la formación del isoselenocianato **7**.



Esquema 1. Síntesis del isoselenocianato

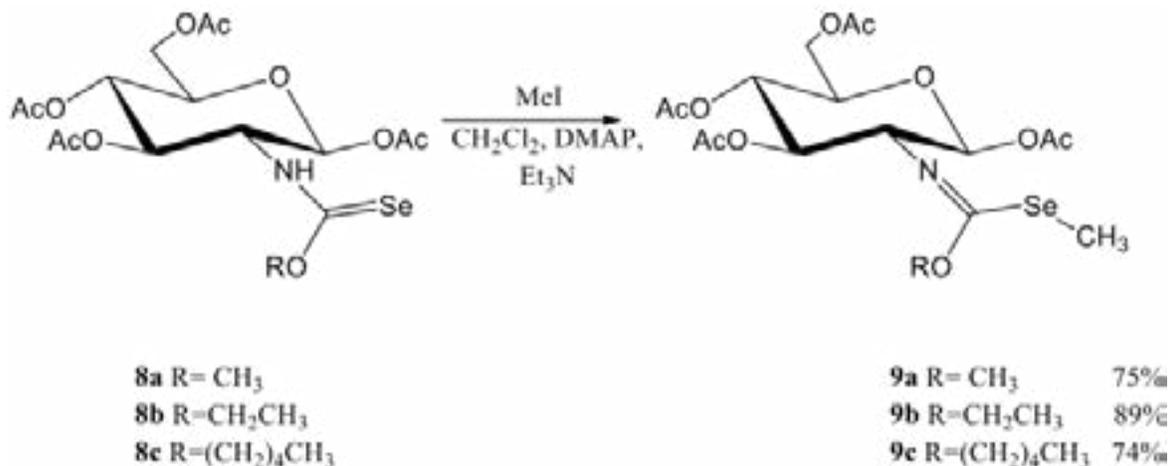
El isoselenocianato se utilizó como materia prima **7** que mediante calentamiento en presencia de los correspondientes alcoholes (metanol, etanol, pentanol), permitió obtener los correspondientes selenocarbamatos **8a-8c** (**Esquema 2**).

22 CISQM-QS-CP13



Esquema 2. Síntesis de los selenocarbamatos.

Los selenocarbamatos correspondientes se hicieron reaccionar con yoduro de metilo como agente alquilante y se utilizó DMAP y trietilamina como base, obteniéndose finalmente los productos **18a-18c**.



Esquema 3. Síntesis del Se-metil selenocarbamatos.

A continuación, se muestra el espectro de RMN de ¹H del producto **9b** (**Figura 1**), donde entre 2.0 y 2.3 ppm observamos 5 señales simples, cuatro de ellas corresponden a los metilos de los acetilos mientras que la señal en 2.3 ppm corresponde al fragmento Se-Me.

22 CISQM-QS-CP13

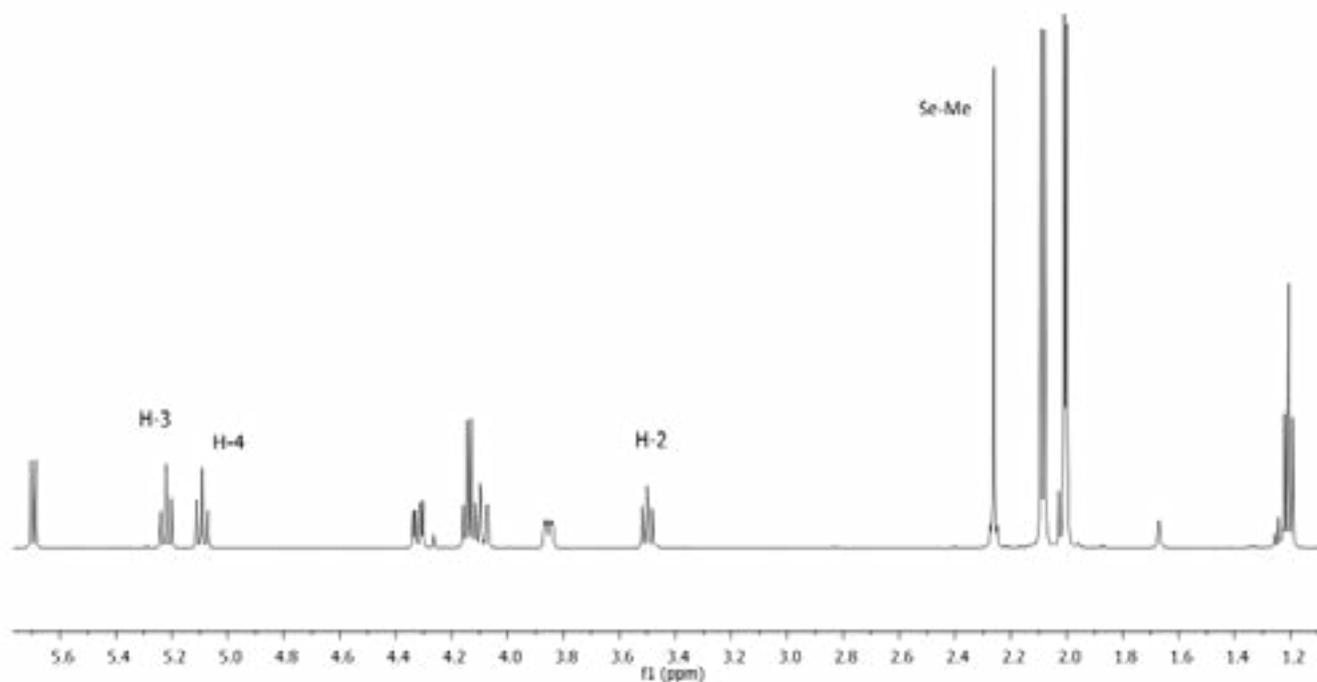


Figura 1. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) del producto **9b**.

Conclusiones

- La preparación de los Se- metil carbamatos se efectuó mediante una síntesis lineal de 7 pasos partiendo de D-glucosamina comercial.
- Los compuestos finales se evaluarán como potenciales inhibidores enzimáticos (hexosaminidasas), así como agentes antiproliferativos.

Bibliografía

1. Freudendahl, D. M.; Shahzad, S. A.; Wirth, T. *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 1649–1664.
2. Cao, H.; Liu, M.; Qian, R.; Zhang, X.; Yu, L.; *Appl. Organometal Chem.* **2019**,33,e4599.
3. a) Ibrahim, M.; Hassan, W.; Deobald, A. M.; Braga, A. L.; Rocha, J. B. *Biol. Trace Elem. Res.* **2012**, 149, 399-404. b) Bhabak, K. P.; Mughesh, G. *Acc. Chem. Res.*, 2010, 43, 1408–1419
4. Kohen, R.; Nyska, A. *Toxicol. Pathol.* **2002**, 30, 620–650.
5. a) Li, J.; O, W.; Li, W.; Jiang, Z-G. Ghanbari, H. A. *Int. J. Mol. Sci.* **2013**, 14, 24438–24475. b) Costa, V. M.; Carvalho, F.; Duarte, J.A.; Bastos, M. L.; Remião, F. *Chem. Res. Toxicol.* **2013**, 26, 1285–1311.
6. Mencialha, A.; Victorino, V. J.; Cecchini, R.; Panis, C. *Anticancer Res.*, 34, 1127–1140.

23 CISQM-QS-CP14

Farmacocinética y farmacodinamia a través de un estudio *in silico* de nuevas isoxazolininas con potencial actividad antibacteriana

María Isabel Medrano Escobar¹, Delia Quintana Zavala¹, Juan Alberto Guevara Salazar²

¹Laboratorio de Química Orgánica, Centro de Investigación en Ciencia Aplicada y Tecnología Avanzada, Unidad Legaria, Instituto Politécnico Nacional, Legaria No. 694, C.P. 11500, Ciudad de México.; mmedranoe2000@alumno.ipn.mx (M.I.M.-E) dquintana@ipn.mx (D.Q.-Z).

²Departamento de Farmacología. Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Plan de San Luis y Díaz Mirón, S/N, Col. Santo Tomas, Alcaldía Miguel Hidalgo, C.P. 11340, Ciudad de México; jguevaras@ipn.mx (J.A.G.-S).

Resumen

La resistencia a los antibióticos es una problemática a nivel mundial, que afecta a la humanidad sin importar su edad, sexo y origen, a nivel nacional el grupo de antibióticos β -lactámicos es el más utilizado de manera indiscriminada, por lo que es muy pertinente el diseño y síntesis de nuevas moléculas con potencial actividad antibacteriana. En este trabajo de investigación se realizó un estudio *in silico* de seis nuevas isoxazolininas, estratégicamente sustituidas, para evaluar y analizar sus propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas, con el objetivo de determinar la viabilidad de estas moléculas como nuevos y prometedores antibacterianos. En términos generales el sistema ADME-Tox y la farmacodinamia indican una alta probabilidad de ser moléculas candidatas para evaluar su actividad en ensayos biológicos *in vitro*.

Introducción

Derivado del aumento en la mortalidad relacionada con la resistencia a los antibióticos y el alto costo concerniente a la prolongación de estancias hospitalarias; la Organización Mundial de la Salud ha planteado como meta frente a esta preocupante problemática, la generación de nuevos antimicrobianos, como una estrategia para atender la necesidad existente de fármacos con actividad eficiente contra las nuevas cepas bacterianas resistentes, multiresistentes y ultraresistentes.¹ *Mycobacterium tuberculosis* es un agente bacteriano que representa a las bacterias con fenotipos multiresistentes (MDR), es el principal agente microbiano responsable de provocar la enfermedad conocida como tuberculosis pulmonar; las diferentes afecciones por este agente microbiano son principalmente a nivel pulmonar, y en ocasiones diseminadas al cerebro (meninges), al miocardio y al sistema gastrointestinal, como consecuencia se tiene una pérdida de vida de cerca de dos millones de personas anualmente en el mundo.¹

Ante la necesidad de desarrollar nuevos y eficaces antimicrobianos, se consideran como moléculas promisoras las antituberculosas, aquellas con analogía estructural a los fármacos de primera línea tales como: isoniazida, rifampicina, etambutol y pirazinamida y los de segunda línea como la cicloserina.

Las isoxazolininas se emplean como antiparasitarios, antioxidantes y anticancerígenos,² en particular la actividad antibacteriana de estas moléculas se ha probado contra bacterias Gram-positivas y Gram-negativas,³ el diseño y síntesis de nuevas isoxazolininas representa una alternativa para el tratamiento de infecciones causadas por fenotipos bacterianos resistentes (DR), multi-resistentes y ultra-resistentes (XDR). En la búsqueda y desarrollo de nuevos fármacos antituberculosos, recientemente se han empleado la bedaquilina, pretomanid y delamanid, para el tratamiento de infecciones causadas por *Mycobacterium tuberculosis* multi-resistente.

Con la finalidad de aportar en este campo, se proponen seis nuevas isoxazolininas estratégicamente sustituidas, se reportan los resultados de las propiedades fisicoquímicas, farmacocinéticas, y farmacodinámicas obtenidas a través de un estudio *in silico*.

23 CISQM-QS-CP14

Exposición

La cicloserina es un D-4-amino-3-isoxazolidona, análogo estructural del aminoácido D-alanina, el cual es un componente importante de la pared bacteriana, en la **imagen 1** se muestra la estructura de la cicloserina la cual contiene un anillo de 5 átomos y un grupo amino en posición α con respecto al carbono carbonilo de la isoxazolidona.

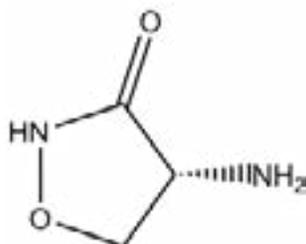


Imagen 1. Estructura de la cicloserina.

El uso terapéutico de este fármaco es dirigido hacia *Mycobacterium tuberculosis*, sin embargo, el espectro antibacteriano involucra a otras bacterias como: *Enterobacter spp.*; *Escherichia coli*; *Mycobacterium avium*; *Mycobacterium bovis*; *Mycobacterium intracellulare*; *Mycobacterium kansasii*; *Mycobacterium marinum*; *Mycobacterium smegmatis*; *Mycobacterium ulcerans*; y *Staphylococcus aureus*. Las isoxazolidonas son análogos estructurales de la cicloserina, existen diversas investigaciones que demuestran su actividad como antibacterianos^{3,4}, se proponen en este trabajo 6 nuevos derivados de isoxazolidonas con potencial actividad antibacteriana.

Metodología Experimental

Las nuevas isoxazolidonas propuestas se obtendrán en base a una metodología ya reportada⁵ la cual consiste en una reacción de condensación entre 1,3-dicetonas sustituidas y el clorhidrato de hidroxilamina.

1. Estimación de propiedades fisicoquímicas.

Para llevar a cabo la estimación de las propiedades fisicoquímicas se utilizó el software ChemDraw (versión 17), se obtuvo el código SMILE y con los programas: ChemSketch y Molinspiration se adquirieron los resultados.

2. Evaluación farmacocinética y farmacodinámica.

Con el código SMILE se obtuvieron las propiedades farmacocinéticas denominado sistema ADME (Absorción, Distribución, Biotransformación y Eliminación) utilizando estos programas: Marvin 6.0 y admetSAR 2.0, para la evaluación toxicológica se emplearon los siguientes programas: OsirisPropertyExplorer y Protox-II, finalmente se estimaron las propiedades farmacodinámicas haciendo uso de SwissADME y SwissTargetPrediction.

Discusión de resultados

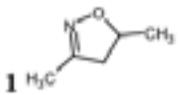
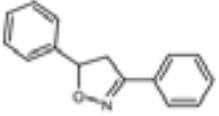
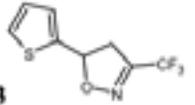
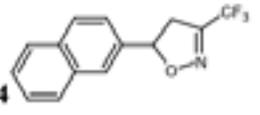
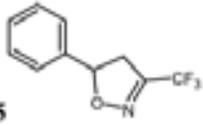
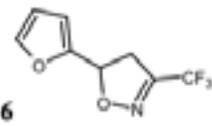
1. Estimación de propiedades fisicoquímicas.

Los parámetros fisicoquímicos que predicen la facilidad de que una molécula pueda atravesar las barreras biológicas se analizan a través de la regla 5 de Lipinski que considera el valor de 4 parámetros como múltiplos de 5 a decir; **logP**: el cual debe ser menor a 5, **peso molecular**: que debe ser menor a 500 g/mol, el **número de átomos aceptores de puentes de hidrógeno** (nOH): que debe ser menor a 5, y el **número de átomos donadores de puentes de hidrógeno** (nOHNH): que debe ser menor a 10. En base a esta regla, las 6 nuevas isoxazolidonas propuestas cumplen con los 4 parámetros indicados, lo que sugiere que estas moléculas tendrán

23 CISQM-QS-CP14

actividad biológica; juzgado por el valor del logP las moléculas son lipófilas ya que el valor se encuentra entre 1.08 – 4.03, en la **tabla 1** se resumen todos los parámetros obtenidos, incluidos los valores de Área superficial polar topológica (TPSA) y el volumen molecular (VM).

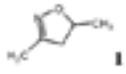
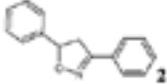
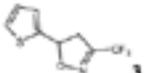
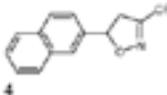
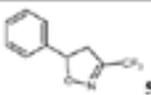
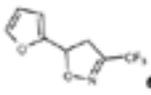
Tabla 1. Parámetros fisicoquímicos de las nuevas isoxazolininas obtenidos en Molinspiration.

Molécula	logP	PM (g/mol)	n-OH	n-OHNH	n-RotBond	TPSA (Å ²)	VM(Å ³)
	1.08	99.13	2	0	0	21.6	100.79
	3.52	223.28	2	0	2	21.6	210.49
	2.75	221.20	2	0	2	21.6	161.09
	4.03	265.23	2	0	2	21.6	214.37
	2.85	215.17	2	0	2	21.6	170.37
	2.1	205.13	3	0	2	34.74	151.94

2. Evaluación farmacocinética y farmacodinámica.

Respecto al sistema **ADME** los resultados se muestran en la **tabla 2**, los cuales predicen que la **absorción** es factible y que llegará al compartimento central ya que el logP es lipófilo, respecto a la **distribución** (biodisponibilidad y unión proteínas), respecto a la **biotransformación** (Inductor del CYP3A4) y la **excreción** se sugiere es por vía renal.

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos de las nuevas isoxazolininas obtenidos en admetSAR.

Molécula	Biodisponibilidad	Unión a proteínas (%)	Sustrato del CYP3A4	Inhibidor del CYP3A4
 1	0.55	7	Negativo	Negativo
 2	0.55	99	Negativo	Negativo
 3	0.55	99	Negativo	Negativo
 4	0.55	99	Negativo	Negativo
 5	0.55	97	Negativo	Negativo
 6	0.55	89	Negativo	Negativo

Las propiedades **toxicológicas** se muestran en la **tabla 3**, las cuales indican que no presentarán efectos mutagénicos, tumorigénicos, irritantes o efectos en el sistema reproductivo, esto se comparó con el control positivo que es cicloserina; sin embargo, la molécula **4** resultó con el drug-score bajo, lo cual se correlaciona con el grupo poliaromático naftilo que se encuentra en la molécula.

Tabla 3. Efectos tóxicos *in silico* de las nuevas isoxazolininas propuestas.

Molécula	Mutagénico	Tumorigénico	Irritante	Efecto reproductivo	Drug-score
1	No	No	No	No	0.85
2	No	No	No	No	0.72
3	No	No	No	No	0.42
4	Sí	Sí	No	No	0.19
5	No	No	No	No	0.42
6	No	No	No	No	0.45
Cicloserina	No	No	No	No	0.64

23 CISQM-QS-CP14

Finalmente, la farmacodinamia de estas moléculas obtenidas por Molinspiration (Calculation of Bioactivity Scores), predice que la inhibición podría ser sobre una cinasa, ya que los valores obtenidos para este score son valores negativos altos.

Conclusiones

Las propiedades fisicoquímicas de las nuevas isoxazolininas indican que cumplen con la regla de 5 de Lipinski, y son lipófilas, lo que predice que las moléculas atravesarán las membranas biológicas.

Respecto a las propiedades farmacocinéticas las isoxazolininas cumplen en su totalidad con el sistema ADME para su administración oral, en cuanto a la toxicidad resultan ser moléculas sin efectos tóxicos.

La farmacodinamia de las nuevas isoxazolininas, sugieren ser inhibidores de cinasa, ya que los valores obtenidos para este score son valores negativos altos.

En términos generales por los resultados obtenidos en el estudio *in silico*, concluimos que es factible que son buenos candidatos para evaluar su actividad en ensayos biológicos *in vitro*.

Bibliografía

1. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization, 2015:1.
2. Kumar, G., & Shankar, R. (2021). 2-Isoxazolinines: A Synthetic and Medicinal Overview. *ChemMedChem*, 16(3), 430–447. <https://doi.org/10.1002/cmdc.202000575>
3. Alshamari, A., Al-Qudah, M., Hamadeh, F., Al-Momani, L., & Abu-Orabi, S. (2020). Synthesis, Antimicrobial and Antioxidant Activities. *Molecules*, 25, 1–10.
4. Lautens, M., & Roy, A. (2000). Synthetic studies of the formation of oxazoles and isoxazoles from N-acetoacetyl derivatives: Scope and limitations. *Organic Letters*, 2(4), 555–557. <https://doi.org/10.1021/ol005519e>

24 CISQM-QS-CP15

Preparación de selenosemicarbazonas como inhibidores de anhidrasas carbónica y como potenciales agentes antiproliferativos

Mónica Martínez Montiel^{1,2}, Penélope Merino Montiel¹, Sara Montiel Smith¹, José Luis Vega Baez¹, José G. Fernández-Bolaños², Oscar López López², Claudiu T. Supuran³, José M. Padron⁴

¹Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Av. San Claudio Edif FCQ108, Puebla, Puebla, ²Universidad de Sevilla, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química. Calle Profesor García González, s/n, Sevilla, España.

³Universidad de Florencia, Departamento de Neurociencia, psicología, área de fármaco y salud infantil. Viale Pieraccini, 6-50139 Florencia, Italia. ⁴Universidad de la Laguna, Instituto de Bio-Orgánica. Calle Padre Herrera, s/n, 38200 San Cristóbal de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, España

monica.martinezmon@alumno.buap.mx

Resumen

En el presente trabajo se han diseñado y sintetizado una serie de selenosemicarbazonas derivadas de 2-piridincarboxialdehído, la síntesis del intermediario isoselenocianato se llevó a cabo mediante una reacción *one-pot* en dos etapas. Posteriormente se llevaron a cabo los ensayos antiproliferativos en seis líneas celulares así como los ensayos de inhibición de cuatro isoformas de anhidrasas carbónica.

Introducción

El selenio es un elemento no metálico y fue descubierto en 1818 por el químico sueco Berzelius y recibió su nombre de la diosa griega de la luna, Selene¹La investigación de estos compuestos se intensificó durante la década de 1970, cuando el descubrimiento de varias reacciones nuevas y una variedad de novedosas estructuras con propiedades inusuales comenzó a traer un interés más general.²

El selenio es importante debido a su función como antioxidante, el estrés oxidativo es inducido por la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), se considera una causa principal de muchas enfermedades graves, que incluyen diabetes, enfermedades cardiovasculares, cáncer y varias enfermedades neurodegenerativa.^{3,4}

Por otra parte las anhidrasas carbonica (CAs) son metaloenzimas expresadas en una amplia gama de organismos pertenecientes tanto a las familias procariotas como a las eucariotas⁵ y que están codificadas por cuatro familias de genes evolutivamente no relacionados. Estos son los α -CAs (presentes en vertebrados, bacterias, algas y citoplasma de plantas verdes); los β -CA (predominantemente en bacterias, algas y cloroplastos de monocotiledóneas y dicotiledóneas); los γ -CAs (principalmente en arqueas y algunas bacterias); y los δ -CAs (presentes en algunas diatomeas marinas).⁶ En mamíferos, se han descrito 16 isoenzimas α -CA o proteínas relacionadas con CA con diferente actividad catalítica.⁷

Las CA catalizan una reacción fisiológica que es la hidratación de CO₂ para dar bicarbonato y protón. El sitio activo de la mayoría de las CA contiene un ion de zinc (Zn²⁺), que es esencial para la catálisis.⁸ Las isoformas humanas IX y XII se han relacionado con la tumorigenicidad y la metástasis del cáncer.⁹

La inhibición de las CA tiene aplicaciones farmacológicas en muchos campos, como los diuréticos,¹⁰ el antiglaucoma,¹¹ el anticonvulsivo,¹² anticancerígenos⁵, agentes antifúngicos y antibacterianos.¹³

Las selenosemicarbazonas son una clase de compuestos orgánicos que se han investigado principalmente por sus propiedades antimicrobianas y antipalúdicas así como propiedades antivirales.^{14,15} Recientemente se ha demostrado que pueden inducir eficazmente la muerte celular en varias líneas cancerígenas.¹⁶

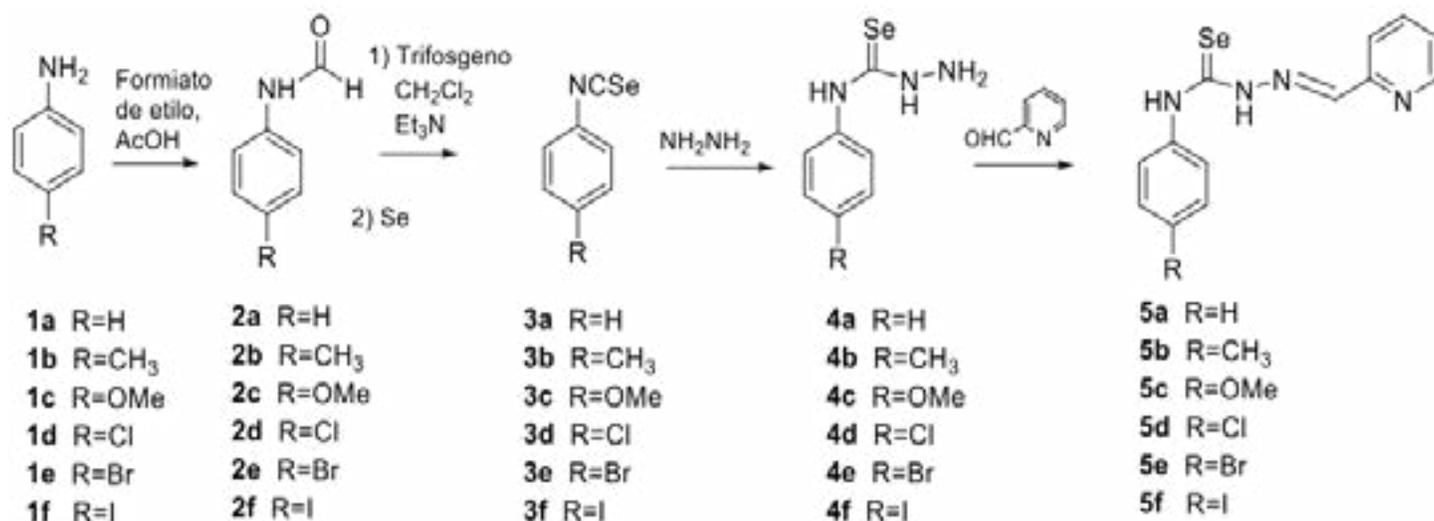
24 CISQM-QS-CP15

Las selenosemicarbazonas de compuestos aromáticos pueden actuar como ligando mono o bidentados, la capacidad de coordinación puede extenderse mediante la presencia de nitrógenos adicionales adecuados para formar el quelato.¹⁷ Como se ha mencionado anteriormente las Cas son metaloenzimas, la mayoría de ellas contiene un ion de zinc (Zn^{2+}) en el sitio activo, que es esencial para la catálisis. La mayor actividad de estos compuestos se debe a la capacidad de quelar metales libre.¹⁸ En el caso de las selenosemicarbazonas los átomos de nitrógeno y selenio se utilizan para coordinarse con iones metálicos.¹⁹

Exposición

Se llevó a cabo la obtención de los correspondientes selenoisómeros Esquema 1. Para ello se partió de distintas anilinas **1a-1f**, que fueron transformadas en las correspondientes formamidas **2a-2e**, para lo cual, se siguió la metodología descrita por Calcaterra y cols.²⁰ A continuación, las formamidas se transformaron en los correspondientes isoselenocianatos **3a-3f** mediante una metodología *one-pot* en dos etapas: deshidratación del grupo formamido promovida por trifosgeno, para dar lugar a un isonitrilo intermedio no asilado, seguido de acoplamiento de este con selenio elemental.

El tratamiento de los isoselenocianatos con hidracina permitió obtener las correspondientes selenosemicarbazidas **4a-4f** con rendimientos de moderados a buenos (46-83%). Estas se hicieron reaccionar con el 2-piridincarboxialdehído con catálisis ácida para la obtención de las selenosemicarbazonas **5a-5f** correspondientes con rendimientos de moderados a buenos (67%-81%).



Esquema 1. Síntesis de diferentes selenosemicarbazonas derivadas de 2-piridincarboxialdehído

Discusión de resultados

Los compuestos fueron evaluados como agentes antiproliferativos en el laboratorio del Dr. José Manuel Padrón (Universidad de la Laguna, Tenerife). Los compuestos se evaluaron contra un panel de seis líneas celulares de cáncer humano A549 (pulmón), HBL-100 (mama), HeLA (cérnix), SW1573 (pulmón), T-47D (mama) y WiDr (colon), así como una línea celular sana BJ-hTert que se usó como control. Los compuestos anticancerígenos Cisplatino (CDDP) y 5-fluorouracilo (5-FU) se evaluaron también con propósito de comparación. Los datos resultados obtenidos se pueden observar en la tabla 1.

24 CISQM-QS-CP15

Tabla 1. Valores de la actividad antiproliferativa GI_{50} (nM) de selenosemicarbazonas contra líneas celulares de cáncer humano

Compuesto	A549 (pulmón)	HBL-100 (mama)	HeLA (cérvix)	SW1573 (pulmón)	T-47D (mama)	WiDr (colon)
5a	1700±200	960±300	1200±190	510±58	390±4.7	230±170
5b	430±990	1000±460	1700±850	100±29	44±16	35±6.9
5c	2600±900	3800±1900	2000±580	740±330	870±190	830±240
5d	1600±440	59±8.0	1400±410	12±1.8	18±7.1	3.5±1.5
5e	1800±630	990±220	340±160	1.7±0.61	8.4±2.8	8.5±17
5f	360±140	56±17	300±150	3.4±0	1.3±0.37	1.0±0
CDDP	4900±200	1900±200	3400±700	2000±300	15000±2300	26000±500
5-FU	n.t	5500±2300	4300±1600	15000±4700	48000±18000	49000±6700

n.t=no evaluado

En los resultados obtenidos en las pruebas antiproliferativas de las selenosemicarbazonas podemos observar que los valores de actividad son excelentes. Se puede ver que existe una influencia del sustituyente en el anillo aromático, en el caso del compuesto **5c** se observa que al introducir un grupo metoxi los valores de actividad en todas las líneas celulares no son tan favorables. Cuando el sustituyente del anillo aromático corresponde a un halógeno como en las selenosemicarbazonas **5d**, **5e** y **5f**, los resultados antiproliferativos son favorables en la mayoría de las líneas celulares si lo comparamos con el compuesto **5a** que no tiene ningún sustituyente y el **5b** que solo posee un metilo. Podemos observar que los mejores valores de inhibición en todas la líneas celulares los obtenemos en el compuesto **5f** que tiene como sustituyente al yodo.

Los compuestos sintetizados también se han evaluado como inhibidores de la anhidrasa carbónica en el laboratorio del Dr. Claudiu T. Supuran (Universidad de Florencia, Italia). Se emplearon las anhidrasas carbónica I, II, IX y XII (estas dos últimas relacionadas con procesos tumorales). El compuesto acetazolamida (AAZ) se evaluó también con propósito de comparación. Los datos obtenidos se pueden observar en la tabla 2

Tabla 2. Valores de inhibición K_i (μ M) de las selenosemicarbazonas.

Compuesto	hCA I	hCA II	hCA IX	hCA XII
5a	>100	>100	n.t.	n.t.
5b	>100	>100	n.t.	n.t.
5c	>100	>100	n.t.	n.t.
5d	>100	>100	n.t.	n.t.
5e	73.3	35.1	>100	>100
5f	85.1	42.9	>100	>100
AAZ	0.25	0.012	0.26	0.006

24 CISQM-QS-CP15

Como se puede observar los compuestos **5e** y **5f** muestran actividad con la anhidrasa carbónica, I y II que tienen un efecto de antiglaucoma pero ninguno de los compuestos muestra inhibición por las anhidrasas carbónicas IX y XII que son las que están relacionadas con cáncer.

Conclusiones

Se sintetizaron selenosemicarbazonas con rendimientos moderados y se llevaron a cabo las pruebas inhibitorias de las cuatro isoformas de anhidrasas carbónicas (CAI, CAII, CAIX, CAXII) en el cual solo las selenosemicarbazonas **5e** y **5f** presentan actividad con la anhidrasa carbónica CAI y CAII las cuales están involucradas en glaucoma. En las pruebas antiproliferativas el compuesto **5e** muestra una actividad bastante buena en la línea celular SW1573 (pulmón) mientras que el compuesto **5f** muestra actividad ante todas las líneas celulares mostrando mejor actividad en la línea celular T-47D.

Bibliografía

1. Berzelius, J.J.; *Fys. Kemi Mineralogía*, **1818**, 6, 42.
2. Mugesh, G.; du Mont, WW.; Sies, H. *Chem Rev*, **2001**, 101, 2125-2179.
3. Andersen, J.K.; *Nat. Rev. Neurosci.* **2004**, 5, S18-2.
4. Seet, R.C.S.; Lee, C.Y.J.; Lim E.C.H., Tan, J.J.H.; Quek, A.M.L.; Chong W.L.; Woan-Foon, L., Huang S.H.; H. Wang, H.; Chand, Y.H.; Halliwell B. *Free Radical Biol. Med.* **2010**, 48, 560-566.
5. Supuran C.T. **2008**, 7, 168–181.
6. Supuran, C. T.; Scozzafava, A. & Conway, J. Boca Raton **2004**, 1–363
7. Nishimori, I.; Minakuchi, T.; Onishi, S.; Vullo, D.; Cecchi, A.; Scozzafava, A.; Supuran C.T. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 7229–7236 .
8. Vullo, D.; Franchi, M.; Gallori, E.; Antel, J.; Scozzafava, A.; Supuran C.T. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 1272–1279.
9. Biswas, U.K.; Kumar A. J. *Pak. Med. Assoc.* **2016**, 62, 417–421.
10. Carta, F.; Supuran, C.T. *Expert Opin. Ther. Pat.*, **2013**, 23, 681–691.
11. Masini, E.; Carta, F.; Scozzafava, A.; Supuran, C.T. *Expert Opin. Ther. Pat.*, **2013**, 23, 705–716.
12. Supuran, C.T. *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.* **2012**, 27, 759–772 .
13. Supuran, C.T.; Capasso, C. *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.* 2016, 31, 1254–1260.
14. Brucker, W.; Rohde, H.G. *Pharmazie*, **1968**, 23, 310-315
15. Klayman, D.L.; Scovill, J.P.; Mason, C.J.; Bartosevich, J.F.; Bruce, J.; Lin, A.J. *Arzneim. Forsch.*, **1983**, 33, 909-912.

24 CISQM-QS-CP15

16. Sanmartin, C.; Plano, D.; Sharma, A.K.; Palop J.A. *Int J Mol Sci.* 2012, 13, 9649-9672. Dekansky, D.; Todorovic, T.; Mitic, D.; Filipovic, N.; Polovic, N.; Andelkovic, K. *J.Serb. Chem. Soc.* **2013**, 78, 1503-1512
17. Dekansky, D.; Todorovic, T.; Mitic, D.; Filipovic, N.; Polovic, N.; Andelkovic, K. *J.Serb. Chem. Soc.* **2013**, 78, 1503-1512
18. Dobek A.S.; Klayman, D.L.; Dickson, E.J.; Scovill, J.P.; Tramont, E.C. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1980**, 18, 27-36.
19. Filipovic, N.; Polovic, N.; Raskovic, B.; Misirlie-Dencie, S.; Dulovic, M.; Savic, M.; Niksie, M.; Mitic, D.; Andelkovic, K.; Todorovic, T. *Monatsh Chem.* **2014**, 145, 1089-1099.
20. Calcaterra, V.; López, O.; Fernandez-Bolaños, J.G.; Plata, G.B.; Padron J.M. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 94, 63-72.

25 CISQM-QS-CP16

Síntesis, caracterización y evaluación *in silico* de la actividad adrenérgica de aductos diels-alder derivados de la *N*-fenilmaleimida, obtenidos por reacción multicomponente

Segovia Hernández Sergio Iván¹, Arellano Mendoza Mónica Griselda², Jiménez Vázquez Hugo Alejandro³, Quintana-Zavala Delia⁴, Guevara Salazar Juan Alberto⁵

¹Alumno de la maestría en ciencias en farmacología, ²Laboratorio de enfermedades crónico-degenerativas, Escuela Superior de Medicina, IPN, Ciudad de México, México; ³Departamento de Química Orgánica, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN, Ciudad de México, México; ⁴Laboratorio de Química Orgánica del CICATA-Legaria, Ciudad de México, México IPN, ⁵Departamento de Farmacología, Escuela Superior de Medicina, IPN.

ssegoviah1900@alumno.ipn.mx

El asma es la enfermedad crónica pulmonar más prevalente a nivel mundial, aproximadamente 300 millones de personas en el mundo viven con este diagnóstico. Los agonistas β_2 son la piedra angular en el tratamiento del asma y se encuentran subdivididos de acuerdo a su acción en el cuerpo. En este estudio se proponen nuevas moléculas del tipo *N*-fenilmaleimida obtenidas por síntesis multicomponente, las cuáles presentan diferentes sustituyentes en posición *para* (-H, -Cl, -NH₂, -F y -OMe), las cuales fueron caracterizadas y posteriormente estudiadas mediante diferentes modelos *in silico* para predecir su actividad biológica.

Las imidas cíclicas han ganado popularidad en los últimos años en el ámbito agrícola, industrial y sobre todo en el farmacológico. Las imidas son compuestos conformados por dos grupos carbonilo unidos a un átomo de nitrógeno, este último puede presentar una sustitución con grupos alquilo o arilo. Por otra parte, las imidas son grupos funcionales muy estables a procesos de hidrólisis (1).

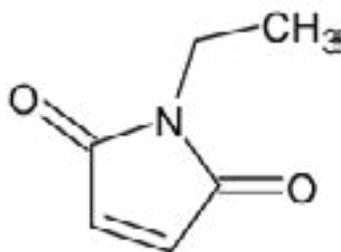


Figura 1. Estructura de la *N*-etilmaleimida.

La *N*-etilmaleimida (NEM) (Figura 1) es un compuesto derivado del ácido maleico, y desde su descubrimiento se le han atribuido diversas propiedades. En el año 1985 *Mattens et al.* (2) descubrieron que en algunos tejidos la NEM tiene acción alquilante; sin embargo, en otros tejidos como en la membrana de las plaquetas solo se logra un desacoplamiento del receptor α_2 con la adenilato ciclasa. En 1992 *Allgaier et al.* (3) describieron que esta molécula tiene acción sobre el receptor α_2 . Esta molécula inactiva las proteínas G sensibles a la toxina *pertussis*, mediante la alquilación de la subunidad α . La toxina *Pertussis* cataliza la transferencia de la ADP-ribosa a la subunidad α , generando un bloqueo en la transducción de neuroreceptor. En este experimento se administró un agonista y el compuesto B-HT 993, el cual inhibe la liberación de (³H)-norepinefrina mediada por estímulos. Al administrar Rauwolscina, un antagonista α_2 , se comprobó que esta molécula reduce la inhibición mediada por B-HT 993, por lo cual se comprobó que la liberación de la norepinefrina estaba mediada por los receptores adrenérgicos α_2 , NEM logró reducir la inhibición mediada por B-HT 993. En 2001 *Cong et al.* (4) encontraron que el factor sensible a la *N*-etilmaleimida (NSF), se encuentra en los receptores β_2 cuya función es permitir el reciclado o degradación de los receptores. NSF se acopla a β -arrestinas, las cuales se unen a receptores fosforilados y desensibilizar al receptor.

Por lo anterior, se realizó la síntesis de aductos Diels-Alder mediante una reacción multicomponente entre el isopreno, anhídrido maleico y anilinas *para*-sustituidas (-H, -Cl, -NH₂, -F y -OMe) (5), con el propósito de obtener aductos de cicloadición [4+2] del tipo *N*-fenilmaleimida con potencial actividad β_2 adrenérgica.

25 CISQM-QS-CP16

Materiales y métodos

Reactivos: anhídrido maleico, isopreno, anilina, 4-cloroanilina, 4-fenilendiamina, 4-fluoroanilina, *p*-anisidina, tolueno, hexano, acetato de etilo, diclorometano, acetonitrilo, metanol, agua destilada, ácido cítrico, CDCl₃, cromatofolios con revelador de UV, arena.

Materiales: tubo de presión ACE, termómetro, vasos de precipitados, probetas graduadas, tubos de ensayo, embudo de tallo largo, embudo de separación, matraces Erlenmeyer, matraces balón, cámara de elución, matraces aforados de 10.0 mL, pipetas volumétricas de 5.0 mL, jeringas de 3.0 mL, propipeta, agitadores magnéticos, espátulas, pinzas

Equipo: aparato de punto de fisión, lámpara de UV con $\lambda = 240$ nm, balanza analítica, parrilla de agitación y calentamiento, espectrofotómetro de IR, espectrofotómetro UV-Vis, equipo de RMN de 500 MHz.

Softwares y servidores: SwissADME, Molinspiration, Molinspiration bioactivity score, Osiris property explorer, Gaussview, Gaussian, Discovery Studio, Autodock 1.4.0.

Estudio in silico

Se procesó a todos y cada uno de los aductos obtenidos mediante softwares tales como SwissADME, esto con la finalidad de obtener sus propiedades ADME; de igual modo se utilizó Molinspiration (propiedades fisicoquímicas) y Molinspiration bioactivity score para análisis de la probabilidad de unión a receptores acoplados a proteínas G (GPCR). Por otro lado, se optimizaron los ligandos utilizando el software Gaussian 09, para posteriormente realizar una simulación de acoplamiento molecular utilizando el software Autodock1.4.0. Una vez obtenidos se analizarán sus interacciones mediante el software Discovery Studio.

Síntesis

La reacción se llevó a cabo en un tubo de presión a 160 °C durante 96 h, en agitación constante en tolueno como disolvente (Figura 2). Una vez terminado el período de reacción, el crudo se filtró y se evaporó el exceso de disolvente. Los productos fueron recristalizados por el método de par de disolventes. Una vez obtenido el compuesto puro, se caracterizó por métodos físicos y espectroscópicos. Los métodos físicos consistieron en la determinación del punto de fusión, *R_f*, solubilidad, aspecto, etc., mientras que los métodos espectroscópicos incluyen la espectrofotometría UV-Vis e IR, espectroscopía de RMN de ¹H y ¹³C, espectrometría de masas y DRX en caso de obtener monocristales (6).

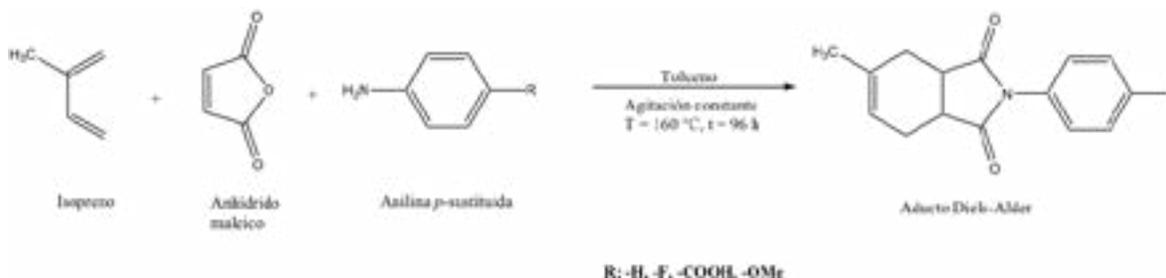


Figura 2. Condiciones de reacción multicomponente para la preparación de los aductos Diels-Alder derivados de la N-arilmaleimida.

25 CISQM-QS-CP16

Resultados

a) Estudios *in silico*

Se procesó a cada uno de los aductos obtenidos mediante softwares tales como SwissADME, esto con la finalidad de obtener algunas propiedades fisicoquímicas y compararlas con la teoría preexistente. Se obtuvo la evaluación de sus características usando este software (Tabla 1).

Como se observa en la tabla 1, cada uno de los compuestos sintetizados cumple la regla de 5 de Lipinski, cuyos valores de logP son relevantes ya que están relacionados con el paso a través de las membranas biológicas y la barrera hematoencefálica, cabe señalar, que el valor de logP y TPSA del compuesto sustituido con -NH₂, es similar a compuestos previamente estudiados como lo son la terbutalina y el albuterol.

Posteriormente se realizaron estudios de toxicidad en el que se describen 4 variantes: mutagenicidad, carcinogenicidad, irritabilidad y teratogenicidad (Tabla 2).

De acuerdo a los parámetros de toxicidad obtenidos podemos describir que los compuestos sustituidos con -F, -Cl, -OMe y NH₂ presentan un alto riesgo de ser teratógenos, del mismo modo, el compuesto sustituido con -NH₂ tiene alto riesgo de mutagenicidad y carcinogénesis, y un riesgo medio de ser irritante; sin embargo, el compuesto es relevante por la similitud con terbutalina y albuterol desde el punto de vista farmacocinético, por lo que no se descarta su posterior evaluación toxicológica *in vivo* e *in vitro*.

Tabla 1. Regla de 5 de Lipinski y propiedades fisicoquímicas empíricas de cada derivado.

-R	Regla de 5 de Lipinski	LogP	Peso molecular (g/mol)	TPSA (Å²)	nOH	nOHNH	nrot
-H	Sí se cumple	2.51	241.29	37.38	2	0	1
-Cl	Sí se cumple	2.78	275.73	37.38	2	0	1
F	Sí se cumple	2.66	259.28	37.38	3	0	1
-OMe	Sí se cumple	2.82	271.31	46.61	3	0	2
-NH ₂	Sí se cumple	2.14	256.30	63.40	2	1	1
Albuterol	Sí se cumple	2.40	239.31	72.72	4	4	5
Terbutalina	Sí se cumple	1.88	225.28	72.72	4	4	4

b) Síntesis orgánica y caracterización

Siguiendo los objetivos planteados, se sintetizaron 5 compuestos a través de síntesis multicomponente derivados de la N-fenilmaleimida. Estos aductos fueron caracterizados por métodos físicos (aparición, punto de fusión, R_f y solubilidad relativa) los cuales están descritos en la Tabla 3.

c) Caracterización por RMN 1H

Se analizaron de manera general los espectros de RMN de ¹H y ¹³C para realizar la asignación de las señales para determinar la estructura de las moléculas. A manera de ejemplo, se muestra el espectro de RMN de

25 CISQM-QS-CP16

¹H del aducto sustituido con -OCH₃, donde se pueden apreciar las señales de H7a y H3a, que son indicativas de la formación del aducto, del mismo modo se puede observar en 1.75 ppm correspondiente al -CH₃ del ciclohexeno, además del sistema AA'-BB' de los hidrógenos del anillo aromático en las inmediaciones de 7.0 ppm (Figura 3).

Tabla 2. Descripción de factores toxicológicos de las moléculas sintetizadas.

Molécula	Mutagenicidad	Carcinogénesis	Irritante	Teratogénesis
-H	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
-F	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo
-Cl	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo
-OMe	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo
-NH ₂	Alto riesgo	Riesgo medio	Riesgo medio	Alto riesgo
Albuterol	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo
Terbutalina	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Bajo riesgo	Alto riesgo

Tabla 3. Caracterización física de compuestos obtenidos.

Aducto	Rendimiento (%)	Aspecto	p.f. (°C)	R _f (FM: AcOEt/Hex, 1:1)	Solubilidad relativa
-OMe	35.4	Sólido amarillo	84 – 86	0.55	ACN, CHCl ₃ , DCM, MeOH
-H	22.0	Sólido amarillo	134 – 136	0.65	ACN, CHCl ₃ , DCM, MeOH
-Cl	59.0	Sólido amarillo	164-166	0.50	ACN, CHCl ₃ , DCM, MeOH
-F	17.0	Sólido amarillo	116-118	0.56	ACN, CHCl ₃ , DCM, MeOH
-NH ₂	60.0	Sólido amarillo	106 – 108	0.58	ACN, CHCl ₃ , DCM, MeOH

ACN: acetonitrilo; DCM: diclorometano; MeOH: metanol

25 CISQM-QS-CP16

Conclusiones

Fueron sintetizados y caracterizados cinco aductos Diels-Alder con rendimientos que van de moderados a buenos; siendo estas moléculas de polaridad media de acuerdo al valor de R_p ; de igual modo el estudio *in silico* señala que estas moléculas son principalmente liposolubles, lo cual sugiere que atravesarán con cierta facilidad las membranas de los enterocitos y la barrera hematoencefálica acorde a sus valores de logP y TPSA. También es importante señalar que las sustancias propuestas podrían presentar actividad sobre los receptores β_2 por su similitud en ciertas porciones moleculares a la epinefrina. En cuanto a la toxicidad, aparentemente estos derivados podrían presentar cierto riesgo de toxicidad crónica, que eventualmente tendrán que demostrarse experimentalmente.

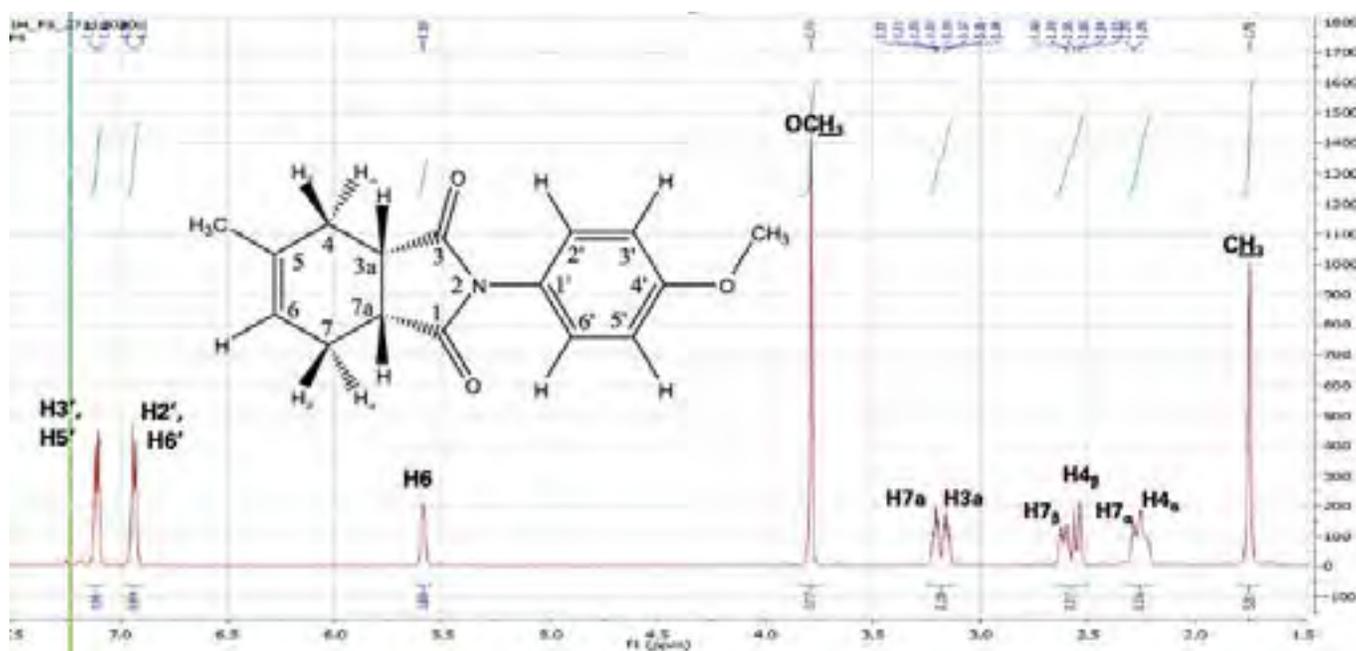


Figura 3. Espectro de RMN de ^1H del aducto con sustitución $-\text{OCH}_3$ en posición *-para*, adquirido en CDCl_3 a 500 MHz.

Perspectivas

Actualmente se están realizando pruebas de acoplamiento molecular por *docking* sobre el receptor β_2 , así como un estudio de relación-estructura actividad (SAR/QSAR) que podrá proporcionar indicios sobre su actividad y la viabilidad de estas moléculas para evaluar en modelos *in vitro* y/o *in vivo*.

Referencias

1. Ali MA, Moromi SK, Touchy AS, Shimizu K. Direct Synthesis of Cyclic Imides from Carboxylic Anhydrides and Amines by Nb_2O_5 as a Water-Tolerant Lewis Acid Catalyst. *ChemCatChem* [Internet]. 2016 Mar 7 [cited 2020 May 29];8(5):891–4. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cctc.201501172>
2. Mattens E, Bottari S, Vokaer A, Vauguelin G. Arginine and cysteine residues in the ligand binding site of alpha 2- adrenergic receptors. *Life Sci*. 1985 Jan 28;36(4):355–62.
3. NEM diminishes alpha2 adrenoceptor mediated effects on NE release in rat tail arteries.pdf.

25 CISQM-QS-CP16

4. Cong M, Perry SJ, Hu LA, Hanson PI, Claing A, Lefkowitz RJ. Binding of the β 2 Adrenergic Receptor to N-Ethylmaleimide-sensitive Factor Regulates Receptor Recycling. *J Biol Chem*. 2001 Nov 30;276(48):45145–52.
5. Guevara-Salazar JA, Quintana-Zavala D, Jiménez-Vázquez HA, Trujillo-Ferrara J. Synthesis of Diels-Alder adducts of N-arylmaleimides by a multicomponent reaction between maleic anhydride, dienes, and anilines. *Monatshefte für Chemie*. 2011 Aug 1;142(8):827–36.
6. Abril Díaz N, Antonio Bárcena Ruiz J, Fernández Reyes E, Galván Cejudo A, Jorrín Novo J, Peinado Peinado J, et al. 8. Espectrofotometría: Espectros de absorción y cuantificación colorimétrica de biomoléculas.

26 CISQM-QS-CP17

Derivados alcoxi- e imidazolilalcoxi- xantonas como potenciales inhibidores de alfa-glucosidasa

Dolores Guadalupe Aguila Muñoz¹, Paola Pasillas Reyes², Fabiola E. Jiménez Montejo¹, María del Carmen Cruz López¹, Joaquín Tamariz Mascarua³, Aarón Mendieta Moctezuma^{1,2}

¹Centro de Investigación en Biotecnología Aplicada, Instituto Politécnico Nacional. Carretera Estatal Santa Inés Tecuexcomac-Tepetitla, Km 1.5, Tepetitla de Lardizábal, Tlaxcala, 90700. ²Instituto Tecnológico del Altiplano de Tlaxcala. Carretera Federal San Martín Texmelucan-Tlaxcala Km 7.5, San Diego Xocoyucan, Tlaxcala, 90122, ³Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional. Prolongación de Carpio y Plan de Ayala S/N, Santo Tomas, Miguel Hidalgo, Ciudad de México, 11340

lupaita@gmail.com

Resumen

Se prepararon los derivados alcoxi- e imidazolilalcoxi- xantonas **4-8** y se evaluaron *in vitro* como inhibidores de α -glucosidasa. Los compuestos **4a-b**, **7f** y **8a-b** mostraron buen efecto inhibitorio siendo **4b** ($CI_{50} = 4.00 \pm 0.007 \mu M$), **7f** ($CI_{50} = 71.96 \pm 0.08 \mu M$) y **8b** ($CI_{50} = 12.8 \pm 0.01 \mu M$), los de mayor actividad con respecto al estándar acarbosa ($CI_{50} = 306.7 \pm 0.9 \mu M$). Los resultados sugieren que un sistema π hidrofóbico y grupos aromáticos adyacentes al anillo de imidazol favorecen el efecto inhibitorio sobre α -glucosidasa. Además, la presencia de una cetona aril sustituida potencia el efecto inhibitorio. Estos compuestos podrían ser considerados como candidatos en el diseño de nuevas moléculas como potenciales agentes antidiabéticos.

Introducción

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica degenerativa que se caracteriza por un incremento de glucosa postprandial en la sangre generando hiperglucemia. De acuerdo con la Federación Internacional de la Diabetes, se proyecta que para el año 2045 el número de personas que padecen esta enfermedad sea de 700 millones¹. La diabetes tipo 2 (DM2) es de mayor incidencia y se asocia en mayor proporción con los hábitos alimenticios. Por lo que, a pesar de los tratamientos disponibles se buscan alternativas que permitan disminuir este problema de salud. Dentro de las terapias actuales se encuentran los inhibidores de α -glucosidasa, los cuales disminuyen la absorción de carbohidratos a partir de la dieta reduciendo los niveles de glucosa posprandial, sin embargo, los efectos colaterales como problemas gastrointestinales genera la necesidad de nuevas sustancias con potencial antidiabético². Dentro de los productos naturales se encuentran los heterociclos de tipo benzopirano (flavonoides y xantonas) y nitrogenados (azoles), los cuales han mostrado interesantes propiedades antihiperglucémicas mediante inhibición de las enzimas glucosidasas (Figura 1A)³⁻⁵. La funcionalización de xantonas y estudios de acoplamiento molecular sugieren que la presencia de sistemas π conjugados favorecen la actividad inhibitoria sobre α -glucosidasa⁶. Con el objetivo de obtener inhibidores con mayor efecto, el presente trabajo contempla sintetizar derivados de alcoxi- e imidazolilalcoxi-xantonas y evaluar su actividad *in vitro* sobre la enzima α -glucosidasa.

Exposición

El α -mangostan es una xantona prenilada que ha exhibido actividad antidiabética al inhibir diversos blancos terapéuticos relacionados a diabetes mellitus entre ellas alfa-glucosidasa. La 2-hidroxi-3-metoxi xantona **1a**, ha sido aislada de las plantas del género *Hypericum* y ha mostrado actividad anticáncer⁷, sin embargo, no ha sido reportado su efecto inhibitorio sobre α -glucosidasa. Dentro del esqueleto de xantona, la funcionalización

26 CISQM-QS-CP17

con grupos aromáticos en posición C-2 mediante una cadena alifática podría mostrar un efecto inhibitorio favorable sobre α -glucosidasa (Figura 1B).

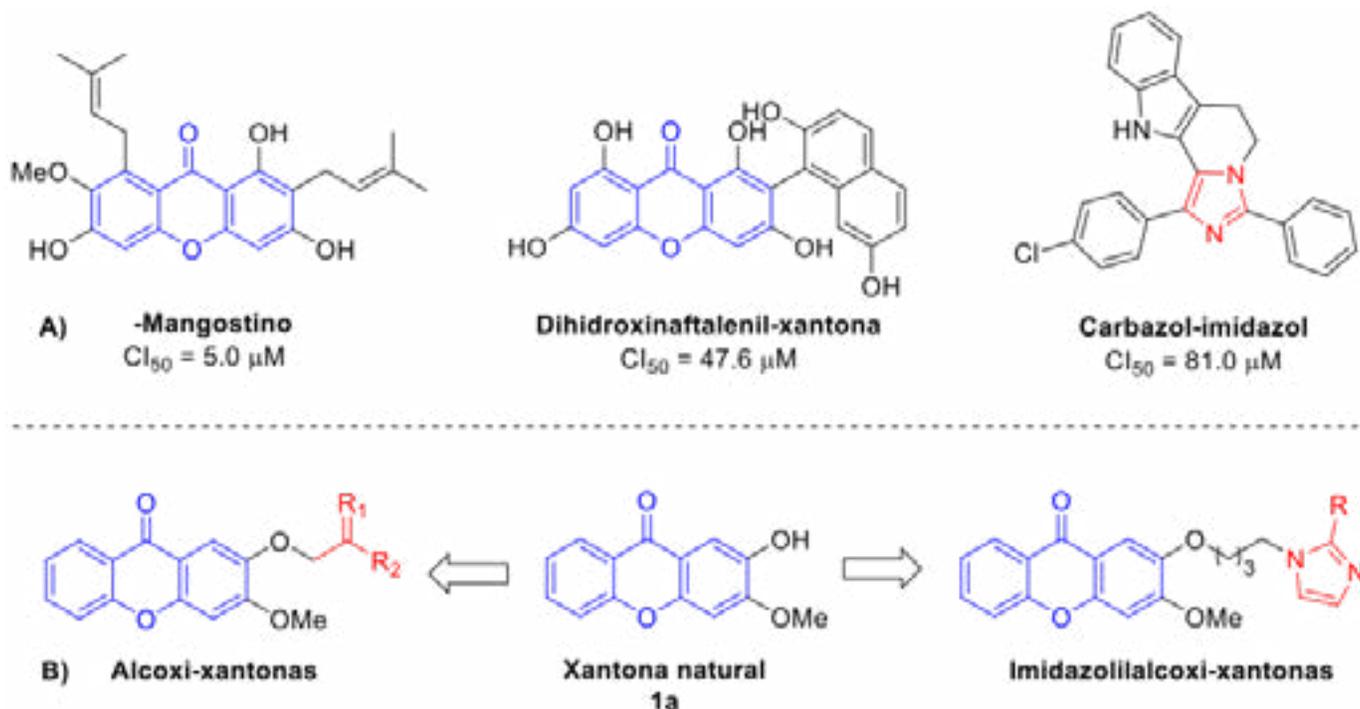
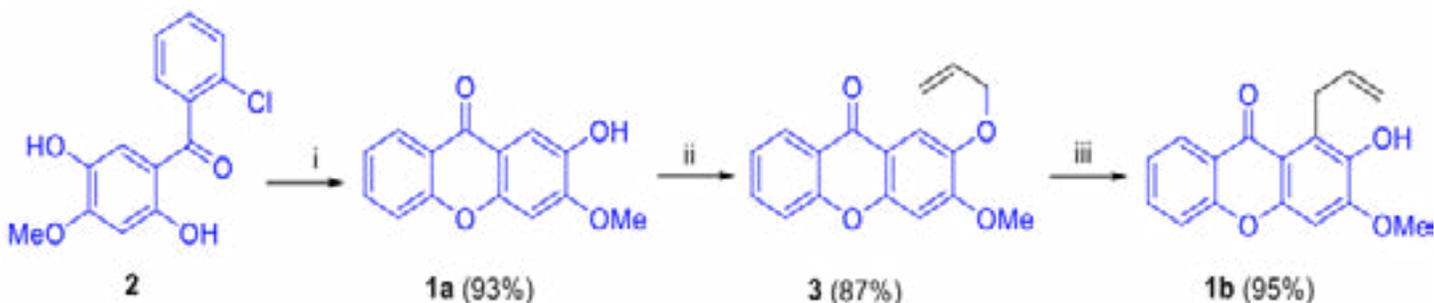


Figura 1. A) Derivados de xantona e imidazol como inhibidores de α -glucosidasa; B) Diseño de alcoxi- e imidazolilalcoxi- xantonas como potenciales inhibidores de α -glucosidasa.

Discusión de resultados

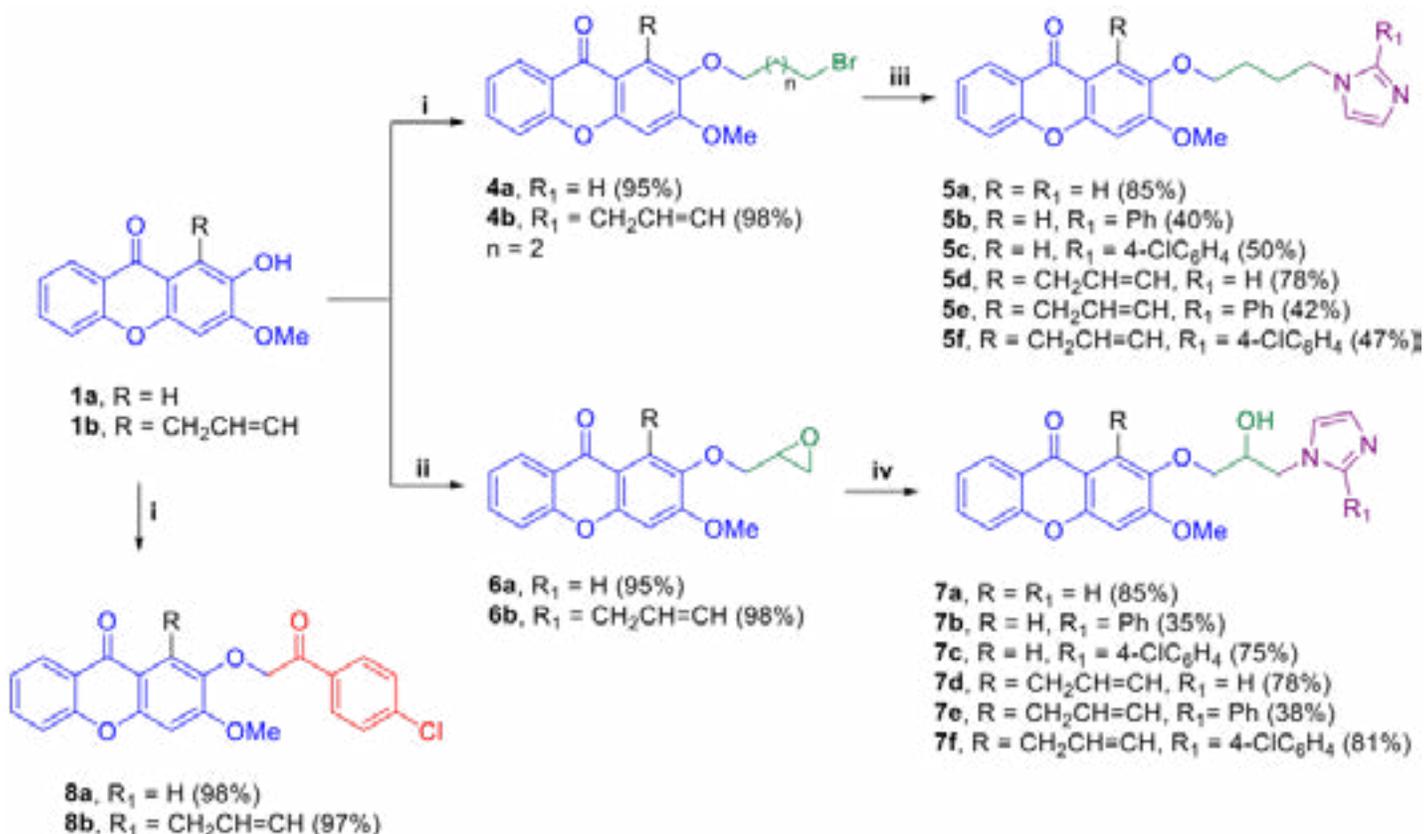
La obtención de la xantona **1a**, se realizó mediante ciclación intramolecular de la benzofenona sustituida **2**. Una alquilación de Williamson con el compuesto **1a** empleando bromuro de alilo formó el derivado 2-alcoxi-xantona **3** con buen rendimiento. Posteriormente, una transposición de Claisen proporcionó la 1-alil-2-hidroxi xantona **1b** (Esquema 1).



Esquema 1. Condiciones de reacción: (i) KOH/H₂O, 100 °C, 6 h; (ii) bromuro de alilo, acetona, K₂CO₃, 55 °C, 3 h; (iii) Decalina, 200 °C, 12 h.

26 CISQM-QS-CP17

Las xantonas **1a-b** fueron sometidas a una alquilación de Williamson empleando los halogenuros de alquilo 1,4-dibromobutano (compuestos **4a-b**), epiclorhidrina (compuestos **6a-b**) y 2-bromo-1-(4-clorofenil) etan-1-ona (compuestos **8a-b**) obteniendo los correspondientes 2-alcoxi xantonas con excelentes rendimientos. Estos compuestos en presencia de los imidazoles **9a-c** en condiciones básicas generó los derivados imidazolil-alcoxi xantonas **5a-f** y **7a-f** con rendimientos de moderados a buenos (Esquema 2).



Esquema 2. Condiciones de reacción: (i) 1,4-Dibromobutano (compuestos **4a-b**) o 2-Bromo-1-(4-clorofenil) etan-1-ona (compuestos **8a-b**), acetona, K₂CO₃, 55 °C, 12 h; (ii) Epiclorhidrina, KOH, reflujo, 12 h; (iii) Imidazol (9a-c), acetona, K₂CO₃, 60 °C, 48 h; (iv) Imidazol (**9a-c**), MeOH, reflujo, 12 h.

26 CISQM-QS-CP17

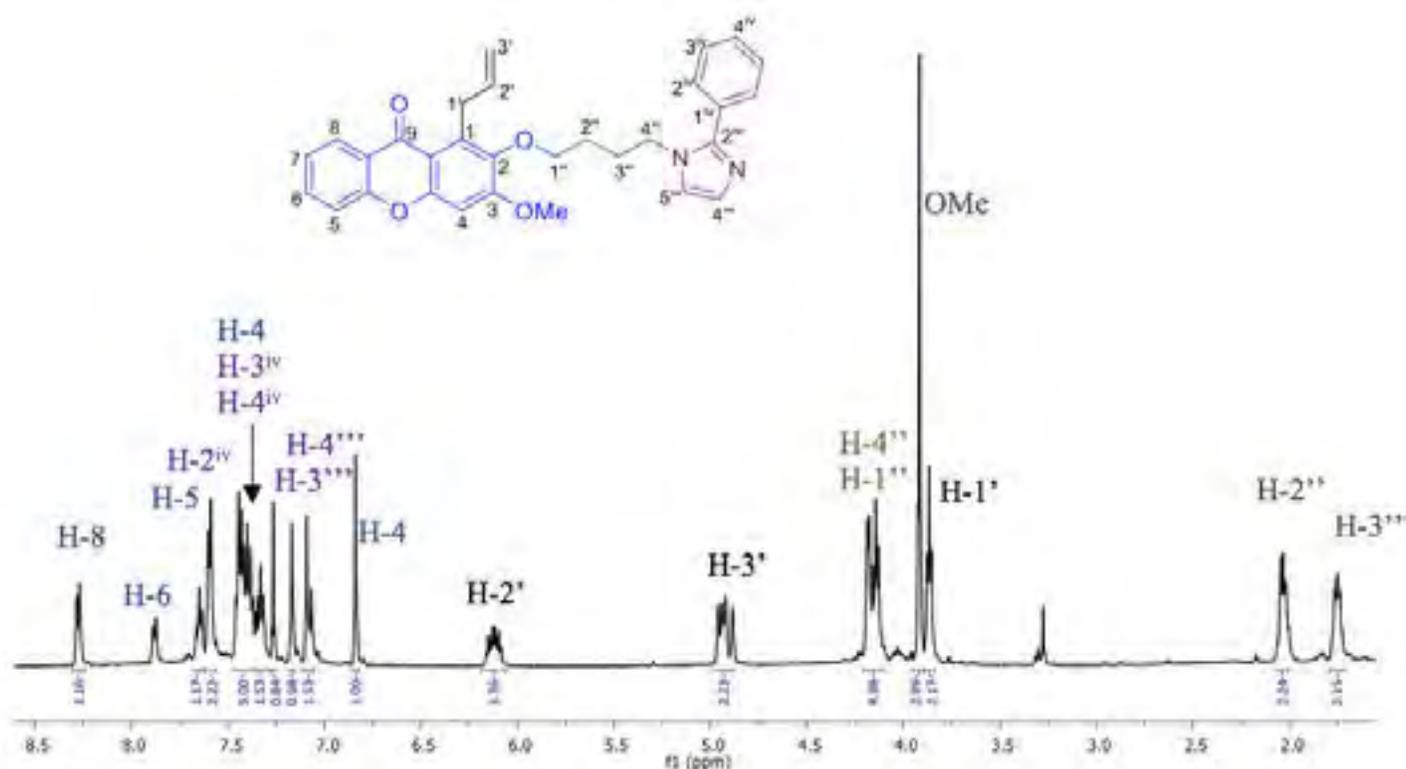


Figura 2. Espectro de RMN-1H de **5e** (500 MHz, CDCl₃).

Evaluación *in vitro* de inhibición de α-glucosidasa

Se evaluó la actividad inhibitoria de las xantonas sintetizadas **1a-b** y **4-8a-b** sobre la enzima α-glucosidasa empleando el método descrito por Salehi y col8 (Tabla 1). Los derivados imidazolil-alcoxi xantonas **5c** y **7b-f** presentaron buen efecto inhibitorio sobre α-glucosidasa siendo **6f** con mayor actividad ($CI_{50} = 71.96 \pm 0.08 \mu\text{M}$) comparado con el estándar acarbosa ($CI_{50} = 306.7 \pm 0.9 \mu\text{M}$). La presencia de un sistema π hidrofóbico en la posición C-1 y grupos aromáticos sustituidos en el anillo imidazol favorecen la actividad inhibitoria. Para las alcoxi-xantonas **4a-b** con un halógeno terminal en la cadena alifática, y los compuestos **8a-b**, con un grupo cetona 4-aril sustituido en posición C-2 incrementan significativamente la actividad inhibitoria.

Tabla 1. Efecto inhibitorio *in vitro* sobre α-glucosidasa de los compuestos **1**, **4**, **6** y **7**.

Compuesto	CI ₅₀ (μM)	Compuesto	CI ₅₀ (μM)
1a	>400	6a	>400
1b	196.4 ± 0.07	6b	120.0 ± 0.03
4a	40.0 ± 0.018	7a	>400
4b	4.00 ± 0.007	7b	112.8 ± 0.12
5a	>400	7c	207.9 ± 0.33
5b	>400	7d	401.2 ± 0.24
5c	232.7 ± 0.11	7e	104.9 ± 0.01
5d	>400	7f	71.96 ± 0.08
5e	>200	8a	16.0 ± 0.03
5f	>200	8b	12.8 ± 0.01
Acarbosa	306.7 ± 0.9		

26 CISQM-QS-CP17

Conclusiones

Se sintetizaron los derivados alcoxi- e imidazolilalcoxi- xantonas **4-8** con moderados a excelentes rendimientos. Los compuestos **4a-b**, **5c**, **6b**, **7b-f** y **8a-b** mostraron buen efecto inhibitorio sobre α -glucosidasa con respecto al estándar acarbose. Estos resultados sugieren que la actividad inhibitoria es favorecida por la presencia de un sistema π hidrofóbico en la posición C-1, así como también, una cetona aril sustituida adyacente a la cadena hidrocarbonada o sustituido en el anillo imidazol en C-2 del esqueleto de xantona.

Bibliografía

1. Federación Internacional de Diabetes, Atlas. 2021.
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. Singh, A.; Kaur, N.; Sharma, S.; Singh, B. M. (2016). Recent progress in biologically active xanthenes. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 8 (1), 75-131.
4. Santos, CMM.; Freitas, M.; Fernandes, E. (2018). A comprehensive review on xanthone derivatives as α -glucosidase inhibitors. *Eur. J. Med. Chem*. 157, 1460-1479.
5. Adib, M.; Peytam, F.; Shourgeshty, R.; Mohammadi-Khanaposhtani, M.; Jahani, M.; Imanparast, S.; Faramarzi, M. A.; Larijani, B.; Moghadamnia, A. A.; Esfahani, E. N.; Bandarian, F.; Mahdavi, M. (2019). Design and synthesis of new fused carbazole-imidazole derivatives as anti-diabetic agents: *In vitro* α -glucosidase inhibition, kinetic, and *in silico* studies. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 29, 713-718.
6. Zheng, X.; Zhou, S.; Zhang, C.; Wu, D.; Lou, H-B.; Wu, Y. (2017). Docking-assisted 3D-QSAR studies on xanthenes as α -glucosidase inhibitors. *J. Mol. Model*. 23 (9), 272-283.
7. Wilairat, R.; Manosroi, J.; Manosroi, A.; Kijjoa, A.; Nascimiento, M.S.J.; Pinto, M.; Silva, A.M.S.; Eaton, G.; Herz, W. (2005). Cytotoxicities of xanthenes and cinnamate esters from *Hypericum hookerianum*. *Planta Med*. 71, 680-682.
8. 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.

27 CISQM-QS-CP18

Beneficial effects of flavonoids in patients with atherosclerosis in blood pressure or cholesterol during Random Controlled Trials: A Systematic Review and Meta-analysis

Rosa Edith Grijalva-Guiza¹, Mariana Cuautle Arenas¹, Luis Ricardo Hernández¹, Aura Matilde Jiménez-Garduño²

¹Departamento de Ciencias Químico Biológicas, Universidad de las Américas, Puebla, ²Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad de las Américas Puebla

rosa.grijalvaga@udlap.mx

Abstract

Flavonoids are secondary plant metabolites with cardiovascular protective properties. However, few studies have examined specific flavonoid classes or pure flavonoids concerning some common cardiovascular risks. To obtain information by a systematic review and meta-analysis, data was recovered for flavonoid intake in random controlled trials and atherosclerosis disease related with risk factors blood pressure, total cholesterol, and LDL-cholesterol to identify and quantify the effects of different types of flavonoid treatments on the low-density cholesterol and blood pressure. Web of science and Pub Med databases were screened for publications from January 20, 2021, to February 19, 2021. We included randomized controlled trials (RCTs) on different classes of flavonoids used to improve blood pressure and low-density cholesterol plasmatic concentration, elaborating two tops searches, and choosing only RCTs that include quality criteria. There were 14 RCTs with 1216 patients, 608 in each group (control and treatment). The obtained meta-analysis results showed no significant differences between placebo and treatment with different flavonoids on blood pressure and total cholesterol (TC), and there was a significant difference in quantitative analysis for low-density lipoprotein cholesterol (LDLc).

Introduction

Atherosclerosis is the leading underlying cause of cardiovascular diseases, and these are the leading cause of death globally. Atherosclerosis is also the first cause of death in low- to middle-income countries (WHO, 2020). Some risk factors contributing to cardiovascular diseases and atherosclerosis are hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus, visceral obesity, and smoking (Chrysant, 2011). These factors induce the expression of cytokines by endothelial cells. All of them contribute to atherosclerosis' progress with the recruitment of monocytes to the intima vascular layer (Libby, 2006). But fortunately, the damage can still be reversed. Pharmacologic interventions can reduce cardiovascular diseases, but sometimes have adverse side effects (O'Keefe et al., 2009). The most common options are statins, medication for high blood pressure, and anti-platelet compounds. At the beginning of the disease, the damage degree is not severe. Therefore, it is possible to consider diet and lifestyle changes as a good alternative to control some of the risk factors that cause atherosclerosis (Farnier and Davignon, 1998; Schömig 1996; Shepherd et al., 1995). The consumption of flavonoids from the diet is related to decreasing morbidity and mortality in cardiovascular diseases due to their antioxidant activity (Côrtes et al, 2001).

This review presents the results analyzed from randomized controlled trials in patients that include information on blood pressure or LDL-cholesterol based on a systematic review and meta-analysis statistics following the method described below.

27 CISQM-QS-CP18

Materials and Methods

The systematic review was prepared according to the Preferred Reporting Items of Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement. Literature searches were conducted to find studies using one class of flavonoids in relation to concentrations of total cholesterol or low-density cholesterol and/or blood pressure. Two databases: Web of Science and Pub Med were searched for papers between January 20, 2021, and February 19, 2021. Searches were filtered to find words in topic or title and abstract, without restrictions in years searched. The terms used were (flavonoids OR anthocyanin OR benzoflavone OR biflavonoid OR catechin OR chalcone OR flavone OR flavonolignans OR flavonol OR isoflavone OR phloretin OR proanthocyanidin) AND (atherosclerosis or peripheral arterial disease). These groups of terms were combined in two separate searches, the first with the addition of "AND (cholesterol OR LDL)" and the second, with addition of "AND (blood pressure OR arterial pressure)". Medical subject headings (MESH) and keyword searches were used. Both searches were combined, and duplicates were eliminated. Subsequently, resulting titles and abstracts from all years were screened for relevance and all potentially eligible abstracts were assessed in full text by one reviewer. Studies that did not report a beneficial specific flavonoid or only a class of flavonoids were excluded. The review included papers that were published in English. Reviews, books, letters, editorials, case reports were excluded. Only Controlled Random Trials studies that used purified flavonoids or one class of flavonoid content were considered for meta-analysis. There was added a group of articles that were related to cardiovascular diseases and met inclusion and quality criteria; they were identified from the same databases.

Data extraction and quality assessment tool

One reviewer assessed the information from full-text articles, and useful information compiled in one table. The data extracted were media and standard deviation after treatment, and media and standard deviation of the control group for total cholesterol, LDL cholesterol (LDL-c), systolic and diastolic blood pressure, and the number of participants for each group that was included in the analysis. Additional information is included in table 1.

27 CISQM-QS-CP18

Table 1. Intervention characteristics and additional outcomes from each study.

Study author	Flavonoid or class of flavonoids	Sex	Patient age	Treatment length	Dose (mg/d)	Outcomes	Analysis RCT	Participants
Kreijkamp-Kaspers et al., 2005	Isoflavones	F	60-75	12 months	99	SBP, DBP, TC, LDLc, HDLc, TG	Double blinded Parallel	Postmenopausal women
Sone et al., 2011	Catechin	M/F	20-70	9 weeks	400	SBP, DBP, TC, LDLc, HDLc, TG, Glu, SA, AST, ALT, UA, γGTP, hsCRP	Double blinded Parallel	Healthy people
Zhu et al., 2011	Anthocyanins	M/F	40-65	12 weeks	320	SBP, DBP, TC, LDLc	Double Blinded Crossover	Hypercholesterolemic Individuals
	Anthocyanins	M/F	40-65	8 weeks	320	SBP, DBP		
Miyasaki et al., 2012	Catechins	M/F	63-75	14 weeks	630.9	SBP, DBP, TC, LDLc, HDLc, TG	Double blinded Parallel	Geriatric volunteers
Zhu et al., 2013	Anthocyanins	M/F	40-65	24 weeks	320	TC, LDLc	Double blinded Parallel	Adults with hypercholesterolemia
Hassellund 2013	Anthocyanins	M	35-51	4 weeks	640	SBP, DBP	Double Blinded Crossover	Moderately hypertensive male
Liu et al., 2014	Daidzein	F	48-65	6 months	63	TC, LDLc, HDLc, TG, Glu, hs-CRP	Double blinded Parallel	Postmenopausal women
	Isoflavones	F	48-65	6 months	49.8			
Habauzit et al., 2015	Flavanones	F	50-65	6 months	210	SBP, DBP, Glu, Insulin, hsCRP	Double Blinded Crossover	Postmenopausal women
Li et al., 2015	Anthocyanins	M/F	56-67	24 weeks	320	SBP, DBP, Glu	Double blinded Parallel	Type II diabetic patients
Salden et al., 2016	Hesperidin 2S	M/F	54 +/- 14	6 weeks	450	SBP, DBP, TC, LDLc, HDLc, TG, Glu, Insulin	Double Blinded Parallel	Healthy overweight individuals
Zhang et al., 2016	Anthocyanins	M/F	40-65	24 weeks	320	SBP, DBP, TC, LDLc, HDLc, TG	Double blinded Parallel	Hypercholesterolemic individuals
Thompson et al., 2017	Anthocyanins	M/F	26-50	4 weeks	320	SBP, DBP	Double Blinded Crossover	Sedentary, healthy, non-smokers
Qin et al., 2019	Anthocyanins	M/F	40-65	12 weeks	320	SBP, DBP	Double blinded Parallel	Dyslipidemic patients
Dheghani et al., 2020	Quercetin	M/F	35-65	8 weeks	500	SBP, DBP, hsCRP, TNF-α, TAC, IL-6	Double blinded Parallel	Post-myocardial infarction patients

SBP=systolic blood pressure; DBP=diastolic blood pressure; TC=total cholesterol; LDLc=low density cholesterol; TG=triglyceride; Glu=glucose; AST=aspartate aminotransferase; ALT=alanine aminotransferase; γGTP =gamma-glutamyl trans peptidase; UA=uric acid; hs-CRP=high-sensitive C-reactive protein; SA=serum adiponectin; mg/d=miligrams/day; TNF-α=tumor necrosis factor alpha; TAC=total antioxidant capacity; IL-6=interleukin 6 .

27 CISQM-QS-CP18

Quality criteria was based on the article's content, which should include complete information and consider only one class of flavonoids. The evaluation was based on six points: first, if the trial was assessed in humans; second, if the study was a randomized controlled trial; third, that if it focuses on the analysis of a single class of flavonoid or a specific one; fourth, if the trial contains a control group; fifth, if contains systolic and diastolic blood pressure information after treatment; sixth, if the last point if the trial measures total cholesterol and LDL cholesterol as outcomes. They must have at least the first four points and one or both last two points mentioned.

Statistical analysis

A meta-analysis was conducted using R program with a random effect model. The program used inverse variance method, DerSimonian-Laird estimator for τ^2 , Jackson method for confidence interval of τ^2 and τ , and Hedges' g (bias-corrected standardized mean difference).

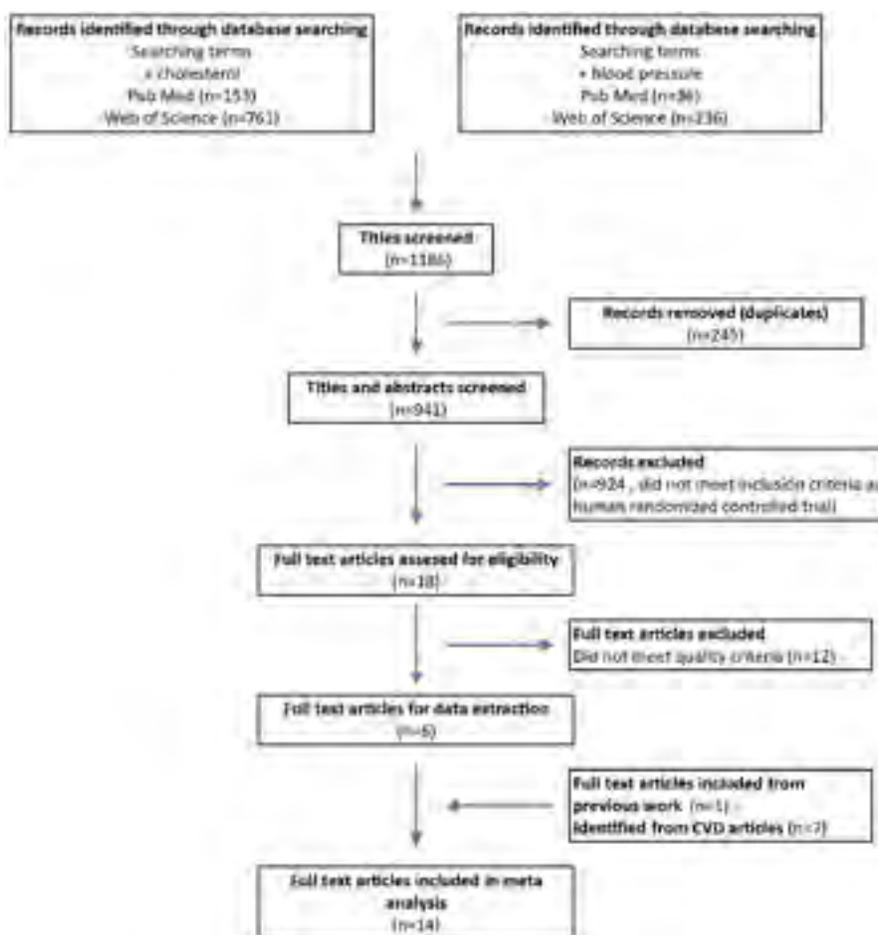


Fig. 2 Flow diagram showing the literature search as a systematic review.

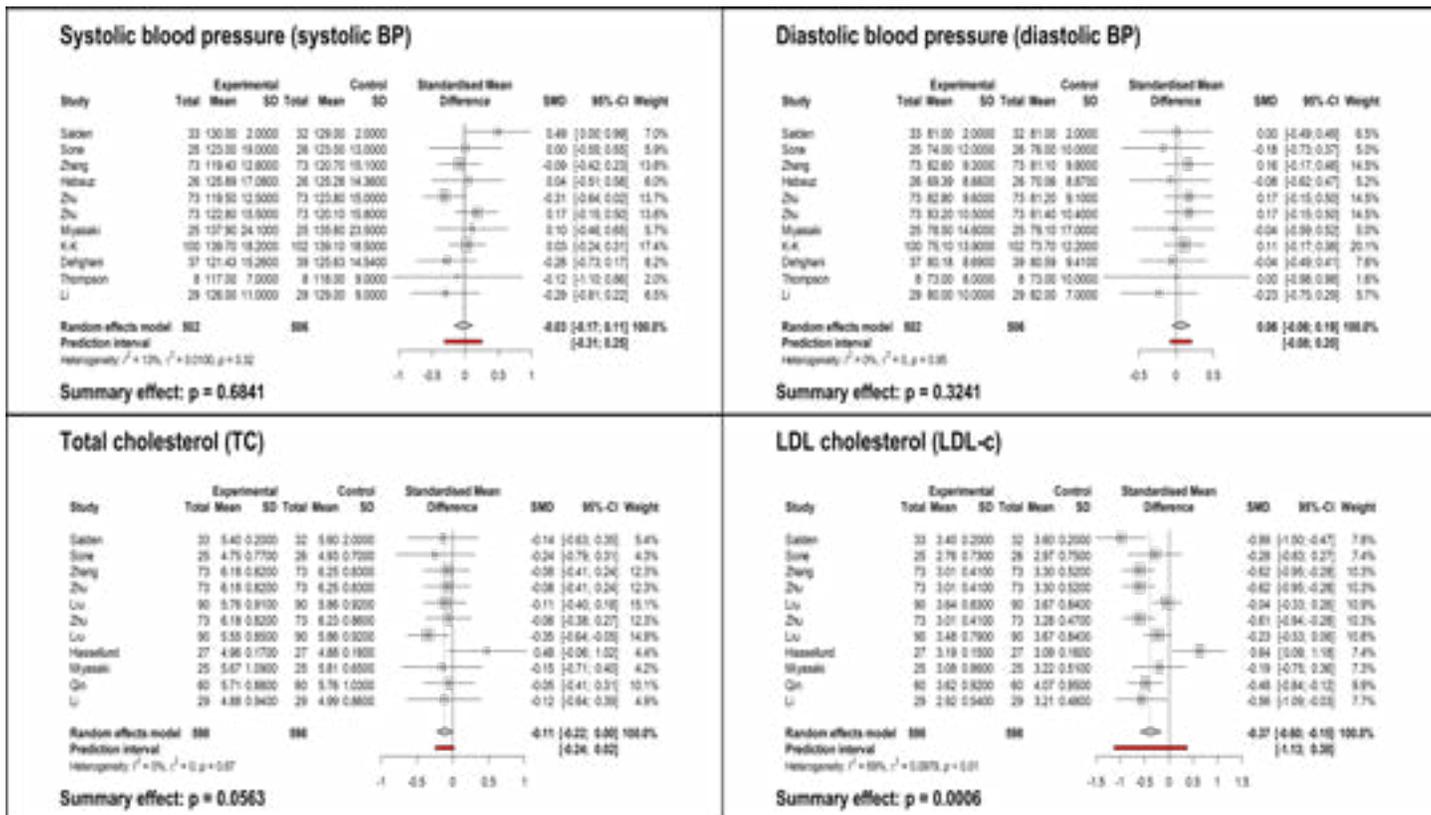
Results

Searches identified a total of 1186 article in Web of Science and Pub Med data bases, from which 245 articles were duplicates, and therefore removed (Figure 2). Then 941 studies were screened for tittle and abstract, 924 were excluded because they didn't meet inclusion criteria. Afterwards 18 full texts were assessed and 12 were excluded because they didn't meet quality criteria; Six articles were included for meta-analysis, including one

27 CISQM-QS-CP18

more as complementary information from a previous work. Other seven articles related to cardiovascular diseases and met inclusion and quality criteria, were identified and added too. Finally, 14 articles were included in qualitative analysis.

Meta-analyses



Discussion

We have performed meta-analyses to show whether there are quantitative differences between studies with statistically significant outcomes. Systolic blood pressure showed a summary effect with a non-significant SMD of -0.03 (p=0.6841); thus, there is not an effect with flavonoid treatments. Furthermore, the heterogeneity ratio is low between studies (I²=13%, τ²=0.0065, p=0.32), the differences again were not statistically significant concerning the true effect of treatments. The summary effect of diastolic blood pressure had an SMD=0.06 and p=0.3241 to conclude that there is no effect of the treatments. The summary effect for total cholesterol had an SMD=-0.11, and p=0.0563, we consider that there is not a significant effect in the treatment for total cholesterol. While for heterogeneity for the last two meta-analyses, diastolic blood pressure and total cholesterol showed null heterogeneity ratio and zero variance between studies (I²=0%, τ²=0), meaning no differences in real and observed effect sizes (p=0.95 and p=0.67 respectively). And finally, LDL cholesterol had a summary effect with an SMD of -0.37 (p=0.0006), showing a significant effect of treatment with flavonoids, and present a moderate to high heterogeneity between studies (I²=69%, τ²=0.0849, p< 0.01) which were statistically different, that means that this heterogeneity is true, it is caused by the effect of different treatments. The quality assessment revealed that flavonoids intake included in this review effectively achieves lower LDLc concentrations after

27 CISQM-QS-CP18

consumption, but doesn't show TC and BP benefits. Raman et al. (2019) reported improvements in lipid profile, systolic pressure and diastolic pressure using flavan-3-ols as treatment during a meta-analysis of RCTs. However, they found considerable heterogeneity, and recommended future studies with high-quality dose-response RCTs. In the case of quercetin, Serban et al. (2016) showed significant reductions in systolic blood pressure and diastolic blood pressure in their systematic review and meta-analysis. There is another meta-analysis with similar results to ours; Daneshzad et al. (2019) founded that using more than 300 mg/day of anthocyanin supplementation during more than 12 weeks had significant effects on total cholesterol (TC) and low-density lipoprotein (LDL). However, they had no impact on systolic and diastolic blood pressure. Whereas, in qualitative analysis, Sone et al. (2011) didn't find a significant difference with catechin treatment in any measured CVD risk factors, including TC and LDLc. Our study showed that, it is important to investigate further the effects of each pure flavonoid and elaborate systematic reviews and meta-analyses to determine the benefits based on type, doses, and duration of the treatments.

Conclusion

Flavonoid consumption, in special anthocyanins, can be associated with lower risk of LDLc, suggesting that regular amounts of flavonoid intake may be beneficial. Unfortunately, few RCTs are studying the effect of pure flavonoids in atherosclerotic patients.

References

- Chrysant, S. Hippokratia, 2011, 15, 7.
- Côrtes, S.F.; Rezende, B.A.; Corriu, C. *et al.* 2001, 133, 849–858. Doi: 10.1038/sj.bjp.0704147
- Daneshzad E., Shab-Bidar S., Mohammadpour Z., Djafarian K. 2019, 38: 1153-1165. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.979>
- Dehghani F., Jandaghi S., Janani L., Sarebanhassanabadi M., Emamat H., Vafa M. *Phytotherapy Research.* 2020, 1–14
- Farnier M, Davignon J. *Am J Cardiol.* 1998, 82(4, Supplement 2):3J-10J.
- Habauzit, V., Verny, M.-A., Milenkovic, D., Barber-Chamoux, N., Mazur, A., Dubray, C., & Morand, C. *Am J Clin Nutr.* 2015, 102(1), 66–74. doi:10.3945/ajcn.114.104646
- Hassellund S.S., Flaa A., Kjeldsen S.E., Seljeflot I., Karlsen A., Erlund I., Rostrup M. *J Human Hypertension.* 2013, 27: 100-106
- Kreijkamp-Kaspers S., Kok L., Bots M.L., Grobbee D., Lampe J.W., van der Schouw Y. T. *Am J Clin Nutr* 2005; 81:189 –95.
- Li, D., Zhang, Y., Liu, Y., Sun, R., & Xia, M. *The Journal of nutrition.* 2015, 145(4), 742–748. <https://doi.org/10.3945/jn.114.205674>
- Libby, P. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006, 83, 456–460.
- Liu, Z., Ho, S. C., Chen, Y., Ho, S., To, K., Tomlinson, B., & Woo, J. *Molecular Nutrition & Food Research.* 2014, 58(4), 709–717. doi:10.1002/mnfr.201300499

27 CISQM-QS-CP18

Miyazaki, R., Kotani, K., Ayabe, M., Tsuzaki, K., Shimada, J., Sakane, N., et al. *Geriatrics & Gerontology International*. 2012, 13(3), 622–629. doi:10.1111/j.1447-0594.2012.00952.x

O'Keefe J.H., Carter MD, Lavie CJ. *Mayo Clin Proc*. 2009, 84:741–57.

Qin, Y., Xia, M., Ma, J., Hao, Y., Liu, J., Mou, H., Cao, L., & Ling, W. *The American journal of clinical nutrition*. 2009, 90(3), 485–492. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27814>

Raman G., Avendano E.E., Chen S., Wang J., Matson J., Gayer B., Novotny J. A., Cassidy A. *Am J Clin Nutr* 2019, 110:1067-1078.

Salden, B. N., Troost, F. J., de Groot, E., Stevens, Y. R., Garcés-Rimón, M., et al. *Ame J Clin Nut*. 2016, 104(6), 1523–1533. doi:10.3945/ajcn.116.136960

Schömig A, Neumann F-J, Kastrati A, Schühlen H, Blasini R, Hadamitzky M, et al. *N Engl J. Med*. 1996, 334(17):1084-9.

Serban M.C., Sahebkar A., Zanchetti A., Mikhailidis D.P., et al. *J Am Heart Assoc*. 2016, 5: e002713.

Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995, 333(20):1301-7.

Sone, T., Kuriyama, S., Nakaya, N., Hozawa, A., et al. *Food & Nutrition Research*. 2011, 55(1), 8326. doi:10.3402/fnr.v55i0.8326

Thompson, K.; Hosking, H.; Pederick, W.; Singh, I.; Santhakumar, A.B. *Br. J. Nutr*. 2017, 118, 368–374

WHO. Cardiovascular diseases (CVDs). WHO, World Health Organization. 2020. (assessed on 15 Jan. 2021), [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/deatil/cadiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cadiovascular-diseases-(cvds)).

Zhang, X.; Zhu, Y.; Song, F.; Yao, Y.; Ya, F.; Li, D. et al. *Nutrition & Metabolism*. 2016, 13(1), 86. doi:10.1186/s12986-016-0146-2

Zhu Y, Xia M, Yang Y, Liu F, Li Z, Hao Y, et al. *Clin Chem*. 2011, 57(11):1524e33.

Zhu, Y., Ling, W., Guo, H., Song, F., Ye, Q., Zou, T., et al. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 2013, 23(9), 843–849. doi: 10.1016/j.numecd.2012.06.005

28 CISQM-QS-CP19

Análisis fitoquímico y evaluación de la actividad antioxidante y antifúngica de *Asphodelus Fistulosus L*

Pedro Israel Silva Martínez¹, Gerardo Martínez Guajardo¹, Guillermo Quiñones Reyes³, Mónica Imelda Martínez Acuña⁴

¹Universidad Autónoma de Zacatecas. Unidad Académica de Ciencias Químicas. Maestría en Ciencia y Tecnología Química. Campus UAZ Siglo XXI. Carr. Zacatecas - Guadalajara Km. 6 Col. Ejido "La Escondida". Zacatecas, Zacatecas, México C.P. 98160.

²Universidad Autónoma de Zacatecas. Unidad Académica de Ciencias Químicas. Docente investigador. Químico en Alimentos. Campus UAZ Siglo XXI. Carr. Zacatecas - Guadalajara Km. 6 Col. Ejido "La Escondida". Zacatecas, Zacatecas, México C.P. 98160.

³Universidad Autónoma de Zacatecas. Unidad Académica de Ciencias Químicas. Docente investigador. Laboratorio de Epidemiología Ambiental. Campus UAZ Siglo XXI. Carr. Zacatecas - Guadalajara Km. 6 Col. Ejido "La Escondida". Zacatecas, Zacatecas, México C.P. 98160.

pedrosilvamtz53@gmail.com

<https://youtu.be/91AhLUaMylw>

Resumen

Con la finalidad de conocer las propiedades antioxidantes y antifúngicas de la *Asphodelus fistulosus*, se llevaron a cabo distintos procedimientos como: la cosecha de la planta, obtención de los extractos de tallo, raíz y fruto de las plantas por sonicación a 14kHz, así como pruebas preliminares fitoquímicas de cada extracto, siendo los flavonoides y terpenoides de los principales compuestos encontrados. La capacidad antioxidante de los extractos se realizó por ensayos de DPPH (11.85% fruto, 9.38% raíz y 11.10% tallo) y FRAP (138.6 ±0.0078 mg Eq Trolox/ g Peso seco en fruto, 125.1±0.0046 mg Eq Trolox/ g Peso seco en raíz y 156.78±0.0063 mg Eq Trolox/ g Peso seco en tallo) y el estudio de capacidad antifúngica de cada extracto en contra de *Aspergillus spp*, *Fusarium spp*. y *Thricoderma harzianum*. Dichos hongos no se vieron inhibidos por la presencia de los extractos, sino, por el contrario, tuvieron un aparente efecto bioestimulante, en especial *T. harzianum*.

Introducción.

La necesidad de encontrar agentes químicos para el control fitopatogénico de hongos que tengan un menor impacto en la salud humana, animal y, ha orillado al desarrollo de alternativas de origen natural, las cuales representan un menor impacto ambiental y económico, así como una menor exposición a productos nocivos (Hüter, 2011).

El aumento en el número de estudios etnobotánicos son de suma importancia pues con estos, el conocimiento de uso tradicional de las plantas en conjunto con la modernidad de las técnicas químicas y biológicas, permiten un crecimiento en el conocimiento sobre las plantas de estudio, permiten conocer en mayor medida su utilización, su actividad biológica, plantearse un mecanismo de acción y buscar nuevas virtudes y propósitos a la composición química de las plantas, en este caso la *Asphodelus Fistulosus*, de la que se conoce que tiene propiedades antiinflamatorias, atañidas a los metabolitos presentes en los extractos, que principalmente son derivados de antraquinonas y flavonoides (Eid, Ebada, Abd El-Fattah, & Tawfik, 2021; Pandey, Tripathi, & Phytochemistry, 2014).

La importancia de desarrollar nuevas alternativas para el control de infecciones, específicamente por hongos como los *Aspergillus spp*. radica en que estos son perjudiciales para diversos cultivos. Este fitopatógeno es causante de la pérdida de mucho material vegetal, ya que su propagación por las plantas es muy fácil, además

28 CISQM-QS-CP19

de contar con un gran potencial de riesgo a la salud ambiental y humana por la generación de metabolitos llamados aflatoxinas. Anualmente se producen grandes pérdidas agrícolas en todo el mundo debido a la vulnerabilidad de los cultivos a enfermedades causadas por hongos *Aspergillus spp.*, por ejemplo, ataca a el jitomate, frijol y trigo, impactando la productividad y reduciendo el valor comercial de producto (Jenks, Salzer, & Hoenigl, 2019; Zhang & Sciences, 2018).

La meta de este trabajo es la caracterización de los principales componentes fitoquímicos de la *Asphodelus fistulosus L.* y realizar la evaluación de la actividad antifúngica y antioxidante, mediante la obtención de extractos hidroalcohólicos.

Métodos experimentales.

1. Colección de material vegetal.

Las plantas de interés se encuentran en el Campus Siglo XXI de la Universidad Autónoma de Zacatecas. La colecta se llevó a cabo el día 31 de agosto del 2020 y las coordenadas 22°- 46' - 7.2" N, 102°-38' -36.1" W, con una altitud de 2329 msnm.

2. Secado de la *Asphodelus fistulosus*.

Cada una de las plantas se limpió y enjuagó por separado, se diseccionó cada una de ellas en tallos, frutos y raíces. Después se congeló cada parte con ayuda de Nitrógeno líquido y se midió el peso de cada muestra con respecto a su porcentaje de agua (70%). Una vez que se obtuvo esa diferencia de peso esperada, se trituró cada fracción con un mortero y un molino (Hamilton 80335R). Se pesó la fracción necesaria para cada extracto y el resto se almacenó a -67°C (Revco 88000).

3. Obtención de los extractos. Se pesaron 3.5 g de cada material vegetal con una balanza (VELABVE-204B). Se agregaron 31.5 mL de la solución extractora de metanol (JT. Baker): Agua (HYCEL): Ácido Fórmico (JT. Baker). Con relación de 80:18:2, se homogenizó en un vortex (Labnet, VX100) y se maceró por 7 días. En un sonicador (GEX, 130PB) se colocó la muestra a 14 KHz por 2 minutos. Se filtró (Whatman No. 40) y se depositaron en recipientes ámbar. Se almacenaron a 4°C.

4. Pruebas cualitativas de perfil químico.

El perfil químico de los extractos se obtuvo de acuerdo con lo descrito por los Métodos de Investigación Fitoquímica tradicionales, en tubos de ensayo 10 mL, siendo un total de 22 pruebas, cada una repetida por quintuplicado, las cuales se describen a continuación. Por cuestiones de tiempo y espacio, sólo se expone una de las pruebas realizadas.

4.1 Prueba de Shinoda para detectar flavonoides

En un tubo de ensayo se agregaron de 3 a 4 gotas del extracto alcohólico, se añadió limadura de magnesio (0.5 g) y tres gotas de HCl concentrado. La presencia de flavonoides fue positiva al desarrollarse coloración anaranjada, roja, rosa, azul o violeta.

5. Determinación de capacidad antioxidante.

5.1 FRAP.

Se colocaron 20 µl del estándar (Trolox) o extracto en un tubo eppendorf y se agregaron 250 µl del reactivo FRAP (200 µl de buffer de acetatos, 20 µl de TPTZ (10 mM) y 20 µl FeCl₃ (20 mM)) y se reposó por 30 min. en la

28 CISQM-QS-CP19

oscuridad. Se leyeron las absorbancias a $\lambda = 630$ nm en un Espectrofotómetro (BioRad Benchmark Plus®) por triplicado. Los resultados se expresan porcentaje de reducción. Se realizó una curva de calibración de 0-2 [mg/mL] de Trolox (Sigma) en metanol.

5.2 DPPH.

Se colocaron en un tubo Eppendorf 280 μ l de DPPH (0.05 mg/mL) (Sigma), después se agregaron 20 μ l del extracto o estándar (Trolox). Se dejó incubar por 30 min. En la oscuridad. Se leyeron las absorbancias a $\lambda = 480$ nm en un Espectrofotómetro (BioRad Benchmark Plus®) por triplicado. Los resultados se expresan porcentaje de reducción. Se realizó una curva de calibración de 0-200 [mg/mL] de Trolox (Sigma) en metanol.

6. Evaluación de extractos de la planta *Asphodelus Fistulosus* como antifúngico.

Los aislamientos de *Aspergillus spp*, *Thricoderma Harzianum* y *Fusarium spp*. fueron colectados durante el 2020-2021 en diferentes localidades y cultivos en la sierra norte y nororiental del estado de Puebla, México. Se identificaron tanto macroscópica, como microscópicamente las cepas para verificar que estuviese trabajando con los hongos correctos. Se le asignó una clave a cada extracto I (E. I): Raíz, Extracto II (E.II): Tallo, Extracto III (E.III): Fruto y se decidió utilizar placas con división para poder comparar y tener la capacidad de controlar esta variabilidad. Cada caja quedaría dividido en tres, poniendo a interactuar cada cepa fúngica con el extracto de interés a una distancia entre el extracto y el hongo de 1.05 cm. El bioensayo se hizo por triplicado. Como testigos positivos se utilizaron un agente químico de marca comercial conocido como "Softy" y un extracto de origen natural de Neem-Canela.

6.1 Cultivo de los hongos.

Se esterilizaron a 120°C 15 lbs. de presión por 15 tanto el PDA, así como el material utilizado. Por medio de la "Técnica de Pellets" se removió una sección del PDA con el fitopatógeno de estudio, el cual se sembró en una caja nueva Petri con PDA estéril. Así para cada fitopatógeno. Se impregnó cada papel dentro de un tubo eppendorf, ya sea de los extractos de interés o de los testigos y se colocaron en referencia a la división de la caja antes explicada. Se incubaron a 28°C y se registró su crecimiento cualitativamente. Se tomó de referencia el crecimiento en el blanco y el cultivo puro.

Discusión de resultados.

En el lugar de estudio se encontró un total de 226 sitios de crecimiento, de los cuales, se eligieron ocho especímenes que cumplieran con los estándares de calidad deseados. De estos, cinco fueron destinados para realizar los extractos, dos para su identificación taxonómica y uno como reserva. Cada planta fue dividida en raíz, tallo y fruto. Se realizaron los extractos con el sistema de disolventes elegido (agua: metanol: ác. Fórmico) por sonicación Al llevar a cabo las 22 pruebas fitoquímicas por quintuplicado, se consiguió conocer que todos los extractos tienen una composición similar, y solo varía el tipo de flavonoide presente, siendo los compuestos presentes más relevantes: Insaturados, esteroides y triterpenos, esteroides, carbohidratos, flavonoides, saponinas, sesquiterpelactonas, aromáticos, alcaloides y terpenoides. Es decir, se encontraron diferencias con lo reportado en la bibliografía sobre la composición química de *Asphodelus fistulosus*, ya que (Abd El-Fattah, 1997) menciona que solamente encontró flavonoides y antraquinonas en sus extractos, esto se puede deber a la diferencia en las extracciones, ya que en este artículo la extracción fue hecha en caliente y en un sistema de solventes alcalinos, a diferencia de lo realizado en la nuestro trabajo, pues la extracción fue hecha por sonicación, no hubo calor y el medio fue ácido, por lo que se beneficia la obtención de compuestos como los terpenoides y alcaloides. En la tabla 1 se puede observar el total de resultados de las 22 pruebas hechas a los diferentes extractos. Al verificar que no existió una diferencia en la composición química de los extractos

28 CISQM-QS-CP19

entre sí, se decidió hacer una homologación de cada una de las secciones de la planta, por lo que se tomaron 2 g de cada parte (R, T y F) respectivamente y se pusieron en 90 ml del sistema de disolvente para realizar de nuevo los extractos y con ellos realizar las siguientes pruebas.

Tabla 1. Resultados de las pruebas fitoquímicas de los extractos de raíz, tallo y fruto de *A. fistulosus*.

Pruebas cualitativas	Muestras														
	1			2			3			4			5		
	T	R	F	T	R	F	T	R	F	T	R	F	T	R	F
Insaturaciones (KMnO ₄)	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+
Esteroles y triterpenos (Salkowski)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ésteres (Cumarinas)	+	+	-	-	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+
Oxidrilos Fenólicos (Taninos vegetales)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Florataninos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Carbohidratos (Lactonas)	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+
Flavonoides (Shinoda)	-	+	+	-	+	-	-	+	-	-	+	-	+	+	+
Flavonoides (Amoniaco)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Flavonas (H ₂ SO ₄)	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-
Flavonoides (H ₂ SO ₄)	+	-	-	-	-	+	+	-	+	+	-	-	-	-	+
Quinonas (H ₂ SO ₄)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Chalconas (H ₂ SO ₄)	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Saponinas (Agitación)	+	+	-	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+
Saponinas (NaHCO ₃)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Saponinas (Salkowski)	-	+	+	-	+	-	-	+	-	-	+	+	-	+	+
Sesquiterpelactonas (Baljet)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Aromaticidad	-	+	+	+	+	-	+	+	-	-	+	+	-	+	+
Esteroles y triterpenos (Liebermann-Burchard)	-	+	+	-	-	-	+	-	-	+	-	+	+	-	+
Antocianinas	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Alcaloides	+	+	+	+	+	-	-	+	-	+	-	+	+	+	-
Terpenoides	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
Esteroides	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

T= Tallo, R= Raíz y F= Fruto.

La prueba DPPH arrojó los siguientes resultados: Fruto= 11.85±0.132%, Raíz=9.38±0.097% y Tallo= 11.10±0.105%. Siendo estos diferentes a lo reportado en otros congéneres de la planta de estudio, pues en (Peksel, Imamoglu, Altas Kiyamaz, & Orhan, 2013) indican que *A. aestivus* tiene un DPPH= 34.34±0.01% en acetona y metanol: 78.72±0.23%, por lo que se puede interpretar que el poder reductor de la *A. fistulosus* es menor al de *A. aestivus*. Esto se puede atribuir al tipo de extracción, a los solventes utilizados, a la temporada donde la planta fue cosechada o principalmente, a la variante de planta analizada. En el método FRAP se obtuvieron los siguientes resultados: Fruto= 138.6 ±0.0078 mg Eq Trolox/ g Peso seco, Raíz= 125.1±0.0046 mg Eq Trolox/ g Peso seco y Tallo= 156.78±0.0063 mg Eq Trolox/ g Peso seco. Lo cual difiere con lo publicado por (Lazarova et al., 2020) pues, este indica que la *A. albus* tiene un FRAP= 81.58 ± 0.84 mg Eq Trolox/ g Peso seco en un extracto con diclorometano, 31.94 ± 0.58 mg Eq Trolox/ g Peso seco en un extracto con metanol y 27.25 ± 0.78 mg Eq Trolox/ g Peso seco en un extracto con agua, por lo que se puede decir, que la *A. fistulosus* tiene un contenido mayor de mg Eq Trolox/ g Peso seco que su congénere. Este resultado se puede justificar

28 CISQM-QS-CP19

por las diferencias en las extracciones y sistemas de disolventes o bien, a la variante de planta utilizada. Con respecto a la capacidad antifúngica, ninguno de los extractos mostró una actividad antifúngica importante en contra de alguno de los hongos de estudio. Se observó que los extractos tienen un efecto bioestimulante en cada una de las cepas fúngicas, en especial en *T. harzianum*. Dicho efecto se puede observar en las imágenes 1, 2 y 3 donde se muestran las comparativas de crecimiento normal de cada una de las cepas con respecto al crecimiento de las mismas en presencia de los testigos y de los extractos, donde se nota claramente que el efecto es bioestimulante.



Imagen 1. A) Crecimiento normal *Aspergillus spp.* 72 horas. B) Crecimiento de *Aspergillus spp.* con extractos 72 horas.



Imagen 2. C) Crecimiento normal *Fusarium spp.* 72 horas. D) Crecimiento de *Fusarium spp.* con extractos 72 horas.



Imagen 3. E) Crecimiento normal *Thricoderma harzianum* 72 horas. F) Crecimiento de *Thricoderma harzianum* con extractos 72 horas.

Se cree entonces que el aumento en el crecimiento de las especies fúngicas se puede deber a que los extractos proporcionan una fuente alimenticia extra, por lo cual su crecimiento aumenta. Esto se puede comprobar por análisis en los que se mida la presencia de aminoácidos y azúcares, como es mencionado por (Ke & Haselkorn, 2013), donde la prueba de Sakaguchi sirve como un indicador de la presencia de estas moléculas de interés.

Conclusiones

Los extractos hidroalcohólicos de *Asphodelus fistulosus* presentan una composición fitoquímica muy similar entre ellas, principalmente de flavonoides, terpenoides y alcaloides. La capacidad antioxidante de los extractos hidroalcohólicos se puede considerar menor a la de sus congéneres en DPPH. La capacidad antioxidante de los extractos se puede considerar mayor a la de sus congéneres en FRAP. Se rechaza la hipótesis de que podría ser un buen antifúngico y su principal característica biológica es la bioestimulante, especialmente en *T. harzianum*.

28 CISQM-QS-CP19

Referencias.

- Abd El-Fattah, H. J. I. J. o. p. (1997). Chemistry of *Asphodelus fistulosus*. 35(4), 274-277.
- Eid, A. M., Ebada, H. A., Abd El-Fattah, A. M., & Tawfik, A. J. E. A. o. O.-R.-L. (2021). Platelet-rich fibrin: an autologous biomaterial for healing assistance of pharyngeal repair in total laryngectomy. 278(2), 463-470.
- Hüter, O. F. J. P. r. (2011). Use of natural products in the crop protection industry. 10(2), 185-194.
- Jenks, J. D., Salzer, H. J., & Hoenigl, M. J. E. r. o. a.-i. t. (2019). Improving the rates of *Aspergillus* detection: an update on current diagnostic strategies. 17(1), 39-50.
- Ke, S., & Haselkorn, R. J. J. o. b. (2013). The Sakaguchi reaction product quenches phycobilisome fluorescence, allowing determination of the arginine concentration in cells of *Anabaena* strain PCC 7120. 195(1), 25-28.
- Lazarova, I., Zengin, G., Sinan, K. I., Aneva, I., Uysal, S., Picot-Allain, M. C. N., . . . Mahomoodally, M. F. J. F. R. I. (2020). Metabolomics profiling and biological properties of root extracts from two *Asphodelus* species: *A. albus* and *A. aestivus*. 134, 109277.
- Pandey, A., Tripathi, S. J. J. o. P., & Phytochemistry. (2014). Concept of standardization, extraction and pre phytochemical screening strategies for herbal drug. 2(5).
- Peksel, A., Imamoglu, S., Altas Kiyamaz, N., & Orhan, N. J. I. J. o. F. P. (2013). Antioxidant and radical scavenging activities of *Asphodelus aestivus* Brot. extracts. 16(6), 1339-1350.
- Zhang, W. J. P. o. t. I. A. o. E., & Sciences, E. (2018). Global pesticide use: Profile, trend, cost/benefit and more. 8(1), 1.

29 CISQM-QS-CP20

Caracterización y análisis de diversidad estructural de compuestos candidias

Karen Rodríguez Villar¹, Alicia Hernández Campos², Juan Francisco Palacios Espinosa³, Francisco Cortés Benítez³,
Olivia Soria Arteche³, Jaime Pérez Villanueva³

¹Doctorado en Ciencias Biológicas y de la salud, UAM, México; ²Facultad de Química, Departamento de Farmacia, UNAM, México; ³Departamento de Sistemas Biológicos, División de Ciencias Biológicas y de la Salud, UAM-X, México.

qkarenrodv@hotmail.com; jpvillanueva@correo.xoc.uam.mx

Resumen

El análisis quimioinformático de compuestos en fase experimental permite conocer información estructural y propiedades moleculares relevantes para el diseño y desarrollo de compuestos activos. En este trabajo se realizó la caracterización de una base de datos de compuestos activos contra *C. albicans*, empleando un análisis de descriptores moleculares de interés farmacéutico y diversidad estructural de quimiotipos. Los resultados indican que los compuestos analizados cumplen satisfactoriamente con las reglas de Lipinski y la mayoría poseen una CMI entre 10–100 μM (68%). El análisis de quimiotipos arrojó 1392 sistemas cíclicos y en 912 esqueletos cíclicos de los cuales cerca del 20% son quimiotipos únicos. El quimiotipo más abundante es el anillo de benceno, no obstante, el 86% de la base de datos contiene al menos un heterociclo, siendo los más importantes los anillos nitrogenados.

Introducción

La candidiasis es una infección causada por la levadura del género *Candida*, principalmente *C. albicans* y *C. glabrata*. Ambas especies son reconocidas como las principales responsables de infecciones nosocomiales como la candidiasis sistémica (candidemia) y la segunda causa de infecciones vaginales (candidiasis vaginovulvar).¹⁻³ Actualmente se reconocen cinco grupos principales de fármacos para el tratamiento de la candidiasis: polienos, azoles, alilaminas, piridiminas fluoradas y equinocandinas.¹ No obstante, en la literatura se describe una gran variedad de compuestos con actividad contra *C. albicans*, que no se encuentran clasificados dentro de los grupos antes mencionados. Por ello es importante la caracterización de compuestos reportados con actividad contra *C. albicans*, con la finalidad de generar información útil para la detección, generación u optimización de nuevos compuestos bioactivos.⁴ El presente trabajo tiene como objetivo caracterizar compuestos activos contra *C. albicans* reportados en la base de datos ChEMBL v24. Para ello se empleó el análisis de descriptores moleculares de interés farmacéutico, distribución y diversidad estructural de quimiotipos.^{4,5}

Métodos

Base de datos

Se construyó una base de datos de compuestos con reportes de actividad contra *C. albicans*, expresada en concentración mínima inhibitoria (CMI) a partir de la información contenida en ChEMBL (versión 24).⁶ Fueron seleccionados aquellos compuestos con CMI inferior a 100 μM y peso molecular < 500. Se eliminaron los registros duplicados, compuestos inorgánicos o datos inválidos. Para moléculas reportadas como sales, los contraiones fueron eliminados.

29 CISQM-QS-CP20

Análisis de propiedades moleculares y diversidad estructural

Se calcularon seis propiedades moleculares: Peso molecular (PM), área polar superficial (TPSA), número de enlaces rotables (nRot), grupos donadores de protón (H-Donador), grupos aceptores de protón (H-Aceptor) y coeficiente de partición octanol/agua (clogP), usando el software *OSIRIS Datawarrior*.⁷

Los quimiotipos fueron generados a dos niveles de resolución según la definición de Murcko-Benis: sistemas cíclicos y esqueletos cíclicos.⁸ El análisis de diversidad estructural se realizó a partir de curvas de Recuperación de Sistemas Cíclicos (CSR), usando el área bajo la curva (AUC) y Fracción 50 (F50) como de parámetros de cuantificación.⁵ Adicionalmente, se determinaron los patrones de sustitución y grupos funcionales para quimiotipos selectos, usando la herramienta SAR (Relaciones estructura-actividad) del software *DataWarrior*.

Resultados y discusiones

Se construyó una base de datos de compuestos con anotaciones de actividad candidida expresada en CMI (CA_DB) con 4106 compuestos, los cuales fueron clasificados en tres categorías de acuerdo con el valor de su CMI: $\leq 1\mu\text{M}$, 1 a $\leq 10\mu\text{M}$ y 10 a $\leq 100\mu\text{M}$. Se encontró que la CA_DB está formada principalmente por compuestos con actividad entre $10\text{--}100\mu\text{M}$ (68%, 2778 compuestos) y aquellos con CMI más baja ($<1\mu\text{M}$) representan menos del 10% del total, Figura 1.

Adicionalmente, se calcularon seis descriptores moleculares de relevancia farmacéutica y biológica, relacionados con propiedades ADME. De manera general, $>85\%$ de los compuestos analizados cumplen satisfactoriamente con los criterios establecidos por las Reglas de Lipinski, lo cual indicaría buenas propiedades de solubilidad y permeabilidad asociados con buena biodisponibilidad oral.⁹ En la Figura 1 y Tabla 1 se muestran la distribución y el análisis estadísticos para los descriptores moleculares.

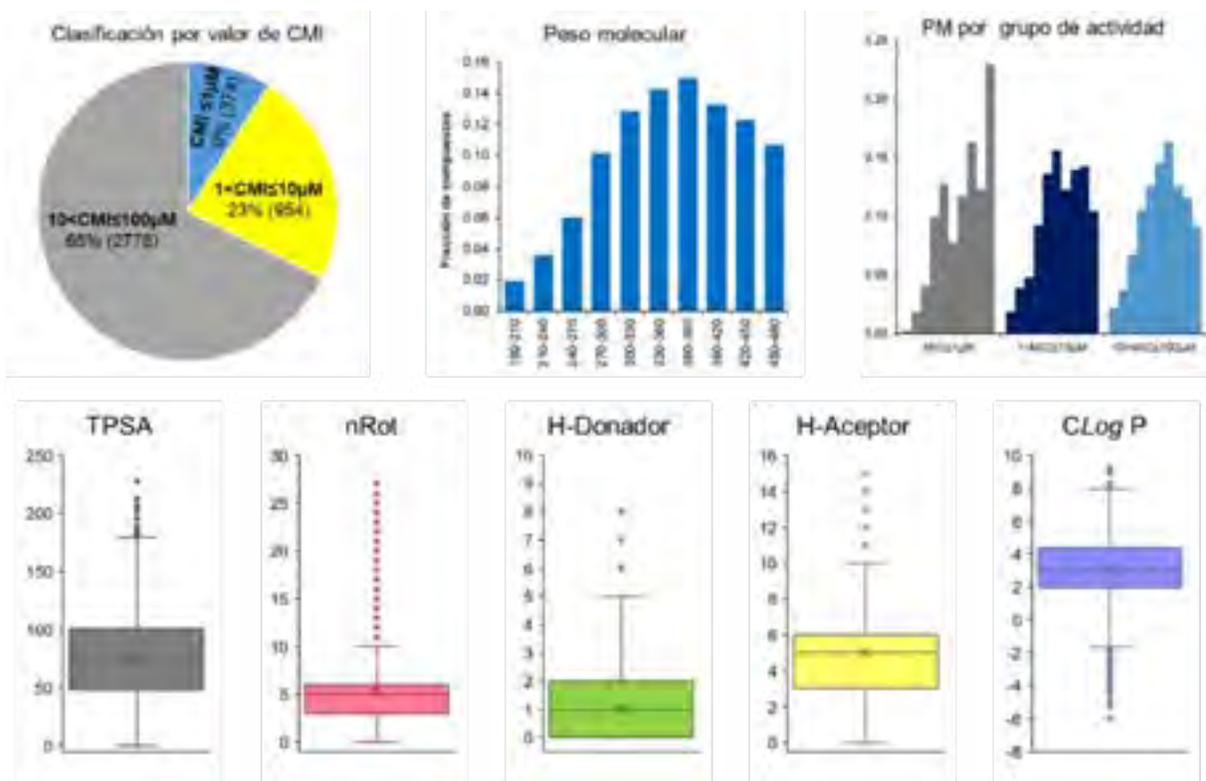


Figura 1. Distribución de grupos por actividad biológica (CMI en μM) y descriptores moleculares de relevancia farmacéutica para CA_DB.

29 CISQM-QS-CP20

Tabla 1. Análisis estadístico de seis descriptores moleculares de compuestos activos contra *C. albicans*.

Descriptores	Media	Desviación estándar	Mediana	Mín	Max	Q1	Q3
PM	359.13	70.16	362.84	180.16	479.62	307.76	415.60
TPSA	76.11	37.58	73.30	0.00	229.54	48.13	100.71
nRot	5.3	3.5	5.0	0	27	3.0	6.0
H-Donador	1.0	1.2	1.0	0	8	0.0	2.0
H-Aceptor	5.0	2.2	5.0	0	15	3.0	6.0
cLogP	3.14	1.95	3.14	-6.01	9.53	1.97	4.40

Posteriormente, se realizó un análisis de la estructura molecular en 2D de los compuestos contenidos en CA_DB, encontrando 141 compuestos acíclicos y 3965 compuestos cíclicos. De estos últimos, se generaron quimiotipos a dos niveles de resolución permitiendo encontrar 1392 sistemas cíclicos (SC), de los cuales 788 son únicos, representando el 19.2% de la base de datos. Mientras, la generación de esqueletos cíclicos (SK) permitió agrupar a los compuestos analizados en 912 esqueletos cíclicos, de los cuales 420 son únicos. Adicionalmente, se generaron las curvas de recuperación de quimiotipos para determinar algunos parámetros de cuantificación de la diversidad estructural, Tabla 2. Particularmente, el área bajo la curva (AUC) y fracción 50 (F50) son comúnmente usados para cuantificar la diversidad, donde valores de AUC cercano a 1 indican baja diversidad de quimiotipos y valores altos de F50 en la indican alta diversidad. De acuerdo con lo anterior, la base de datos CA_DB posee una diversidad media.

Tabla 2. Parámetros de cuantificación de la diversidad estructural

Tabla 1. Optimización del alcance de la cicloadición catalizada por cobre de fenilacetileno y azida de mesitilo

M, número de moléculas; N, número de quimiotipos; $N_{\text{único}}$, quimiotipos únicos; AUC, área bajo la curva; F50, fracción de quimiotipos que contienen 50% de las moléculas; N/M, relación entre quimiotipos y número de moléculas; $FN_{\text{único}}/M$ y $FN_{\text{único}}/N$, fracción de quimiotipos únicos.

En la Figura 2 se muestran los sistemas cíclicos más frecuentes (frecuencia >20) en CA_DB, así como su distribución por grupo de actividad. Se encontró que el anillo de benceno (SC0013) es el quimiotipo más común entre los compuestos candidadas, representando al 2.2% de compuestos analizado. No obstante, el 86.0% de la base de datos (3531 compuestos) contiene al menos un heterociclo, destacando los anillos imidazol (578 compuestos, 198 sistemas cíclicos) y pirrol (412 compuestos, 118 sistemas cíclicos), mostrando que los heterociclos nitrogenados de cinco miembros están ampliamente distribuidos en los compuestos candidadas.

29 CISQM-QS-CP20

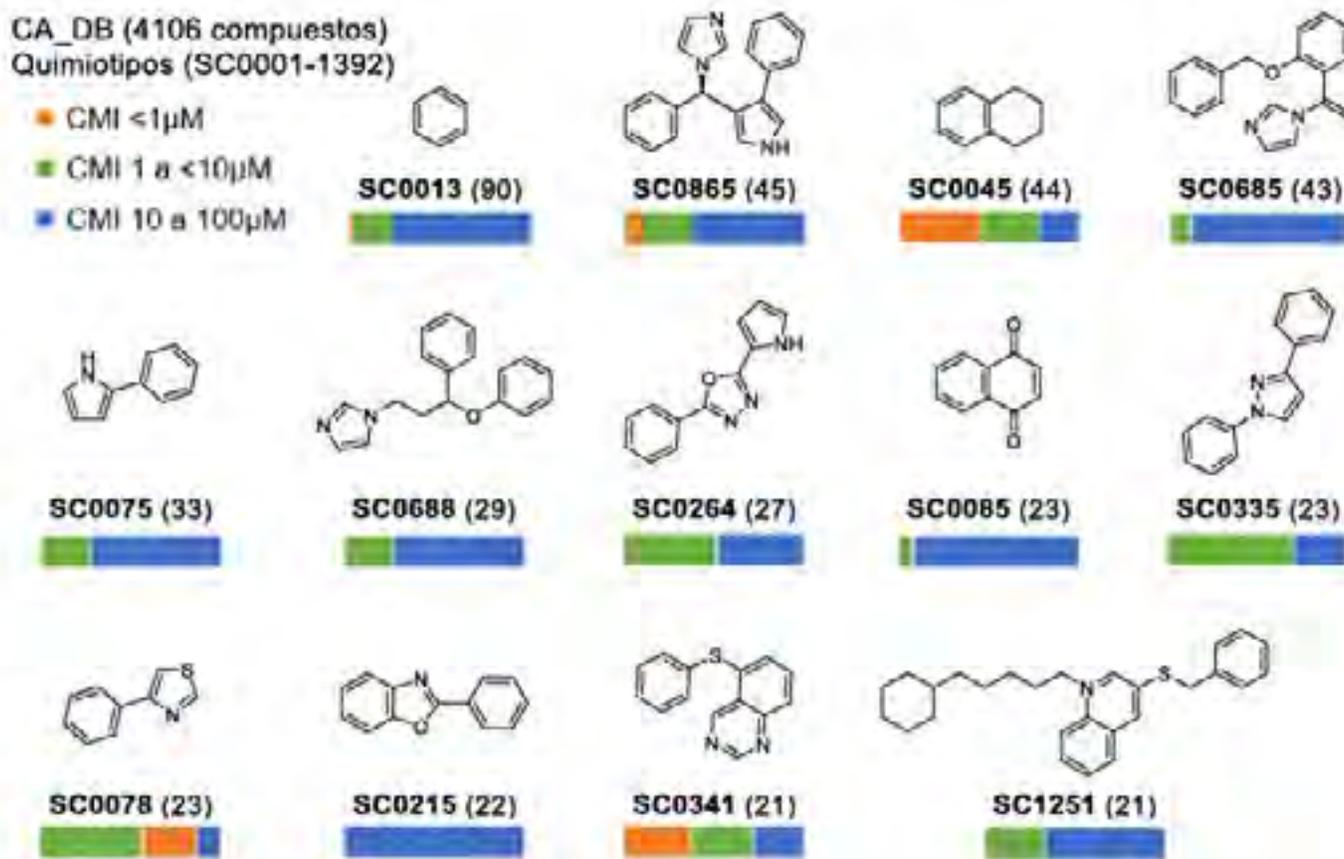


Figura 2. Quimiotipos más frecuentes (frecuencia ≥ 20) en CA_DB. Los compuestos fueron clasificados en tres categorías: CMI < 1 µM (naranja), 1 a < 10 µM (verde) y 10 a 100 µM (azul) y su distribución se muestra en el gráfico de barra bajo cada quimiotipo.

Por otro lado, a partir de los quimiotipos más frecuentes se analizaron los patrones de sustitución y grupos funcionales más frecuentes usando la herramienta SAR (Relaciones estructura-actividad) del software *DataWarrior*. De manera particular, el anillo de benceno (SC0013) es el núcleo más común entre los compuestos candidados y además se encuentra presente en el 64% de los sistemas cíclicos encontrados para los compuestos candidados (886 sistemas cíclicos, 2871 compuestos). En la Figura 3 se muestran la distribución por grado de sustitución, los patrones de sustitución y los grupos funcionales más frecuentes encontrados para este anillo. Se observó que los anillos monosustituidos representan el 57% de los casos y la posición para es la más frecuente. Seguido por anillos disustituidos con el 22% y los no sustituidos con el 16%. Por otro lado, el análisis de grupos funcionales arrojó a los grupos Cl, OMe y F como los más abundantes, seguido de los grupos OH, CH₃ y NO₂. Estos grupos se observaron en numerosos compuestos candidados en distintas combinaciones.

29 CISQM-QS-CP20

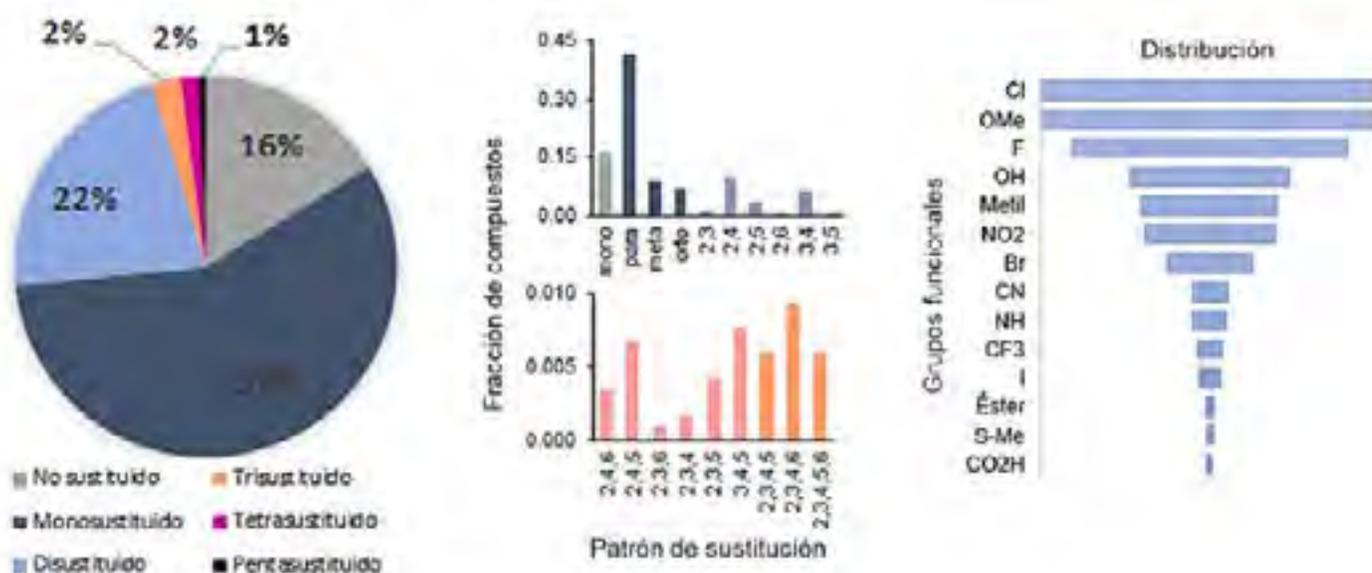


Figura 3. Distribución de compuestos por grado de sustitución por patrón de sustitución y grupos funcionales más frecuentes en el anillo de benceno.

Conclusión

El análisis de descriptores moleculares permitió conocer las características más comunes entre compuestos candidas. Mientras, el análisis de la diversidad estructural permitió identificar a los quimiotipos más abundantes entre compuestos activos contra *C. albicans*. El anillo de benceno fue el quimiotipo más frecuente entre los compuestos estudiados, siendo la monosustitución en posición *para* la más común y los grupos OMe, Cl y F los más usados. La caracterización de bases de datos de compuestos activos es un recurso valioso para obtener información relevante para el diseño y desarrollo de nuevos compuestos potencialmente activos contra *C. albicans*; así como para identificar estructuras poco exploradas en este campo que pueden ser utilizadas como punto de partida para el diseño de nuevos candidas.

Referencias

- [1] Calderone, R.A.; Clancy, C.J. *Candida and Candidiasis*, 2a Edition. American Society of Microbiology, EUA, **2012**.
- [2] Sudbery, P.E. *Nat. Rev. Microbiol.* **2011**, 9(10), 737–748.
- [3] Pfaller, M.A.; Diekema, D.J. *Clin. Microbiol. Rev.* **2007**, 20(1), 133-163.
- [4] Ghose, A. K.; Viswanadhan, V. N.; Wendoloski, J. J. *J. Comb. Chem.* **1999**, 1(1), 55–68.
- [5] González-Medina, M.; et al. *Front. Pharmacol.* **2017**, 8, 180.
- [6] Gaulton, A.; et al. *Nucleic Acids Res.* **2017**, 45(D1), D945–D954.
- [7] Sander, T.; et al. *J. Chem. Inf. Model.* **2015**, 55(2), 460–473.
- [8] Bemis, G. W.; Murcko, M. A. *J. Med. Chem.* **1996**, 39(15), 2887–2893.
- [9] Lipinski, C. A. *Drug Discov. Today Technol.* **2004**, 1(4), 337–341.

30 CISQM-QS-CP21

Evaluación biológica de dos híbridos del 2,3-difenil-2H-indazol y la Combretastatina A-4 (JPINAPP15 y JPINAPP19) como inhibidores de la tubulina de células cancerosas

Félix Matadamas-Martínez¹, Lilián Yépez-Mulia², Vadim Pérez-Koldenkova³, Karen Rodríguez-Villar¹, Francisco Cortés-Benítez¹, Juan Francisco Palacios-Espinosa¹, Olivia Soria-Arteche¹, Jaime Pérez-Villanueva^{1*}

¹ Departamento de Sistemas Biológicos, División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco (UAM-X), Ciudad de México 04960, México

² Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México 06720, México

³ Laboratorio Nacional de Microscopía Avanzada, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México 06720, México

felixmatadamas@gmail.com

Resumen

En la búsqueda de nuevos anticancerígenos nuestro grupo de investigación, sintetizó y evaluó como agentes citotóxicos 26 moléculas híbridas del 2,3-difenil-2H-indazol y la Combretastatina A4. Particularmente, dos compuestos (**JPINAPP15** y **JPINAPP19**) mostraron actividad antiproliferativa con valores de CC_{50} menor a $10 \mu\text{M}$ contra las líneas tumorales: HeLa (cervicouterino), SK-LU-1 (pulmón), MCF-7 (mama), K562 (leucemia) y mayor a $25 \mu\text{M}$ en líneas no cancerosas humanas. Estudios realizados por citometría de flujo e inmunofluorescencia demostraron que **JPINAPP15** y **JPINAPP19** inducen en células HeLa catástrofe mitótica, con la presencia de células multinucleadas y arresto del ciclo celular en las fases G2/M. Por otro lado, estudios de inhibición de la polimerización de los microtúbulos indican que la β -tubulina es por lo menos una de las dianas biológicas de **JPINAPP15** y **JPINAPP19**.

Introducción

A nivel mundial, el cáncer es una de las principales causas de muerte. De acuerdo con datos de la Organización Mundial de la Salud, en 2020 se atribuyeron a esta enfermedad 10 millones de defunciones. La frecuencia y tipo de cáncer varía dependiendo de la población estudiada [1]. En México, de acuerdo con la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC), cada año se reportan 128 mil casos nuevos. Las neoplasias más frecuentes en nuestro país son el tumor maligno de mama, próstata, cervicouterino, colorrectal y pulmonar [2]. A pesar de los avances en el tratamiento del cáncer, el desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas más eficaces continúa siendo una necesidad.

El 2,3-difenil-2H-indazol (**DEBC04**) es un compuesto que originalmente fue investigado como antiprotozoario y antiinflamatorio; no obstante, recientemente se demostró su efecto citotóxico sobre células HeLa ($CC_{50} = 125 \mu\text{M}$) [3], por lo que el compuesto **DEBC04** resultó ser un núcleo interesante para el desarrollo de compuestos citotóxicos más potentes. Como parte del esfuerzo en la búsqueda de nuevos anticancerígenos, nuestro grupo de investigación realizó un primer acercamiento al diseño de nuevos compuestos derivados de **DEBC04** a través de la hibridación molecular con el producto natural combretastatina A4 (**CA-4**), siendo este último un estilbenoide con propiedad citotóxica aislado de la planta *Combretum caffrum*. El mecanismo de acción de la **CA-4** es bien conocido como inhibidor de la polimerización de la tubulina al unirse al sitio de unión de la colchicina en la β -tubulina [4]. Por lo antes mencionado se espera que los híbridos moleculares presenten un efecto citotóxico potencializado, por uno o más mecanismos de acción. A la fecha se han sintetizado 26

30 CISQM-QS-CP21

compuestos que incluyen híbridos y derivados simplificados de **DEBC04** y la **CA-4**. La actividad antiproliferativa de los 26 compuestos se evaluó sobre diversas líneas celulares de cáncer: HeLa (cervicouterino), SK-LU-1 (pulmón), MCF-7 (mama), K562 (leucemia). Particularmente, tres compuestos (**JPINAPP09**, **JPINAPP15** y **JPINAPP19**) mostraron actividad citotóxica con valores de CC_{50} menor a 10 μM . A la fecha se tienen avances en la caracterización del efecto de del mecanismo de acción de **JPINAPP15** y **JPINAPP19** en células HeLa. Por microscopia de campo claro, se observó que los compuestos, **JPINAPP15** y **JPINAPP19** inducen en células HeLa cambios morfológicos importantes (células redondeadas) y estudios de acoplamiento molecular sugirieron que las dos moléculas tienen una alta afinidad por la β -tubulina en el sitio de unión que comparten la colchicina y la **CA-4**. Por lo anteriormente mencionado en este estudio se analizó el efecto de **JPINAPP15** y **JPINAPP19** en la cinética de polimerización de tubulina. Además se evaluó su efecto en la dinámica de polimerización de los microtúbulos analizando la cantidad de β -tubulina soluble y polimerizada de células HeLa mediante western blot. Por otro lado se estudió por inmunofluorescencia indirecta los cambios en la distribución de β -tubulina en células HeLa tratadas con los 2 híbridos y por último, se analizaron los cambios en el ciclo celular de células HeLa tratadas con los compuestos por citometría de flujo.

Métodos experimentales

Evaluación de la inhibición in vitro de la polimerización de la tubulina

La evaluación de la polimerización de tubulina se realizó usando un kit de la empresa Cytoskeleton (No. Cat. BK006P). La tubulina de cerdo (3 mg/mL) proporcionada por el proveedor se incubó con los compuestos **JPINAPP15** y **JPINAPP19** a una concentración de prueba de 10 μM [5]. La polimerización de la tubulina se midió por un incremento en la absorbancia a 340 nm (mDO) durante 53 min a 37 °C en un lector de microplaca Epoch (BioTek). Se utilizaron como controles al paclitaxel (**PTX**) como agente estabilizador de los microtúbulos y a la **CA-4** como agente desestabilizador de los microtúbulos a la misma concentración. Los datos obtenidos de las cinéticas de polimerización de cada compuesto se compararon con una curva estándar de polimerización (control sin tratamiento) y se calcularon los valores de V_{max} para cada ensayo.

Análisis de la distribución de la β -tubulina mediante inmunofluorescencia indirecta

Para este ensayo 2×10^5 células HeLa (ATCC) se sembraron sobre cubreobjetos de vidrio en cajas de petri de 3 cm en medio DMEM suplementado con 10% de SFB y se incubaron durante 24 h en presencia o ausencia de los compuestos **JPINAPP15**, **JPINAPP19**, **CA-4** y **PTX** a su CC_{50} respectiva. Transcurrido el periodo de incubación, las células se fijaron con paraformaldehído al 4% y se permeabilizaron con una solución de Tritón X-100-SDS al 0.5% en PBS, durante 10 min. Posteriormente las células se bloquearon con albúmina sérica bovina (ASB) al 3% por 1 h. Las muestra se incubaron con el anticuerpo monoclonal primario anti β -tubulina (T0198 Aldrich) a una dilución 1:500 durante 1 h y posteriormente con el anticuerpo secundario anti-ratón acoplado a FITC (Millipore) (1:500) y DAPI (Sigma) (1:600) por 1 h a temperatura ambiente. Para la visualización de las imágenes se empleó un microscopio confocal Nikon Ti Eclipse [6].

Análisis del efecto de los derivados JPINAPP15, JPINAPP19 sobre la tubulina soluble y polimerizada

Células HeLa (1.65×10^6) se sembraron en cajas de Petri de 6 cm en medio DMEM y se incubaron con los compuestos **JPINAPP15**, **JPINAPP19**, **CA-4** y **PTX** a su respectiva CC_{50} por 24 h a 37 °C en una atmósfera de 5% CO_2 . Al concluir este periodo, se realizaron tres lavados con PBS 1X y se procedió a la extracción de las fracciones de tubulina soluble y polimerizada de acuerdo a la metodología previamente recomendada [7].

Las proteínas (30 μg de proteína de cada fracción) se separaron electroforéticamente en geles SDS-PAGE al 10 % y se transfirieron a una membrana de PVDF. Enseguida las membranas se bloquearon con ASB al 3% por 16 h

30 CISQM-QS-CP21

a 4°C y posteriormente para la detección de la banda que corresponde a la β -tubulina en las fracciones soluble y polimerizada, se incubaron con el anticuerpo monoclonal primario anti β -tubulina T0198 (1:500) durante 2 h a 37 °C y subsecuentemente con el anticuerpo secundario anti-ratón acoplado a HRP (Millipore) a una dilución 1:1000 durante 90 min a 37°C. El Análisis densitométrico de cada banda se realizó con el programa QuantityOne V.4.6. (Bio-Rad).

Análisis del efecto de los híbridos sobre el ciclo celular de células HeLa

El análisis de la distribución de las fases del ciclo celular se determinó por el marcaje del contenido de DNA con yoduro de propidio [8]. Células HeLa (2×10^5) se cultivaron en cajas de Petri de 3 cm y se incubaron con las concentraciones correspondientes a la CC_{50} de **JPINAPP15**, **JPINAPP19**, **CA-4** y **PTX** por 24 h. Las células se despegaron usando una solución de PBS-EDTA y se fijaron con una solución de etanol al 70 % por 1 h. El paquete celular se lavó con PBS y se incubó con RNAsa A (0.1 mg/mL) por 30 min y yoduro de propidio (50 mg/mL) por 15 min en la obscuridad. La distribución de las fases del ciclo celular se analizó usando un citómetro de flujo.

Discusión de resultados

Ensayo de inhibición de la polimerización de la tubulina

Los compuestos **JPINAPP15** y **JPINAPP19** presentaron actividad antiproliferativa en el orden micromolar y considerando que son moléculas híbridas de la **CA-4**, compuesto que inhibe a la beta tubulina, se evaluó su efecto sobre la polimerización de la tubulina en un modelo *in vitro* a una concentración de 10 μ M.

En la Figura 1 se muestran las curvas de polimerización de la tubulina control y con presencia de **PTX**, **CA-4**, **JPINAPP15** y **JPINAPP19**. El valor de V_{max} de polimerización incrementó 2.7 veces en presencia del agente estabilizador de microtúbulos, **PTX**, con respecto al control (84 frente a 31 mDO/min). Por otro lado, el fármaco desestabilizador de microtúbulos, **CA-4**, redujo 3.4 veces el valor de V_{max} en comparación con el control (31 frente a 9 mDO/min). Los compuestos **JPINAPP15** y **JPINAPP19** disminuyeron la V_{max} de polimerización, 3.4 y 2.2 veces, respectivamente, en comparación con el control (9 y 14 frente a 31 mDO/min). Estos resultados sugieren fuertemente que la inhibición de la formación de los microtúbulos es por lo menos uno de los mecanismos de acción de los compuestos **JPINAPP15** y **JPINAPP19**.

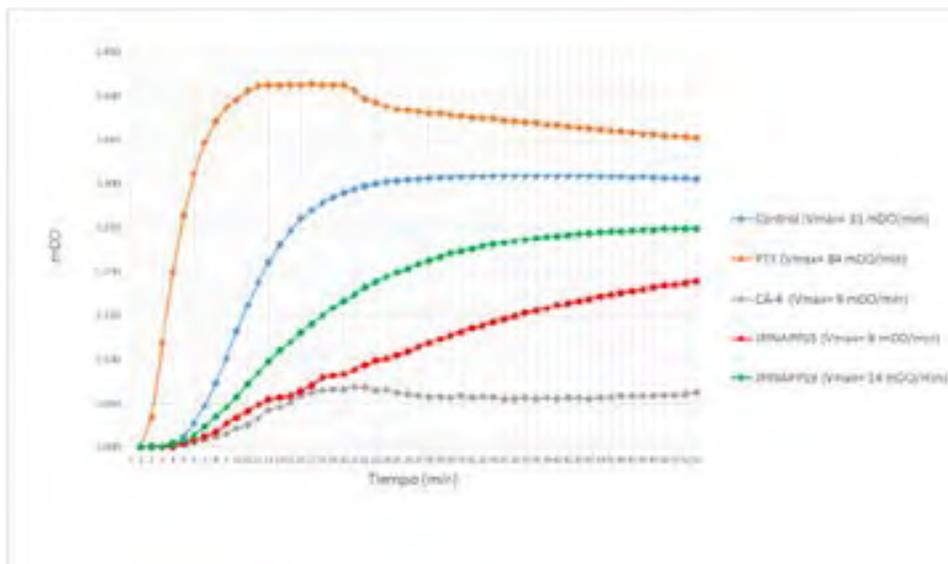


Figura 1. Efecto de los compuestos **JPINAPP15** y **JPINAPP19** en la polimerización de tubulina.

30 CISQM-QS-CP21

Efecto de los compuestos JPINAPP15, JPINAPP19, PTX y CA-4 sobre la tubulina soluble y polimerizada de células HeLa

Considerando que los compuestos **JPINAPP15** y **JPINAPP19** mostraron actividad inhibidora de la polimerización de la tubulina, se procedió a estudiar los cambios que inducen en la dinámica de la formación de los microtúbulos, analizando la tubulina soluble y polimerizada de células HeLa. Las células se trataron con **JPINAPP15** (4.67 μ M) y **JPINAPP19** (4.71 μ M) durante 24 h. Se incluyó al **PTX** (0.08 μ M) y la **CA-4** (1.49 μ M) como agentes estabilizadores y desestabilizadores de microtúbulos, respectivamente y DMSO como control negativo. Se obtuvieron las fracciones de tubulina solubles y polimerizadas y se analizaron mediante western blot empleando un anticuerpo específico contra la beta tubulina (Figura 2A). El análisis densitométrico de las bandas correspondientes a la beta tubulina de ambas fracciones de cada tratamiento se presenta en la Figura 2B.

En el caso de **PTX**, debido a su efecto como estabilizador de la polimerización de la tubulina, se encontró menor cantidad de tubulina soluble y mayor cantidad de tubulina polimerizada en comparación con el control, por otro lado la **CA-4** y los compuestos **JPINAPP15** y **JPINAPP19** mostraron un incremento de la tubulina soluble en comparación con el control y **PTX**. Estos datos confirman la actividad inhibidora de la polimerización de la tubulina de los híbridos. Las alteraciones en la dinámica de los microtúbulos están relacionadas con modificaciones en la polimerización de la tubulina como resultado de la interacción directa de los compuestos con la β -tubulina.

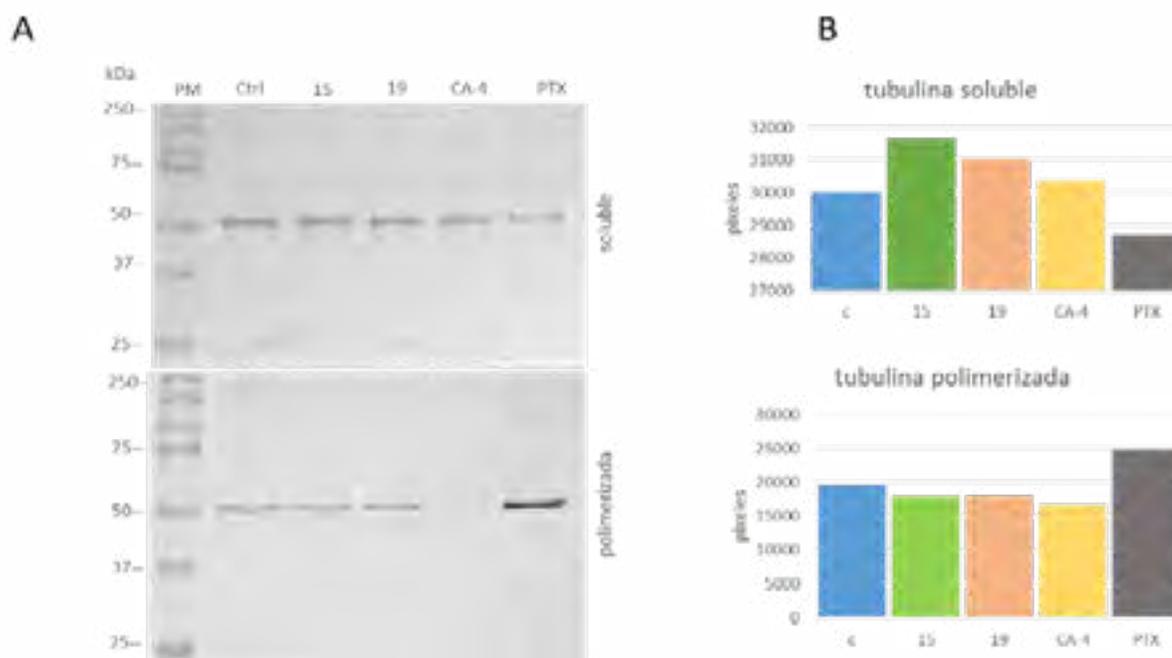


Figura 2. (A). Expresión de β -tubulina de las fracciones de tubulina soluble y polimerizada de células HeLa control (Ctrl) y tratadas con **JPINAPP15** (4.67 μ M), **JPINAPP19** (4.71 μ M), **CA-4** (1.49 μ M) y **PTX** (0.08 μ M). (B) Análisis densitométrico de las bandas correspondientes a la β -tubulina de cada tratamiento.

30 CISQM-QS-CP21

Ensayo de Inmunofluorescencia Indirecta (IFI)

El efecto de los compuestos **JPINAPP15** y **JPINAPP19** sobre la distribución de la β -tubulina de células HeLa se evaluó por IFI. Se emplearon al **PTX** y la **CA-4** como compuestos de referencia y DMSO como control negativo. En células HeLa no tratadas se observa la red de tubulina bien organizada con la morfología típica poligonal (Figura 3). El **PTX** como agente que estabiliza a los microtúbulos, induce un colapso de la red de los microtúbulos con la aparición de racimos de tubulina en las células. Por otro lado el tratamiento con **CA-4** indujo un redondeamiento de las células, característica típica del arresto mitótico (Figura 3). Los microtúbulos en huso mitótico son muy sensibles al tratamiento con **CA-4** y éste parece ser el caso de otros agentes que se unen a los microtúbulos, como la colchicina, la vinblastina y el taxol, que también causan arresto mitótico [8,9]. Por otro lado en el tratamiento con los compuestos **JPINAPP15** y **JPINAPP19** se observaron células redondeadas y otras células grandes de forma asimétrica, multinucleadas características de una catástrofe mitótica. Es probable que un ensamblaje defectuoso del huso mitótico sea la causa de las mitosis aberrantes que se observan con frecuencia en respuesta a los agentes dirigidos a los microtúbulos [10].

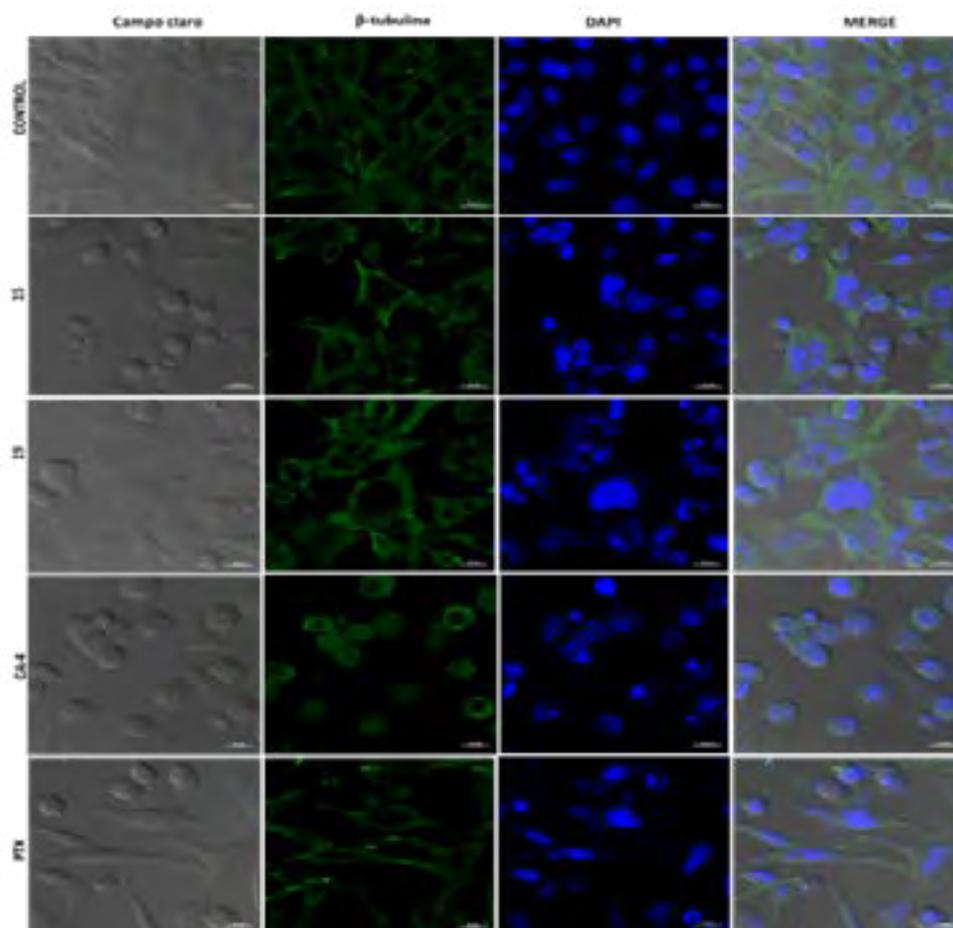


Figura 3. IFI de células HeLa tratadas con compuestos **JPINAPP15**, **JPINAPP19**, **PTX** y **CA-4**. Las células se trataron con DMSO al 0,01% (control), **JPINAPP15** (4,67 μ M), **JPINAPP19** (4,71 μ M), **CA-4** (1,49 μ M) y **PTX** (0,08 μ M) durante 24 h. Las muestras se incubaron con anticuerpo anti- β -tubulina (1:1000) y anti- IgG ratón-FITC (1:500) como anticuerpo secundario. El ADN nuclear se tiñó con 4,6-diamidino-2-fenilindol (DAPI). La β -tubulina se tiñe de verde, el ADN en azul. Imágenes de campo claro en la primera columna, beta tubulina (segunda columna), DAPI (tercera columna) y merge (cuarta columna). Las muestras se visualizaron mediante microscopia confocal.

30 CISQM-QS-CP21

Análisis del ciclo celular

Otro estudio complementario que aportó información sobre el mecanismo de acción de **JPINAPP15** y **JPINAPP19** fue el análisis del ciclo celular mediante citometría de flujo. Para este ensayo se emplearon células HeLa sin tratamiento y tratadas con **JPINAPP15** (4.67 μ M) y **JPINAPP19** (4.71 μ M) durante 24 horas. Como controles se incluyeron a la **CA-4** y **PTX** que además se sabe inducen arresto mitótico en diferentes líneas celulares [8]. Como se muestra en la Figura 4, la población de células HeLa control en la fase G0/G1 es de 47.4 %, sin embargo en células tratadas con **CA-4** y **PTX** hay una reducción del 1.06% y del 6.10% respectivamente. Con respecto a la fase G2/M se observó un incremento de estas fases en células tratadas con **CA-4** y **PTX** de un 88.6% y 80.3% respectivamente, en comparación con el control de 14.8 %.

Por otro lado, los compuestos **JPINAPP15** y **JPINAPP19** incrementaron la población de células HeLa en la fase G2/M, este fenómeno fue acompañado por una disminución en la población de células en las fases G0/G1 y S en comparación con el control de células sin tratamiento. Estos ensayos demuestran que los dos híbridos inhiben la proliferación celular mediante arresto del ciclo celular en las fases G2/M de células HeLa.

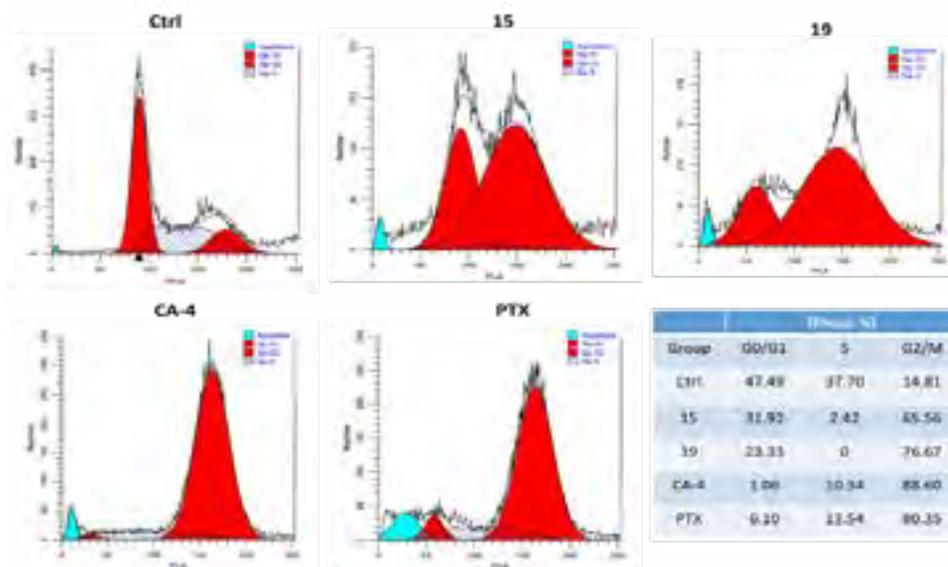


Figura 4. Efecto de los compuestos **JPINAPP15**, **JPINAPP19**, **CA-4** y **PTX** sobre la progresión del ciclo celular de células HeLa. Células HeLa sin tratamiento (Ctrl); células HeLa tratadas con **JPINAPP15** (15) y **JPINAPP19** (19) a 4.67 μ M y 4.71 μ M respectivamente. Combretastatina A-4 (**CA-4**) y paclitaxel (**PTX**). Las células fueron tratadas por 24 h.

Conclusiones

Estudios de inhibición de la polimerización de la tubulina indican que la β -tubulina es por lo menos una de las dianas biológicas de **JPINAPP15** y **JPINAPP19**. Adicionalmente, mediante estudios de western blot se confirmó, en células HeLa, el efecto despolimerizador de los microtúbulos de **JPINAPP15** y **JPINAPP19**. Además, **JPINAPP15** y **JPINAPP19** inducen una catástrofe mitótica en células HeLa y el arresto del ciclo celular en las fases G2/M. Los resultados del presente estudio proporcionan elementos valiosos para avanzar con estudio de estos compuestos en ensayos *in vivo*.

30 CISQM-QS-CP21

Bibliografía

1. OMS [.www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer](http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer). (acceso junio de 2021)
2. González-León, M; Fernández-Gárate, JE; Rascón-Pacheco, RA; et al. Salud Publica Mex 2016, 58(2):132-41
3. Pérez-Villanueva, J; Yépez-Mulia, L; González-Sánchez, I; et al. Molecules 2017, 22(11): 1864.
4. Lu, Y;Chen, J;Xiao, M; et al. Pharm Res 2012, 29(11): 2943–2971.
5. <https://www.cytoskeleton.com/bk006p>.
6. Matadamas-Martínez, F; Noguera-Torres, B; Castillo, R; et al. Mem Inst Oswaldo Cruz 2020, 115: e190348.
7. Kamal, A; Shaik, AB; Polepalli, S; et al. Org Biomol Chem 2014, 12(40): 7993–8007.
8. Kanthou, C; Greco, O; Stratford A; et al. Am J Pathol 2004,165(4):1401-1411.
9. Jordan MA, Wilson L. Nat Rev Cancer 2004, 4(4):253-65.
10. Jordan MA. Curr Med Chem Anticancer Agents 2002, 2(1):1-17.

31 CISQM-QS-CP22

Un modelo para clasificar proteínas por presencia de nudos en la estructura terciaria

Rosaura Palma Orozco, Jorge Luis Rosas Trigueros, Leonardo Daniel Olvera Aguila

Laboratorio Transdisciplinario de Investigación en Sistemas Evolutivos, Escuela Superior de Cómputo del Instituto Politécnico Nacional

rpalma@ipn.mx

https://youtu.be/8ek_XJwP0q0

Resumen

Se plantea un modelo que permita determinar similitudes en proteínas utilizando la presencia de nudos en su plegamiento, utilizando herramientas computacionales y técnicas matemáticas. Este modelo explora la hipótesis de que la presencia de nudos en las proteínas no es accidental y, por tanto, comprender su función y ubicación podría tener importantes implicaciones en el desarrollo de fármacos terapéuticos.

Introducción

Las proteínas son la esencia en casi todos los procesos biológicos [1]. Entre muchas otras funciones, éstas controlan el metabolismo en los seres vivos, los protegen contra virus y bacterias y les permiten respirar, moverse y ver. En los últimos años, científicos han determinado que las cadenas de polipéptidos forman nudos en muchas proteínas [2]. Han sido realizados numerosos estudios y han revelado la existencia de muchas proteínas cuya cadena principal se pliega en formas no triviales, lo que implica la presencia de nudos en su conformación [3]. La naturaleza precisa las ventajas estructurales y funcionales creadas por la presencia de nudos en las proteínas, que es un tema de interés experimental y teórico. Se ha conjeturado que estas formas no triviales proporcionan una función estabilizadora que puede actuar manteniendo unidos ciertos dominios de proteínas [4].

Se puede pensar que aunque las proteínas están altamente enredadas, en condiciones normales no podrían formar nudos porque esto atraparía la estructura e impediría que se siguieran plegando. Sin embargo, algunas proteínas forman nudos. Entender mejor estos nudos y por qué se forman tienen implicaciones médicas, que darán paso a descubrir fármacos. Uno de los grandes retos de la biología molecular consiste en entender por qué las proteínas crean estas formas, y cómo lo hacen de manera fiable y rápida. A este problema se le conoce como el problema de plegamiento de las proteínas [5].

Los nudos de las proteínas se caracterizan en términos del número de puntos de cruce y el número de variaciones que permiten. Un nudo sencillo en forma de trébol tiene tres puntos de cruce con una variación, por lo que es designado como 3_1 . El nudo más complejo con cinco puntos de cruce tiene dos versiones designadas como 5_1 y 5_2 ; los nudos con siete puntos de cruce tienen siete variedades designadas como 7_1 , 7_2 y así sucesivamente. El número de variaciones de los nudos aumenta exponencialmente con el número de puntos de cruce. Alrededor del 1% de las entradas al Banco de Datos de Proteínas tiene nudos, y ciertas proteínas forman nudos sencillos en forma de trébol. Por ejemplo, algunas de estas proteínas anudadas como la isoforma 1 de la hidrolasa del terminal C de la ubiquitina humana (UCH-L1), designada como 5_2 , representa hasta el 5% de las proteínas solubles de las neuronas. Actualmente, estudios centrados en la UCH-L1, son debido

31 CISQM-QS-CP22

a una versión no anudada de esta molécula que se asocia a la enfermedad de Parkinson. Investigadores en un estudio emplearon pinzas ópticas para generar versiones diferentes de esta molécula que eran o no anudadas o designadas como 3₁ y 5₂, por lo que vieron cómo la proteína volvía a plegarse. Resulta que la presencia de un nudo ralentiza la velocidad del plegamiento de una proteína. También crea un proceso energético más complejo que permite formas intermediarias durante el plegamiento.

Existe literatura relacionada con el estudio de la Teoría de Nudos para explicar qué importancia tiene la presencia de nudos en las proteínas. En *Classification Of Protein Fold Classes By Knot Theory And Prediction Of Folds By Neural Networks* [6] se proponen diferentes maneras de clasificar la estructura de la proteína mediante invariantes de nudos matemáticos que coinciden razonablemente con la clasificación gráfica ordinaria de pliegues. Además, al construir la clasificación de pliegues matemáticos, se usan métodos estándares de redes neuronales para predecir clases de pliegues de proteínas a partir de secuencias de aminoácidos.

El estudio realizado por físicos de la Universidad de Bristol, en el Reino Unido y publicado en *Scientific Reports* como **Proteins Analysed As Virtual Knots** [7], ha demostrado que los nudos en las proteínas pueden comprenderse usando el concepto de "nudos virtuales", que es una rama de la teoría de nudos previamente considerada como abstracta y sin aplicación práctica. El profesor Mark Dennis, de la Facultad de Física, explicó: "Nuestro procedimiento, toma una visión de la curva de proteínas desde diferentes ángulos, proyecciones, que pueden analizarse matemáticamente como nudos virtuales sin añadir líneas. Este método captura la ambigüedad esencial que hay cerca de los extremos de las curvas de las proteínas". Este trabajo es parte del proyecto "Propiedades Científicas de los Nudos Complejos (SPOCK por sus siglas en inglés)", una colaboración entre las Universidades de Bristol y de Durham en el Reino Unido.

Otro trabajo relacionado es "Teoría De Nudos Con Aplicaciones A La Enzimología" [8]. Contiene una definición de lo que es un nudo, un enlace, en qué condiciones dos nudos (o enlaces) son equivalentes y qué tipo de proyecciones de los nudos (o enlaces) al plano no pierden información acerca de éste. Se analizan algunas invariantes clásicas de nudos las cuales son objetos asociados a los nudos (o enlaces), de forma que, si dos nudos o enlaces son equivalentes, entonces tienen asociado el mismo objeto. Definen las 2-marañas racionales, los nudos racionales, cómo se construyen 2-marañas racionales por el algoritmo de Conway y el Teorema de Conway para éstas, así como también la mayor parte de la clasificación de nudos racionales. En el capítulo último se ve la aplicación de las 2-marañas racionales y nudos racionales a la enzimología, en particular se describen los modelos de cómo se comporta la enzima Tn3 resolvasa y el bacteriófago λ integrasa.

En la Universidad Politécnica Nacional de Atenas se ha publicado una tesis de doctorado como *On Knotoids, Braidoids and Their Applications* [9] en el que se estudian los modelos topológicos de las proteínas utilizando una interpretación geométrica de diagramas planares llamadas Knotoids, estos son una forma de diagrama de nudos cuya curva subyacente es un segmento en lugar de un círculo. Estos proporcionan una mejor forma de entender el enredo en las cadenas de proteínas que el uso de nudos esféricos en las cadenas de proteínas. Una posible mejora en los modelos anteriores sería incorporar un conjunto de módulos que permitan determinar la similitud o diferencia entre las cadenas de las proteínas usando modelos clásicos que utilizan cierres para las cadenas de proteínas.

31 CISQM-QS-CP22

Métodos

La Teoría de Nudos se ha desarrollado durante más de 100 años, es una rama de la Topología Algebraica que estudia los aspectos geométricos de las curvas simples cerradas, problemas de inyección o inmersión de un espacio topológico dentro de otro, además del estudio de la geometría en tres dimensiones, estos han sido llamados nudos. El problema principal de esta teoría ha sido la clasificación de los nudos, de manera que continuamente se buscan nuevas formas de poder identificar cuando dos nudos o enlaces son equivalentes. Una forma de estudiar a los nudos es por medio de sus proyecciones al plano como se muestra en la Figura 1. Nótese que no todas las proyecciones de un nudo al plano serán adecuadas, ya que habrá algunas en las que haya pérdida de información y por lo tanto no será de utilidad, existen algunas condiciones necesarias para evitar este problema. Aun así, hay pérdida de información en las intersecciones, por lo que se deben hacer cortes antes de llegar a la intersección y después de ésta, de tal forma que se pueda identificar que partes pasan por arriba y cuáles, por abajo, a esta proyección con estos cambios se le llama diagrama regular. Se indicará por medio de una fecha la orientación del nudo.

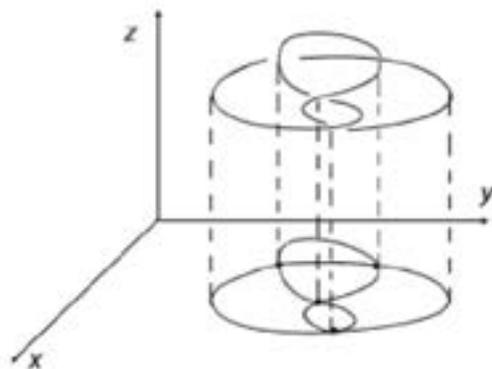


Figura 1. Proyección del plano.

Se ha determinado que las cadenas de polipéptidos forman nudos en muchas proteínas [2]. Estos nudos o formas no triviales proporcionan una función estabilizadora que puede actuar manteniendo unidos ciertos dominios de proteínas [7]. Una forma de estudiarlos es definirlos en cadenas cerradas y para lograrlo es necesario elegir como conectar los dos extremos sueltos, de forma que se forme una cadena cerrada. Un método para formar una cadena cerrada es el cierre aleatorio, ver Figura 2 parte izquierda: dos puntos aleatorios en una esfera grande son elegidos al azar y conectados por segmentos de línea a los puntos finales de una cadena, y entre sí por un arco (auxiliar). Alternativamente, es posible elegir el método de cierre directo, ver Figura 1 parte derecha, que conecta los puntos finales de la cadena en el intervalo más corto.

31 CISQM-QS-CP22

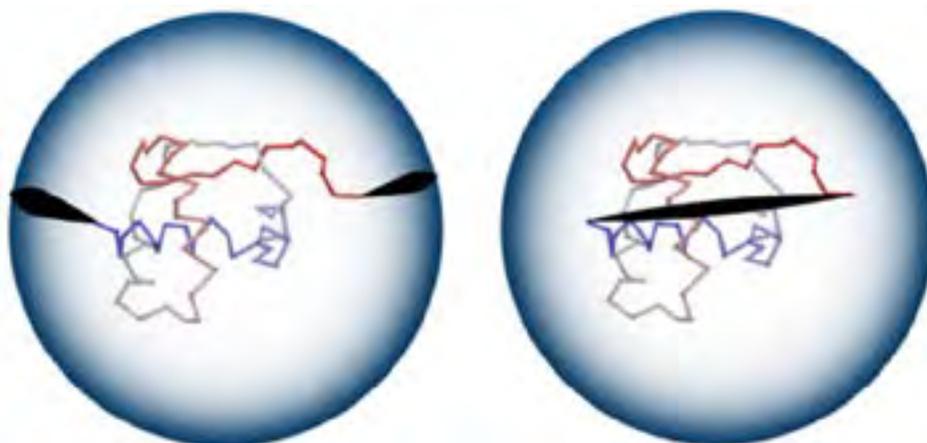


Figura 2. Métodos propuestos de cierre.

Una vez que se resuelve este problema y una cadena abierta se transforma efectivamente en una cadena cerrada, detectamos un tipo de nudo calculando una invariante de nudo polinomial conocida como polinomio de Alexander. Este polinomio puede calcularse a partir de un diagrama plano de un nudo (obtenido a partir de la proyección de un nudo en un plano bidimensional). Aunque el cálculo de los polinomios de los nudos es relativamente rápido para cadenas cortas, puede ser un proceso que consume mucho tiempo para cadenas largas. Por lo tanto, antes de calcular el polinomio de Alexander para una cadena dada, después de cerrar los terminales primero lo reducimos a una configuración más corta usando el algoritmo KMT [10]. Este algoritmo analiza todos los triángulos de la cadena de proteínas, que involucran tres átomos consecutivos. Si un triángulo dado no es intersectado por ningún otro segmento de la cadena, su átomo medio puede ser removido. Este átomo no se puede eliminar en la configuración del panel superior.

Conclusiones

Se estudió un invariante de nudo en particular al que se le asocia un polinomio de Alexander. Se consideran dos métodos para obtener el polinomio de Alexander. El primer método que se propone es examinar los cruces en un diagrama de nudos y el segundo los arcos utilizando como herramienta el álgebra lineal y la teoría de grupos, respectivamente.

Referencias

- [1] R. Mishra and S. Bhushan, "Knot theory in understanding proteins", *Journal of Mathematical Biology*, vol. 65, no. 6-7, pp. 1187-1213, 2011.
- [2] F. Vella, "Introduction to Protein Structure", *Biochemical Education*, vol. 20, no. 2, p. 122, 1992.
- [3] P. Virnau, L. Mirny and M. Kardar, "Intricate Knots in Proteins: Function and Evolution", *PLoS Computational Biology*, vol., no. 2006, p. e122, 2005.
- [4] M. Mansfield, "Are there knots in proteins?", *Nature Structural & Molecular Biology*, vol. 1, no. 4, pp. 213-214, 1994.

31 CISQM-QS-CP22

[5] P. Fáisca, "Knotted proteins: A tangled tale of Structural Biology", Computational and Structural Biotechnology Journal, vol. 13, pp. 459-468, 2015.

[6] K. Ramnarayan, H. G. Bohr, and K. J. Jalkanen. "Classification of protein fold classes by knot theory and prediction of folds by neural networks: a combined theoretical and experimental approach." Theoretical Chemistry Accounts 119.1: 265-274, 2008.

[7] K. Alexander, A. Taylor and M. Dennis, "Proteins analysed as virtual knots", Scientific Reports, vol. 7, no. 1, 2017.

[8] P. Sánchez Vargas, "Teoría De Nudos Con Aplicaciones A La Enzimología.", Licenciatura, Escuela Superior de Física y Matemáticas.

[9] N. Gügümcü and S. Lambropoulou, "Knotoids, Braidoids and Applications", Symmetry, vol. 9, no. 12, p. 315, 2017.

[10] K. Koniaris, M. Muthukumar, "Self-entanglement in ring polymers", Journal of Chemical Physics, vol. 95 (pg. 2873-2881), 1991.

32 CISQM-QS-CP23

Sistema de acoplamiento molecular entre IgE y alérgenos utilizando **Cómputo Evolutivo**

Jorge Luis Rosas Trigueros, Rosaura Palma Orozco, María del Carmen García Macías, Alan Hidalgo Contreras

Laboratorio Transdisciplinario de Investigación en Sistemas Evolutivos, Escuela Superior de Cómputo del Instituto Politécnico Nacional

jlorosas@ipn.mx

<https://youtu.be/fYOK8IJ2fKA>

Resumen

Se diseñó e implementó un algoritmo capaz de predecir el acoplamiento molecular entre inmunoglobulina E (IgE) y alérgenos. La importancia del acoplamiento molecular entre las proteínas responsables de las reacciones alérgicas hace que el desarrollo de un sistema de acoplamiento molecular IgE-alérgeno mediante la implementación de un algoritmo de Computación Evolutiva sea un esfuerzo prometedor, ya que reduciría el tiempo y los costos de investigación. El sistema de acoplamiento molecular propuesto está compuesto por dos módulos, uno es la búsqueda de acoplamiento, en el que se explora el espacio de búsqueda de la posición de las proteínas, y el segundo es la función de evaluación que calcula la calidad de un acoplamiento.

Introducción

Las respuestas alérgicas son el resultado de complejas interacciones entre proteínas alergénicas y el sistema inmune, y existe una enorme dificultad para predecirlas. Sin embargo, está claro que algunas proteínas son más alergénicas que otras. Esto ha generado un gran desafío entre los inmunólogos, al tratar de identificar las características que confieren a dichas proteínas el potencial para inducir una respuesta alérgica [1]. El problema que se propone resolver es obtener el acoplamiento molecular entre el anticuerpo Inmunoglobulina E (IgE) y alérgenos mediante la creación de una herramienta computacional. Aunque existen diferentes sistemas que permiten simular y predecir el acoplamiento molecular entre un receptor y un ligando, ninguno de ellos es específico para predecir el acoplamiento molecular entre las moléculas responsables de producir reacciones alérgicas.

En los últimos años se ha incrementado la cantidad de datos sobre proteínas y la estructura de sus ligandos. Esto ha llevado al surgimiento de bases de datos y herramientas bioinformáticas para el manejo y procesamiento de los datos, esta información será de utilidad para el desarrollo del proyecto ya que se han identificado alérgenos conocidos y se encuentran en bases de datos. El conocimiento sobre las interacciones de IgE-alérgenos se ha obtenido de manera empírica, o en herramientas de acoplamiento molecular ya existentes en las cuales se muestra el acoplamiento molecular entre un receptor y un ligando, sin embargo, estas herramientas no son especializadas para predecir las interacciones entre IgE y alérgenos.

La creación de una herramienta para determinar las uniones entre las proteínas involucradas reacciones alérgicas representa una innovación tecnológica en las investigaciones en este campo, las cuales pueden llegar a ser más rápidas y económicas si se realizan por medio de una herramienta computacional. De este modo los usuarios potenciales de esta herramienta serán aquellos involucrados en el estudio e investigación del área de Ciencias Médicas, mediante el uso de técnicas bioinformáticas, además de contribuir a mejorar la comprensión de las interacciones entre estas moléculas.

32 CISQM-QS-CP23

Materiales y métodos

El proyecto se desarrolló utilizando la metodología Métrica en su versión 2 debido a su adaptabilidad, flexibilidad y sencillez. Así como por la estructura de las actividades y tareas, en las que se detallan los productos de entrada y de salida, así como las técnicas y prácticas a emplear para su obtención [2]. Esta metodología es de uso libre y está basada en el modelo de procesos del ciclo de vida de desarrollo ISO/IEC 12207 (Information Technology - Software Life Cycle Processes) así como en la norma ISO/IEC 15504 SPICE (Software Process Improvement And Assurance Standards Capability Determination) [3].

Para el desarrollo del sistema se utilizaron herramientas como Pymol, VMD [4], Biopython [5] que son empleadas en Bioinformática y que apoyaron en el desarrollo y realización de pruebas. Se utilizó el lenguaje de programación Python [6] y las bases de datos de proteínas Uniprot [7] y Allergen Nomenclature [8]. Para la interfaz gráfica web se utilizó Flask [9], Celery [10] y Redis [11] como tecnologías de backend. El frontend del sistema web fue desarrollado en Angular 8 [12], empleando CSS3 [13], Bootstrap [14], HTML5 [15] y TypeScript [16]. Para la predicción de epítomos se utilizó IEDB Analysis Resource [17] y de paratopos Paratome [18], por otro lado, para el análisis de la dinámica molecular emplea NAMD [19]. Los algoritmos implementados para realizar la búsqueda fue un Minimax con una poda alpha-beta con opciones heurísticas y un algoritmo genético para encontrar el mejor acoplamiento.

Resultados

El propósito del sistema es generar un acoplamiento óptimo entre un conjunto de epítomos del alérgeno y paratopos de la IgE en formato PDB. Los archivos correspondientes al alérgeno y a la IgE, son precargados, se pueden cambiar los archivos del alérgeno en formato PDB previamente procesados por la herramienta Autopsf Builder de VMD, sin embargo, en la interfaz web no se contempla la opción de carga de archivos del alérgeno. El sistema interactúa con la herramienta IEDB Analysis Resource: Antibody Epitope Prediction enviándole el archivo Alérgeno.pdb y recibiendo un archivo EAI.txt con los epítomos encontrados. Internamente, se tiene precargado un archivo formato TXT con los paratopos previamente obtenidas de la herramienta PARATOME de la IgE identificada en RCSB por el número 5G64. El archivo que se debe precargar al sistema para procesar el alérgeno es el formato FASTA del alérgeno del cual desea conocer su acoplamiento óptimo, una vez cargado se envía a la herramienta Antibody Epitope Prediction de IEDB Analysis Resource para posteriormente enviar un reporte de epítomos.

Se probó la implementación de un algoritmo Minimax y de un algoritmo genético, para encontrar el mejor acoplamiento, este proceso de búsqueda de interacciones con cualquiera de los dos algoritmos propuestos se puede subdividir en 4 procesos principales:

1. Recorrer movimientos.
2. Creación del PDB del acoplamiento.
3. Guardar acoplamiento óptimo.
4. Evaluar acoplamiento.

32 CISQM-QS-CP23

El resultado final es un archivo PDB combinando la estructura de un alérgeno con la de un IgE, este módulo es el encargado de tomar los átomos de cada uno, realizar las transformaciones en el espacio como rotar o trasladar la estructura para obtener un archivo PDB final, con ambas estructuras dentro. Se genera un archivo PDB intermedio el cual contiene tanto al alérgeno como al IgE en un módulo, después mediante NAMD se obtiene la energía del acoplamiento generado anteriormente.

Se realizó un análisis de los procesos del sistema de información en los que se requiere una interacción del usuario, con el fin de crear una interfaz que satisfaga todos los requisitos establecidos, teniendo en cuenta los diferentes perfiles a quienes va dirigido.

Se realizó el diseño de las vistas del sistema, en la Figura 1 se muestra la vista principal del sistema, la cual contiene tres componentes principales:

- Nuevo acoplamiento.
- Acoplamientos realizados con algoritmo genético.
- Acoplamientos realizados con algoritmo Minimax.

Para determinar si el acoplamiento en cuestión fue mejor que el anterior, se utilizan los criterios de evaluación de distancia y energía. Una vez que se tienen ambas evaluaciones se calcula el total mediante la ecuación (1).

$$\text{Total} = \alpha * \text{energía} + \beta * \text{distancia} \quad (1)$$



Figura 1. Vista principal del sistema.

Los valores de alfa y beta seleccionados fueron definidos según las moléculas utilizadas, los paratopos y epítomos que éstas tengan y las pruebas realizadas. En general es deseable que la energía sea la componente principal de la evaluación, ya que se quiere que la molécula resultante sea estable. Aún así, se puede dar el caso de que la molécula resultante sea estable pero las moléculas base estén separadas, es decir, no haya acoplamiento entre ellas, esto porque las moléculas separadas también generan un entorno estable. Para

32 CISQM-QS-CP23

evitarlo, se añade la componente de distancia, con la cual se asegura que no se aleje de la molécula y en particular, que se acerque a las zonas de contacto deseadas.

La energía suele tener rangos de valores más definidos independientemente de las moléculas, pero la distancia no, esto ocurre debido a que, si el tamaño de la molécula aumenta, posiblemente aumente el tamaño de las zonas de contacto, haciendo que el número de átomos se incremente, provocando un aumento considerable en la distancia total de las moléculas. Además, de que el comportamiento de la distancia es diferente al de la energía, siendo determinista y dado por una fórmula, entre más cerca estén las moléculas, menor será la distancia mientras que con la energía no pasa así, si las moléculas están demasiado cerca, de igual manera se puede aumentar la energía como se puede disminuir, la disminución de la energía se da entre más estable sea el complejo, pero no necesariamente es en función de la distancia. Tomando en cuenta que se busca minimizar ambos valores y que los valores aceptables de distancia se encuentran entre los 2-5 Angstroms, y los valores aceptables de energía deben ser cercanos a cero o negativos, por lo que se tiene alfa igual a 1 y beta igual a 1000. Con estos valores de ponderación, la energía no será realmente tomada en cuenta hasta que la distancia sea menor a 10 Angstroms.

Conclusiones

Se utilizaron dos alérgenos los cuales se sabe con base teórica que tienen interacción con la IgE, y el sistema cumplió con el acoplamiento molecular, arrojando resultados similares con otros sistemas de acoplamiento molecular como pyDockWeb [20]. De hecho, debido a la delimitación del problema, en el sistema desarrollado se nota más la predisposición de unión a los paratopos y epítomos lo cual resuelve con mayor precisión el problema de saber qué moléculas tienen predisposición de unión a la IgE, la cual es la responsable de mediar reacciones alérgicas provocando una mejoría en la minimización de la distancia entre las zonas inmunodominantes.

Referencias

- [1] R. Huby, R. Dearman y I. Kimber, "Why Are Some Proteins Allergens?"; Toxicological Sciences, vol. 55, pp.235-246, 2000 [En línea]. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/toxsci/55.2.235>. [Accedido:30-ago-2019].
- [2] Ministerio de Administraciones Públicas, "Metodología MÉTRICA Versión 3", en Portal de Administración Electrónica, 2008, pp. 1. [En línea]. Disponible en: https://administracionelectronica.gob.es/pae_Home/pae_Documentacion/pae_Metodolog/pae_Metrica_v3.html [Accedido:15-ago-2019].
- [3] J. Lozano y T. Scior, "¿Qué sabe Ud. Acerca de... Dinámica Molecular?"; Revista mexicana de ciencias farmacéuticas, vol. 45, pp. 86-88, 2014 [En línea]. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/rmcf/v45n1/v45n1a10.pdf>. [Accedido:16-ago-2016].
- [4] "VMD", VMD, 2019. [En línea]. Disponible en: <https://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd/> [Accedido: 4-mar-2019].
- [5] "Biopython", Biopython, 2018. [En línea]. Disponible en: <https://biopython.org/> [Accedido: 4-mar-2019].
- [6] "Python", Python, 2019. [En línea] Disponible en: <https://www.python.org/> [Accedido: 4-mar-19].

32 CISQM-QS-CP23

- [7] "Uniprot", Uniprot, 2019. [En línea] Disponible en: <https://www.uniprot.org/> [Accedido: 4-mar-2019].
- [8] "Allergen Nomenclature", Allergen Nomenclature, 2019 [En línea]. Disponible en: <http://www.allergen.org/> [Accedido: 4-mar-2019].
- [9] "Flask", Flask web development one drop at a time, 2020. [En línea] Disponible en: <https://flask.palletsprojects.com/en/1.1.x/>. [Accedido: 8-mar-2020].
- [10] "Celery", Celery – Distributed Task Queue, 2020. [En línea] Disponible en: <https://docs.celeryproject.org/en/stable/>. [Accedido: 3-abr-2020].
- [11] "Redis", Redis, 2020. [En línea] Disponible en: <https://redis.io/>.
- [12] "Angular", One framework Mobile & desktop, 2020. [En línea] Disponible en: <https://angular.io/>. [Accedido: 11-may-2020].
- [13] "Css3", HTML & CSS, 2020. [En línea] Disponible en: <https://www.w3.org/standards/webdesign/htmlcss>. [Accedido: 2-jun-2020].
- [14] "Bootstrap", Build responsive styles with Bootstrap, 2020. [En línea] Disponible en: <https://getbootstrap.com/>.
- [15] "Html5.2", W3c Recommendation, 2017. Disponible en: <https://www.w3.org/TR/html52/>.
- [16] ECMAScript6, New Features: Overview & Comparison, 2017. Disponible en: <http://es6-features.org/#Constants>.
- [17] "IEDB Analysis Resource", Antibody Epitope Prediction, 2020. [En línea] Disponible en: <http://tools.iedb.org/bcell/help/>. [Accedido: 4-jun-2020].
- [18] "Ofran lab of systems biology and functional genomics", Paratome: Antigen Binding Regions Identification Tool, 2012. [En línea]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22675071/>. [Accedido: 16-ago-2016].
- [19] "NAMD", Scalable Molecular Dynamics, 2020. [En línea] Disponible en: <https://www.ks.uiuc.edu/Research/namd/>.
- [20] B. Jiménez-García, C. Pons y J. Fernández-Recio, "pyDockWEB: a web server for rigid-body protein–protein docking using electrostatics and desolvation scoring", Bioinformatics, vol. 29, no 13, p. 1698-1699, 2013.

33 CISQM-QS-PO01

Síntesis de nitrochalconas y el impacto de la posición del sustituyente nitro en la actividad antiinflamatoria

Alam Yair Hidalgo de los Santos¹, Abraham Gómez Rivera¹, Nancy Romero Ceronio¹, Carlos Ernesto Lobato García¹.

¹ Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, División Académica de Ciencias Básicas. Carretera Cunduacán-Jalpa de Méndez km 1, Estado de Tabasco, A.P. 24, C.P. 86690. Tel (+52) (914) 3360928, e-mail: alam.yair.hidalgo@gmail.com

Resumen

En este trabajo se describe la síntesis de una serie de isómeros de dinitrochalconas **1a-e**. Las chalconas se sintetizaron a través de la condensación de Claisen-Schmidt con buenos rendimientos de reacción y fueron caracterizadas por espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN ¹H). También se realizó un estudio del impacto de la posición del grupo nitro a través de la evaluación antiinflamatoria del compuesto **1b** comparados con los compuestos **2-4** mediante el modelo de edema de oreja de ratón inducido por TPA. Los resultados obtenidos muestran que el compuesto **2** y **1b** fueron los que tuvieron mayor porcentaje de inhibición.

Introducción

La actividad antiinflamatoria de las chalconas sigue siendo una línea de investigación de interés, debido a los resultados positivos que ha mostrado [1-3]. Uno de los grupos funcionales que inferen actividad antiinflamatoria al esqueleto de la chalcona es el grupo nitro. Existen estudios que prueban la actividad antiinflamatoria de nitrochalconas sustituidas solo en el anillo "A" en las posiciones *orto*, *meta* y *para*, así como estudios de nitrochalconas sustituidas solo en el anillo "B" en las tres posiciones del anillo aromático [4-5], pero no se han encontrado reportes donde se sintetice y evalúe la actividad antiinflamatoria de chalconas con presencia del grupo nitro en ambos anillos de la estructura. De manera que en este trabajo de investigación se presenta la síntesis de cinco derivados de chalconas (dinitrochalconas), es decir nitro sustituidas en ambos anillos, tres isómeros provenientes de la 2-nitroacetofenona **1a-c** y dos provenientes de la 3-nitroacetofenona **1d-e**. De igual forma se presenta un estudio comparativo de la evaluación antiinflamatoria de 2-nitrochalconas ya reportadas **2** y **3** tomando como referencia el esqueleto de la chalcona **4** (Figura 1), las cuales fueron evaluadas mediante el modelo de edema de oreja de ratón inducido por 13-acetato-12-O-tetradecanoilforbol (TPA, por sus siglas en inglés).

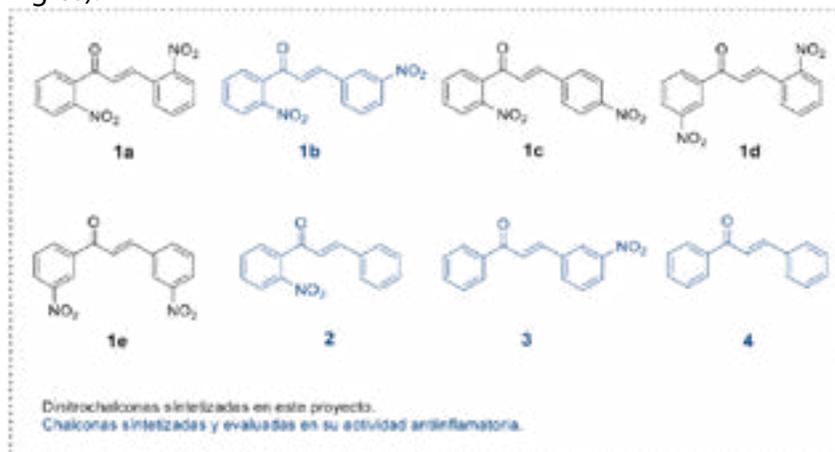


Figura 1. Esquema general de chalconas sintetizadas y evaluadas por su actividad antiinflamatoria.

33 CISQM-QS-PO01

Materiales

Todos los reactivos empleados en este proyecto fueron de grado analítico marca Sigma Aldrich. El progreso de las reacciones y la pureza de los productos fueron monitoreados por cromatografía en capa fina (CCF), utilizando cromatofolios de gel de sílice de la marca Merk 60 con indicador de fluorescencia de 254 nm y espesor de 0.2 mm. Todos los productos que se obtuvieron se revelaron con radiación ultravioleta a 254 y 365 nm. Para la determinación del punto de fusión se utilizó el equipo SMP 10, de la marca STUART, empleando la técnica del capilar y se reportaron como no corregidos. Los espectros de RMN de ^1H , DEPTQ, se realizaron en un espectrómetro de RMN Bruker Ascend™ 600 MHz.

Para el ensayo de edema de oreja de ratón inducido con TPA se emplearon 60 ratones machos de cepa ICR (25-30 g). Los animales se colocaron en cajas de acrílico transparente a temperatura ambiente de 24 °C con un fotoperiodo de 12/12 horas luz/oscuridad y con agua y alimento *ad libitum*. Para el ensayo de los compuestos (**1b**, **2**, **3** y **4**) se evaluó a una dosis de 1 mg/oreja de ratón con una $n = 4$.

Métodos

Síntesis de dinitrochalconas

Esta parte experimental consistió en encontrar las mejores condiciones de síntesis para la obtención de las dinitrochalconas **1a-e**.

Las dinitrochalconas **1a-d** fueron sintetizadas mediante un método convencional. En un matraz de bola de 50 mL al que se le adicionó 0.6 mmol (0.100 g) del nitrobenzaldehído seguido de 3 mL de metanol, la solución alcohólica se llevó a 0°C con ayuda de un baño de hielo, después se adicionaron simultáneamente gota a gota 0.6 mmol (0.091 g) de la nitroacetofenona y 0.5 o 1 equivalente de una solución de NaOH. La reacción se mantuvo con agitación constante y se monitoreo por CCF (SiO_2 ; 8:2 hexano:EtOAc). Después de 2 h, aproximadamente se observó la formación de un precipitado sólido, el cual fue filtrado y lavado con agua fría (2x15 mL). Los compuestos fueron purificados por cristalización, por par de disolventes, hexano/diclorometano.

La dinitrochalcona **1e** fue sintetizada por un método no convencional. En un matraz cónico se adicionaron cantidades equimolares 0.6 mmol (0.100 g) de 3-nitrochalcona y 0.6 mmol (0.091 g) de 3-nitrobenzaldehído, seguido de 3 mL de metanol anhidro, una vez disueltas las materias primas, se agregaron 0.4 equivalente de Na_2CO_3 . La mezcla de reacción se irradió con ultrasonido durante 30 minutos. El proceso de la reacción se monitoreo por CCF (SiO_2 ; 8:2 hexano:EtOAc). El sólido formado fue filtrado y lavado con agua fría (2x15mL). El producto fue caracterizado.

Se sintetizaron las chalconas **2-4**, siguiendo las metodologías ya reportadas [4-5].

Caracterización espectroscópica de chalconas

1a RMN ^1H (600 MHz, d^6 -DMSO): δ 6.40 (*d*, 1H, $J = 12$ Hz, Ha); 6.84 (*m*, 2H, $J = 12$ Hz, H β); 6.91 (*d*, 1H, $J = 12$ Hz); 6.98 (*m*, 2H); 7.10 (*t*, 1H, $J = 6$); 7.15 (*d*, 1H, $J = 6$ Hz); 7.23 (*d*, 1H, $J = 6$ Hz); 7.40 (*d*, 1H, $J = 6$ Hz).

1b RMN ^1H (600 MHz, d^6 -DMSO): δ 6.63 (*d*, 1H, $J = 18$ Hz, Ha); 6.71 (*d*, 1H, $J = 18$ Hz, H β); 6.83 (*t*, 1H, $J = 6$ Hz); 6.87 (*d*, 1H, $J = 12$ Hz) 6.95 (*t*, 1H, $J = 9$ Hz); 7.05 (*t*, 1H, $J = 6$); 7.35 (*m*, 3H); 7.70 (*s*, 1H).

1c RMN ^1H (600 MHz, d^6 -DMSO): δ 6.61 (*d*, 1H, $J = 18$ Hz, Ha); 6.65 (*d*, 1H, $J = 18$ Hz, H β); 6.88 (*d*, 1H, $J = 6$ Hz); 6.96 (*t*, 1H, $J = 6$ Hz); 7.05 (*t*, 1H, $J = 9$ Hz) 7.15 (*d*, 2H, $J = 6$ Hz) 8.22-8.25 (*m*, 3H)

33 CISQM-QS-PO01

1d RMN ¹H (600 MHz, *d*₆-DMSO): δ 8.24 (*m*, 1H); 8.39 (*m*, 2H); 8.46 (*d*, 1H, *J* = 18 Hz Ha); 8.57 (*d*, 1H, *J* = 18 Hz); 8.62 (*m*, 1H); 8.63 (*m*, 1H); 9.02 (*m*, 1H); 9.09 (*m*, 1H); 9.35 (*t*, 1H, *J* = 6 Hz).

1e RMN ¹H (600 MHz, *d*₆-DMSO): δ 7.77 (*t*, 1H, *J* = 9 Hz); 7.90 (*d*, 1H, *J* = 6 Hz); 7.95 (*d*, 1H, *J* = 18 Hz, Ha); 8.23 (*d*, *J* = 18 Hz, Hβ); 8.29 (*m*, 1H); 8.37 (*d*, 1H, *J* = 6 Hz); 8.51 (*m*, 1H), 8.63 (*d*, 1H, *J* = 6 Hz); 8.81 (*s*, 1H); 8.87 (*s*, 1H).

Evaluación de la actividad antiinflamatoria

Esta segunda parte consistió en la evaluación antiinflamatoria del compuesto propuesto 1b. Para poder establecer si la posición del grupo *nitro* influye en la actividad antiinflamatoria de la chalcona sintetizada, se hizo un estudio comparativo de las de la chalconas **1b**, **2**, **3** y **4**.

Para la evaluación antiinflamatoria se utilizará el modelo del edema de oreja de ratón inducido por TPA, propuesto por payá [6]. Que consiste fundamentalmente en inducir la inflamación en la oreja del ratón por la aplicación tópica un agente irritante. Posteriormente se aplica el compuesto a evaluar y el efecto se mide por diferencia de peso entre secciones de la oreja del animal tratado contra un control.

Resultados y discusión de resultados

Síntesis de compuestos

La síntesis de los compuestos se llevó en las condiciones de reacción que se muestran en la siguiente tabla 1.

Tabla 1. Resultados de la síntesis de dinitrochalconas 1a-e.

Exp	Producto	Tipo de activación	Tiempo (min)	Temperatura (°C)	Base (Eq)	Rendimiento (%)	P.f (%)
1	1a	Agitación	120	0	NaOH (1)	42	144
2	1b	Agitación	120	0	NaOH (0.5)	90	195
3	1c	Agitación	120	0	NaOH (0.5)	81	175-178
4	1d	Agitación	120	0	NaOH (1)	52	160
5	1e	Ultrasonido	30	60	Na ₂ CO ₃ (0.4)	85	216

Al observar los resultados expuestos en la Tabla 1, se hace evidente la influencia que la posición del grupo *nitro* tiene en la reactividad de los materiales de partida. La reactividad de los isómeros de nitroacetofenona y nitrobenzaldehído se ve afectada por la posición del grupo nitro en el anillo de estas. El grupo nitro como se mencionó anteriormente es un sustituyente electroattractor, esto representa para algunas reacciones la dificultad de poder llevarse a cabo la condensación en condiciones suaves, sino al contrario, verse en la necesidad de incrementar la temperatura, mientras que en otros casos es necesario disminuir la temperatura para evitar la descomposición de las mezclas de reacción.

La consecuencia de que ambos grupos electroattractores afecten la acidez de los hidrógenos alfa de la 2-nitroacetofenona radica en el efecto inductivo y resonante que provoca en la molécula, de manera que la hace muy reactiva, haciendo que el carbanión resultante sea muy reactivo y forme subproductos, en otras palabras, se requiere de condiciones de reacción donde se incluyan temperaturas bajas para poder lograr la estabilidad del carbanión y así llegar a la formación del producto deseado. Mientras tanto en la 3-nitroacetofenona, la posición del grupo *nitro* en *meta* disminuye la reactividad durante la formación del carbanión, por lo que son necesarias temperaturas altas para poder llevarse a cabo la condensación.

33 CISQM-QS-PO01

Evaluación de la actividad antiinflamatoria

Para los experimentos biológicos realizados en este trabajo, la administración del TPA en la oreja izquierda del ratón produjo una respuesta inflamatoria que se caracterizó por dolor, rubor y edema.

Los resultados del ensayo mostraron que la administración de cada uno de los productos produjo un efecto de inhibición determinado sobre la inflamación sobre la oreja del ratón. En el caso de la chalcona de referencia sin sustituyente, **4**, presentó un porcentaje de inhibición del $31.65 \pm 2.8\%$ siendo la menor de todas, el compuesto **2** mostró tener un porcentaje del $71.16 \pm 1.1\%$ cabe mencionar que este compuesto fue evaluado con la misma actividad biológica por Gómez *et al.* en un modelo de edema plantar inducido con carragenina en la rata mostrando un efecto antiinflamatorio de 58.2 ± 3.2 [4]. El compuesto **3** mostró tener un porcentaje del $52.61 \pm 1.1\%$ y también fue probado en el mismo modelo que el compuesto anterior por Alarcón *et al.* mostrando un efecto antiinflamatorio de 75.9 ± 3.4 [5]. El compuesto **1b** mostró tener un porcentaje de inhibición del $61.08 \pm 1.5\%$, cabe señalar que este es el primer reporte de la actividad antiinflamatoria de este compuesto. Por último, el fármaco comercial (indometacina) utilizado como referencia mostró tener un porcentaje de $71.48 \pm 1.2\%$ (Figura 2).

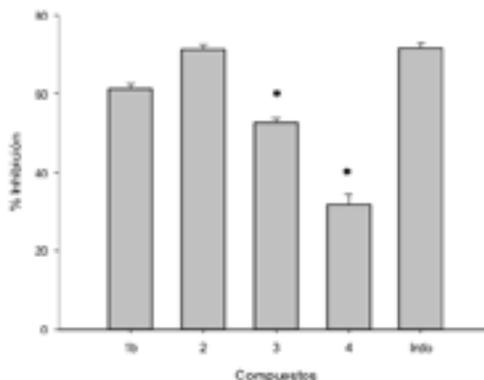


Figura 2. Gráfica de la actividad antiinflamatoria de chalconas, todas ellas fueron evaluadas a una dosis de 1 mg/oreja de ratón. Los valores se reportan como promedio \pm sem. n=4. ANOVA, Tukey * $p < 0.05$ Indo. 1b =, 2 =, 3 =, 4 =, Indo = Indometacina.

El análisis estadístico (ver Tabla 2) mostró que, comparados con el fármaco de referencia, los compuestos **1b** y **2** no tuvieron diferencia significativa, es decir, éstos compuestos tuvieron el mismo efecto que la indometacina a la misma dosis, cabe mencionar que el compuesto 2 es la chalcona con una mejor actividad antiinflamatoria, la cual fue reportada previamente como la chalcona nitrada que mostró el mayor efecto. Los compuestos **3** y **4** mostraron diferencia estadística con indometacina y además fueron los de menor efecto antiinflamatorio.

Tabla 2. Comparación estadística entre los compuestos evaluados en su actividad antiinflamatoria con respecto a la indometacina.

Contraste	Valor de p	Significancia estadística
4 Vs Indometacina	0.0000074	**significativa
2 Vs Indometacina	0.9977168	*No significativa
3 Vs Indometacina	0.0038850	**significativa
1b Vs Indometacina	0.1513045	*No significativa

*No hay diferencias significativas.

** $p < 0.05$ con 95% de certeza

33 CISQM-QS-PO01

Uno de los objetivos del presente trabajo fue explorar el papel que tiene el sustituyente *nitro* en el efecto antiinflamatorio, por lo que a partir de los resultados de la actividad antiinflamatoria estudiada podemos señalar que la influencia de la posición del grupo *nitro* en la molécula de la chalcona está relacionada con el efecto biológico de estos compuestos. El compuesto **4** (chalcona sin sustituyentes), mostró un porcentaje de inhibición del $31.65 \pm 2.8\%$ el cual es muy bajo hablando de la actividad biológica, mientras que para el compuesto **2** (con un grupo *nitro* en el anillo A en posición *orto*) el porcentaje fue de $71.16 \pm 1.1\%$, aquí se observa que tuvo un aumento significativo del porcentaje de inhibición debido a la presencia del grupo *nitro* en esta posición, el compuesto **3** (con un grupo *nitro* en el anillo B en posición *meta*) tuvo un porcentaje del $52.65 \pm 1.1\%$ en donde se observa que hubo una disminución significativa del efecto de inhibición en esta posición en este respectivo anillo comparado con el compuesto **2**, por lo que indica que la posición del grupo *nitro* disminuye la actividad biológica de la chalcona. Con respecto al compuesto **1b**, que es la fusión de las posiciones del compuesto **2** y **3**, el porcentaje que se obtuvo fue de $61.08 \pm 1.5\%$ se observó que no hubo una disminución significativa. Cabe mencionar que en este isómero se esperaba el aumento del porcentaje de inhibición, ya que en estudios previos las posiciones *orto* en anillo A [4] y *meta* en el anillo B [5] mostraron alta actividad de inhibición, por lo que la fusión de este compuesto **1b**, se esperaba un incremento en su actividad antiinflamatoria. El análisis estadístico, empleando la prueba de Tukey mostró que este compuesto **1b** tiene el mismo efecto de inhibición que el fármaco de referencia, por lo tanto, la disminución del porcentaje de inhibición del grupo *nitro* en el anillo B cuando el grupo *nitro* se encuentra en anillo A no afectó significativamente a la actividad antiinflamatoria de la molécula.

Conclusiones

Se sintetizaron 5 isómeros de dinitrochalconas con buenos rendimientos de reacción.

Se evaluó la inhibición antiinflamatoria mediante el modelo del edema de oreja de ratón inducido por TPA de los compuestos **1b**, **2**, **3** y **4**, utilizando Indometacina como fármaco de referencia. Todos los compuestos mostraron tener potencial antiinflamatorio, de los cuales el compuesto **2**, mostró el mayor efecto de inhibición (similar al fármaco de referencia), este resultado fue confirmado mediante el análisis estadístico de la prueba de Tukey. Con base en dicha prueba estadística se concluyó que el compuesto **2** no tiene significancia y presenta el mismo efecto de inhibición que el fármaco de referencia. El compuesto **1b** tuvo un resultado estadístico parecido al compuesto **2** por lo que no es significativo.

Bibliografía

- 1.- Ramírez, M. E., Barajas, L., Pérez, C., Sáenz, A., Silva, S. Y., 2012, Síntesis y actividad biológica de chalconas., Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas., 43 (4), 7-14.
- 2.- Kalanithi, M., Rajarajan, M., Tharmaraj, P., Sheela, C. D., 2012, Spectral, biological screening of metal chelates of chalcone based Schiff bases of N-(3-aminopropyl) imidazole., Spectrochimica Acta Part A., 87, 155-162.
- 3.- Tajammal, A., Batool, M., Ramzan, A., Samra, M. M., Mahnoor, I., Verpoort, F., Irfan, A., Al-Sehemi, A. G., Munawar Ali Munawar, M. A., Basra, M. A., 2017, Synthesis antihyperglycemic activity and computational studies of antioxidant chalcones and flavanones derived from 2,5 dihydroxyacetophenone., Journal of Molecular Structure., 1148, 512-520.
- 4.- Gomez, R. A., Aguilar, M. H., Romero, C. N., Roa, F. L. F., Lobato, G. C. E., 2013, Synthesis and anti-inflammatory activity of three nitro chalcones., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters., 23, 5519.

33 CISQM-QS-PO01

5.- Alarcón-Matus, E. Síntesis y exploración de la adición tipo michael en enonas y determinación de la actividad antiinflamatoria de nitrochalconas. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco. México. 2014.

6.- Payá, M., Ferrándiz, M. L., Sanz, M. J., Bustos, G., Blasco, R., Rios, J. L., & Alcaraz, M. J., 1993, Study of the antioedema activity of some seaweed and sponge extracts from the mediterranean coast in mice., *Phytotherapy Research.*, 7(2), 159-162.

34 CISQM-QS-PO02

Síntesis de Derivados Ciclopentanpiridinona-amina con Actividad Potencial en la Inhibición de VIH-1

Nancy Vanessa Castro Perea, Daniel Chávez Velasco.

Instituto Tecnológico de Tijuana, Centro de Graduados e Investigación en Química, 22500, Tijuana, B.C. México.

Email: dchavez@tectijuana.mx

Resumen

Los Inhibidores No Nucleósido de la Transcriptasa Inversa (INNTIs) son muy atractivos como agentes anti-VIH debido a su selectividad alta, toxicidad baja y actividad en concentraciones nanomolares. En los últimos años, los derivados de piridinona han despertado el interés en la investigación debido a que estudios cinéticos y el análisis de las mutaciones indican que estos derivados se unen en el sitio activo de la TI, mostrando actividad contra cepas nativas y mutantes.

En este proyecto se sintetizaron derivados de ciclopentanpiridinona de tipo amina, el núcleo clorado en C-4 se modificó con aminas de longitud de cadena diferente, se sintetizaron seis compuestos de tipo propilamina, butilamina, pentilamina, isobutilamina dietilamina y alilamina con rendimientos de buenos a moderados. Se obtuvieron seis compuestos con sustituyente éter etílico en C-3 y sustituyentes diferentes en C-4 de tipo alquilamina y alquenilamina con el propósito de favorecer las interacciones en el sitio alostérico de la transcriptasa inversa.

Los compuestos finales sintetizados serán evaluados biológicamente, determinando la actividad antiviral utilizando ensayos de infección con cepas del VIH, así como la citotoxicidad de los compuestos sobre las células humanas.

Introducción

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) es una enfermedad compleja causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1). Según el informe de ONUSIDA de 2020, se estima que en el 2019 aproximadamente 38 millones de personas vivían con el VIH en todo el mundo.¹

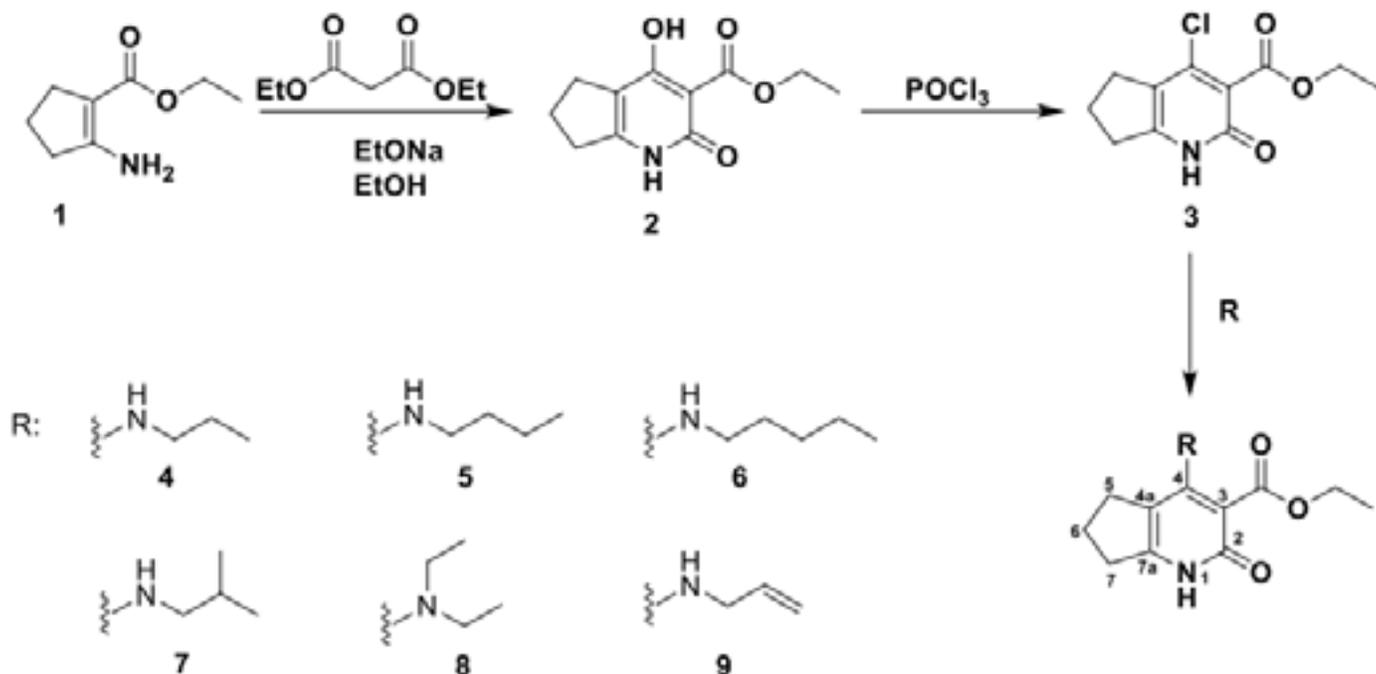
Un problema en el tratamiento es el surgimiento rápido de virus farmacorresistentes. En consecuencia, el tratamiento del sida implica una combinación de tres o más medicamentos en un régimen denominado Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA), que generalmente incluye inhibidores de la proteasa y TI.² Los inhibidores no nucleósidos (INNTIs) son muy atractivos como agentes anti-VIH debido a su selectividad alta, toxicidad baja y actividad en concentraciones nanomolares.³ El anillo de piridin-2(1H)-ona ha sido de interés para el desarrollo de INNTIs. A partir de la piridinona de Merck se han sintetizado derivados diferentes como los híbridos de piridinona-efavirenz, piridinona-HEPT y piridinona-UC781, esta última con sustituciones en las posiciones C-3 y C-4 que ha demostrado gran actividad contra cepas mutantes de VIH-1.⁴ Generaciones nuevas de este tipo de compuestos se están diseñando con base en: 1) el conocimiento acumulado de la relación cuantitativa estructura actividad (QSAR, por sus siglas en inglés) de análogos de piridinona; 2) flexibilidad del ligando para adaptarse al sitio de unión mutado; y 3) la característica deseable para hacer interacciones favorables con residuos conservados.⁵ Por lo tanto, el núcleo ciclopentanpiridinona con sustituciones en C-3 y C-4 podría incrementar la flexibilidad molecular y mejorar la potencia contra cepas mutantes del virus.

34 CISQM-QS-PO02

Considerando lo anterior, mediante la síntesis de análogos de piridinona, se busca obtener compuestos nuevos con el propósito de favorecer las interacciones en el sitio alostérico de la TI, además que presenten potencial biológico, para que puedan resolver la problemática del sida que afectan con gran prevalencia a la población mundial.

Discusión y resultados

Con el propósito de obtener derivados de ciclopentanpiridinona-amina se utilizó la metodología descrita por Bisagni y colaboradores,⁶ que consiste en obtener el núcleo clorado en C-4 y posteriormente sustituir el cloro por aminas de longitud de cadena diferente (Esquema 1).



Esquema 1. Síntesis de derivados de ciclopentanpiridinona-amina.

Síntesis de derivados alquilamina y alquenilamina

En la obtención de derivados alquilamina **4-8** los espectros de RMN ¹H muestran las señales características del núcleo de ciclopentanpiridinona, la señal del hidrógeno de lactama como singlete ancho entre 12.10 y 13.00 ppm, el grupo etiloxi como cuarteto entre 4.32 y 4.34 ppm para el metileno y triplete entre 1.35 y 1.40 ppm, para el metilo, ambos con constantes de acoplamiento entre 7.1 y 7.2 Hz. El metileno 7 se observa como triplete entre 2.82 y 3.02 ppm con constantes de acoplamiento entre 6.8 y 7.6 Hz. El metileno 5, aparece entre 2.70 y 2.80 ppm, con constantes de acoplamiento entre 7.2 y 7.8 Hz y el metileno 6 se ven como quintuplete entre un desplazamiento de 2.03 y 2.05 ppm y constantes de acoplamiento entre 7.4 y 7.5 Hz (Tabla 1). En los espectros de RMN ¹³C de los compuesto **4-8** se observan las señales para los carbonos cuaternarios de los carbonilos de éster, los carbonos *ipso* al grupo alquilamina (C-4), C-2 y C-7a, entre 168.5-171.2, 158.8-160.0, 164.7-165.0 y 151.9-154.8 ppm, respectivamente. La señal para C-4a se encuentra entre 106.4 y 115.0 ppm; la de los carbono α al carbonilo (C-3) se observan entre 92.3 y 108.6 ppm. Los grupos etoxilo de éster etílico aparecen como dos señales, los metilenos entre 60.2-61.0 ppm y los metilos entre 14.4-14.6 ppm. Las diferencias más notables se observan para la porción amina.

Tabla 1. Desplazamientos de las señales de RMN ^1H correspondientes a los compuestos ciclopentanpiridinona-alkilamina **4-8**.

Señal	RMN ^1H , δ en ppm, (mult. J en Hz)				
	4	5	6	7	8
1	12.32 (s, 1H)	12.10 (s, 1H)	12.39 (s, 1H)	12.36 (s, 1H)	13.00 (s, 1H)
5	2.80 (t, $J = 7.8$, 2H)	2.79 (t, $J = 7.8$, 2H)	2.80 (t, $J = 7.8$, 2H)	2.80 (t, $J = 7.8$, 2H)	2.70 (t, $J = 7.2$, 2H)
6	2.04 (q, $J = 7.4$, 2H)	2.05 (q, $J = 7.5$, 2H)	2.04 (q, $J = 7.5$, 2H)	2.04 (q, $J = 7.4$, 2H)	2.05 (q, $J = 7.4$, 2H)
7	3.01 (t, $J = 7.2$, 2H)	3.00 (t, $J = 7.2$, 2H)	3.02 (t, $J = 7.2$, 2H)	3.01 (t, $J = 6.8$, 2H)	2.82 (t, $J = 7.6$, 2H)
OCH ₂	4.32 (c, $J = 7.2$)	4.32 (c, $J = 7.1$)	4.32 (c, $J = 7.1$)	4.33 (c, $J = 7.1$)	4.34 (c, $J = 7.1$)
OCH ₂ CH ₃	1.40 (t, $J = 7.2$)	1.40 (t, $J = 7.1$)	1.40 (t, $J = 7.1$)	1.40 (t, $J = 7.1$)	1.35 (t, $J = 7.1$)
NH	9.56 (ta)	9.53 (ta)	9.57 (ta)	9.70 (ta)	
1'	3.47 (c, $J = 6.1$, 2H)	3.50 (c, $J = 6.5$, 2H)	3.50 (c, $J = 6.6$, 2H)	3.32 (c, $J = 5.8$, 2H)	3.23 (c, $J = 7.1$, 4H)
2'	1.64 (sx, $J = 7.2$, 2H)	1.61 (q, $J = 7.3$, 2H)	1.62 (q, $J = 7.2$, 2H)	1.84 (non, $J = 6.7$, 2H)	1.10 (t, $J = 7.0$, 6H)
3'	1.00 (t, $J = 7.4$, 3H)	1.45 (sx, $J = 7.5$, 2H)	1.36 (m, 2H)	0.99 (d, $J = 6.4$, 6H)	
4'		0.95 (q, $J = 7.3$, 3H)	1.36 (m, 2H)		
5'			0.91 (t, $J = 7.0$, 3H)		

La asignación de señales para el sustituyente alilamina se realizó analizando el espectro RMN COSY ^1H - ^1H (Figura 1). El hidrógeno vinílico *trans* aparece como doble de dobletes en 5.24 ppm con $J = 17.2$, 1.2 Hz, el hidrógeno vinílico *cis* se observa como doble de dobletes en 5.20 ppm con una $J = 10.4$, 1.2 Hz. Estas señales muestran correlación con el metino H-2' en 5.92 ppm que presenta una multiplicidad de doble de dobles de tripletes, el doble de dobletes con $J = 17.2$ Hz corresponde al acoplamiento *trans* y con $J = 10.4$ Hz para el acoplamiento *cis*, y el triplete con una $J = 5.0$ Hz, que corresponde al acoplamiento con el metileno H-1' que se encuentra en 4.12 ppm. Esta señal es un multiplete debido al acoplamiento a tres enlaces con H-2', el acoplamiento alílico con los hidrógenos del vinilo terminal y también se acopla con la señal en 9.69 ppm, que tiene apariencia de triplete ancho y se asigna al hidrógeno del amina.

Los espectros de masas de los derivados **4-9** mostraron el ion molecular correspondiente con el peso molecular de cada compuesto. También se observa el pico que se forma por la pérdida de $[\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5]$. El pico base corresponde a la pérdida de $[\text{M}^+ - \text{OC}_4\text{H}_{11}]$, además consecutivamente se observa el pico que corresponde a la contracción de anillo de piridinona (Figura 2).

34 CISQM-QS-PO02

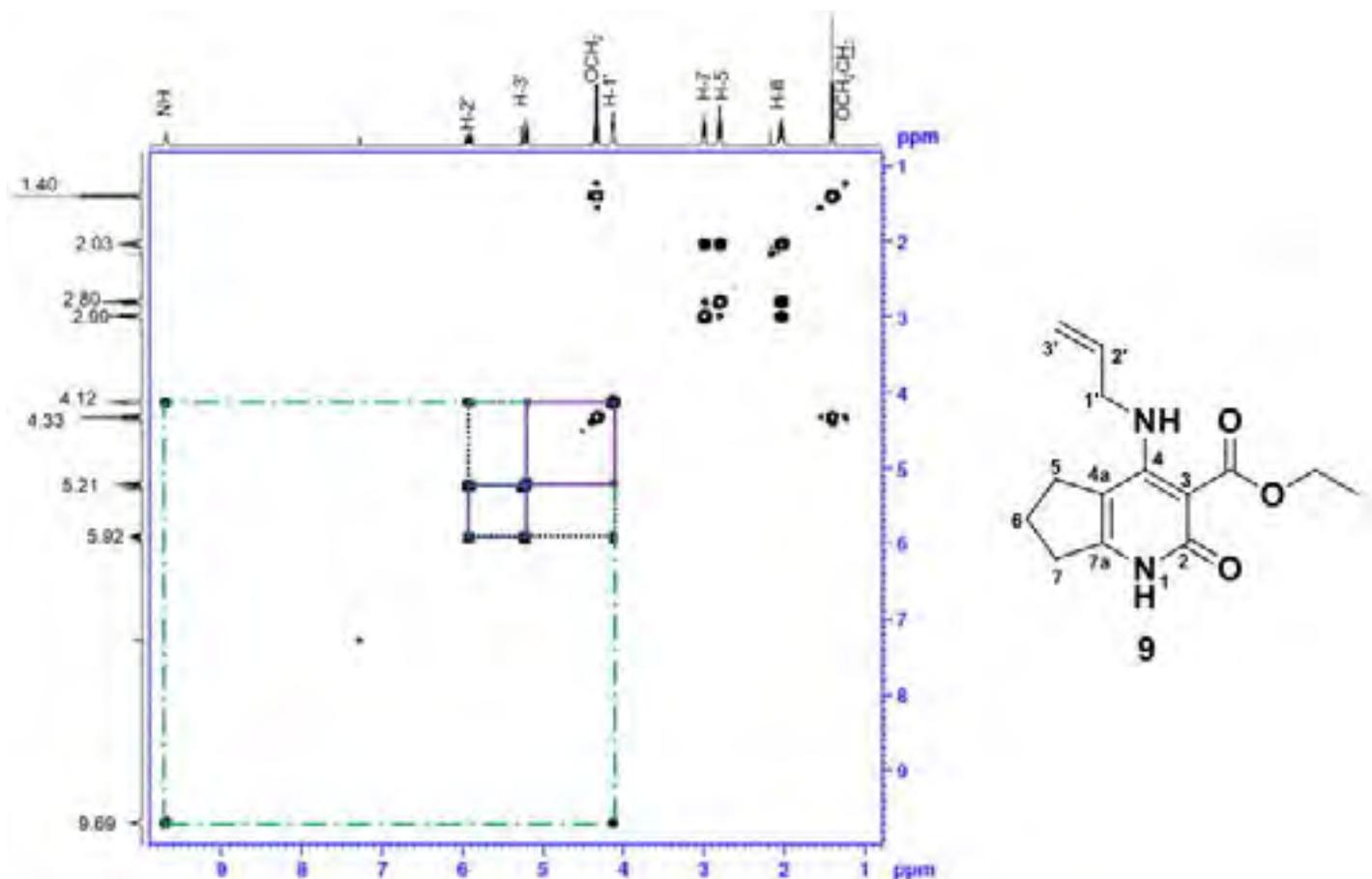


Figura 1. Espectro de RMN COSY ^1H - ^1H del 4-(alilamino)-2-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-1H-ciclopenta[b]piridin-3-carboxilato de etilo (**9**) en CDCl_3 .

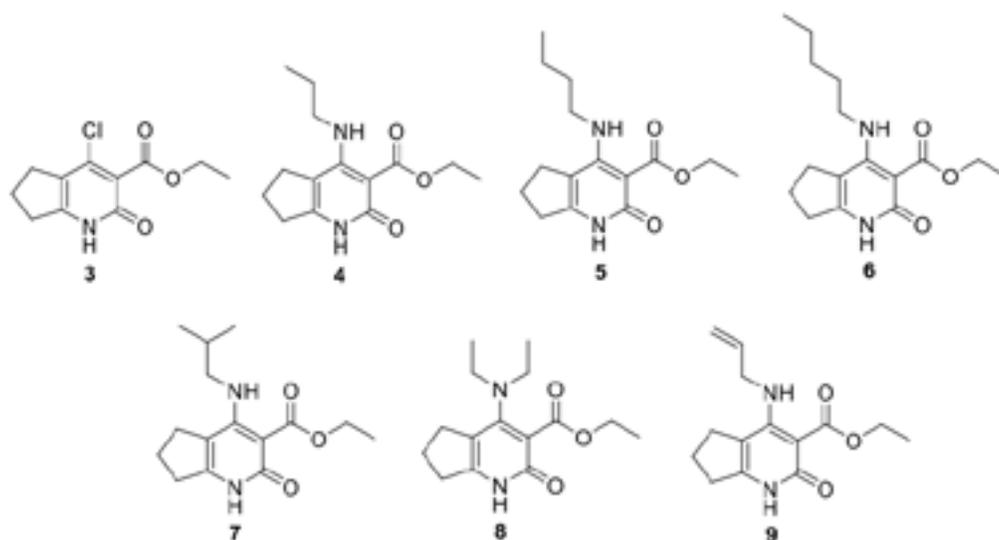
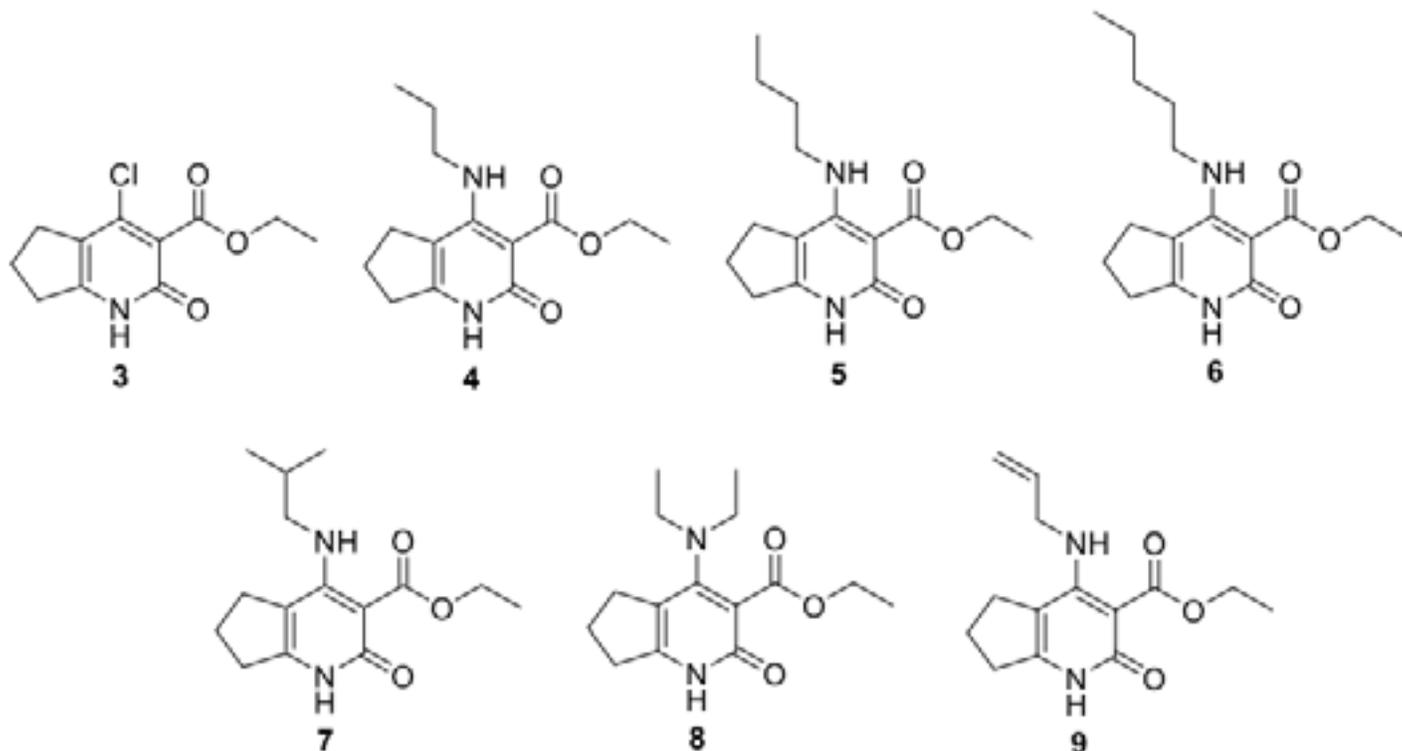


Figura 2. Patrón de fragmentación del 2-oxo-4-(propilamino)-2,5,6,7-tetrahydro-1H ciclopenta[b]piridin-3-carboxilato de etilo (**4**).

34 CISQM-QS-PO02

Conclusión

• La cloración del núcleo de ciclopentanpiridinona **2** permitió la obtención del núcleo clorado **3** con un rendimiento del 25%, el cual es intermedio para la obtención de compuestos alquilamina y alquenilamina en la posición C-4. Los derivados de ciclopentanpiridinona con sustituyente amina en C-4, **4-9**, se obtuvieron en rendimientos del 31 al 75%.



• Los derivados amino tuvieron un patrón de fragmentación parecido, donde se observa la pérdida de la cadena en C-4 y etanol debido al efecto *orto*. A excepción del compuesto **8**, se observa un patrón de fragmentación distinto a los derivados amino anteriores, debido a que la amina en C-4 es terciaria y por impedimento estérico no se puede llevar una fragmentación promovida por efecto *orto*.

Bibliografía

1. Informe de ONUSIDA para el Día Mundial del Sida 2020. https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_es.pdf, 26 de noviembre de 2020. Consultado el 22 de febrero de 2021.
2. Meadows, D. C.; Gervay, J. Current Developments in HIV Chemotherapy. *ChemMedChem* **2006**, *1*, 16-29.
3. Portilla, J.; Estrada, V. Lipid profile of HIV-infected patients in relation to antiretroviral therapy: a review. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* **2013**, *3*, 2-5.
4. Cabrera A.; Huerta L.; Chávez D.; Medina J. L. Molecular Modeling of Potential Dual Inhibitors of HIV Reverse Transcriptase and Integrase. *Compu. Mol. Bio.* **2018**, *8*, 1-41.

34 CISQM-QS-PO02

5. Vite, H.; Méndez, L.; Reyes, O.; Cabrera, A.; Chávez, D.; Medina, J. L. Advances in the development of pyridinone derivatives as non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 2119-2130.
6. Dollé, V.; Nguyen, C. H.; Aubertin, A. M.; Kirn, A.; Andreola, M.L.; Jamieson, G.; Tarrago-Litvak L.; Bisagni, E. A new series of pyridinone derivatives as potent non-nucleoside human immunodeficiency virus type 1 specific reverse transcriptase inhibitors. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4679-4686.

35 CISQM-QS-PO03

Diseño racional y relación cuantitativa Estructura-Actividad de nuevas γ -Lactamas como bioisómeros de oxazolidinonas con potencial actividad antibacteriana

Jessica Rubí Morán Díaz¹, Delia Quintana Zavala¹, Juan Alberto Guevara Salazar²

¹ Laboratorio de Química Orgánica, Centro de Investigación en Ciencia Aplicada y Tecnología Avanzada, Unidad Legaria, Instituto Politécnico Nacional, Legaria No. 694, C.P. 11500, CDMX; jmorand1800@alumno.ipn.mx (J.R.M.-D); dquintana@ipn.mx (D.Q.-Z).

² Departamento de Farmacología. Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, Plan de San Luis y Díaz Mirón, S/N, Col. Santo Tomas, Alcaldía Miguel Hidalgo, C.P. 11340, CDMX; jguevaras@ipn.mx (J.A.G.-Z).

Resumen

Las oxazolidinonas son antibióticos nuevos y utilizados de primera línea en las infecciones bacterianas causadas por bacterias Gram-positivas; *Staphylococcus aureus metilina-resistente* (SAMR), *Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis*, la primer oxazolidinona disponible en México es el Linezolid, su uso indiscriminado y la incorrecta prescripción terapéutica, ocasiona limitaciones en la terapéutica actual, el objetivo del presente trabajo de investigación consiste en el diseño de nuevas γ -lactamas como bioisómeros de las oxazolidinonas, realizar un estudio *in silico* para estimar aspectos farmacocinéticos, farmacodinámicos y toxicológicos, posteriormente realizar el análisis relación cuantitativa estructura-actividad (QSAR), con la finalidad de obtener la ecuación multiparamétrica. Finalmente se diseñaron 34 nuevas γ -lactamas, respecto al QSAR se obtuvo la ecuación multiparamétrica con 4 parámetros fisicoquímicos: refractividad molar (cm^3/mol), $\log D$, pK_a y TPSA (\AA^2) relacionados por el score inhibition enzyme empírico (SIE_{emp}) y por el score inhibition enzyme calculado (SIEcalc) obteniéndose que los compuestos 4k, 4i y 4j, son los mejores para presentar actividad antibacteriana dirigida, comparados con los controles positivos (linezolid y tedizolid).

Introducción

La resistencia a los antibióticos es un problema en aumento que impone limitaciones en la terapia actual a nivel mundial y obstaculiza en logro de los objetivos de desarrollo sostenible, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y las Naciones Unidas (ONU) recomiendan crear nuevas moléculas antibacterianas para inhibir las bacterias más dañinas por medio de receptores específicos, ya que las infecciones se pueden propagar, amenazar la seguridad sanitaria mundial y desestabilizar las economías, se requieren tomar medidas urgentes para prevenir la falta grave de antibióticos para el año 2050.^{1,2}

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) indica que los medicamentos esenciales son los que satisfacen las necesidades prioritarias de salud de la población, su apropiado uso contribuye a reducir la morbilidad y la mortalidad; por lo tanto, los medicamentos esenciales deben estar disponibles en los sistemas de salud en todo momento, en cantidades suficientes, en las formas farmacéuticas apropiadas, con garantía de la calidad e información adecuada acerca de su eficacia y seguridad, a un precio que los pacientes y la comunidad puedan costear como es el caso de los antibióticos. En la actualidad mueren cerca de 700.000 personas cada año debido a enfermedades resistentes, multi-resistentes y ultra-resistentes a los antibióticos.³

El objetivo del presente trabajo de investigación fue realizar el diseño racional de nuevas γ -lactamas como bioisómeros de oxazolidinonas y realizar un análisis cuantitativo de la relación estructura-actividad (QSAR), considerando el score de actividad sobre la inhibición de la síntesis de proteínas y aspectos fisicoquímicos

35 CISQM-QS-PO03

importantes como la refractividad molar (MR ; cm^3/mol), $\log D$, pK_a y el área de superficie polar ($TPSA$; Å^2) para obtener la ecuación multiparamétrica y establecer cuáles son los compuestos que tendrán mayor actividad biológica para su posterior síntesis orgánica.

Exposición

El estudio de las oxazolidinonas como antibacterianos comenzó en el año de 1987, y fue hasta el año 2000 que se comercializó el linezolid, primer oxazolidinona disponible, es de utilidad en la terapéutica de las infecciones bacterianas graves donde otros antibióticos han fracasado por haber generado resistencia a los antibióticos. En la **imagen 1** se muestra la estructura química del linezolid, la cual contiene 3 anillos los cuales le confieren diferente actividad, el anillo aromático fluorado potencia su actividad y el grupo morfolínico aumenta su solubilidad y el perfil farmacocinético.

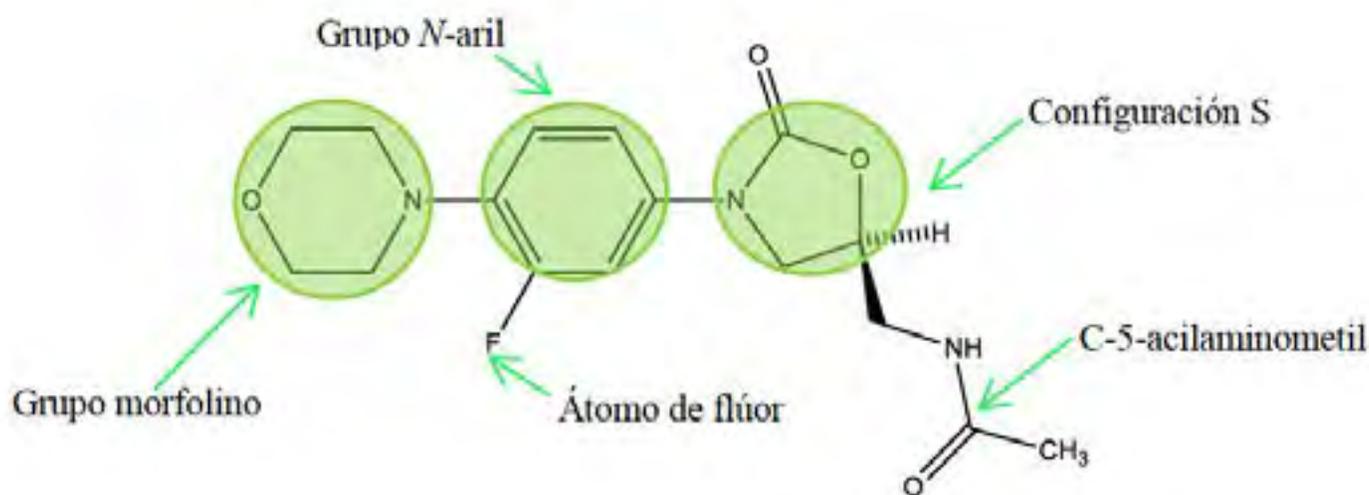


Imagen 1. Estructura química del linezolid.

El espectro antibacteriano es sobre bacterias Gram-positivas, que contienen de 80 a 90% de peptidoglucano y no poseen membrana celular externa, como: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* metilina-resistente (SAMR), *Staphylococcus aureus* vancomicina-resistente (SAVR), *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis* y *Listeria monocytogenes*.

Respecto a la farmacocinética del linezolid la *Absorción* es cercana al 100%, $t_{1/2}$ es de 5 h. *Volumen de distribución* (V_d) es de 50 L, la *unión a proteínas* (UP) es del 30-35%. El 60% de la Biotransformación se realiza por vía hepática, el 30% por vía renal y el 10% por intestino, las isoenzimas del citocromo P-450 no se inhiben o inducen, no interacciona por fármacos metabolizados por esta vía, la *Eliminación* es por vía renal, por lo tanto, la creación de nuevas oxazolidinonas para la falta grave de antibióticos que se estima para el 2050 es una solución a corto y mediano plazo para tener antibióticos nuevos disponibles.³

Metodología Experimental

1. Diseño racional de nuevas γ -lactamas.

Para el diseño racional de nuevas γ -lactamas se utilizó la síntesis basada en el grupo de las oxazolidinonas y se empleó la estrategia de modificación molecular del bioisosterismo. En química los bioisómeros son grupos de átomos con propiedades físicas y químicas similares que producen efectos biológicos similares a

35 CISQM-QS-PO03

otro compuesto químico, con el propósito de intercambiar un bioisómero por otro y adecuar las propiedades biológicas o sin realizar cambios significativos en la estructura química, utilizamos la ley de desplazamiento de hidruro de Grimm la cual indica la capacidad de ciertos grupos para imitar a otros grupos químicos, las nuevas γ -lactamas diseñadas son bioisómeros de la oxazolidinona.

2. Estudio in silico - Evaluación de las propiedades ADME-Tox y farmacodinámicas.

Para estimar las propiedades farmacocinéticas como el ADME-Tox (absorción, distribución, biotransformación, eliminación y toxicidad) de las nuevas γ -lactamas propuestas y los controles positivos (linezolid y tedizolid), se utilizaron los softwares ChemDraw (versión 17), ChemSketch, Molinspiration (Calculate properties), Molsoft, Chemicalize, Marvin 6.0, admetSAR y SMARTCyp.

Se relacionó su comportamiento farmacodinámico y se estimó la toxicidad aguda y crónica, utilizando los softwares Molinspiration (Predict Bioactivity), SwissADME, SwissTargetPrediction, ProTox-II-Prediction of toxicity of chemicals, OSIRIS Property Explorer y Epigenetic Target Profiler v1.0.

3. Estudio de la relación cuantitativa estructura actividad (QSAR)

El QSAR se realizó bajo QSAR-2D, propuesto por Corwin Hansch y Toshio Fujita, con respecto a las propiedades fisicoquímicas de las nuevas γ -lactamas propuestas y los controles positivos (linezolid y tedizolid) como el tamaño el cual se midió mediante la reactividad molar, la lipofilidad se midió mediante el coeficiente de partición, también se utilizó el $\log D$ y pK_a . Estos descriptores se determinaron con los softwares ChemDraw (versión 17), ChemSketch, Molinspiration (Calculate properties y Predict Bioactivity), Molsoft y admetSAR, se utilizaron los scores de inhibición de las principales bacterias Gram positivas como: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* meticilina-resistente (SAMR), *Staphylococcus aureus* vancomicina-resistente (SAVR), *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis* y *Listeria monocytogenes*.

Posteriormente se obtuvo la ecuación multiparamétrica individual para cada bacteria mencionadas previamente y se realizó el análisis estadístico con el software Sigma Stat 4.0 (Systat Software Inc., San José, CA, USA), la predicción externa de los modelos QSAR se evaluó mediante el coeficiente de predictividad (Q^2).⁴

Discusión de resultados

1. Diseño racional de nuevas γ -lactamas.

Respecto al diseño de nuevas γ -lactamas con actividad biológica dirigida se proponen dos series de reacciones, se muestran en la **imagen 2**; la primera reacción se realiza entre un amino-alcohol y lactonas (**Serie 3'a-e, 3" a-e**), la segunda reacción ocurre entre anilinas aromáticas sustituidas y el éster metílico del ácido itacónico (**Serie 3 a-l y 4 a-l**).

35 CISQM-QS-PO03

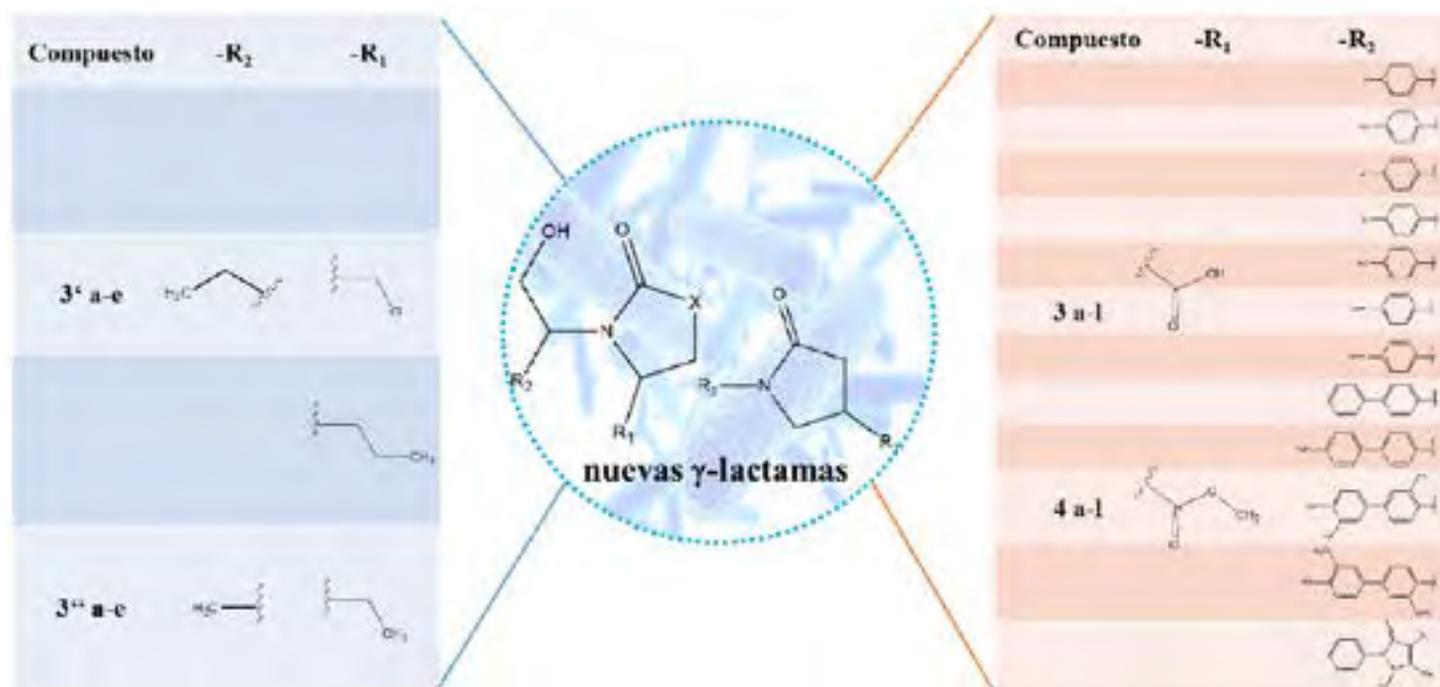


Imagen 2. Nuevas γ -lactamas con potencial actividad antibacteriana estratégicamente diseñadas.

2. Estudio *in silico*- Evaluación de las propiedades ADME-Tox y farmacodinámicas.

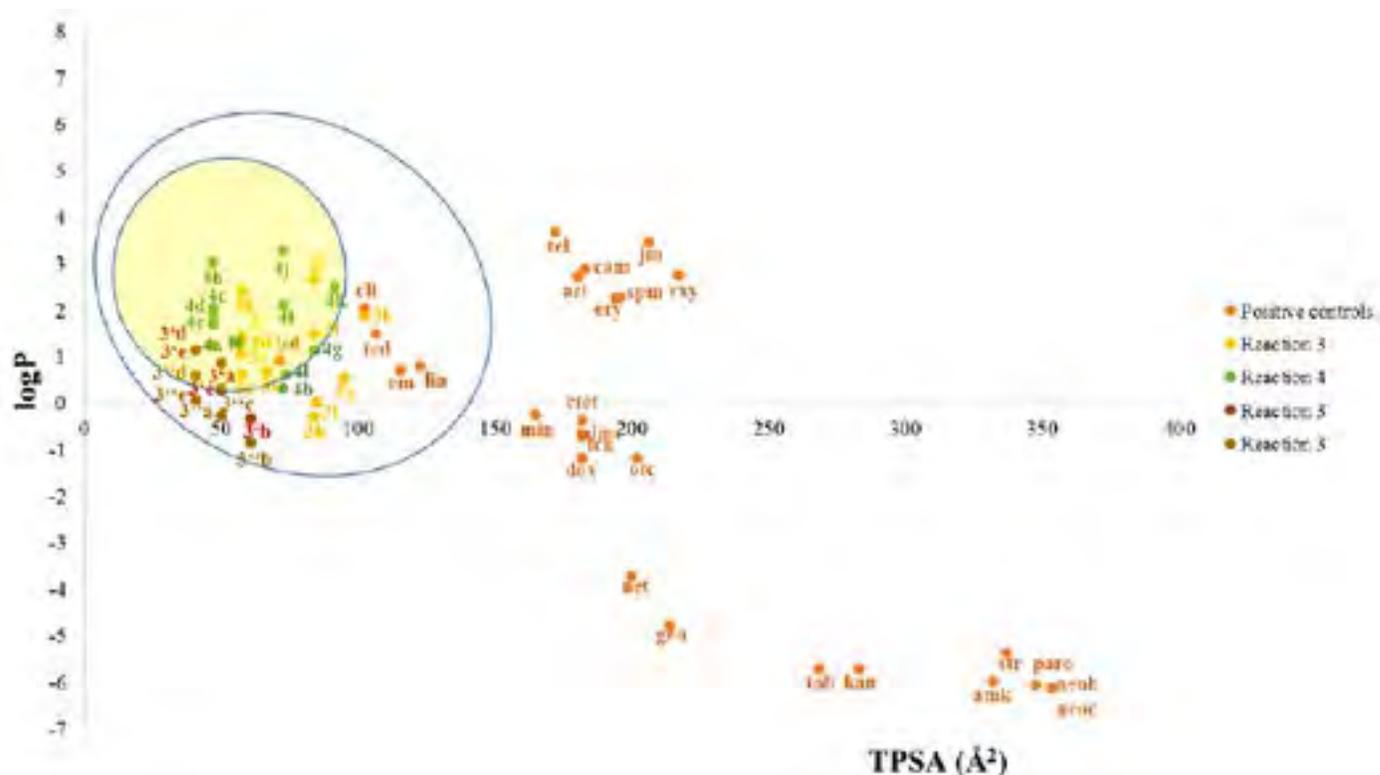
Respecto al estudio *in silico* las nuevas γ -lactamas y los controles positivos (linezolid y tedizolid) cumplen con la regla de 5 de Lipinski, lo cual indica que las moléculas tienen facilidad para administrarse por vía oral, el linezolid y el tedizolid presentan un peso molecular de 337.35 – 370.34 g/mol, LogP: 0.92 – 1.51, los donadores de puente de hidrogeno (DPH): 7 – 9 y los aceptores de puente de hidrogeno (APH): 1 respectivamente, para las nuevas γ -lactamas la serie de compuestos número 3' y 3'' presenta un peso molecular de 145.16 – 200.24 g/mol, logP: -0.84 – 1.17, los DPH: 4 – 5 y APH: 1, respectivamente.

Respecto a la serie de compuestos **3** y **4** el peso molecular es de 205.21 - 370.4 g/mol, LogP: -0.28 – 3.29, los DPH: 4 – 7 y los APH: 0 – 3 respectivamente, por lo cual las nuevas moléculas propuestas cumplen con la regla 5 de Lipinski.

En relación a las propiedades ADME-Tox, las γ -lactamas presentan buena *absorción* y solubilidad juzgado por el valor del LogP lo que indica que estas pueden atravesar las membranas y llegar al compartimiento central, la **distribución** es del 10-40% por la unión a proteínas, la *biotransformación* es por el CYP450 y la biodisponibilidad es de 0.50-0.90, la *eliminación* es por vía renal, en cuanto a la toxicidad no presentan efectos mutagénicos, tumorigénicos, irritantes o reproductivos significantes.

Posteriormente se realizó el análisis por el diagrama de Egan, en la **Gráfica 1**, se correlaciona el logP en función del área de superficie polar topológica (TPSA), en donde se sugiere que los compuestos que se encuentran dentro de la yema, corresponden a los compuestos de la serie **4** se sugiere que atraviesan las membranas del sistema nervioso central (SNC) quedando cerca del control positivo tedizolid, respecto a los compuestos que se encuentran en la clara, se sugiere que pudieran atravesar las membranas como la de los enterocitos.

35 CISQM-QS-PO03



Gráfica 1. Diagrama de Egan, que correlaciona el logP de los controles positivos, γ -lactamas, en función del área de superficie polar topológica (TPSA) para *Staphylococcus aureus* (n = 30): Controles positivos; Macrólidos; ery: eritromicina; azi: azitromicina; cam: claritromicina; jm: josamicina; rxy: roxitromicina; spm: espiramicina. Cetólidos; tel: telitromicina. Lincosamidas; cli: clindamicina; lin: lincomicina. Amfenícoles; cm: cloranfenicol. Oxazolidinonas; lzd: linezolid; ted: tedizolid. Aminoglucósidos; amk: amikacina; gen: gentamicina; kan: kanamicina A; neob: neomicina B; neoc: neomicina C; net: netilmicina; paro: paromomicina; str: streptomina; tob: tobramicina. Tetraciclinas; ctet: clortetraciclina; dmc: demeclociclina; dox: doxiciclina; min: minociclina; otc: oxitetraciclina; tcn: tetraciclina.

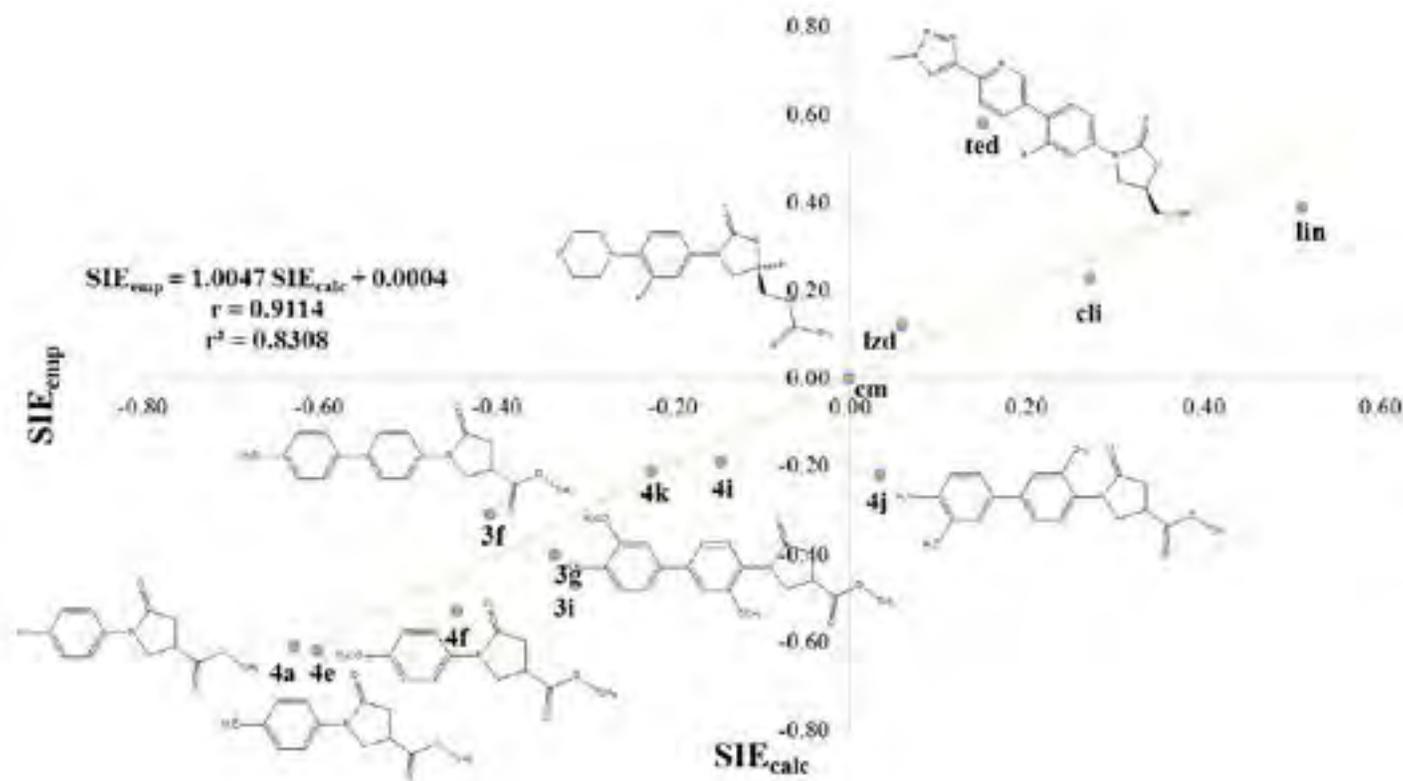
3. Estudio-Relación cuantitativa estructura actividad (QSAR)

Respecto al análisis del QSAR se obtuvo la ecuación multiparamétrica para *Staphylococcus aureus* entre el score inhibición enzyme empírica (SIE_{emp}) y el score inhibition enzyme calculated (SIE_{calc}) =

$$SIE = -9.505 + (3.975 * \log MR) - (0.224 * \log D) + (0.213 * pKa) + (0.277 * TPSA)$$

Por lo cual, se requiere que las nuevas γ -lactamas, posean alta refractividad molar, logD negativo, respecto a pK_a que sean bases, y en relación al área de superficie polar topológica (TPSA) tiene que ser mayor, lo ideal es que será inferior a 60 \AA^2 , por lo anterior las moléculas más prometedoras para presentar actividad biológica son 4h, 4f y 4g.

35 CISQM-QS-PO03



Gráfica 2. La relación estructura-actividad entre el score inhibition enzyme empírico (SIE_{emp}) y los valores calculados de score inhibition enzyme calculado (SIE_{calc}) de los controles positivos y γ -lactámicos para *Staphylococcus aureus*. El análisis de regresión lineal múltiple se realizó con la técnica de mínimos cuadrados, ANOVA de una vía y valores de ordenadas. La significancia de la pendiente se determinó mediante la prueba t de Student ($n = 13$): $a = 0,0004 \pm 0,0004$ (* $p < 0,05$), $b = 1,004 \pm 1,004$ (* $p < 0,001$) y $r = 0,911$ (* $p < 0,004$). * La significancia se consideró cuando $p < 0,05$, con un nivel de confianza del 95.0%. Controles positivos; cm: cloranfenicol; lzd: linezolid; lin: lincomicina; ted: tedizolid; cli: clindamicina.

Conclusiones

El diseño racional de las nuevas 34 γ -lactamas, diseñadas por síntesis basada en el grupo de las oxazolidinonas y empleando la estrategia de modificación molecular del bioisosterismo, es ideal para proponer estas moléculas con actividad antibacteriana dirigida.

Las propiedades fisicoquímicas de las γ -lactamas estimadas por medio del estudio *in silico* farmacocinético, farmacodinámico y toxicológico, indican que cumplen con la regla de 5 de Lipinski, lo cual indica que las moléculas tienen facilidad para administrarse por vía oral.

Respecto al QSAR, se obtuvo la ecuación multiparométrica con 4 parámetros fisicoquímicos: refractividad molar (cm^3/mol), $\log D$, pK_a y $TPSA$ (\AA^2), con la cual se obtuvieron que los compuestos 4k, 4i y 4j, son los mejores para presentar actividad antibacteriana dirigida.

35 CISQM-QS-PO03

Bibliografía

1. Guevara-Salazar, J-A.; Morán-Díaz, J-R.; Ramírez-Segura, E.; Trujillo-Ferrara, J-G. *Rev. Anti. Infect. Ther.* 2021, 5, 563-569, [DOI: 10.1080/14787210.2021.1839418](https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1839418)
2. Pang, Z.; Raudonis, R.; Glick, B.; Lin, T.; Cheng, Z. *Biotechnol. Adv.* 2018, 37, 177-192, [DOI: 10.1016/j.biotechadv.2018.11.013](https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.11.013)
3. Owen, L; Laird, K. *Crit. Rev. Microbiol.* 2018, 4, 414-435, [DOI: 10.1080/1040841X.2018.1423616](https://doi.org/10.1080/1040841X.2018.1423616)
4. Morán Díaz, J.R.; Jiménez Vázquez, H.A.; Gómez Pliego, R.; Arellano Mendoza, M.G.; Quintana Zavala, D.; Guevara-Salazar, J.A. *Med. Chem. Res.* 2019, 28, 1529-1546, [DOI: 10.1007/s00044-019-02391-9](https://doi.org/10.1007/s00044-019-02391-9)

36 CISQM-QS-PO04

(S)- and (R)-[¹¹C] nicotine synthesis a modified Tracerlab FX_c

O. Leonel Ruiz-Ramirez^{1,2}, Karen Meléndez² and Carolina Leyva-Encinas¹

¹Department of Medical Education and Research and Engineering, Hospital Moscatti, Boulevard de las ciencias 2058, C. P. 76226 Juriquilla, Querétaro, México

²Department of Radiopharmacy – Cyclotron, Hospital y Clínica OCA, Pino Suarez 645, Centro 64000, Monterrey, N.L. México

Email: dir.oncologia@moscati.com.mx

Abstract

(S)- and (R)-[¹¹C] Nicotine was prepared either on a modified Tracerlab FXC using the « wet method » [¹¹C] methyl iodide or using [¹¹C] methyl triflate. Both used the reaction with the appropriate secondary amine, which was liberated in situ by 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (TMP) from its corresponding biscamsylate salt in acetonitrile solvent. For both methods, (S)- and (R)-[¹¹C] nicotine was prepared using 10 minutes reaction time and temperatures of 25°C, with subsequent HPLC purification which resulted in 30 - 35 % radiochemical yield, with a total synthesis time of 30 min and radiochemical purity >99%. Radiochemicals yields and specific radioactivity were quite comparable to those reported in the literature. The modified Tracerlab FX_c was successful, minimize the radiation exposure demonstrating to be a fast and reliable tool to produce these PET [¹¹C] radioligands and one single module.

Introduction

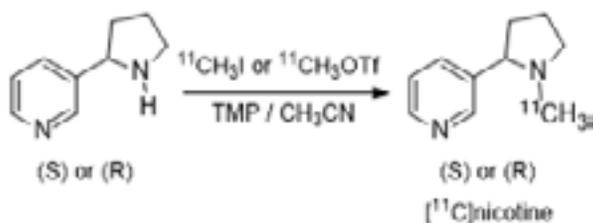
Nicotine is one of most abused drugs affecting brain chemistry and physiology and is the most abundant alkaloid (98% of the total alkaloids) among more than 20 alkaloids present in cigarette tobacco. Much effort has been devoted to study actions of this addictive compound in the central nervous system. The characterization of nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs) in the brain is of great interest, since nAChRs are suggested to be involved in cognitive function and memory and in various neurodegenerative disorders with pathophysiological changes including Alzheimer's disease (AD) [1]. There exist several nAChR ligands, and the endogenous (-) nicotine have been labelled with ¹⁴C and shown to accumulate rapidly in the mouse and the rat brain following i. v. administration [2]. Tritium labelled (-) nicotine has also been applied in investigations of nAChRs *in vitro* and *ex vivo* in various species [3]. The first step to the investigation of nAChRs *in vivo* in humans was undertaken by Maziere et al [4]. In that study, the first synthesis of (S) (-) [¹¹C] nicotine, the active enantiomer of nicotine, was described and its *in vivo* biodistribution was determined in rabbits with a conventional gamma-camera. [¹¹C] Nicotine and positron emission tomography (PET) have since then been made in monkeys [5] and in man [6]. A decreased uptake and binding in Alzheimer patients compared to age-matched controls has been reported. Until recently, the only tracer of choice to characterize nAChRs in vivo in humans has been (R) and (S)-[¹¹C] nicotine [7]. [¹⁸F]2-Fluoronicotine and [¹⁸F]6-Fluoronicotine have also been prepared [8].

(S)- and (R)-[¹¹C] Nicotine has been earlier prepared by reductive methylation of the desmethyl compound (nornicotine) with [¹¹C] formaldehyde [9] or by N-methylation with [¹¹C] methyl iodide or with [¹¹C] methyl

36 CISQM-QS-PO04

triflate. In general, methylation reaction using [^{11}C] methyl triflate gives higher radio-chemical yield and specific activity and requires shorter synthesis times and lower reaction temperature than reaction with [^{11}C] methyl iodide [10]. Several radiopharmaceuticals of positron emission tomography (PET) are made from commercialized automated synthesis module. Current commercialized automated synthesis modules are suitable for clinical use, but for researchers is difficult to modify these modules to synthesize their own radiopharmaceuticals. The development of automated systems supporting the production and application of PET radiopharmaceuticals has been an important focus of the researchers since the first successes of using carbon-11 and fluorine-18 labeled compounds to visualize functional activity of the human brain [11].

In this study, we were developing an automated modified GE Tracerlab FX_c using [^{11}C] methyl iodide and [^{11}C] methyl triflate. The synthesis of both enantiomers (S)- and (R)-[^{11}C] nicotine is shown in Scheme 1.



Scheme 1. Synthesis of (S)- or (R)-[^{11}C] nicotine from [^{11}C] methyl iodide or [^{11}C] methyl triflate

The objectives of the present studies were:

- (1) To develop a rapid, efficient, and automated modification for the synthesis of [^{11}C] nicotine, from the reaction of (S)-, and (R)-nornicotine.
- (2) The comparison of radiochemical yield, specific radioactivity, 10 minutes synthesis time and reaction temperatures of 25°C in both processes using [^{11}C] methyl iodide or [^{11}C] methyl triflate.
- (3) To minimize amounts of organic solvents in the final [^{11}C] nicotine formulation.

The optimal procedures are when [^{11}C] nicotine is obtained with 99.9% radiochemical purity, with no residue of [^{11}C] methyl iodide, or (S), and (R)-nornicotine and pH 6.5 -7.0.

Materials and methods:

Chemicals

Most reagents were purchased from Aldrich. Acetonitrile (anhydrous, 99.99%) was used without further purification, 2,2,6,6-tetramethyl piperidine TMP, Ascarite (NaOH) for trap and Carbosphere (60-80 mesh). Only Shimalite-Ni catalyst for reduction was from Shimadzu. The (S)- and (R)-nornicotine biscamsylate were obtained as a gift from Dr. P. Jacob III, University of California, San Francisco. A Waters μ -Porasil column (300 x 7.8 mm, 10 μm) was used in the semipreparative HPLC purification and a μ -Bondapak C18 column (300 x 3.9 mm, 10 μm) was used in the analysis of (S)- or (R)-[^{11}C] nicotine. Solvents used for HPLC purification and analysis were used the following: (A) methylene chloride; (B) methanol/trimethylamine (100/1, v/v) adjusted to pH 8.0 with acetic acid; (C) 0.05 M sodium dihydrogen phosphate buffer, pH 4.5; (D) acetonitrile.

Tracer lab FX C modification

The commercial GE Tracerlab FX_c (figure 1) was modified originally at Department of Radiopharmacy – Cyclotron, Hospital y Clinica OCA, Monterrey, México Three electronic three-way valve **V1**, **V2'** and **V3'** (Photo 1) was inserted in different positions of the Tracerlab FXC system. **V1'** was inserted between V17 and the

36 CISQM-QS-PO04

inlet of the [^{11}C] methyl triflate column. This valve was configured normally open to V7, and pass to V8 which allows [^{11}C] methyl triflate going to the reaction vessel. Also, can permit pass of [^{11}C] methyl iodide, before disconnected the [^{11}C] methyl triflate column. Activating the electronic three-way valve diverts [^{11}C] methyl triflate through a male luer lock to the adapter **L1 – L2**, it was connected between V7, V8 and the HPLC loop. The valve **V2'** was connected with **V1'** to divert [^{11}C] methyl iodide to V11 for alternative reaction products. The valve **V3'** was inserted between round-bottomed flask and V11, through a male luer lock to the adapter **L3 – L4**, which is connected to V11 and after connected to final product vial. These three valves **V1'**, **V2'** and **V3'** permitted to either produce (S)- or (R)-[^{11}C] nicotine, or other commercial tracers for clinical use. (Figure 2 and 3, Tracerlab FX_c modifications).

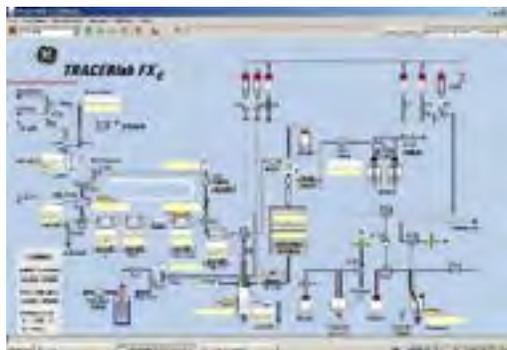


Figure 1. The commercial GE Tracerlab FX_c



Photo 1. Three electronic three-way valve V1', V2' and V3'

Set up of the modified Tracerlab FX_c.

In the cyclotron, before starting the production of ^{11}C , the [^{11}C] carbon dioxide trap was dried for 20 minutes for released humidity and other contaminants. Before use, the modifications of the Tracerlab FX_c were checked using nitrogen gas flow of the module and all columns were dried. For each radiosynthesis the reaction vessels and liquid nitrogen trap was dried at 160 °C for 30 minutes. The circulation process of the valve V24 to V16 to produce [^{11}C] methyl iodide was also checked. The three electronic three-way valve **V1'**, **V2'** and **V3'** were checked and coordinated with positions ready for used. Electric switch was proved. The valve V1' was configured to open V7. This step is especially important because allow the precursors [^{11}C] methyl iodide and [^{11}C] methyl triflate going to the reaction vessel. We checked V7, V8 because after the products reactions released through V7, V8 to the adapter **L1 – L2**. It was connected between V7, V8 and the HPLC loop. For checked this part we open **L1 – L2** and measure nitrogen flow of the module. The purification part of the module normally has mobile phase from Loop to V14. The valve **V2'** was configured to open **V3'** and **L3 – L4**. The valve **V2'** was connected with V1'. The valve **V3'** was inserted between round-bottomed flask and **L3 – L4** to V11. The valve **V3'** was configured to open line from V2' and line to the connection of **L3 – L4**. **L3 – L4** was connected between **V2'** and V11. V11 to final vial or product.

36 CISQM-QS-PO04

Production of [¹¹C] carbon dioxide

For reactions in the modified Tracerlab FX_c, the [¹¹C] carbon dioxide was produced by the ¹⁴N (p, α)¹¹C nuclear reaction using a nitrogen gas target (99% nitrogen and 0.2 % oxygen and 9.5 MeV protons produced by the cyclotron GE MINITrace of the OCA Hospital, Monterrey, Mexico. Production of [¹¹C] carbon dioxide was set-up according to the standard procedure of laboratory.

Production of [¹¹C] methyl iodide

The [¹¹C] methyl iodide was synthesized by the General Synthesis Process of the module Tracerlab FX_c. The synthesis was based on producing [¹¹C] methyl iodide from [¹¹C] carbon dioxide by iodination of [¹¹C] methane was set-up according to the standard procedure of laboratory.

Production of [¹¹C] methyl triflate

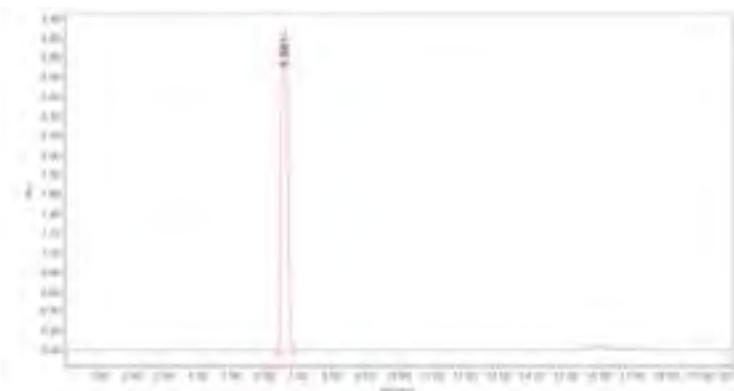
The [¹¹C] methyl iodide was transferred through a soda-glass column (length 4 cm, oven temp. 150-200°C) containing silver triflate-impregnated graphitized carbon. This column was prepared according to literature [12]. [¹¹C] Methyl triflate was trapped at 0°C or at room temperature in a 1 mL reaction vessel.

Synthesis and purification of (S)- or (R)-[¹¹C] nicotine.

A known amount of precursor, (S)- or (R)-nornicotine biscamsylate (1.0 mg), was dissolved in 100 μL of acetonitrile and 2,2,6,6-tetramethyl piperidine TMP (2μL) was added. [¹¹C] Methyl triflate was trapped at 0°C or at room temperature in the reaction vessel. Helium gas was used as a carrier gas during the entire course of the production. After stirring the reaction mixture for 10 min at 25°C sealed, mobile phase (700 μL) was added before injection onto the semipreparative HPLC column. (S)- or (R)-[¹¹C] nicotine eluted after 6.5 – 7.5 min, using solvent mixture (A/B, 96/4), and flow 2.0 mL/min, with the same retention time as standard reference sample. The eluent containing the purified product was acidified with hydrochloric acid (1M 30 mL). After evaporation of the mobile phase, the residue was dissolved in 8 mL sterile saline or phosphate buffer (pH 7.4) and filtered through a Millipore filter (0.22 μm), solution was sterile and free from pyrogens.

Modified Tracerlab FX_c

(S)- or (R)-[¹¹C] Nicotine was prepared from the reaction of (S)-nornicotine or (R)-nornicotine with [¹¹C] methyl triflate in the Tracerlab FX_c. The module was modified because it is normally used for other radiopharmaceuticals for positron emission tomography (PET), and this modification avoids some contamination. The [¹¹C] methyl iodide was prepared by reduction of [¹¹C]CO to [¹¹C]CH₄ on a Ni catalyst and finally conversion of [¹¹C]CH₄ to [¹¹C] methyl iodide. [¹¹C] methyl iodide was subsequently transferred by the valves **V17** and **V1'** through a soda-glass column oven temperature (150-200°C) containing silver triflate-impregnated graphitized carbon. The [¹¹C] methyl triflate produced was transferred through **V7** and **V8** to the reaction vessel where it was trapped at 0°C or at room temperature. The reaction with (S)- or (R)-nornicotine biscamsylate (1 mg) and 2,2,6,6-tetramethyl piperidine TMP (1 μL) in acetonitrile (100 μL) was carried out at RT for 10 minutes. Mobile phase (700 μL) was added from the vial v1, and the reaction mixture was injected automatically through flow detector and the loop to the semipreparative HPLC column. The (S)- or (R)-[¹¹C] nicotine eluted after 6.5 – 7.5 min, *Scheme 2* with the same retention time as standard reference sample. The eluent containing the purified product was acidified with hydrochloric acid (1M 30 mL). After evaporation of the mobile phase, the residue was dissolved in sterile saline or phosphate buffer 8 mL (pH 7.4) and filtered through a Millipore filter (0.22 μm), giving a solution that was sterile and free from pyrogens. *Table 1* show the radiochemical yields obtained at various reaction conditions.



Scheme 2. HPLC time retention of [¹¹C] nicotine

Run	Precursor mg	Reaction time, min	Temperature °C	EOB RCY %
1	1.0	10	25	15.45
2	1.0	10	25	16.36
3	1.0	10	25	18.18
4	1.0	10	25	20.00
5	1.0	10	25	24.36

Table 1. Relation of EOB radiochemical yields for the synthesis of [¹¹C] nicotine using [¹¹C] methyl triflate

Quality Control and Specific Activity Determination

The quality control of [¹¹C] nicotine product solution was tested for appearance, clear and colorless solution, pH 6.5 to 7.0, radionuclide purity based on the 511 keV PET peak was confirmed, from ¹¹C spectral scans using TLC radio detector, and bacterial endotoxins and sterility per USP <85> and <71>, respectively (USP 40 NF 35 2017). Sterile - No growth observed in 14 days. The radiochemical purity of [¹¹C] nicotine, expressed as a percent, was determined from the peak area of [¹¹C] nicotine and the total peak areas in the chromatogram as detected by the radioisotope detector purity > 99.9%.

For specific radioactivity determination, a calibration curve was established between the peak area of nicotine and its mass injected onto the column. From the peak areas of the unlabeled nicotine in the [¹¹C] nicotine solution and the slope of the calibration curve, the amount of unlabeled nicotine in the sample was calculated. Finally, from the amount of radioactivity (as measured by using a dose calibrator) and calculated mass of unlabeled nicotine the specific radioactivity 105 mCi/μmole was determinate.

Results and Discussion

A published comparison of [¹¹C] methyl triflate and [¹¹C] methyl iodide as labelled precursors extended to commonly used PET radiotracers [10]. The objective of this study was to prepare [¹¹C] nicotine and probe the production systems the modified Tracerlab FXC where we used [¹¹C] methyl iodide and the [¹¹C] methyl triflate.

36 CISQM-QS-PO04

The modified Tracerlab FX_C was easy to operate with a total synthesis time of 30 minutes after EOB. The results from the present study confirm the advantages of [¹¹C] methyl triflate in N-methylation reactions, of importance for a reliable routine production.

References:

1. Nordberg A., Hartvig P., Lilja A., Viitanen M., Amberla K., Lundqvist, H., Andersson Y., Ulin J., Winblad B., Långström B. Decreased uptake and binding of ¹¹C-nicotine in brain of Alzheimer patients as visualized by positron emission tomography. *J. Neural. Transm. [P-D Sect]*. 1990; 2:215–224.
2. Broussolle E.P., Wong D.F., Fanelli R.J., London E.D. In vivo specific binding of [³H]1-nicotine in the mouse brain. *Life Sci.* 44, (1989) 1123-1132.
3. Nordberg A. Larson C. Studies of muscarinic and nicotinic binding sites in brain. *Acta Physiol. Scand. Suppl.* 479, (1980) 19-23.
4. Mazière M., Comar D., Marazano C., Berger G. Nicotine-¹¹C: Synthesis and distribution kinetics in animals. *Eur. J. Nucl. Med.* 1, (1976) 255-258.
5. Nordberg A., Hartvig P., Lundqvist H., Antoni G., Ulin J., Långström B. Uptake, and regional distribution of (+) -R- and (-) -(S)-N-[methyl-¹¹C]-nicotine in the brains of rhesus monkey. An attempt to study nicotinic receptors in vivo. *J. Neural. Transm. [P-D Sect]*. 1989; 1:195–205.
6. Nybäck H., Nordberg A., Långström B. Halldin C., Hartvig P., Åhlin A., Swahn C.-G., Sedvall G. Attempts to visualize nicotinic receptors in the brain of monkey and man by positron emission tomography. *Prog. Brain Res.* 79, (1989) 313-319.
7. Halldin C., Någren K., Swahn C.-G., Långström B., Nybäck H. (S)- and [®]-[¹¹C] nicotine and the metabolite (R/S)-[¹¹C] cotinine. Preparation, metabolite studies and in vivo distribution in the human brain using PET. *Nucl. Med. Biol.* 19, (1992) 871-880.
8. Ballinger J.R., Bowen B.M., Firnau G., Garnett E.S., Teare F.W. Radio fluorination with reactor produced cesium [¹⁸F] fluoride: no carrier-added [¹⁸F]2-fluoronicotine and [¹⁸F]6-fluoronicotine. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 35, (1984) 1125.
9. Marazano C., Mazière M., Berger G., Comar D. Synthesis of methyl iodide-¹¹C and formaldehyde-¹¹C. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* 28, (1977) 49-52.
10. Någren K., Halldin C., Müller L., Swahn C.G., Lehtikoinen P. Comparison of [¹¹C] methyl triflate and [¹¹C] methyl iodide in the synthesis of PET radioligands such as [¹¹C] α-CIT and [¹¹C] α-CFT. *Nucl. Med. Biol.* 1995; 22:965-970.
11. Berger G., Mazière M., Knipper R., Comar D. Automated synthesis of carbon-11 labelled radiopharmaceuticals: imipramine, chlorpromazine, nicotine, and methionine. *International Journal of Applied Radiation and Isotopes*, 30, (1979) 393-399.
12. Jewett DM. A simple synthesis of [¹¹C] methyl triflate. *Applied Radiat. Isot.* 1992; 43:1383–1385.

36 CISQM-QS-PO04

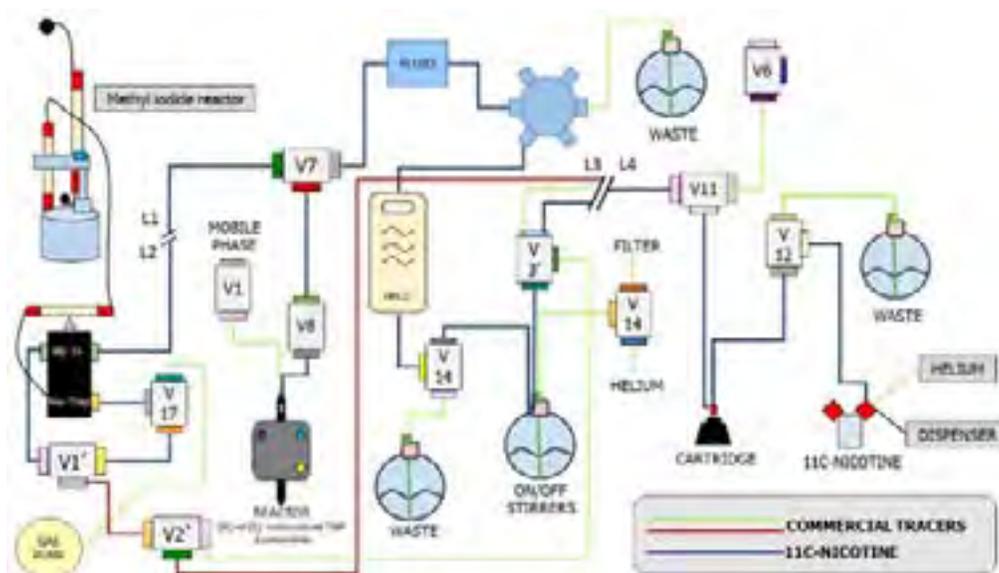


Figure 2. Tracerlab FX_c modification for [¹¹C] nicotine

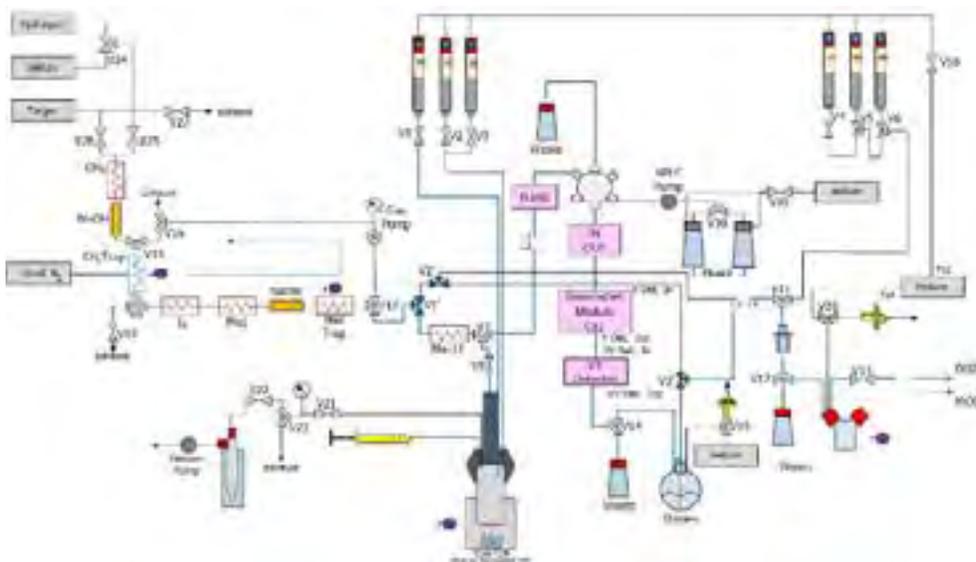


Figure 3. Tracerlab FX_c modification for [¹¹C] nicotine

37 CISQM-QS-PO05

Biopelículas Bacterianas y su inhibición a partir de alternativas naturales

Luisa Fernanda González-Dueñas¹; Ludy Cristina Pabón-Baquero²

¹ Estudiante Programa de Biología. ² Docente Departamento de Ciencias Básicas. Universidad de La Salle. Cra. 2 #No 10-70, Candelaria, Bogotá, Colombia. lugonzalez00@unisalle.edu.co lupabon@unisalle.edu.co

Resumen: Las biopelículas son comunidades bacterianas que desarrollan una matriz extracelular que rodea las células, las cuales se encuentran compuestas principalmente por sustancias poliméricas como exopolisacáridos (EPS), ADN extracelular (eDNA), proteínas y biomoléculas, y cuyo proceso de formación se encuentra regulado por el mecanismo *Quorum sensing* (QS). Su importancia clínica, radica en la protección que les ofrece a las bacterias patogénicas dentro del huésped y su relación con el desarrollo de resistencia a los antibióticos, que puede llegar a ser 1000 veces más que las bacterias que no se encuentran protegidas. Como alternativa natural para su control, se han propuesto productos provenientes de plantas, dado su complejo mecanismo de defensa que le permite la producción de sustancias con importantes actividades biológicas. Por lo anterior, esta revisión tiene como propósito entender el proceso de formación de biopelículas, los factores que afectan su formación y recopilar algunos estudios realizados en Latinoamérica en los que se ha evaluado el potencial de algunas plantas para inhibir su formación. Para lo cual se propuso realizar una revisión bibliográfica en una ventana de tiempo de 5 años con el uso de operadores de búsqueda que incluyeron palabras claves en español e inglés: etapas de formación y composición de biopelículas, extractos vegetales inhibidores de biopelículas. Algunas especies vegetales con este tipo de actividad destacada son: *Lippia origanoides*, *Lippia alba*, *Cinnamomun zeylanicum*, *Partgenium incanum* y *Citrus paradisi*. Los estudios realizados a partir de sustancias vegetales de la región Neotropical han demostrado tener un importante efecto inhibitorio en la formación de biopelículas, lo cual hace que puedan ser consideradas como tratamientos promisorios que ayudan al control de la infección y que presentan un mecanismo de acción diferente al de los antibióticos

Introducción:

Una problemática mundial en salud pública son las tasas de morbilidad y el aumento en la cantidad de muertes prematuras asociado a enfermedades infecciones cuyo agente etiológico más frecuente (80%) son bacterias formadoras de biopelícula.^{1,2} El desafío en estos casos está asociado con la dificultad para erradicar las biopelículas, puesto que muchas veces no se conoce la etapa de formación en la que se encuentran y frecuentemente los antibióticos no son eficientes en el estado de maduración. Por lo anterior, la Organización Mundial de la Salud (OMS), ha establecido como prioridad crítica la búsqueda de nuevas alternativas para el control de bacterias resistentes y formadoras de biopelículas.³ Por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa* (Fig 1A) es un patógeno oportunista capaz de colonizar rápidamente a su huésped, ser formador de biopelículas y ser el responsable de infecciones nosocomiales y de un amplio espectro de enfermedades hospitalarias en pacientes con quemadura, fibrosis quística, respiración artificial e inmunocomprometidas (Fig 1B).⁴

Una de estas estrategias propuestas para el control de estos microorganismos es el QS, ya que es un mecanismo de comunicación que se da una vez que las bacterias han sobrepasado el umbral poblacional, que les permite actuar en conjunto y potenciar su actividad al máximo para realizar procesos que pueden llegar a ser de alto costo energético individualmente. Uno de estos procesos es la formación de biopelículas, las cuales se caracterizan por corresponder a comunidades bacterianas rodeadas por una matriz extracelular rígida estructural, que les permite adherirse a las superficies, además de proporcionar protección a la bacteria y tener un alto impacto en la supervivencia, ya que le brinda una mayor tolerancia a los antimicrobianos (de 10 a 1000 veces más) y a las defensas de los huéspedes.^{5,6}

37 CISQM-QS-PO05

Formación de biopelículas:

La formación de biopelículas consiste en la transformación de células planctónicas en comunidades bacterianas cubiertas por una matriz estructural, la cual se da en diferentes etapas: el transporte de las células planctónicas a la superficie, la adhesión, la multiplicación bacteriana y producción de moléculas de la matriz, maduración y posteriormente se reinicia el ciclo con el desprendimiento bacteriano, es decir, volviendo a ser células planctónicas (Fig. 1C).⁷ Dentro de estas etapas se han encontrado diversos factores que pueden afectar la calidad, maduración y resistencia de las biopelículas, y algunos de ellos se encuentran regulados por el QS (Tabla 1).⁸

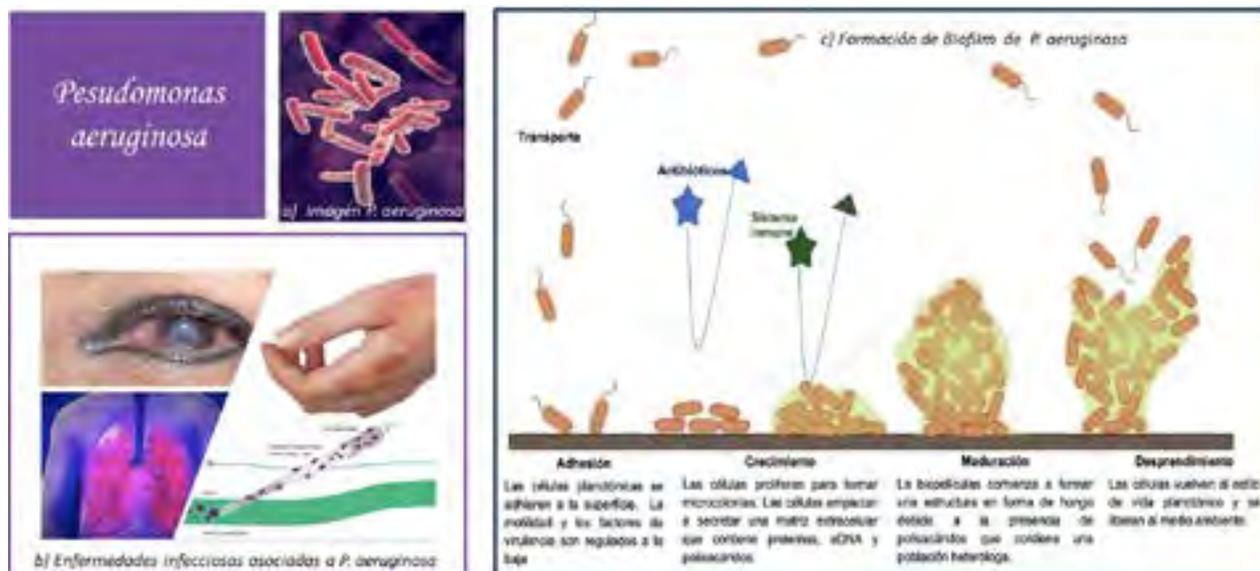


Figura 1. A) Representación gráfica de *P. aeruginosa*, bacteria gramnegativa productora de biopelículas. B) Infección asociadas a *P. aeruginosa*. C). Etapas de formación de biopelículas modelo de *P. aeruginosa* y su carácter de resistencia frente a antibióticos y sistema inmune (Adaptado ⁹)

Tabla1. Factores que influyen en la habilidad de formación, calidad y maduración de las biopelículas

Factor	Tipo de influencia
Motilidad	Condiciona los primeros procesos de la formación que implican la formación de agregados y de adhesión a superficies, así como el umbral poblacional para regular QS. ¹⁰
EPS	Tienen diferentes funciones (agregación, protección, arquitectura) y características dentro de estas matrices. También tienen un papel importante en las primeras etapas de formación de biopelículas en bacterias sésiles, ya que ayuda en formación de agregados. ¹¹
eDNA	Aporta en la estabilidad mecánica y la maduración de las biopelículas, además a través de él, las células bacterianas son capaces de realizar un intercambio genético al absorber ADN de un ambiente exógeno. ¹²
Piocianinas	Estimulan la formación de especies reactivas de oxígeno y con ello el aumento de lisis celular que coincide con el aumento en liberación de eDNA. También promueven la respiración dentro de las biopelículas de <i>P. aeruginosa</i> , ya que transporta electrones donde los aceptores de electrones tienen una difusión limitada. ⁸
Ramnolípidos	Contribuye al desarrollo de canales dentro de la matriz que van a permitir un flujo de nutrientes y agua que aseguren la supervivencia de la población bacteriana. Además, también ayuda en la dispersión bacteriana cuando la matriz de EPS ha cumplido su ciclo. ¹

37 CISQM-QS-PO05

Es de esta manera que se plantea que, el QS es un mecanismo que intrínsecamente regula la formación y mantenimiento de las biopelículas y se considera como un objetivo terapéutico más sobre el cual se debe explorar para los posibles tratamientos que permitan ya sea la erradicación o eviten la formación de biopelículas.¹ En este sentido, es necesario encontrar sustancias capaces de entrar completamente a la estructura y perturbarla, sin embargo, representa un gran reto debido a su alta resistencia a los antimicrobianos.

Inhibidores de biopelículas bacterianas de origen vegetal:

Entre los potenciales inhibidores de biopelículas se encuentran los productos naturales y en especial las sustancias de origen vegetal, ya que las plantas cuentan con un mecanismo de defensa que ha evolucionado dando origen a compuestos o sustancias que permiten atacar a sus patógenos naturales.¹³ El Neotrópico es bastante conocido por su gran diversidad de especies, incluyendo las vegetales, ya que esta área contiene alrededor de 120.000 spp fanerógamas y cerca de 8.000 spp entre helechos, musgos, hepáticas, y líquenes. Esta gran riqueza se ha asociado a la presencia de un gran espectro de ecosistemas,¹⁴ lo cual a su vez representa diversidad en metabolitos responsables de propiedades medicinales y así mismo diferencias en sus propiedades a pesar de ser las mismas especies pero de diferentes regiones, ya que se ha probado que los metabolitos secundarios producidos por las plantas se ven afectados por las condiciones ambientales y físicas de crecimiento, región, fase de crecimiento, entre otros.¹⁵ Por su lado, Colombia cuenta con una gran diversidad en especies de plantas, aproximadamente 26.177 spp,¹⁶ dentro de estas, se considera que al menos 6.000 spp cuentan con alguna propiedad medicinal, y tan solo se distribuyen y comercializan 156 spp.¹⁷ Esto último evidencia una falta de exploración y conocimiento de las especies vegetales de nuestro país y por ende es necesario adelantar más estudios que contribuyan a la validación de las propiedades medicinales, y a la obtención de productos para el tratamiento de patógenos de prioridad crítica.

Como resultado de la revisión de plantas recolectadas en Latinoamérica y que han mostrado actividad inhibitoria en la formación de biopelículas (Fig. 2), se logró identificar en primer lugar que muchos de estos estudios estaban orientados a bacterias (*Streptococcus mutans*) que presentan adhesión a la superficie de los órganos dentales (biofilm), y corresponden a los agentes etiológicos de dos de las alteraciones orales más prevalentes: la caries dental y la enfermedad periodontal.¹⁸ Adicionalmente, otras de las bacterias más estudiadas para evaluar su susceptibilidad en la formación de biopelículas frente a diversas sustancias se encuentran *Staphylococcus aureus* y *P. aeruginosa*, las cuales han sido catalogadas de prioridad alta en el listado de la OMS para promover la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos para su control, ya que se caracteriza por su resistencia frente a diversos antibióticos. Por otro lado, también se detalla otras bacterias que, aunque no están dentro de las más estudiadas, sí se han empleado y también se encuentran en el listado de la OMS, como es *Acinetobacter baumannii* y *Escherichia coli*, incluida dentro de la familia de las Enterobacteriaceae.

37 CISQM-QS-PO05



Figura 2. Especies que han presentado efectos inhibitorios en la formación de biopelículas, indicando su concentración y porcentaje de inhibición reportados frente a bacterias de importancia clínica.

A nivel de especies vegetales, el orden más estudiado según esta revisión es Lamiales y la familia Lamiaceae, dentro de las que se encuentran las plantas aromáticas *Rosmarinus officinalis*, *Origanum vulgare*, *L. alba*, *L. origanoides* y *Thymus vulgaris*, siendo algunas de ellas adicionalmente las especies con mayor potencial inhibitorio en la formación de biopelícula de bacterias de importancia clínica.

Conclusiones:

Los diferentes estudios con plantas han demostrado que pueden ser una fuente de sustancias importantes para combatir las biopelículas, por lo cual se sugiere seguir complementando esta búsqueda y ampliar a otras especies del mismo género que no se hayan evaluado su potencial, o comprobando el efecto de una misma especie estudiada antes en otra región diferente a la de nuestro país o continente o frente a otras cepas bacterianas formadoras de biopelícula. Por ello se hace importante continuar con investigaciones orientadas a la búsqueda de sustancias que tengan propiedades inhibitorias del biopelícula o anti-QS, ya que este último es capaz de regular factores de virulencia que le permiten colonizar más fácilmente el huésped, contribuye al desarrollo de resistencia a los antimicrobianos, aumentando así las tasas de mortalidad y morbilidad.

37 CISQM-QS-PO05

Referencias:

1. Skariyachan, S., Sridhar, V. S., Packirisamy, S., Kumargowda, S. T., & Challapilli, S. B. (2018). Recent perspectives on the molecular basis of biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* and approaches for treatment and biofilm dispersal. *Folia Microbiologica*, 63(4), 413-432. <https://doi.org/10.1007/s12223-018-0585-4>
2. Paluch, E., Rewak-Soroczyńska, J., Jędrusik, I., Mazurkiewicz, E., & Jermakow, K. (2020). Prevention of biofilm formation by quorum quenching. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 104(5), 1871-1881. <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10349-w>
3. World Health Organization. (2017). WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. <https://www.who.int/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
4. Carette, J., Nachtergaeel, A., Duez, P., Jaziri, M. E., & Rasamiravaka, T. (2020). Natural Compounds Inhibiting *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm Formation by Targeting Quorum Sensing Circuitry. *Bacterial Biofilms*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.90833>
5. Trunk, T., Khalil, H. S., & Leo, J. C. (2018). Bacterial autoaggregation. *AIMS Microbiology*, 4(1), 140-164. <https://doi.org/10.3934/microbiol.2018.1.140>
6. Rutherford, S. T., & Bassler, B. L. (2012). Bacterial Quorum Sensing: Its Role in Virulence and Possibilities for Its Control. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(11). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a012427>
7. Brindhadevi, K., LewisOscar, F., Mylonakis, E., Shanmugam, S., Verma, T. N., & Pugazhendhi, A. (2020). Biofilm and Quorum sensing mediated pathogenicity in *Pseudomonas aeruginosa*. *Process Biochemistry*, 96, 49-57. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2020.06.001>
8. Das, T., & Manefield, M. (2012). Pyocyanin Promotes Extracellular DNA Release in *Pseudomonas aeruginosa*. *PLoS ONE*, 7(10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046718>
9. Maunders, E., & Welch, M. (2017). Matrix exopolysaccharides; the sticky side of biofilm formation. *FEMS Microbiology Letters*, 364(13). <https://doi.org/10.1093/femsle/fnx120>
10. Salazar, M. (2014). Prevalencia de genotipos de pili tipo iv y factores de virulencia asociados en aislados clínicos de *pseudomonas aeruginosa* [Doctoral, Universidad nacional mayor de san marcos]. <https://pdfs.semanticscholar.org/6c27/d45c04414b3d6e46426f2510a2c82aa48500.pdf>
11. Limoli, D. H., Jones, C. J., & Wozniak, D. J. (2015). Bacterial Extracellular Polysaccharides in Biofilm Formation and Function. *Microbiology spectrum*, 3(3). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.MB-0011-2014>
12. Yu, M.-K., Kim, M.-A., Rosa, V., Hwang, Y.-C., Del Fabbro, M., Sohn, W.-J., Min, K.-S., Yu, M.-K., Kim, M.-A., Rosa, V., Hwang, Y.-C., Del Fabbro, M., Sohn, W.-J., & Min, K.-S. (2019). Role of extracellular DNA in *Enterococcus faecalis* biofilm formation and its susceptibility to sodium hypochlorite. *Journal of Applied Oral Science*, 27. <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2018-0699>
13. Ta, C. A. K., & Arnason, J. T. (2016). Mini Review of Phytochemicals and Plant Taxa with Activity as Microbial Biofilm and Quorum Sensing Inhibitors. *Molecules*, 21(1), 29. <https://doi.org/10.3390/molecules21010029>
14. Toledo, V. M. (1988). La diversidad biológica de Latinoamérica: Un patrimonio amenazado. *Ambiente y desarrollo*, 4(3), 13-24.

37 CISQM-QS-PO05

15. Valares M., C. (2011). Variación del metabolismo secundario en plantas debida al genotipo y al ambiente [Doctoral, Universidad de Extremadura]. https://dehesa.unex.es/bitstream/10662/477/1/TDUEX_9788469494332.pdf
16. Humboldt, I. (2017). Biodiversidad colombiana: números para tener en cuenta. Instituto de Investigación de Recursos Biológicos Alexander von Humboldt. Recuperado de: <http://www.humboldt.org.co/es/boletines-y-comunicados/item/1087-biodiversidad-colombiana-numero-tener-en-cuenta>.
17. Diaz, J. A. (2003). Caracterización del mercado colombiano de plantas medicinales y aromáticas. Informe técnico. Instituto de Investigación de Recursos Biológicos Alexander von Humboldt. <http://repository.humboldt.org.co/handle/20.500.11761/32544>
18. Flores-Tapia, M. de los Á., Viquez-Rodríguez, J., & Rodríguez-Sánchez, J. C. (2016). Efectividad del *Theobroma cacao* L sobre el desarrollo del biofilm dental. Revista Científica Odontológica, 12(1), Article 1. <https://revistaodontologica.colegiodentistas.org/index.php/revista/article/view/303>
19. Gómez-Sequeda, N., Cáceres, M., Stashenko, E. E., Hidalgo, W., & Ortiz, C. (2020). Antimicrobial and Antibiofilm Activities of Essential Oils against *Escherichia coli* O157:H7 and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Antibiotics (Basel, Switzerland), 9(11), E730. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9110730>
20. Porfírio, Emanuela Mesquita, Hider Machado Melo, Antônio Matheus Gomes Pereira, Theodora Thays Arruda Cavalcante, Geovany Amorim Gomes, Mário Geraldo de Carvalho, Renata Albuquerque Costa, y Francisco Eduardo Aragão Catunda Júnior. «In Vitro Antibacterial and Antibiofilm Activity of *Lippia Alba* Essential Oil, Citral, and Carvone against *Staphylococcus Aureus*». The Scientific World Journal 2017 (3 de agosto de 2017): e4962707. <https://doi.org/10.1155/2017/4962707>.
21. Brambilla, L. Z. S., Endo, E. H., Cortez, D. A. G., & Dias Filho, B. P. (2017). Anti-biofilm activity against *Staphylococcus aureus* MRSA and MSSA of neolignans and extract of *Piper regnellii*. Revista Brasileira de Farmacognosia, 27(1), 112-117. <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2016.08.008>
22. da Silva, J. B., de Bessa, M. E., Santos Mayorga, O. A., Andrade, V. T., da Costa, Y. F. G., de Freitas Mendes, R., Pires Ferreira, A. L., Scio, E., & Alves, M. S. (2018). A promising antibiotic, synergistic and antibiofilm effects of *Vernonia condensata* Baker (Asteraceae) on *Staphylococcus aureus*. Microbial Pathogenesis, 123, 385-392. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.07.031>
23. Nader, T. T., Coppede, J. S., Taleb-Contini, S. H., Amaral, L. A., & Pereira, A. M. S. (2018). Atividade antibiofilme de substâncias de *Croton urucurana* em *Staphylococcus aureus* isolado de mastite bovina. Pesquisa Veterinária Brasileira, 38(9), 1713-1719. <https://doi.org/10.1590/1678-5150-pvb-5034>
24. Cecchini, M. E., Roma, D. A., Pussetto, L., Iglesias, D., Basualdo, M. C., Aiassa, D. E., & Mañas Torres, F. J. (2018). Evaluación in vitro de las actividades antimicrobiana, antioxidante y protectora del ADN, de un extracto etanólico de romero (*Rosmarinus officinalis* L.). Analecta Veterinaria, 38(2), 1-9. <https://doi.org/10.24215/15142590e026>
25. Espinosa Caiza, E. P. (2019). Actividad anti-biofilm de los extractos de plantas *Urtica dioica* L., *Ilex guayusa* Y *Uncaria tomentosa* EN *Staphylococcus aureus* (Bachelor's thesis, Universidad Técnica de Ambato-Facultad de Ciencias de la Salud-Carrera de Laboratorio Clínico).
26. Dórea, A. C. S., Almeida, D. D., Santos, A. de A., Gaspar, L. M. do A. C., Silva, G. A. da, Alves, L. L., & Padilha, F. F. (2021). Hancornia speciosa extract presents antimicrobial action against *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* Extract shows antimicrobial activity. Brazilian Journal of Development, 7(5), 49817-49835. <https://doi.org/10.34117/bjdv.v7i5.29980>

37 CISQM-QS-PO05

27. Charri M, K. M., & Huamán T, C. F. (2017). Actividad del Aceite esencial de *Cinnamomum zeylanicum* "Canela" frente a biopelículas de *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* inducidas in vitro sobre lentes de contacto blandos [Pregrado]. https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/6729/Charri_mk.pdf?sequence=1&isAllowed=y
28. Mercado Tobio, L. F. (2020). Evaluación de la actividad antibiopelícula de los extractos de *Trichilia hirta* L. Frente aislados clínicos de *Pseudomona aeruginosa* en Montería-Córdoba.
29. Silva, I. B. da, Sá, R. D., Moura, M. C. de, Coelho, L. C. B. B., & Randau, K. P. (2020). Antimicrobial and antibiofilm activities of aqueous extracts of *Cucurbita pepo* L. Revista de Ciências Médicas e Biológicas, 19(2), 270. <https://doi.org/10.9771/cmbio.v19i2.32895>
30. Tofiño-Rivera, A., Ortega-Cuadros, M., Galvis-Pareja, D., Jiménez-Rios, H., Merini, L. J., & Martínez-Pabón, M. C. (2016). Effect of *Lippia alba* and *Cymbopogon citratus* essential oils on biofilms of *Streptococcus mutans* and cytotoxicity in CHO cells. Journal of Ethnopharmacology, 194, 749-754.
31. Cuadros, M. O., Rivera, A. P. T., Merini, L. J., & Pabon, M. C. M. (2018). Antimicrobial activity of *Cymbopogon citratus* (Poaceae) essential oil on *Streptococcus mutans* biofilm and cytotoxic effect on keratinocytes and fibroblasts. Revista de Biología Tropical, 66(4), 1519-1529.
32. Vaca C., M. (2019). Efecto antimicrobiano y antibiofilm de gel bioadhesivo a base de extracto de *Origanum vulgare* para su aplicación terapéutica en odontopediatría [Magister, universidad autónoma de nuevo león facultad de odontología]. <http://eprints.uanl.mx/21308/1/1080314007.pdf>
33. Vaca-Chávez, M., Rodríguez-Rojas, J. J., Castillo-Velázquez, U., Hernández-Delgadillo, R., Sánchez-Casas, R. M., Chávez-Montes, A., Báez-González, J. G., Rodríguez-Rodríguez, J., Martínez-Delgado, A. J., & Rodríguez-Luis, O. E. (2021). Antimicrobial and Antibiofilm Effect of Hydrogel with *Origanum vulgare* on Culture of *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus*. International Journal of Odontostomatology, 15(1), 213-221. <https://doi.org/10.4067/S0718-381X2021000100213>
34. Hernández M, D. A. (2018). Aislamiento e identificación de compuestos de *Parthenium incanum* y *Nothoscordum bivalve* con actividad biológica [Doctoral, Universidad autónoma de nuevo león]. <http://eprints.uanl.mx/16702/1/1080290332.pdf>
35. Rodrigues, F. A. F. (2017). Avaliação da atividade antibacteriana e antibiofilme in vitro de óleos essenciais em *Actinobacillus pleuropneumoniae*. <https://locus.ufv.br//handle/123456789/16537>
36. Añazco-Sánchez, S., & Pozo-Miranda, F. (2021). Evaluación del extracto de Semillas *Citrus paradisi* para inhibición de *Vibrio parahaemolyticus* en *Litopenaeus vannamei*. Revista Ciencia UNEMI, 14(35), 01-09.

38 CISQM-QS-PO06

Antiviral and anticoagulant activity of *Caesalpinia yucatanensis* flowers and seeds

Claudia Mejías Márquez¹, Rocío Borges-Argáez¹

Unidad de Biotecnología, Centro de Investigación Científica de Yucatán, Calle 43 Número 130 x 32 y 34,
CP 97205 Mérida, Yucatán, México

claudia.mejias@estudiantes.cicy.mx

Recently, a strong association between blood clotting and viral diseases has been documented, affecting millions of people globally. A great number of species with diverse biological activities has been reported in *Caesalpinia* genus, including antivirals (sappanchalcone, caesalpinin) and anticoagulants (brazilin). In this work we evaluated, for the first time, the antiviral and anticoagulant activity of *Caesalpinia yucatanensis* seeds and flowers. *Caesalpinia yucatanensis* flowers displayed antineuraminidase activity through enzymatic assay with 4-Methylumbelliferyl N-acetyl- α -D-neuraminic acid, as well as anticoagulant activity in Prothrombine Test. *Caesalpinia yucatanensis* flowers are a promising sources of antiviral and anticoagulant drugs.

39 CISQM-QS-PO08

Estudio de la actividad biológica en células tumorales de compuestos de cobre mixtos con ligantes tridentados NNO.

Cynthia Sinaí Novoa-Ramírez¹, Mauricio Misael Gonzáles-Ballesteros¹, Marco Flores-Álamo², Lena Ruiz-Azuara¹.

¹Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, ²Unidad de Servicio de Apoyo a la Investigación y a la Industria, Universidad Nacional Autónoma de México.

cynthianovoa23@gmail.com

Resumen

Se sintetizaron y caracterizaron ocho compuestos de coordinación con fórmula general [Cu(L)(NO₃)] donde L son ligantes bases de Schiff asimétricos y sus derivados hidrogenados (NNO) y doce compuestos mixtos con fórmula general [Cu(L)(dmbipi)]⁺ donde dmbipi es 4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina. Se encontró que los cambios en el ligante L, como la adición de un grupo naftaleno (LNn), y la hidrogenación del ligante, como la coordinación de la dmbipi incrementan la actividad biológica frente a la línea tumoral HeLa. También se realizó un estudio de relación estructura actividad y se encontró que el potencial de media onda y el logaritmo de partición son parámetros que describen la actividad de los compuestos, las especies menos oxidantes y las más lipofílicas son aquellas con una mejor actividad citotóxica.

Introducción

La variabilidad de los compuestos de coordinación, ya sea por el metal, el estado de oxidación, la geometría, los ligantes coordinados, el tamaño, permite diseñar y sintetizar nuevos agentes terapéuticos con un alto grado de selectividad hacia distintos blancos biológicos y conociendo la diana terapéutica es posible diseñar un nuevo compuesto con las características necesarias para que pueda interactuar con el sitio de acción [1].

Los ligantes bases de Schiff asimétricos, derivados de la monocondensación de aminas con salicilaldehídos y sus derivados hidrogenados, son un grupo de ligantes donadores NNO aniónicos con una gran versatilidad, ya que las propiedades estéricas y electrónicas pueden modularse fácilmente. Reaccionan con Cu^{II} y ocupan tres sitios de coordinación; varios ligantes monodentados se pueden coordinar al cuarto sitio de coordinación generando compuestos con geometrías cuadradas planas, incluso ligantes bidentados se pueden coordinar adaptándose a geometrías de pirámide de base cuadrada o bipirámide trigonal [2–4]. Jaividhya y colaboradores han coordinado como ligante secundario diaminas aromáticas como bipiridina y derivados de fenantrolina, mostrando que la coordinación de estas incrementa la actividad biológica en células MCF-7 y ME180, esta a su vez incrementa con ligantes con más anillos aromáticos en su estructura [5,6].

En este trabajo, se utilizaron ligantes tridentados tipo salen asimétricos NNO, (L), al que se le realizaron modificaciones, como el aumento en la cadena de metilenos en la diamina (Ln(CH₂)_n = 2, 3 y 4), la adición de un segundo anillo aromático (naftaleno, LNn); y por último se realizó la hidrogenación del la base de Schiff (LHn y LNHn), para evitar la hidrólisis del azometino en disoluciones acuosas. Se evaluó la actividad biológica de estos compuestos frente a la línea tumoral HeLa y se estudiaron los cambios estructurales del ligante sobre esta.

Metodología

Determinación de la concentración inhibitoria media (CI₅₀): Para la determinación de la citotoxicidad de los compuestos de coordinación en células de cáncer cervicouterino (HeLa) se empleó el ensayo de MTT

39 CISQM-QS-PO08

realizando algunas modificaciones[7,8], los compuestos se disolvieron en una mezcla Agua:DMSO, 9:1.

Determinación del potencial de media onda (E1/2): Los experimentos de voltamperometría cíclica se realizaron en un potenciostato / galvanostato PAR273 con un arreglo convencional de tres electrodos, utilizando un electrodo de trabajo de carbono vítreo, como electrodo auxiliar un alambre de Pt y como electrodo de pseudoreferencia un alambre de Ag. Como ajuste interno se referenció contra el par $Fc^+ - Fc$. Los compuestos fueron disueltos en DMSO y los experimentos se realizaron bajo burbujeo de nitrógeno.

Determinación del logaritmo de partición (LogP): El logaritmo de partición y el volumen molar se calcularon teóricamente, se optimizaron las geometrías de los diferentes compuestos por el método de la teoría del funcional de las densidades, usando un funcional M06, base Lanld2dz y un modelo de solvatación SMD. Las estructuras optimizadas fueron confirmadas por un análisis mínimo vibracional (ninguna frecuencia imaginaria). El logaritmo de partición teórico n-octanol agua fue calculado de acuerdo a la siguiente ecuación:[9,10].

$$DFT - \text{Log } P = \frac{\Delta G_{\text{Sol agua}} - G_{\text{Sol n-octanol}}}{2.303RT}$$

Donde ΔG_{sol} es el cambio de energía libre de solvatación del estado estándar en un compuesto en n-octanol y en agua a 298.15 K. La energía libre de solvatación en estado estándar se define como la energía libre de transferencia de la fase gaseosa a la fase condensada, en las condiciones estándar. Debido a que las energías libres en fase gaseosa se calculan con respecto a un estado estándar de 1 atm, es necesario agregar un factor de corrección de $RT \ln 24.46$ (es decir, $1.894 \text{ kcal mol}^{-1}$ a 298 K) para convertirlo al estado estándar de 1 mol dm^{-3} [11,12].

Resultados y discusión.

Para los compuestos de coordinación sintetizados en este trabajo se realizó un estudio de relación estructura actividad, esto nos permitió determinar los factores o parámetros que son responsables de la actividad biológica del compuesto. Se realizaron correlaciones de logaritmo de la concentración en función del potencial de media onda, del logaritmo de partición y del volumen molar calculado teóricamente.

En estudios de relación cuantitativa estructura actividad (QSAR por sus siglas en inglés) se he observado una correlación fuerte entre el potencial de media onda y la actividad biológica de complejos metálico de cobre y de rutenio [13,14], esta correlación esta directamente involucrada en la capacidad de los metales en participar en reacciones tipo Fenton y generar especies reactivas de oxígeno que pueden causar daño al ADN o simplemente generar un desbalance redox dentro de la celular tumoral llevándola posteriormente a la muerte celular [15].

Se sabe que la coordinación de los ligantes a un metal afecta en la toxicidad de los compuestos y en la penetración de estos a la célula, los compuestos con una mayor lipoficidad han presentado una mayor citotoxicidad en comparación con aquellos que son más hidrofílicos, el logaritmo de partición n-octanol agua (logP) es un parámetro que nos indica la capacidad hidrofílica o hidrofóbica de un compuesto, y se ha encontrado correlación de esta con la actividad biológica de los compuestos, [13,16,17].

Las CI50 de los compuestos sintetizados, mostradas en la tabla 1, se ve influenciada por las modificaciones hechas en el ligante. Los compuestos mixtos de cobre son más activos que los no mixtos. Los compuestos con el sustituyente naftaleno son más activos que los que no tienen sustituyente. Los compuestos hidrogenados son más activos. La actividad de los compuestos variando la cadena de metilenos del ligante NNO sigue

39 CISQM-QS-PO08

la siguiente tendencia: L2>L1>L3 y LN2>LN1>LN3. El comportamiento se atribuye a la distorsión en las geometrías del cobre, puesto que la cadena de dos metilenos genera una mayor distorsión (bpt) que la cadena de dos y cuatro metilenos (pbc).

Tabla 1. Concentración inhibitoria media (CI₅₀), logaritmo de la concentración inhibitoria media (LogCI₅₀), potencial de media onda (E_{1/2}), y logaritmo de partición n-octanol/agua teórico (LogP) de los compuestos de coordinación de cobre(II).

Clave	CI ₅₀ (μM)	Log(CI ₅₀)	E _{1/2} (V)	LogP
[Cu(L1)]NO ₃	82.7	1.92	-0.98	-3.7
[Cu(L2)] NO ₃	93.8	1.97	-0.96	-4.1
[Cu(LN1)] NO ₃	59.6	1.78	-1.19	-3.5
[Cu(LN2)]NO ₃	77.2	1.89	-1.00	-4.5
[Cu(LH1)]NO ₃	70.5	1.85	-1.06	-4.3
[Cu(LH2)]NO ₃	138	2.14	-0.98	-3.4
[Cu(LNH1)]NO ₃	33.2	1.52	-1.15	-3.8
[Cu(LNH2)]NO ₃	47.2	1.67	-1.11	-3.7
[Cu(L1)(dmbipi)]PF ₆	23.9	1.38	-1.20	1.8
[Cu(L2)(dmbipi)]PF ₆	24.9	1.40	-1.10	0.9
[Cu(L3)(dmbipi)]PF ₆	11.2	1.05	-1.50	1.1
[Cu(LN1)(dmbipi)]PF ₆	13	1.11	-1.20	-4.9
[Cu(LN2)(dmbipi)]PF ₆	51.7	1.71	-1.01	-4.8
[Cu(LN3)(dmbipi)]PF ₆	8	0.90	-1.50	2.3
[Cu(LH1)(dmbipi)]PF ₆	15.2	1.18	---	-0.2
[Cu(LH2)(dmbipi)]PF ₆	30.6	1.49	---	0.2
[Cu(LNH1)(dmbipi)] PF ₆	7.9	0.90	1.30	7.7
[Cu(LNH2)(dmbipi)]PF ₆	14.3	1.16	---	9.0

Se buscó una ecuación que sea capaz de describir la actividad biológica de los compuestos a partir de dos descriptores, se uso el método de regresiones lineales múltiples y se obtuvo la siguiente ecuación:

$$\text{LogCI}_{50} = 1.27E_{1/2} - 0.051\text{LogP} + 2.95 \quad R^2 = 0.9097$$

Se calcularon los valores de LogCI₅₀ teóricos con la ecuación determinada y se compararon con los valores experimentales, en la figura 1 se presenta la gráfica obtenida y se puede observar que al combinar estos dos parámetros se obtiene una buena descripción de la actividad biológica. El parámetro que presenta que influye mayormente como descriptor es el potencial de reducción, anteriormente se ha observado que los compuestos de cobre pueden presentar una correlación entre la concentración inhibitoria media y el potencial de reducción, al igual que en estos compuestos, se ha observado que las especies menos oxidantes son aquellas que presentan una mayor citotoxicidad, y se ha atribuido a que los compuestos de Cu^{II} pueden reaccionar con reductores endógenos celulares generando la especie de Cu^I, que podría participar en la reducción de peróxido de hidrógeno para la generación de la especie ·OH, a pesar de que los oxidantes más débiles son más difíciles de reducir, la especie reducida es más fácil de oxidarse y es la que participará en las reacciones

39 CISQM-QS-PO08

tipo Fenton [15]. En menor proporción se observa la influencia del logaritmo de partición, los compuestos no mixtos son más hidrofílicos que los mixtos. En el caso de los compuestos ternarios, la coordinación del ligante diimina, aumenta la lipoficidad de los compuestos y se observa que estos son más citotóxicos. De la ecuación obtenida se puede concluir que los compuestos más activos serán aquellos menos oxidantes y más lipofílicos.

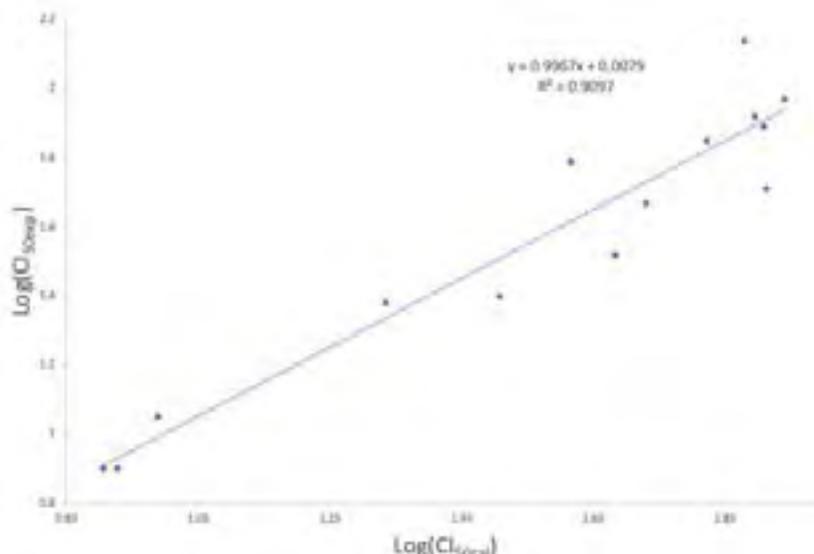


Figura 1. LogCl₅₀ teóricos en función de LogCl₅₀ calculado

Conclusiones

La actividad biológica de los compuestos de coordinación presenta una relación con el potencial de reducción, los compuestos menos oxidantes que son mejores agentes reductores, por lo que pueden participar en reacciones redox endogenas generando especies reactivas de oxígeno.

La actividad biológica también presenta una relación con el logP, los compuestos con mayor Log P son más activos, lo que se relaciona con su capacidad de permeabilidad a las células, a mayor LogP, más hidrófobos, mayor permeabilidad y mayor actividad biológica.

Se logró obtener una ecuación matemática que describa la actividad biológica de los compuestos a partir de los dos parámetros que influyen mayormente que son E_{1/2} y el logP.

Bibliografía

1. Mandal, S.; Moudgil, M.; Mandal, S.K. Rational drug design. *Eur. J. Pharmacol.* **2009**, *625*, 90–100, doi:10.1016/j.ejphar.2009.06.065.
2. Kathiresan, S.; Anand, T.; Mugesh, S.; Annaraj, J. Synthesis, spectral characterization and DNA bindings of tridentate N2O donor Schiff base metal(II) complexes. *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* **2015**, *148*, 290–301, doi:10.1016/j.jphotobiol.2015.04.016.
3. Bhowmik, P.; Bhattacharyya, A.; Harms, K.; Sproules, S.; Chattopadhyay, S. Anion directed cation templated synthesis of three ternary copper(II) complexes with a monocondensed N2O donor Schiff base and different pseudohalides. *Polyhedron* **2015**, *85*, 221–231, doi:10.1016/j.poly.2014.08.021.
4. Iwasaki, Y.; Kimura, M.; Yamada, A.; Mutoh, Y.; Tateishi, M.; Ariei, H.; Kitamura, Y.; Chikira, M. Conformational change of ternary copper(II) complexes of cationic Schiff-bases and N-heteroaromatic amines induced by

39 CISQM-QS-PO08

- intercalative binding to DNA. *Inorg. Chem. Commun.* **2011**, *14*, 1461–1464, doi:10.1016/j.inoche.2011.05.047.
5. Jaividhya, P.; Dhivya, R.; Akbarsha, M.A.; Palaniandavar, M. Efficient DNA cleavage mediated by mononuclear mixed ligand copper(II) phenolate complexes: The role of co-ligand planarity on DNA binding and cleavage and anticancer activity. *J. Inorg. Biochem.* **2012**, *114*, 94–105, doi:10.1016/j.jinorgbio.2012.04.018.
6. Ganeshpandian, M.; Ramakrishnan, S.; Palaniandavar, M.; Suresh, E.; Riyasdeen, A.; Akbarsha, M.A. Mixed ligand copper(II) complexes of 2,9-dimethyl-1,10-phenanthroline: Tridentate 3N primary ligands determine DNA binding and cleavage and cytotoxicity. *J. Inorg. Biochem.* **2014**, *140*, 202–212, doi:10.1016/j.jinorgbio.2014.07.021.
7. Mosmann, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. *J. Immunol. Methods* **1983**, *65*, 55–63, doi:10.1016/0022-1759(83)90303-4.
8. Denizot, F.; Lang, R. Rapid colorimetric assay for cell growth and survival. Modifications to the tetrazolium dye procedure giving improved sensitivity and reliability. *J. Immunol. Methods* **1986**, *89*, 271–277, doi:10.1016/0022-1759(86)90368-6.
9. Vlahovic, F.; Ivanovic, S.; Zlatar, M.; Gruden, M. Density functional theory calculation of lipophilicity for organophosphate type pesticides. *J. Serbian Chem. Soc.* **2017**, *82*, 1369–1378, doi:10.2298/JSC170725104V.
10. Michalík, M.; Lukeš, V. The validation of quantum chemical lipophilicity prediction of alcohols. *Acta Chim. Slovaca* **2016**, *9*, 89–94, doi:10.1515/acs-2016-0015.
11. Farrokhpour, H.; Manassir, M. Approach for predicting the standard free energy solvation of H⁺ and acidity constant in nonaqueous organic solvents. *J. Chem. Eng. Data* **2014**, *59*, 3555–3564, doi:10.1021/je500459x.
12. Kelly, C.P.; Cramer, C.J.; Truhlar, D.G. Aqueous solvation free energies of ions and ion-water clusters based on an accurate value for the absolute aqueous solvation free energy of the proton. *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 16066–16081, doi:10.1021/jp063552y.
13. Casiopeínas, Ò.; Bravo-gómez, M.E.; García-ramos, J.C.; Gracia-mora, I.; Ruiz-azuara, L. Antiproliferative activity and QSAR study of copper (II) mixed chelate [Cu (N – N)(acetylacetonato)] NO₃ and [Cu (N – N)(glycinate)] NO₃ complexes. *J. Inorg. Biochem.* **2009**, *103*, 299–309, doi:10.1016/j.jinorgbio.2008.10.006.
14. Cedillo-Gutiérrez, E.L.; Hernández-Ayala, L.F.; Torres-Gutiérrez, C.; Reina, M.; Flores-Alamo, M.; Carrero, J.C.; Ugalde-Saldívar, V.M.; Ruiz-Azuara, L. Identification of descriptors for structure-activity relationship in ruthenium (II) mixed compounds with antiparasitic activity. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *189*, 112084, doi:10.1016/j.ejmech.2020.112084.
15. Kachadourian, R.; Brechbuhl, H.M.; Ruiz-Azuara, L.; Gracia-Mora, I.; Day, B.J. Casiopeína Ilgly-induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction in human lung cancer A549 and H157 cells. *Toxicology* **2010**, *268*, 176–183, doi:10.1016/j.tox.2009.12.010.
16. Lipinski, C.A. Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* **2000**, *44*, 235–249, doi:10.1016/S1056-8719(00)00107-6.
17. Levin, V.A. Relationship of Octanol/Water Partition Coefficient and Molecular Weight to Rat Brain Capillary Permeability. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 682–684, doi:10.1021/jm00180a022.

40 CISQM-QS-PO09

Folic Acid-Amino Acid Binary Systems with Enhanced Solubility for Possible Treatment of Chronic Diseases in Pregnant Women

Emilio Ramírez-Rodríguez,¹ Luz María Martínez,¹ Jorge Cruz-Angelés.¹

¹Tecnológico de Monterrey, Campus Monterrey.

emilio.rmrz@exatec.tec.mx

Abstract

Women can develop chronic diseases during pregnancy. Consumption of folic acid (FA) helps to prevent these diseases. Nevertheless, FA has a low solubility in water (1.59 mg/mL), and this limits its bioavailability. Combining salt formation between acidic drugs and basic amino acids (AAs) with co-amorphization has proved to increase the solubility and physical stability of low soluble drugs. However, both strategies together have not been reported for a formulation with folic acid. Consequently, the objective of this study was to probe if this strategy could be applied to prepare new formulations between FA and amino acids with enhanced properties.

In the present work binary systems of FA and different amino acids were prepared; semi quantitative results showed no effect of FA when combined with tryptophan (TRP) and a significant increase of FA solubility when combined with arginine (ARG) and lysine (LYS) in the crystalline state. These findings suggest that FA solubility can be increased by preparing binary formulations with acid-amino acids. Another finding was that enhancement of solubility is composition dependent, since from the molar compositions tested (1:1, 1:3 and 1:9) the maximum solubility observed was in 1:9 FA/LYS and the 1:3 FA/ARG physical mixtures. Even though further experiments should be performed to maximize solubility enhancement, acid-amino acids could work as potential co-formers for binary FA multicomponent formulations.

1. Introduction

Women suffer an increase of folic acid (FA) demand during pregnancy [1]. This can enhance the development of diseases such as megaloblastic anemia in women and neural tubular defects (NTD) in the fetus. Consumption of folic acid can prevent these diseases [2]; its structure is shown in Figure 1. Nonetheless folic acid presents a low solubility on the crystalline state, between 1.59 mg/mL in water at 25 °C [3] and 6.47 mg/mL in water at pH 6.8 and 37 °C [4]; for this reason, it is catalogued as a class II (low solubility and high permeability) active pharmaceutical ingredient (API) under the Biopharmaceutics Classification System [5].

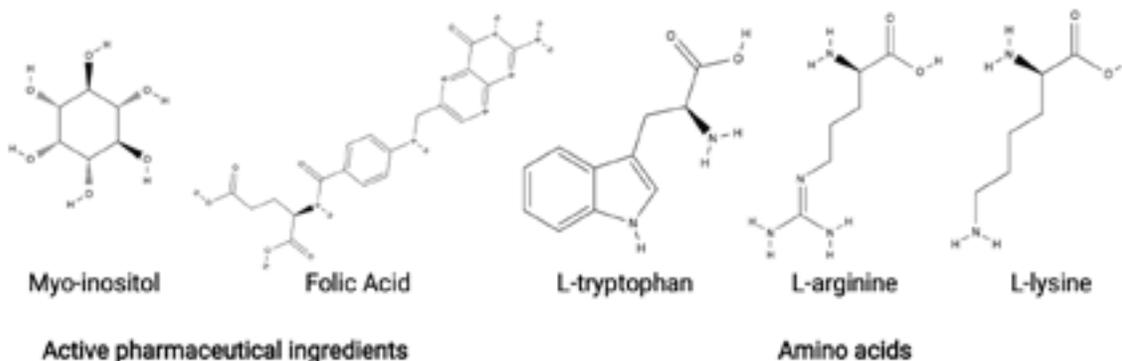


Figure 1. Molecular structures of active pharmaceutical ingredients and amino acids

40 CISQM-QS-PO09

Folic acid amorphization or salt formation are alternatives for solubility enhancement [6]. Amorphization is the transformation of an API from its crystalline form to its amorphous state, where crystalline order is not present. In this state, solubility improvement is observed, given the fact that structurally disordered materials have a higher free energy that facilitates their dissolution [7,8]. Despite that, since the energy amount is higher than the crystalline state, compounds tend to recrystallize after a period.

An effective strategy to stabilize the amorphous state as a function of time is the preparation of amorphous binary formulations (co-amorphous systems); this strategy is based on the addition of a second component that prevents the formation of a crystalline order, because of new intermolecular interactions that avoid recrystallization of the thermodynamically unstable formulation. [6,9,10]. Martínez et al. have proposed binary co-amorphous systems that have demonstrated solubility enhancement and stability in the amorphous state by the preparation of co-amorphous formulations [8,11,12]. Table 1 shows examples of co-amorphous formulations reported in literature for folic acid combined with several substances.

Table 1. Binary co-amorphous mixtures of folic acid reported in literature.

Table 1. Binary co-amorphous mixtures of folic acid reported in literature.

Formulation		Composition	Preparation technique	Stability time by XRD	Solubility enhancement*	Technique used for Thermal stability	References
Component 1	Component 2						
Folic acid	L-carnosine	1:1 and 1:2	Ball milling	Not reported	18	DSC and TGA	[8]
	Curcumin	1:1	Liquid assisted ball milling	24 hours at 37 °C	3.37	DSC	[9]
	Lithium hydroxide	2:1	Ball milling	12 months at 25 °C	1.25	TGA	[10]
	Lithium chloride	2:1	Ball milling	12 months at 25 °C	5.78	TGA	[10]

* With respect to the crystalline drug

As shown in Table 1 ball milling is mainly used for the preparation of co-amorphous systems that include folic acid, since this compound is thermolabile (the glutamic acid moiety and the other constituents decompose at temperatures higher than 200 °C, leaving behind only a residue of carbon) [13]. Milling is a technique known to produce amorphous APIs by mechanical activation, which produces enough mechanical stress to break the crystallographic periodicity and form defects on crystals [9].

Salt formation is another strategy for solubility enhancement. Sodium folate formation could be used as a commercial product for solubility improvement, but its consumption can promote the elevation of sodium concentration in the body, which has side effects on the fetus including a delay in the development of the glomerulus [14]. One strategy to substitute the use of sodium is the production of salts by combining acid drugs with basic amino acids (AAs) such as arginine (ARG) and lysine (LYS); their structures are shown in Figure 1.

40 CISQM-QS-PO09

A way of combining the benefits of both strategies is the preparation of a co-amorphous salt. These formulations combine the benefits of crystalline salts and amorphous form to give dissolution improvement [15]. Kasten et al. [16] compared the dissolution rate between a co-amorphous and a crystalline indomethacin-lysine (IND-LYS) salt. Intrinsic dissolution profiles showed that the co-amorphous salt presented a dissolution rate of $2.70 \pm 0.09 \text{ mg cm}^2 \text{ min}^{-1}$. It exhibited a 90-fold and 38.6-fold increase in dissolution rate in comparison with the amorphous and crystalline IND, respectively, and a further 2.8-fold increase compared to the respective crystalline salt.

Moreover, powder dissolution analysis showed that the co-amorphous salt exceeded the maximum concentration of the crystalline salt, reaching the maximum concentration of $13.7 (\pm 0.17) \text{ mg/mL}$ at 6 h of dissolution (and decreasing after that due to IND precipitation), in comparison with $10.2 (\pm 0.77) \text{ mg/mL}$ after 12 h of the crystalline salt. A clear evidence of the supersaturation ability of the co-amorphous salt is evidenced in this experiment, making it a better candidate as supersaturation is desirable in co-amorphous drug-amino acid salts [17]. However, a formulation between folic acid and amino acids has not been reported. Therefore, there is a gap in the field to prepare co-amorphous salts between folic acid and basic amino acids.

Therefore, the objective of this project is to prepare preliminary binary formulation between folic acid and basic amino acids to form a co-amorphous salt. With the purpose of preparing and characterizing these formulations, the next specific objective was proposed:

- To perform preliminary experiments of solubility enhancement of crystalline mixtures between folic acid, myo-inositol and tryptophan, arginine or lysine, to determine which combination presents the higher increment in solubility of FA.

2. Materials and methods

2.1. Materials

Folic acid (FA, $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_6$, pharmaceutical secondary standard, $M_w = 441.40 \text{ g/mol}$) was used as active pharmaceutical ingredients (API). L-lysine (LYS, $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$, $\geq 98\%$, $M_w = 146.19 \text{ g/mol}$), L-arginine (ARG, $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$, $\geq 98\%$, $M_w = 174.20 \text{ g/mol}$) and L-tryptophan (TRP, $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$, $\geq 98\%$, $M_w = 204.23 \text{ g/mol}$), were evaluated as binary components in the overall mixture. Both APIs and binary components were purchased from Sigma Aldrich (St. Louis, USA). Structures of the compounds are shown in Figure 1. The dissolution media was deionized water ($18.2 \text{ m}\Omega$) obtained from an Easypure deionizer from Barnstead.

2.2 Methods

2.2.1 Dissolution of binary crystalline folic acid-amino acid mixtures

Binary mixtures between FA and amino acids were prepared following the procedure showed in Figure 2. A sample of 10 mg of FA was added to an Eppendorf tube with 1 mL of deionized water; then, amino acid was added to the Eppendorf tube according to Table 2 to form a 1:1 mixture, followed by agitation on a vortex at 2000 rpm for 1 min and centrifugation at 10000 rpm for 10 mins; observations were made, and pH was measured. Next, more amino acid was added to obtain the quantity reported in Table 2 to the same Eppendorf tube to form a 1:2 mixture; then, the procedure was repeated. LYS and TRP were added until a 1:9 mixture was made; ARG was added until a 1:3 mixture was made.

40 CISQM-QS-PO09

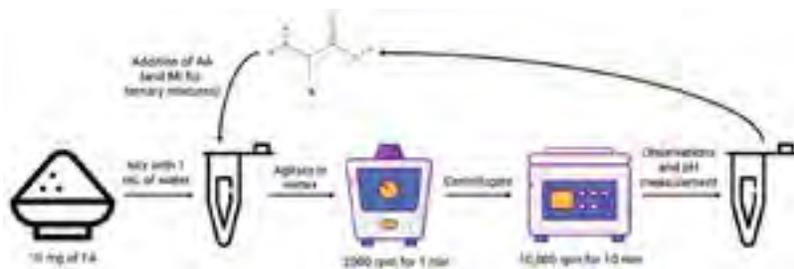


Figure 2. Flowchart describing the procedure for determining the dissolution profile of binary mixtures of FA/AA

3. Results and discussion

3.1 Dissolution profile

In the following sections, the results of a set of experiments are described to evaluate the solubility enhancement of binary and ternary crystalline mixtures between folic acid, myo-inositol and tryptophan, arginine and lysine

3.1.1 Solubility of tryptophan, lysine and arginine with folic acid

Qualitative solubility enhancement was studied between FA and different amino acids. Figure 3 show photographs of diverse crystalline mixtures dissolved in water. In the case of FA/TRP mixtures in Figure 3a, it is observed that as the amount of TRP increases in the solution, its coloration turns more yellow. This could mean that due to the presence of the amino acid in the solution, the solubility of FA is enhanced; nevertheless, this amount might be insignificant. This is confirmed by the fact that a lot of precipitate is observed in the 1:9 mixture, where saturation for TRP is reached and therefore the amount of precipitate increased.

Table 2: Amount of amino acid in an Eppendorf tube containing 1 mL of water and 10 mg of FA after addition of AA as described in Figure 2.

Table 2: Amount of amino acid in an Eppendorf tube containing 1 mL of water and 10 mg of FA after addition of AA as described in Figure 2.

Molar ratio	FA/LYS	FA/TRP	FA/ARG
	LYS (mg)	TRP (mg)	ARG (mg)
1:1	3.37	4.67	3.95
1:2	6.73	9.33	
1:3	10.0	13.99	11.84*
1:4	13.39	18.64	
1:7	23.33	32.57	
1:9	30.07*	41.87	

* The 10 mg of folic acid in this solution dissolved

In contrast, solubility enhancement is observed in mixtures that contain LYS and ARG. As observed in Figure 3b and 3c, when the amount of the amino acid increases in the solution, less amount of FA precipitates and the coloration of the solution changes to an intense yellow; in contrast, FA solution presents turbidity or a greater amount of precipitate. FA dissolved completely in the 1:9 FA/LYS mixture and the 1:3 FA/ARG one, as

40 CISQM-QS-PO09

observed in Figure 3b,c and Table 2. As well, pH raised from 6 to 8 when FA was dissolved, indicating a possible excess of the amino acid in the solution. FA dissolved in the medium due to salt formation since LYS and ARG are basic amino acids [18].

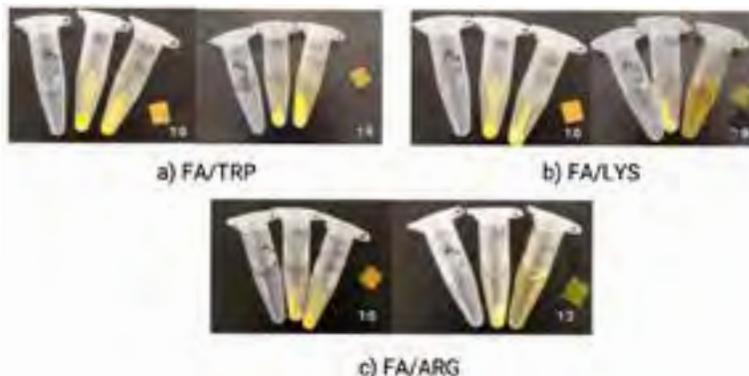


Figure 3: Qualitative solubility experiments of ternary solutions between FA and (a) TRP, (b) LYS or (c) ARG at different molar concentrations. Water (Ag) and a FA (AF) solution are photographed next to the mixture for color and turbidity comparison. A pH paper measurement of the mixture solution is also shown.

4. Conclusions

Table 3 summarizes the observations made for the solubility experiments discussed in previous sections. In general:

- Crystalline folic acid and tryptophan did not present good solubility when mixed.
- Solubility was enhanced in 1:9 FA/LYS and the 1:3 FA/ARG mixtures. This is mainly due to the salt formation between both components.

In general, combining FA with LYS and ARG proved to enhance the solubility in the crystalline state. It is important to note that although solubility was already enhanced on the crystalline state, solubility after co-amorphization must be evaluated as well, since co-amorphous salts proved to combine the benefits of crystalline salts and co-amorphous samples [15].

Table 3: Observations made for dissolution profile in the preliminary studies for a ternary co-amorphous mixture of folic acid, myo-inositol and amino acids.

Amino acids	Folic Acid	Drugs Folic Acid/ Myo-inositol
Basic AA		
Arginine*		
Lysine*		
Non-polar AA		
Tryptophan*		

40 CISQM-QS-PO09

References

- [1] E.A. Letsky. Blood Volume, Haematinics, Anaemia. In *Medical Disorders in Obstetric Practice*, Wiley Online Books, chapter 2, pages 29–60. 2002.
- [2] S. Argyridis. Folic acid in pregnancy. *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine*, 29(4):118– 120, 2019.
- [3] Carl L. Yaws. *Yaws' Handbook of Properties for Aqueous Systems*. Knovel, 2012.
- [4] Gerlinde F. Plöger, Martin A. Hofsäss, and Jennifer B. Dressman. Solubility Determination of Active Pharmaceutical Ingredients Which Have Been Recently Added to the List of Essential Medicines in the Context of the Biopharmaceutics Classification System–Biowaiver. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 107(6):1478–1488, 2018.
- [5] Raimar Löbenberg and Gordon L. Amidon. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50(1):3–12, 2000.
- [6] R. B. Chavan, R. Thipparaboina, D. Kumar, and N. R. Shastri. Co amorphous systems: A product development perspective. *International Journal of Pharmaceutics*, 515(1):403–415, 2016.
- [7] N. Jagadeesh Babu and Ashwini Nangia. Solubility Advantage of Amorphous Drugs and Pharmaceutical Cocrystals. *Crystal Growth & Design*, 11(7):2662– 2679, 2011.
- [8] Paula Eugenia Morales, Jorge Cruz, Cecilia Martinez, Marcelo Videa, and Luz Maria Martinez. Nano and micro dispersions of two-phase amorphous-amorphous drug formulations as strategy to enhance solubility of pharmaceuticals. *Materials Today: Proceedings*, 13:390–396, 2019.
- [9] Q. Shi, S. M. Moinuddin, and T. Cai. Advances in co-amorphous drug delivery systems. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 9(1):19–35, 2019.
- [10] Swapnil Jayant Dengale, Holger Grohgan, Thomas Rades, and Korbinian Löbmann. Recent advances in co-amorphous drug formulations. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 100:116–125, 2016.
- [11] Cecilia Martínez-Jiménez, J. Angeles, Marcelo Videa, and L. M. Martinez. Co-Amorphous Simvastatin-Nifedipine with Enhanced Solubility for Possible Use in Combination Therapy of Hypertension and Hypercholesterolemia. *Molecules*, 23(9):2161, 2018.
- [12] Jorge Cruz-Angeles, Marcelo Videa, and Luz María Martínez. Highly Soluble Glimepiride and Irbesartan Co-amorphous Formulation with Potential Application in Combination Therapy. *AAPS PharmSciTech*, 20(4):144, 2019.
- [13] Martin A. Hofsäss, Jacqueline de Souza, Neila M. Silva-Barcellos, Karime R. Bellavinha, Bertil Abrahamsson, Rodrigo Cristofolletti, D. W. Groot, Alan Parr, Peter Langguth, James E. Polli, Vinod P. Shah, Tomokazu Tajiri, Mehul U. Mehta, and Jennifer B. Dressman. Biowaiver Monographs for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Folic Acid. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 106(12):3421–3430, 2017.
- [14] Nadezda Koleganova, Grzegorz Piecha, Eberhard Ritz, Luis Eduardo Becker, Annett Müller, Monika Weckbach, Jens Randel Nyengaard, Peter Schirmacher, and Marie-Luise Luise Gross- Weissmann. Both high and low maternal salt intake in pregnancy alter kidney development in the offspring. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 301(2):F344–F354, may 2011.
- [15] Anna Karagianni, Kyriakos Kachrimanis, and Ioannis Nikolakakis. Co-Amorphous Solid Dispersions

40 CISQM-QS-PO09

for Solubility and Absorption Improvement of Drugs: Composition, Preparation, Characterization and Formulations for Oral Delivery. *Pharmaceutics*, 10(3):98, jul 2018.

[16] Georgia Kasten, Khatera Nouri, Holger Grohgan, Thomas Rades, and Korbinian Löbmann. Performance comparison between crystalline and co-amorphous salts of indomethacin-lysine. *International Journal of Pharmaceutics*, 533(1):138–144, 2017.

[17] Joachim Brouwers, Marcus E Brewster, and Patrick Augustijns. Supersaturating Drug Delivery Systems: The Answer to Solubility-Limited Oral Bioavailability? *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 98(8):2549–2572, aug 2009.

[18] Georgia Kasten, Korbinian Löbmann, Holger Grohgan, and Thomas Rades. Co-former selection for co-amorphous drug-amino acid formulations. *International Journal of Pharmaceutics*, 557:366–373, 2019.

41 CISQM-QS-PO10

Diseño y evaluación in silico de derivados cumarínicos como inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE)

Alberto-Rojas Morales¹, Jesús Sandoval-Ramírez^{1,2}, Félix Luna³, Alan Carrasco-Carballo¹

¹Laboratorio de Elucidación y Síntesis en Química Orgánica, EMA6-204. BUAP, ²Laboratorio de Síntesis y modificación de productos naturales-FCQ8, BUAP, ³Laboratorio de Neuroendocrinología-FCQ, BUAP.

jesus.rojasmo@alumno.buap.mx

Resumen

La enfermedad de Alzheimer (EA), es una de las enfermedades neurodegenerativas de mayor incidencia en la población mundial. Se estima que actualmente existen 50 millones de personas con la enfermedad, y para el 2050 se proyectan hasta 152 millones de personas que presentarán dicho padecimiento. A pesar de la exhaustiva investigación para lograr una cura, solamente se han obtenido tratamientos paliativos que reducen y ralentizan la enfermedad, con el inconveniente de presentar efectos secundarios muy importantes. La utilización de productos naturales en la EA ya han reportado notables resultados, entre ellos se encuentran las cumarinas. En este proyecto, se diseñaron diferentes derivados cumarínicos y evaluaron en plataformas para comparar su bioactividad. Se usó SwissTargetPrediction y docking, el blanco molecular fue la enzima acetilcolinesterasa, clave en el tratamiento de la EA.

Introducción

Las enfermedades neurodegenerativas son uno de los principales problemas en los sistemas de salud públicos y privados en el mundo debido a la creciente incidencia que se presenta en la población. Para finales de 2020, existían 50 millones de personas que presentaban algún tipo de demencia, con una tasa de nuevos casos de aproximadamente 10 millones de casos cada año. Se predice que para el año 2030 existirán en el mundo 82 millones de personas con demencia y en 2050 podría alcanzar hasta 152 millones de personas. Existen diferentes formas de demencia, de las cuales la EA es la más representativa, contribuyendo con el 60 a 70% de los casos; está caracterizada por un deterioro progresivo de la función cerebral presentando síntomas como la pérdida de la memoria y cambios en el comportamiento [1]–[3].



Figura 1. Síntomas característicos de la EA

41 CISQM-QS-PO10

Actualmente existe una gran cantidad de investigaciones dirigidas al tratamiento de la EA con resultados poco satisfactorios. Existen diferentes enfoques terapéuticos dirigidos a reducir o ralentizar los síntomas del Alzheimer ya que no ha sido posible evitar el daño cerebral o la cura de esta enfermedad. Además, el hecho de que la barrera hematoencefálica es altamente selectiva en su permeabilidad contra moléculas exógenas, el diseño de fármacos se vuelve extraordinariamente complejo. Una de las estrategias está centrada en inhibir la enzima acetilcolinesterasa (AChE), existiendo actualmente únicamente 5 fármacos aprobados para su inhibición, sin embargo, presentan efectos secundarios importantes como problemas musculares, gastrointestinales y debilidad general, así como problemas inherentes a las propiedades farmacocinéticas como su distribución y biodisponibilidad[4].

En este proyecto estudiamos compuestos cumarínicos que inhiban la actividad de la AChE sin presentar efectos secundarios y buenos parámetros farmacológicos. Las cumarinas se perfilan como compuestos de gran interés por los resultados obtenidos en modelos biológicos e *in silico*. Además son uno de los metabolitos secundarios más distribuidos en el reino vegetal, su disponibilidad es amplia y la síntesis de derivados ha sido extensamente estudiada [5]–[7]. En este trabajo, se presenta el diseño de nuevos derivados cumarínicos como potenciales inhibidores de la AChE.

Metodología

Se llevó a cabo el diseño de diferentes conjuntos de moléculas utilizando como base el núcleo cumarínico, además de evaluar el posible rol de grupos funcionales electroattractores (EWG) y electrodonadores (EDG) en posiciones donde usualmente las cumarinas se encuentran sustituidas. Con la plataforma SwissTargetPrediction [8] se comparó la actividad biológica y seleccionaron aquellas moléculas que presentaron mayor probabilidad de interacción con la AChE. La preparación de los ligandos y de la AChE humana (PDB: 4M0E) se llevó a cabo en el software Maestro Schrödinger [9]. Figura 2

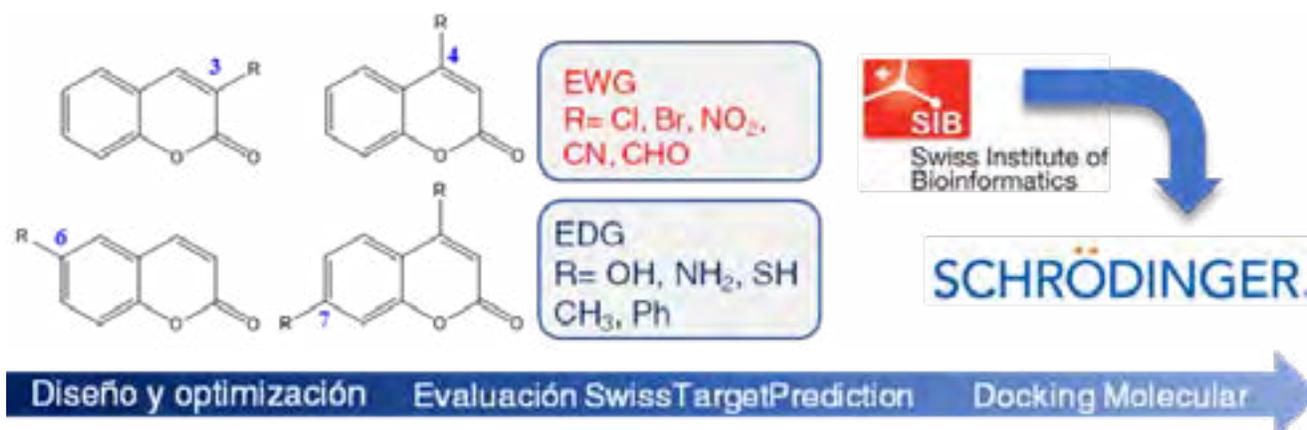


Figura 2. Metodología experimental utilizada

Discusión de resultados

Con la plataforma SwissTargetPrediction se obtuvo la probabilidad de bioactividad de cada molécula por comparación estructural de una base de datos de moléculas bioactivas conocidas. De las moléculas evaluadas, se encontró que las posiciones sustituidas con grupos EDG tuvieron la mayor probabilidad de bioactividad como inhibidores de la AChE. La posición 6 fue la que presentó la mayor probabilidad de bioactividad (Tabla 1).

41 CISQM-QS-PO10

Tabla 1: Probabilidad de bioactividad de los derivados cumarínicos

Acetilcolinesterasa (AChE)	3 sustituido		4 sustituido		6 sustituido		7 sustituido	
	EWG	EDG	EWG	EDG	EWG	EDG	EWG	EDG
Probabilidad de bioactividad	0	20	0	20	40	80	0	40

Posteriormente se evaluaron las diferentes moléculas y se obtuvo la energía de afinidad para determinar si la probabilidad de interacción se correlacionaba con la interacción en la proteína. Para ello, se hizo la comparación entre el ligando endógeno de la AChE, la acetilcolina y un fármaco de referencia, la galantamina, cuyos resultados se observan en la siguiente tabla.

Tabla 2: Resultados de energía de afinidad de los derivados cumarínicos evaluados

COMPUESTO	E.A (KCAL/MOL)	COMPUESTO	E.A (KCAL/MOL)
3A	-5.1	6b	-5.1
3B	-5.1	6c	-4.3
3C	-5.4	6d	-4.3
3D	-5.3	6e	-5.0
3E	-5.8	6f	-5.9
3F	-5.4	6g	-5.8
3G	-5.2	6h	-5.0
3H	-5.1	6i	-5.7
3I	-5.3	6j	-4.7
3J	-4.5	7a	-4.7
4A	-5.3	7b	-4.5
4B	-5.1	7c	-5.2
4C	-5.5	7d	-4.9
4D	-5.7	7e	-5.2
4E	-5.5	7f	-5.1
4F	-4.7	7g	-6.2
4G	-5.4	7h	-4.4
4H	-4.7	7i	-4.7
4I	-5.5	7j	-4.4
4J	-5.0	Acetilcolina	-3.9
6A	-5.5	Galantamina	-5.8

Todos los compuestos evaluados tienen potencial como inhibidores, superando a la acetilcolina (EA -3.9 kcal/mol) y en algunos casos superando a la galantamina (EA -5.8 kcal/mol), fármaco de referencia. Este resultado es importante ya que muchos de sus efectos adversos están dados por la alta afinidad a esta enzima, la selección de potenciales inhibidores se debe realizar considerando este rango, superior a acetilcolina y menor a galantamina

41 CISQM-QS-PO10



Figura 3. Estructura tridimensional del compuesto 7g, superpuesto con el ligando endógeno acetilcolina (A) y diagrama de interacción 2D (B).

Conclusiones

Se obtuvo que los compuestos sustituidos con grupos EDG presentaron resultados favorables tanto en probabilidad de bioactividad evaluada en la plataforma SwissTargetPrediction como en docking molecular. Todos los compuestos presentaron mejores energías de afinidad que el ligando endógeno (acetilcolina) e incluso superiores al fármaco de referencia (galantamina). Sin embargo, para profundizar en cuáles podrían ser idóneos para su evaluación biológica, se deberán revisar los parámetros farmacocinéticos y dinámicos y comparar con los ya existentes para tratar la EA.

Referencias

- [1] "2020 Alzheimer's disease facts and figures," *Alzheimer's Dement.*, vol. 16, no. 3, pp. 391–460, 2020, doi: 10.1002/alz.12068.
- [2] WHO, "Dementia," 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia> (accessed Jul. 07, 2021).
- [3] T. T. Nguyen, T. D. Nguyen, T. K. O. Nguyen, T. K. Vo, and V. G. Vo, "Advances in developing therapeutic strategies for Alzheimer's disease," *Biomed. Pharmacother.*, vol. 139, no. March, p. 111623, 2021, doi: 10.1016/j.biopha.2021.111623.
- [4] B. D. Kevadiya et al., "Neurotheranostics as personalized medicines," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 148, pp. 252–289, 2019, doi: 10.1016/j.addr.2018.10.011.
- [5] P. Anand, B. Singh, and N. Singh, "A review on coumarins as acetylcholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease," *Bioorganic Med. Chem.*, vol. 20, no. 3, pp. 1175–1180, 2012, doi: 10.1016/j.bmc.2011.12.042.
- [6] J. Yang, P. Zhang, Y. Hu, T. Liu, J. Sun, and X. Wang, "Synthesis and biological evaluation of 3-arylcoumarins as potential anti-Alzheimer's disease agents," *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, vol. 34, no. 1, pp. 651–656, 2019, doi: 10.1080/14756366.2019.1574297.
- [7] M. Y. Ali, S. Jannat, H. A. Jung, R. J. Choi, A. Roy, and J. S. Choi, "Anti-Alzheimer's disease potential of coumarins from *Angelica decursiva* and *Artemisia capillaris* and structure-activity analysis," *Asian Pac. J. Trop. Med.*, vol. 9, no. 2, pp. 103–111, 2016, doi: 10.1016/j.apjtm.2016.01.014.
- [8] D. Gfeller, O. Michielin, and V. Zoete, "Shaping the interaction landscape of bioactive molecules," *Bioinformatics*, vol. 29, no. 23, pp. 3073–3079, Dec. 2013, doi: 10.1093/bioinformatics/btt540.
- [9] T. A. Halgren et al., "Glide: A New Approach for Rapid, Accurate Docking and Scoring. 2. Enrichment Factors in Database Screening," *J. Med. Chem.*, vol. 47, no. 7, pp. 1750–1759, Mar. 2004, doi: 10.1021/jm030644s.

42 CISQM-QS-PO12

Evaluación del potencial anti-quorum sensing y antibiofilm de plantas colombianas pertenecientes al género *Piper*

Lida V. Hernández-Moreno¹, Luis E. Cuca-Suárez¹ Oscar J. Patiño-Ladino¹, Ludy C. Pabón-Baquero², Patricia Hernández-Rodríguez², Vanessa Gómez², Julieth A. Prieto-Rodríguez³,

¹Departamento de química, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Sede Bogotá, Colombia.

²Departamento de Ciencias Básicas, Universidad de La Salle, Bogotá, Colombia.

³Departamento de química, Facultad de ciencias, Pontificia Universidad Javeriana, Sede Bogotá, Colombia

lhernandezmo@unal.edu.co, lupabon@unisalle.edu.co

La resistencia a los antibióticos por patógenos bacterianos lleva a que se planteen nuevas alternativas de tratamiento, es por eso que las investigaciones se han dirigido a combatir este fenómeno desde un sistema llamado quorum sensing (QS) a partir de fuentes naturales^{1,2}. Se evaluó el potencial de inhibición de 22 extractos del género *Piper*, sobre la producción de violaceína en *Chromobacterium violaceum* ATCC 12472 y la formación de biofilm en *Pseudomonas aeruginosa* ATCC BAA047. Las especies *P. asperiusculum* (H), *P. cumanense*, *P. pertomentellum* (T), *P. bogotense* (PA), *P. sucrense* (T) y *P. grande vahl* (H), fueron las que presentaron mejor potencial de inhibición frente a los dos microorganismos. Este trabajo contribuye en el conocimiento de actividad biológica, de algunas especies que no presentaban reportes.

Referencias

1. Asfour HZ (2018). *J Microsc Ultrastruct.* Jan-Mar;6(1):1-10.
2. Rasamiravaka et al. (2015). *BioMed Research International.* 1-17.

43 CISQM-QS-PO13

Estudio y diseño *in silico* de fármacos β -lactámicos para enzimas Metallo- β -lactamasas clase B

Hanner Alexis Quintero¹, Javier Steven Coral¹, Carlos Humberto Rodríguez¹, Julián Patiño Rivera¹

¹Universidad del Valle Sede Yumbo (Colombia)

hanner.quintero@correounivalle.edu.co; julian.patino@correounivalle.edu.co

Resumen

En este estudio se empleó el método de análisis *in silico* (docking) para el diseño estructural de fármacos β -lactámicos que proporcionen moléculas con mayor resistencia a la enzima metalo- β -lactamasa (PDB:2FHX) involucrada en los mecanismos de defensa de las bacterias. Se aplicó un modelo de regresión no lineal y se seleccionaron los dos mejores agentes β -lactámicos (cloxacillin, methicillin); resultando que las modificaciones estructurales sugeridas por este modelo de regresión, presentan unas energías de acoplamiento que satisfacen el requisito de afinidad del modelo de regresión predictivo en este estudio.

Introducción

El uso masivo e inadecuado de los antibióticos β -lactámicos durante las últimas décadas, ha sido considerado como una de las principales causas que ha fomentado la propagación de cepas cada vez más resistentes a la acción antimicrobiana de los mismos, los cuales producen la eliminación de las bacterias sensibles, y en un corto periodo de tiempo, dan lugar a la colonización de nichos ecológicos que han quedado vacíos de su flora nativa por bacterias resistentes al antibiótico utilizado; desencadenando de manera alarmante la aparición de cepas capaces de activar determinados genes que codifican la producción de enzimas Metallo- β -lactamasas que causan la hidrólisis del anillo β -lactámico e inactivan el mecanismo de acción del agente β -lactámico, y prolongan la supervivencia de la bacteria. (Rosa Fraile y Prieto Prieto, 2008), (Salvatierra-González y Benguigui, 2000). Como resultado, tratamientos terapéuticos que en un principio fueron eficaces ahora resultan inocuos, y a veces hasta haciendo imposible tratar incluso las infecciones bacterianas más comunes, lo que prolonga la recuperación, aumenta en gran medida los costos de tratamiento e incrementa significativamente la mortalidad y la morbilidad de los pacientes. (Alessio, 2014). También, aquellas cepas que ya se creían erradicadas exhiben un mayor grado de resistencia a los cambios que generan los antibióticos β -lactámicos en el metabolismo microbiano. (Astocondor Salazar, 2018), (Martínez, Rotter y Riella, 2021). La falta de antibióticos eficaces es un tema de incumbencia mundial y para evitar la diseminación de resistencias organismos como la OMS, han calificado esta situación como "emergencia mundial", y ha llamado a sus miembros a tomar medidas para mitigar su explosivo desarrollo, además de estimular la investigación, búsqueda y diseño de nuevas moléculas. En este sentido, se requiere de nuevos agentes β -lactámicos que inhiban el ataque de las metalo- β -lactamasas, sin comprometer su eficiencia farmacodinámica, baja o nula toxicidad, solubilidad y facilidad de síntesis. antimicrobianas. (Ponce de León Rosales y Arredondo Hernández, 2015)

La generación de nuevos fármacos es un proceso costoso y complejo por lo cual es necesario la unión de varias disciplinas del conocimiento para desarrollar fármacos β -lactámicos que resulten efectivos. Actualmente, gracias al desarrollo tecnológico es posible realizar en menor tiempo simulaciones de procesos biológicos, cálculo de propiedades y comparar estructuras químicas de manera sistemática; Con el paso del tiempo éstas fueron aplicadas de manera exitosa al descubrimiento y desarrollo de nuevas estructuras químicas con acción biológica, a través del uso de ecuaciones, modelos estadísticos y técnicas computacionales. La Química Computacional y la Quimioinformática forman parte de un campo del conocimiento más general y aplicado a la Química Farmacéutica: el Diseño de Fármacos Asistido por Computadora (DIFAC). Entre

43 CISQM-QS-PO13

estas herramientas (in silico), se encuentran el método QSAR que analiza la relación entre la estructura y actividad biológica, en modelos predictivos con respecto a la actividad de una molécula. Por otra parte, el uso de herramientas computacionales como QSAR, también permite calcular las propiedades fisicoquímicas, posibles interacciones, sitios de unión, y toxicidad, mediante el uso de modelos matemáticos y herramientas estadísticas que permiten

el análisis de una gran cantidad de datos, omitiendo procesos de prueba el físico, y error de síntesis orgánica. (Otero and Padrón García, 2005).

En contraste con lo anterior, en este trabajo se propone la combinación entre un análisis prospectivo y retrospectivo, y se diseñaron estructuralmente nuevos antibióticos β -lactámicos empleando modelos de regresión no lineal y la interacción enzimática evaluada *in silico* de enzimas metalo- β -lactamasas con una población inicial de fármacos β -lactámicos procedentes de la literatura.

Métodos experimentales

Esta investigación, es de tipo exploratoria cuantitativa, en la que se parte con una población inicial de 29 fármacos β -lactámicos procedentes de la literatura, en los cuales se tiene como componente en común al anillo β -lactámico como base en su estructura general, sin embargo a nivel estructural estos se diferencian en su cadena lateral (R) del anillo β -lactámico, siendo estos sustituyentes partidarios del comportamiento heterogéneo de cada agente β -lactámico frente a una determinada diana farmacológica; lo que permite extraer información a través de una evaluación numérica de las interacciones según la relación estructura actividad. El proceso metodológico se presenta en la **figura 1**:

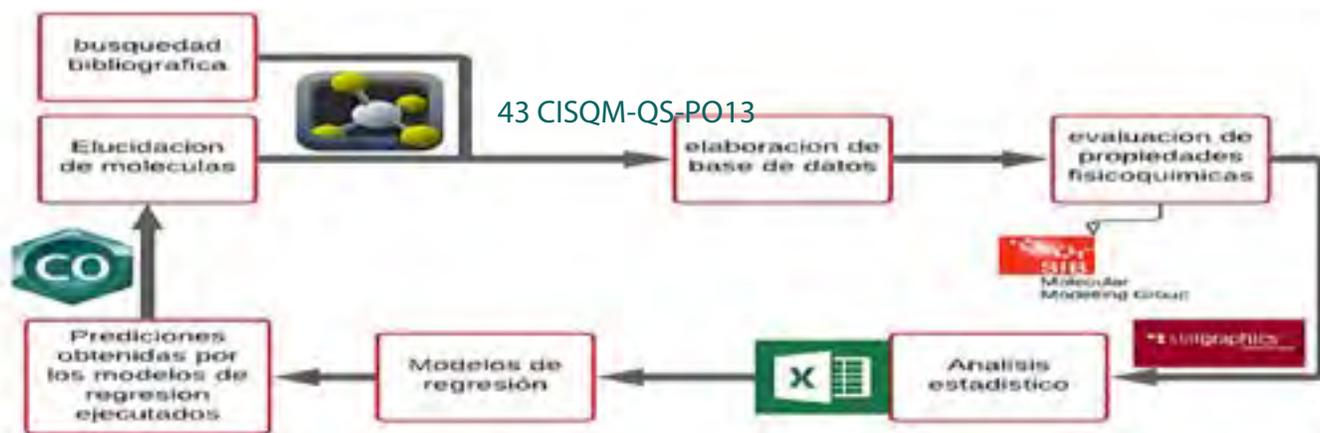


Figura 1. Esquema metodológico de trabajo.

Con esta información se generaron modelos de regresión lineal múltiple, y no lineal que correlacionan estas propiedades para predecir la actividad biológica de nuevos fármacos β -lactámicos, de esta manera se sugiere un ciclo iterativo donde los nuevos antibióticos β -lactámicos se evalúan y retroalimentan la base de datos del análisis, generando nuevas rutas que permitan la mejora de las futuras predicciones; dicho análisis se denomina como diseño experimental auto dirigido.

El uso de las herramientas computacionales empleadas en este estudio es gratuito o se cuenta con la licencia de uso por nuestra institución y se emplearon Statgraphics, Excel, Pymol, Biovia y los servidores públicos, Swissdock, SwissADME; resultando asequible el material para llevar a cabo la investigación.

43 CISQM-QS-PO13

Posteriormente las modificaciones sugeridas por las consideraciones estadísticas propuestas en los programas ya mencionados sobre la estructura de la población de fármacos β -lactámico de estudio permite generar filtros de todo el conjunto de estudio, reduciendo significativamente el espacio de posibles moléculas cuya orientación finamente conduce a la disminución en cierto grado de las interacciones con respecto a las metalo- β -lactamasas.

La proteína seleccionada para evaluar la resistencia de distintos grupos de fármacos β -lactámicos, la cual es la enzima β -lactamasa clase B (2FHX), se incluyó utilizando la ubicación espacial del heteroátomo de zinc como coordenadas para la zona de interacción con el fármaco o centro activo

Discusión de resultados

La selección de los 29 fármacos β -lactámicos, se realizó con base en lo reportado en la literatura con respecto a aquellos que presentaran la mayor resistencia a la degradación o hidrólisis del anillo β -lactámico en los cuales su actividad biológica y química se ve afectada por las enzimas β -lactamasas. Adicionalmente se empleó como criterio la magnitud del Docking proporcionado por el servidor SwissDock, ya que un valor más positivo indicaba menos interacción de la enzima con el fármaco, por lo tanto se favorece la resistencia a la hidrólisis del anillo β -lactámico.(J Benkovic, 1999).

De los 29 fármacos se realizó la selección de los 10 mejores fármacos β -lactámicos que exhibieron mayor oposición a la hidrólisis del anillo β -lactámico, mediante los valores obtenidos del Docking, de manera que se catalogaron en un orden descendente dependiendo de la interacción de la energía libre de Gibbs de acoplamiento del fármaco con la respectiva enzima β -lactamasa (2FHX), resultando así un filtro en donde se escogieron los 10 fármacos con mayor resistencia. Hecha esta salvedad, se extrajo de manera individual el orden numérico de los átomos presentes en la composición estructural de cada fármaco β -lactámico, por medio de archivos (MDL molfile 3000 (.mol)) obtenidos a través del programa (chem3D pro versión 12.0).

Posteriormente siguiendo esta secuencia estos fueron tabulados empleando la herramienta Excel, con la cual se reemplazó cada átomo con su respectiva masa atómica, con la finalidad de darle una etiqueta única, además de un sentido numérico para realizar la respectiva desviación de dicha población por columnas; escogiendo como criterio de selección las columnas cuya desviación fuese ($S > 1,5$). Las columnas seleccionadas se introdujeron como variables en el modelo estadístico mediante el programa Statgraphic. Seleccionadas las variables se realiza la selección del modelo de regresión descartando aquellas variables que no sean significativamente diferentes; posteriormente con las variables resultantes del cribado se plantea el modelo de regresión lineal múltiple; resultando a través de este modelo las primeras modificaciones a la estructura de cada fármaco β -lactámico utilizando la herramienta Solver, para añadir restricciones que le dieran un sentido lógico sobre las respuestas que este complemento proporciona; tales como rangos de síntesis del (1 al 10), resultados en números enteros positivos tales que permitieran generar aproximaciones razonables sobre la masa atómica de determinado átomo, para así lograr llevar a cabo las modificaciones sugeridas por el modelo sobre la estructura del agente β -lactámico; este proceso se repitió por triplicado (**Tabla 1**).

43 CISQM-QS-PO13

Tabla 1. Primera interacción aplicado a los fármacos de selección mediante un modelo lineal

Molécula	facilidad de síntesis	ΔG experimental	ΔG teórico	Molécula	facilidad de síntesis	ΔG experimental	ΔG teórico
Mol 9	4,81	-7,36	-7,58	Methicillin	4,62	-7,67	-7,67
Isothiazoly – Imethylpenicillin	4,55	-7,55	-7,43	Cloxacillin	5,14	-7,7	-7,61
Ampicillin	5,21	-7,58	-7,93	Diphenicillin	4,64	-7,73	-7,91
Carbencillin	4,94	-7,61	-7,68	Molecule 2	4,94	-7,74	-7,84

Como ya se mencionó anteriormente, se realizó un modelo de regresión asumiendo que el comportamiento fuese lineal, aplicando así las dos primeras series de modificaciones a través de los cambios de átomos sugeridos, y enriqueciendo la base de datos con la información obtenida por medio de la evaluación de las nuevas estructuras con la metalo-β-lactamasa (2FHx); ya que las modificaciones no siempre generan la actividad esperada, pero esos errores proporcionan información, con la cual se generan nuevas rutas para evitar que dicho error se repita. En la **Tabla 2**, se presentan los resultados de la segunda iteración.

Tabla 2. Segunda iteración aplicado a los fármacos de selección mediante un modelo lineal

Molécula	facilidad de síntesis	ΔG experimental	ΔG teórico	Molécula	facilidad de síntesis	ΔG experimental	ΔG teórico
Mol 9	4,04	-7,20	-7,23	Cloxacillin	4,62	-7,61	-7,61
Isothiazoly – Imethylpenicillin	4,34	-7,40	-7,61	Diphenicillin	4,49	-7,72	-7,37
Carbencillin	3,89	-7,26	-7,61	p-aminobenzylpenicillin	4,08	-7,43	-7,58
Methicillin	4,95	-7,74	-7,43	Penicillin G	3,78	-7,46	-7,43

Cabe señalar que el banco de datos que se tiene, también contiene información del conjunto de las modificaciones aplicadas en un estudio anterior, con la misma población de ligandos de estudio y mismo receptor, pero aplicando la metodología SAR, de manera que esta información permite tener un grupo amplio de estructuras representativas de una misma población, escogiendo un conjunto de estas para establecer el modelo de regresión lineal múltiple, obteniendo por medio de este modelo de regresión resultados positivos, Sin embargo, estos resultados no son fiables debido a que no se tiene una cantidad amplia de datos, ya que en el proceso de evaluación solo se realizó las modificaciones del Solver por duplicado e incluyendo los datos del método SAR que ya se había aplicado con anterioridad, por ende la población de datos no fue la suficiente amplia como para afirmar con certeza que los resultados obtenidos por este modelo, fueran del todo representativos como para catalogarlos como resultados veraces (**Ecuación 1**).

$$\text{Docking} = -7,01983 - 0,00322646 * \text{BO3} - 0,0123718 * \text{BT3} - 0,0218518 * \text{BV3} - 0,0131048 * \text{CB3} - 0,015118 * \text{CF3} - 0,012128 * \text{CI3} + 0,024312 * \text{CK3} - 0,0479927 * \text{CO3} \quad \text{Ecuación (1)}$$

Por consiguiente se optó por realizar un mejor ajuste al modelo de regresión, donde se emplean funciones matemáticas las cuales conducen a un modelo de regresión no lineal; considerando el comportamiento de cada variable con respecto al docking, y logrando evaluar el conjunto de 10 mejores fármacos a través de este nuevo modelo, obteniéndose así por medio de filtros; las dos estructuras con las mejores propiedades de síntesis y de menor acoplamiento molecular (docking) con la enzima Metallo-β-lactamasa (2FHx).

Las dos estructuras propuestas por el modelo de regresión no lineal y las modificaciones realizadas por el Solver, fueron las estructuras de Cloxacillin y Methicillin modificadas (figura 2).

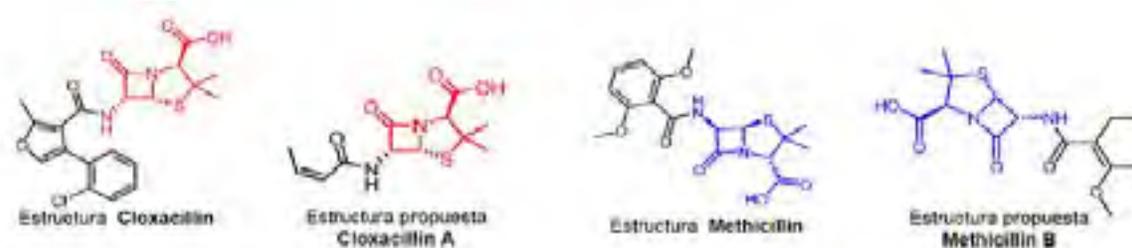


Figura 2. Estructuras de fármacos seleccionadas y sugeridas del modelo de regresión no lineal.

Figura 2. Estructuras de fármacos seleccionadas y sugeridas del modelo de regresión no lineal.

Para la estructura del Cloxacillin propuesta, se obtuvo una disminución del acoplamiento molecular, presentando un valor más positivo ($\Delta G = -6,94$) con respecto a la estructura base ($\Delta G = -7,70$) y se observa una disminución de la interacción con la Metallo- β -lactamasa, siendo un resultado positivo para este análisis, en vista de que el fármaco β -lactámico presenta un mayor grado de resistencia con respecto a la degradación que infligen las enzimas sobre el anillo β -lactámico. Además del acoplamiento molecular, también mejoró la facilidad de síntesis del fármaco obteniendo como resultado para la estructura propuesta un valor de (4,11) que a diferencia de la base (4,61) se logró que la modificación estructural sugerida también afecta de manera positiva la síntesis de esta estructura propuesta. De manera análoga, ocurrió para la estructura del Methicillin, ya que para esta se observó también un cambio que favoreció la resistencia al ataque de la enzima β -lactamasa clase B (2FHX), lo cual se ve reflejado en la disminución del valor desde ($\Delta G = -7,35$) al de la base ($\Delta G = -7,67$); sin embargo para la estructura Methicillin, se observó un aumento en la síntesis, pasando de 4,08 a 4,49 por lo cual, el comportamiento que se observa con respecto a este fármaco, es un mayor grado de resistencia, acosta de su facilidad de síntesis.

Finalmente para realizar un mejor ajuste al modelo de regresión, se emplearon varias funciones matemáticas como se puede observar en la Ecuación 2, las cuales al incluirlas hacen que la regresión deje de ser lineal, resultando entonces un modelo de regresión no lineal, en donde se establece de manera análoga al modelo anterior, como variable dependiente el Docking, teniendo en cuenta el comportamiento individual de cada variable, ya sea lineal, logarítmica, cuadrática o simplemente Raíz de la variable, ya realizado este procedimiento se reemplaza en las columnas del Excel la ecuación originada, para así generar los valores teóricos del acoplamiento molecular (Docking), y así mismo mediante las restricciones introducidas al Solver realizar las modificaciones pertinentes en la estructura de cada fármaco β -lactámico.

$$\text{Docking} = -7,42914 - 0,0153479 * BT3 + 0,0463639 * (1/BY3) + 0,166623 * (1/CA3) - 0,0813719 * (\text{LOG}(CB3)) + 0,315848 * (1/CF3) - 0,146026 * (1/CG3) - 0,000332385 * (CI3^2) - 0,095419 * (CO3^{0,5}) \quad \text{Ecuación (2)}$$

Las interacciones presentes entre las estructuras finales propuestas y las estructuras base de los agentes β -lactámicos (cloxacillin y Methicillin) son diferentes para el caso de cloxacillin, pues aparecen interacciones relevantes que no se presentaban en la estructura base, como lo son las de tipo pi-Sulfuro (fenilalanina), repulsión de carga (Lisina) y una interacción electrostática (aspartato). De manera análoga, con la estructura del Methicillin se pueden observar interacciones diferentes ya que las del tipo pi-catión, pi anión, metal-aceptor con diferentes aminoácidos desaparecen en la nueva estructura, haciendo plausible que estas nuevas interacciones causen un impacto favorable, al presentar menor interacción con respecto a la diana farmacológica, una facilidad de síntesis mayor y por ende una resistencia mayor a la degradación del anillo β -lactámico debido a las modificaciones realizadas.

43 CISQM-QS-PO13

Finalmente se realiza la evaluación de las estructuras propuestas con la transpeptidasa 3TUR, para conocer la variación en las propiedades antimicrobianas mediante las modificaciones realizadas al fármaco, sin embargo, al realizar las evaluaciones se encontraron resultados positivos (Tabla 3) para el acoplamiento molecular

Tabla 3. Evaluación de las estructuras propuestas con la transpeptidasa para conocer su actividad antimicrobiana

Molécula	facilidad síntesis	ΔG exp. base	ΔG exp. prop	Molécula	facilidad síntesis	ΔG exp. base	ΔG exp. prop
Cloxacillin	-4,11	-7,78	-7,08	Methicillin	-4,49	-7,67	-7,52

Conclusiones

Los resultados de acoplamiento molecular para los fármacos β -lactámicos seleccionados y la enzima metalo- β -lactamasa clase B (PDB:2FHX) condujeron a dos estructuras nuevas (Cloxacillin A y Methicillin B) con una reducción en su acoplamiento de 5% y 6% respectivamente.

De las propiedades farmacológicas evaluadas para las dos estructuras Cloxacillin A y Methicillin B, la facilidad de síntesis se redujo en un 10% y 20% respectivamente.

Las estructuras propuestas Cloxacillin A y Methicillin B presentan una reducción del 9% y 2% respectivamente, en la actividad antimicrobiana en función del acoplamiento molecular evaluado.

Referencias

Astocondor Salazar, L., 2018. BLACTAMASAS: LA EVOLUCIÓN DEL PROBLEMA. Rev.Peruana de investigación en salud, [online] pp.42-49. Available at: <<http://revistas.unheval.edu.pe/index.php/repis/article/view/224>> [Accessed 21 March 2021].

Prieto Martínez, F. and Medina Franco, J., 2017. Diseño de fármacos asistido por computadora: cuando la informática, la química y el arte se encuentran. Rev. Especializada en Ciencias Químico-Biológicas, [online] Available at: <<https://www.medigraphic.com/pdfs/revespciequibio/cqb-2018/cqb182f.pdf>> [Accessed 21 March 2021].

Cortez Gomez, F., 2018. Identificación de Moléculas Naturales Con Potencial Actividad Antimicrobiana, Contra Bacterias Gram Positivas, A través del Análisis *in silico* de Propiedades Físicoquímicas de Dos Librerías De Compañías Farmacéuticas. licenciatura. Universidad De Santander Bucaramanga.

Alessio, S., 2014. Coalición para afrontar la Resistencia a los Antibióticos. [online] Reactgroup.org. Available at: <<https://www.reactgroup.org/wp-content/uploads/2016/11/Declaracion-Ginebra-2014-final.pdf>> [Accessed 22 March 2021].

Martínez, J., Rotter, R. and Riella, M., 2021. Tratado de diálisis peritoneal. 3rd ed. Barcelona, España: ELSEVIER, pp.308-309.

44 CISQM-QS-QF01

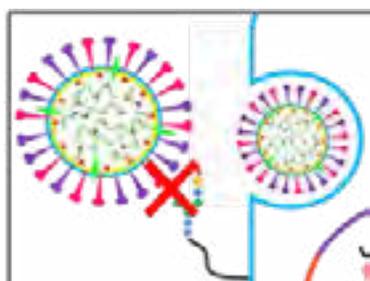
Terpenes isolated from the stem bark extract of *Caesalpinia yucatanensis* with anti-hemagglutinin activity against influenza virus AH1N1.

Tania Ortiz-López^{1,2}, Rocío Borges-Argáez¹, Guadalupe Ayora-Talavera²

¹Unidad de Biotecnología, Centro de Investigación Científica de Yucatán, Calle 43 Número 130 x 32 y 34 CP 97205, Mérida, Yucatán, México.

²Departamento de Virología, Centro de Investigaciones Regionales "Dr. Hideyo Nogüchi", Calle 43 s/n entre 96 y 40A, Inalámbrica, Mérida, Yucatán, CP 97225, Mérida, Yucatán, México.

tani4.ortiz@gmail.com



A blend of triterpenes composed of β -Sitosterol, Stigmasterol and Campesterol (TO2) was isolated from the stem bark extract of *Caesalpinia yucatanensis*. The TO2 blend exhibited activity against AH1N1 influenza virus by the inhibition of hemagglutination assay (IHA). Therefore, it is believed that these triterpenes probably inhibit the binding of the viral protein hemagglutinin with the host cell receptor.

45 CISQM-QS-RIF03QF

Determinación de los marcadores químicos relacionados con la actividad leishmanicida de *Lantana camara* y desarrollo de un extracto cuantificado

Delgado-Altamirano Ronna^{1,2*} (Premiada), Rojas-Molina Alejandra¹ (Directora).

¹Posgrado en Ciencias Químico Biológicas. Facultad de Química, Universidad Autónoma de Querétaro, 76010 Querétaro, México. ²Facultad de Química, Universidad Autónoma de Querétaro, 76010 Querétaro, México.

*ti2dronna@hotmail.com
<https://youtu.be/OSfopa1Hkn0>

Resumen

Las leishmaniasis son un grupo de enfermedades ocasionadas por protozoarios del género *Leishmania*, las cuales se encuentran distribuidas en 98 países, incluido México. Los fármacos empleados actualmente para tratar estas parasitosis presentan numerosos efectos adversos y los parásitos han desarrollado resistencia. En un estudio previo, nuestro grupo demostró que el extracto de diclorometano de *Lantana camara* var. aculeata presentó un significativo efecto leishmanicida *in vitro*. En el presente trabajo, se planteó identificar los compuestos presentes en el extracto de *L. camara* relacionados con su actividad leishmanicida y mediante un análisis metabolómico, seleccionar los marcadores químicos idóneos para construir y validar un método analítico para la obtención de un extracto cuantificado y el desarrollo de una forma farmacéutica para el tratamiento de leishmaniasis cutánea. El fraccionamiento por cromatografía en columna abierta del extracto de diclorometano de *L. camara*, permitió la obtención de 18 fracciones, de las cuales tres mostraron el mayor efecto leishmanicida. Como principales componentes de estas fracciones, se identificaron 10 compuestos, de los cuales tres triterpenos poseían la actividad leishmanicida más potente ($CI_{50} < 25 \mu M$). Considerando que el perfil metabolómico de una planta está directamente relacionado con su actividad biológica, se realizó un análisis metabolómico, mediante ¹H-RMN, de *L. camara* colectada en distintos meses, con el fin de elegir los marcadores químicos idóneos relacionados con la actividad leishmanicida. Los marcadores seleccionados fueron los ácidos lantanílico y camárico. A partir de un análisis quimiométrico, se obtuvo un modelo matemático para predecir la actividad leishmanicida de extractos de *L. camara*, con base en sus espectros de ¹H-RMN. Adicionalmente, se desarrolló y validó un método analítico por HPLC, para la cuantificación de los marcadores químicos, lo que posibilitó la obtención de un extracto cuantificado que se empleó para la elaboración de una formulación farmacéutica de aplicación tópica. Ésta disminuyó significativamente la carga parasitaria en un modelo de leishmaniasis cutánea en ratones BALB/c. Los resultados derivados de este trabajo permiten proponer a *L. camara* y a sus componentes, ácido lantanílico y ácido camárico, como candidatos para el desarrollo de un fitomedicamento o un medicamento, para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea.

Introducción

Las leishmaniasis son un grupo de enfermedades ocasionadas por protozoarios del género *Leishmania*, los cuales son transmitidos a los humanos a través de la picadura de las moscas areneras de los géneros *Phlebotomus* y *Lutzomyia* (Akhoundi y col., 2016). Estas afecciones se encuentran distribuidas en 98 países, especialmente en aquellos en vías de desarrollo. En México, la leishmaniasis se localiza en 17 estados y el principal foco es el sureste del país (Chávez-López y col., 2012). Las leishmaniasis presentan múltiples manifestaciones clínicas que dependen del estado inmunológico y nutricio del paciente y la cepa del parásito,

45 CISQM-QS-RIF03QF

no obstante, es posible distinguir 3 cuadros clínicos principales: 1) leishmaniasis cutánea, que es la forma más común, en la cual se presenta la formación de una úlcera, de evolución crónica y progresiva, en el sitio de la picadura; 2) leishmaniasis mucocutánea, que ocasiona la destrucción de tejidos como nariz y boca y deja vulnerable al paciente en la adquisición de infecciones concomitantes y 3) leishmaniasis visceral, en la cual los parásitos migran hacia el hígado y el bazo y puede culminar en la muerte, si no es tratada a tiempo²⁻⁴. Desde principios del siglo XX, los compuestos de antimonio pentavalente como el Glucantime® (antimoniato de meglumina) y el Pentostam® (estibogluconato de sodio) han sido los fármacos de primera línea para el tratamiento de la leishmaniasis. Sin embargo, estos compuestos ocasionan arritmias cardíacas y algunas cepas de *Leishmania* han creado resistencia^{5,6}. Como medicamentos de segunda línea se han utilizado la anfotericina B, la pentamidina, la sitamaquina, la paromomicina y la miltefosina.

Ante este panorama, es prioritaria la búsqueda de nuevos compuestos que permitan tratar la leishmaniasis de manera eficiente, con un menor costo y sin efectos adversos, sobre todo considerando que esta enfermedad se encuentra difundida principalmente en países de bajos recursos⁷. Una de las estrategias más exitosas para el descubrimiento de nuevos fármacos, es la búsqueda de compuestos bioactivos a partir de plantas empleadas en los sistemas etnomédicos tradicionales. En una investigación previa enfocada a la identificación de especies vegetales que podrían representar fuentes potenciales de compuestos leishmanicidas, nuestro grupo de investigación demostró que el extracto de diclorometano de *Lantana camara var. aculeata* poseía una significativa actividad leishmanicida *in vitro*⁸. Posteriormente, mediante la realización de un estudio fitoquímico biodirigido, demostramos que los principales compuestos responsables de este efecto farmacológico eran: el eicosano, el escualeno, el octacosano, la β -ionona, el α -curcumeno, el dihidroactinólido, el óxido de cariofileno, el ácido tíglico, el β -cariofileno, el ácido hexanoico, el lantadeno B, el ácido lantanílico y el ácido camárico. Siendo estos tres últimos, los compuestos más activos sobre *L. mexicana*, con concentraciones inhibitorias medias (CI_{50}) menores a 25 μ M⁹.

Los fitomedicamentos se definen como formulaciones farmacéuticas preparadas con base en extractos estandarizados de plantas, cuya eficacia y seguridad han sido plenamente demostradas en modelos pre-clínicos y clínicos¹⁰. Debido a que el perfil químico de una especie vegetal puede verse modificado por las condiciones climáticas, el tipo de suelo, la estación, la ubicación geográfica, entre otros factores, es necesario conocer las variaciones químicas de la planta objeto de estudio con respecto a estas variables. Una de las herramientas que ha ayudado a resolver de una manera holística esta interrogante, es la metabolómica (Schripsema, 2010), la cual comprende el estudio y la medición de las concentraciones de todos los metabolitos (PM < 1500 Da) contenidos en una muestra (organismo, tejido, extracto, etc.)¹¹. Entre las herramientas empleadas en los estudios metabolómicos destaca la resonancia magnética nuclear de protones unidimensional (¹H-RMN).

En el ámbito de los estudios metabolómicos, la aplicación de métodos quimiométricos permite el análisis y la sistematización de la gran cantidad de datos obtenidos y posibilita su interpretación, en términos de su significado biológico. En este sentido, en el caso de los análisis mediante ¹H-RMN, la identificación de las señales espectroscópicas más importantes, permite la identificación de los compuestos marcadores relacionados con una condición determinada de la muestra analizada¹². De esta forma, es posible establecer la huella química dactilar de los extractos herbales que serán utilizados para el desarrollo de fitomedicamentos¹⁰. Con el objeto de garantizar la seguridad, eficacia y calidad de los fitomedicamentos, es necesario que los extractos herbales, a partir de los cuales se elaboran, tengan la cantidad requerida de compuestos bioactivos para que se obtenga el efecto farmacológico deseado. A este tipo de compuestos se les conoce como marcadores químicos analíticos bioactivos¹³. Un extracto herbal, al que se le ha determinado la concentración de marcadores químicos analíticos bioactivos requeridos para la inducción de un determinado efecto farmacológico, se conoce como "extracto cuantificado"¹⁴.

45 CISQM-QS-RIF03QF

En este contexto, se planteó el presente proyecto de investigación, cuyos objetivos fueron: 1) Analizar el perfil metabolómico de extractos de diclorometano obtenidos a partir de especímenes de *Lantana camara* var *aculeata* recolectados en el lapso de marzo de 2014 a enero de 2016; 2) Determinar la actividad leishmanicida *in vitro* de los extractos de *L. camara* sobre promastigotes y amastigotes de *Leishmania mexicana*; 3) Identificar los marcadores químicos idóneos relacionados con el efecto leishmanicida y proponer un modelo matemático que permita predecir la actividad leishmanicida de extractos de *L. camara*, con base en su perfil químico; 4) Desarrollar un método analítico validado que sirva para el análisis de control de calidad, tanto de la materia vegetal, como de productos farmacéuticos elaborados a partir de ésta; 5) Desarrollar una formulación, de aplicación tópica, a partir de extractos cuantificados y compuestos aislados de *L. camara* y 6) Determinar el efecto de las formulaciones farmacéuticas en un modelo *in vivo* de leishmaniasis cutánea en ratones BALB/c.

Materiales y métodos

-Colecta de *Lantana camara*: Las partes aéreas de *L. camara* var *aculeata* fueron colectadas en diferentes meses, durante la época de floración: Marzo 2014; 2015: Enero, Junio, Agosto, Agosto b, Septiembre, Octubre, Noviembre y Diciembre; y Septiembre 2016; en la primera semana de cada mes a las 12 pm (20°35'25.4" N, 100°24'38.3" O). *L. camara* fue previamente identificada por la Dra. Heike Vibrans. Un espécimen fue depositado en el Herbario Nacional de México (MEXU), No. de voucher 1414005.

-Preparación de los extractos de diclorometano de *L. camara*: El material vegetal fue secado a 25 °C durante 3 semanas. Posteriormente, fue triturado en un molino eléctrico. Para la preparación del extracto, 250 g de material vegetal molido se sometieron a maceración con 900 mL de diclorometano a temperatura ambiente durante una semana. Este procedimiento se repitió una vez más, utilizando el mismo material vegetal. Los extractos obtenidos en cada extracción fueron mezclados y el solvente fue removido mediante rotaevaporación. Cada uno de los extractos secos se almacenó en viales de 20 mL a 4 °C. Para el estudio metabolómico, se obtuvieron 3 réplicas de extracción independientes entre sí para cada una de las muestras, siguiendo el proceso previamente descrito.

-Evaluación de la actividad leishmanicida *in vitro*: Se preparó una solución stock de cada extracto a una concentración de 20 mg/mL en DMSO para promastigotes y en etanol 96 °GL para amastigotes. Se prepararon tubos Falcon® estériles con las concentraciones: 200, 100, 50, 25, 12.5, 6.25 y 0 µg/mL de los extractos, diluidos en 1990 µL de medio M199, suplementado con 10% de suero fetal bovino inactivado por calor. En cada tubo, se adicionaron 10 µL de medio 199 suplementado con 10% de suero fetal bovino que contenían 2x10⁶ parásitos. De esta forma quedaron contenidos 1x10⁶ parásitos/mL en cada tubo. Los tubos se incubaron por 72 h a 26 °C. Transcurrido este tiempo, se prepararon diluciones 1:200 de cada uno de los cultivos con glutaraldehído al 0.1% en PBS para fijar a los parásitos. Posteriormente, se contó el número de parásitos presentes en cada dilución en una cámara de Neubauer.

-Análisis estadístico de la actividad leishmanicida: Cada uno de los ensayos de actividad leishmanicida se realizó por triplicado. Los valores de CI₅₀ fueron establecidos a partir de las curvas concentración-respuesta en el software GraphPad Prism 6.0. Todos los resultados fueron expresados como la media ± la desviación estándar. Se aplicó un análisis de ANOVA de comparaciones múltiples de una vía con ensayo post-hoc de Tukey para comparar las CI₅₀ entre los extractos. Se consideró una p < 0.0001.

-Análisis metabolómico de los extractos obtenidos a partir de especímenes de *L. camara* recolectados en diferentes épocas del año: Para el análisis metabolómico de *L. camara* var. *aculeata* por ¹H-RMN y el análisis de los datos espectrales, se siguieron las recomendaciones reportadas previamente (Kim, Choi,

45 CISQM-QS-RIF03QF

y Verpoorte, 2010). Adicionalmente, se obtuvieron los espectros de ^1H -RMN de los compuestos puros previamente identificados como activos, con el fin de establecer las señales espectrales características de estos compuestos e identificarlas en los espectros metabolómicos de *L. camara* var. *Aculeata*, mediante el análisis quimiométrico.

-Desarrollo y validación del método analítico para el marcador químico

Selección del marcador químico: Para la selección del marcador químico, se consideraron los siguientes criterios: a) presencia constante del compuesto en especímenes de la especie vegetal provenientes de diferentes recolectas; b) abundancia del compuesto y c) contar con un método de detección y cuantificación sencillo, específico y sensible. Tales compuestos fueron el ácido lantanílico y el ácido camárico, cuya concentración estaba directamente relacionada con una mayor actividad leishmanicida, según el análisis quimiométrico. Las condiciones cromatográficas que fueron utilizadas para cuantificar estos compuestos, así como para la validación del método analítico fueron: Fase Estacionara X-Terra RP-18; 4.6 x 150 mm, 3.5 μm ; λ = 215 nm, utilizando un programa con gradiente de solvente de AcOEt/H₂O 0.1%TFA.

-Determinación de la concentración de los ácidos lantanílico y camárico como marcadores químicos de los extractos de *L. camara*

Preparación de los extractos de *L. camara* para su inyección en HPLC: Previo a la inyección de los extractos de diclorometano de *L. camara* colectada en diferentes épocas, se removieron las clorofilas contenidas en ellos en una columna de carbón activado.

Cuantificación del marcador químico: Se elaboró una curva de calibración con diferentes concentraciones de la mezcla de ácido lantanílico y ácido camárico, establecidas entre 15 y 90 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Validación del método analítico para la detección y cuantificación de los ácidos lantanílico y camárico:

Para la validación del método analítico se realizaron las pruebas analíticas y estadísticas de linealidad del sistema, adecuabilidad del sistema, precisión del sistema, límite de detección y cuantificación del sistema, linealidad del método, precisión del método, exactitud y repetibilidad del método, como se recomienda en la Guía de Validación de Métodos Analíticos (Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos AC, 2019).

-Preparación de las formulaciones farmacéuticas para la administración tópica de los extractos y compuestos aislados de *L. camara*: Considerando las propiedades fisicoquímicas de los extractos de diclorometano de *L. camara*, se decidió formular una crema que tuviera propiedades oclusivas, que evitaran la evaporación de los principios activos volátiles, y propiedades que ayudaran a la permeabilidad de la piel para mejorar la absorción de los extractos. La crema formulada fue una emulsión aceite en agua. Se prepararon diferentes cremas con el extracto o los compuestos, según correspondiera, de tal forma que se obtuviera la dosis deseada. La crema preparada fue almacenada a 4 °C.

-Evaluación in vivo de extractos activos de *L. camara*

Evaluación de la actividad leishmanicida in vivo: Se utilizaron ratones machos BALB/c, los cuales fueron inoculados con promastigotes de *Leishmania mexicana* en fase metacíclica. Se formaron 12 grupos, con 4 miembros cada uno, con los respectivos compuestos y extractos de interés. El inicio de los tratamientos comenzó a los 30 días post-infección (t = 0 días). Los ratones recibieron el tratamiento una vez al día, de lunes a viernes, durante 5 semanas. Cada semana se midió el grosor del cojinete plantar con ayuda de un vernier. Al cabo de las 5 semanas, los ratones fueron anestesiados y sacrificados por dislocación cervical, para recuperar el cojinete plantar, el cual fue fijado y encapsulado en parafina. Se obtuvieron cortes histopatológicos, los cuales fueron teñidos con Giemsa para hacer el conteo de amastigotes por 1 mm^2 de tejido. El porcentaje

45 CISQM-QS-RIF03QF

de reducción en el tamaño de la lesión y en la carga parasitaria fue calculado con base en las mediciones obtenidas para el grupo control sin tratamiento. Para las comparaciones de las actividades in vivo de las formulaciones se realizó un análisis de ANOVA de una vía de comparaciones múltiples con análisis post-hoc de Tukey, $p < 0.01$.

Consideraciones bioéticas: El protocolo de manejo de animales fue realizado conforme a la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999 "Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio", y fue aprobado por la Comisión de Investigación y de Ética de la Facultad de Medicina de la UNAM, bajo el número de dictamen FM/DI088/2017, con vigencia del 6 de febrero de 2018 al 6 de febrero de 2021.

Resultados y discusiones

Los resultados obtenidos para la concentración inhibitoria 50 (CI_{50}) a partir de la evaluación de la actividad leishmanicida in vitro de los extractos de *L. camara* var. *aculeata* colectada en distintas épocas del año, permitió clasificarlos en 4 grupos: pobremente activos, bajamente activos, medianamente activos y altamente activos (Figura 1). Estos resultados indicaron que **L. camara** colectada en el mes de septiembre posee un perfil químico que le confiere mayor actividad leishmanicida.



Figura 1. Actividad leishmanicida de los extractos de diclorometano de Lantana camara, colectada en diferentes épocas del año. ANOVA 1 vía de comparaciones múltiples con análisis post-hoc de Tukey $p < 0.0001$

Con el objeto de conocer las diferencias en la composición química de los extractos, lo cual posibilitaría la identificación de los marcadores químicos idóneos, relacionados con el efecto leishmanicida, se procedió a realizar el análisis metabolómico. El análisis quimiométrico de los 30 espectros de $^1\text{H-RMN}$ correspondientes a los extractos de *L. camara*, permitió observar que era posible diferenciar 3 perfiles químicos distintos, acordes a la actividad leishmanicida de los extractos. De acuerdo al análisis quimiométrico, en los extractos más activos,

45 CISQM-QS-RIF03QF

se observó una predominancia de ciertos desplazamientos químicos, concordantes a los componentes previamente reportados como los más potentes con actividad leishmanicida: ácido lantanílico y ácido camárico, principalmente^{9,17} (Tabla 1, Figura 2). Con esto, fue posible establecer un modelo matemático que permite predecir la actividad leishmanicida de extractos de *L. camara* con base en sus espectros de ¹H-RMN, en función de las abundancias relativas de estos compuestos.

Tabla 1. Señales en ¹H-RMN de los principales compuestos responsables de la actividad leishmanicida de los extractos de diclorometano de *L. camara*, de acuerdo al PCA y al análisis iPLS 17.

Compuesto	Desplazamiento químico δ/ppm (multiplicidad, J/Hz)
Ácido lantanílico	0.76 (s); 0.88 (s) ; 0.96 (s); 1.01 (s); 1.16 (s); 1.20 (m); 1.29 (m); 1.40 (m); 1.47 (m); 1.51 (m); 1.53 (m); 1.70 (m); 1.71 (m); 1.73 (m); 1.79 (m) ; 1.85 (s); 2.02 (m); 2.14 (d, 1.1); 2.14 (d, 1.1); 2.15 (m); 2.16 (m); 3.04 (dd, 13.8, 4.0); 4.22 (dd, 9.1, 3.2); 5.03 (t, 3.1) ; 5.39 (t, 3.6)
Ácido camárico	0.77 (s); 0.90 (s); 0.97 (s); 1.01 (s); 1.03 (s); 1.16 (s); 1.20 (m); 1.21 (m); 1.29 (m); 1.37 (m); 1.52 (m); 1.70 (m); 1.71 (m); 1.76 (m) ; 1.77 (m) ; 1.81 (quint, 1.5) ; 1.81 (m) ; 2.01 (s); 2.15 (m); 3.06 (dd, 14.0, 4.1); 4.25 (dd, 8.6, 2.7); 5.09 (t, 3.2); 5.41 (broad t, 3.4)
Lantadeno B	0.84 (s); 0.88 (s) ; 1.00 (s); 1.06 (s); 1.09 (s); 1.14 (m); 1.17 (s); 1.30 (m); 1.30 (m); 1.33 (m); 1.41 (m); 1.47 (m); 1.49 (m); 1.50 (m); 1.50 (m); 1.66 (m); 1.71 (m); 1.84 (d, 1.3); 1.90 (m); 1.92 (m); 2.13 (d, 1.2); 2.37 (ddd, 15.8, 6.7, 3.6); 3.03 (dd, 13.7, 4.4); 5.04 (t, 3.1) ; 5.38 (t, 3.5)
Eicosano	0.88 (t, 7.1) ; 1.26 (s)
Ácido hexanoico	0.90 (t, 7.0); 1.32 (m); 1.64 (m); 2.34 (t, 7.6); 2.34 (t, 7.6)
Óxido de cariofileno	0.96 (td, 13.1, 5.0); 0.98 (s); 1.00 (s); 1.20 (s); 1.32 (dddd, 12.8, 10.6, 8.1, 4.5); 1.42 (m); 1.45 (d, 4.1); 1.76 (t, 9.9) ; 2.08 (t, 3.6); 2.11 (m); 2.24 (ddt, 12.3, 8.1, 4.3); 2.34 (ddd, 12.8, 8.1, 4.5); 2.34 (ddd, 12.8, 8.1, 4.5)
β-cariofileno	0.98 (s); 1.00 (s); 1.46 (dt, 3.6, 1.7); 1.61 (s); 1.65 (m); 1.69 (bt, 2.0); 1.92 (td, 13.1, 5.0); 2.00 (dd, 7.4, 3.1); 2.02 (m); 2.09 (dt, 12.1, 3.9); 2.33 (q, 9.7); 2.35 (m)
β-ionona	1.06 (s); 1.47 (m); 1.62 (dt, 12.7, 6.3); 1.62 q (6.3); 1.75 (s) ; 2.06 (broad t, 6.3); 2.29 (s)
Escualeno	1.60 (s); 1.68 (s); 2.02 (m); 2.07 (m); 5.10 tquint (7.0, 1.3); 5.13 tq (7.0, 1.3)
Ácido tiglico	1.82 (d, 7.4) ; 1.83 (broad s)
No identificado	2.80
No identificado	3.20
No identificado	3.64
No identificado	5.24

*Las letras en negritas indican las señales identificadas tanto en PCA como en el análisis iPLS.

45 CISQM-QS-RIF03QF

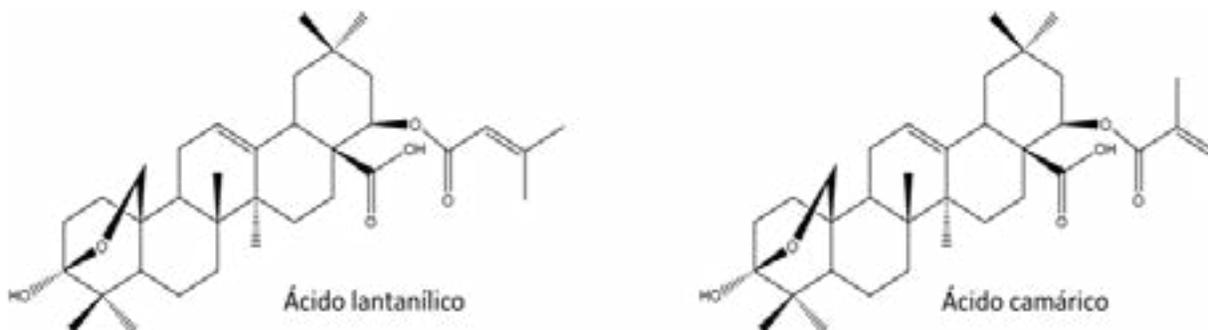


Figura 2. Marcadores químicos bioactivos de los extractos de diclorometano de *L. camara* contra *Leishmania mexicana*.

Con base en los resultados del análisis metabolómico y considerando que el ácido lantanílico y el ácido camárico presentaban el mayor efecto leishmanicida, de acuerdo a los resultados que previamente nosotros habíamos encontrado éstos fueron seleccionados como los marcadores químicos analíticos bioactivos para el desarrollo y validación de un método analítico en HPLC-PDA que permitirá, en un futuro, realizar las pruebas de calidad tanto de extractos, como de formulaciones farmacéuticas preparadas a partir de los mismos. Ambos marcadores químicos cumplieron con todos los criterios establecidos en la Guía de Validación de Métodos Analíticos. Por lo que este método puede ser utilizado para el análisis del control de calidad de muestras, así como para la cuantificación de los marcadores químicos. Utilizando el método analítico desarrollado se determinó que los extractos más activos frente a *Leishmania mexicana* presentaron mayores niveles de ácido lantanílico y ácido camárico, lo cual fue concordante con lo observado a través del estudio metabolómico y la intensidad de las señales de estos compuestos.

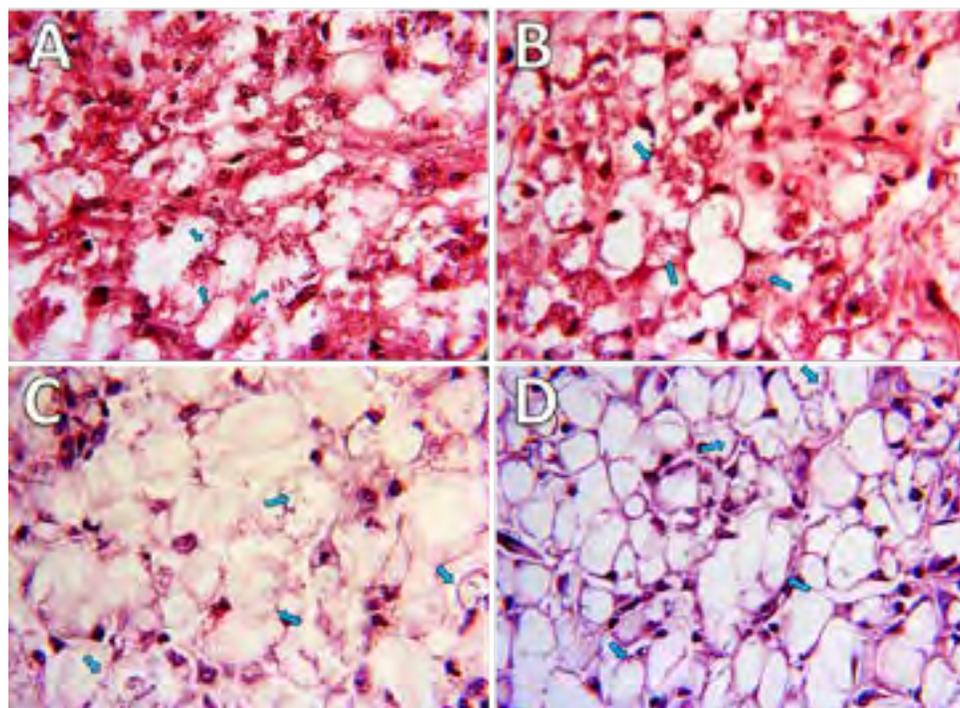


Figura 3. Cortes histológicos representativos de los tratamientos de formulación tópica en cojinetes plantares de ratones Balb/c infectados con *L. mexicana*. A) Control, B) Vehículo, C) Extracto Septiembre 2015, D) Ácido lantanílico+Ácido camárico (79:21).

45 CISQM-QS-RIF03QF

La evaluación in vivo de las formulaciones farmacéuticas preparadas con base en los extractos y algunos de los compuestos puros demostró que todas indujeron una disminución de la carga parasitaria. Sin embargo, el análisis estadístico indicó que sólo las formulaciones preparadas a partir del extracto más activo y a partir de los dos marcadores químicos, mostraron una actividad leishmanicida estadísticamente significativa, con una reducción del 50% en promedio. Los cortes histológicos evidenciaron la disminución de la carga parasitaria en estos dos grupos, así como una alteración en la morfología de los parásitos (Figura 3). Esto indica que las formulaciones indujeron un daño morfológico sobre el parásito y no sobre el tejido circundante, lo cual apoya nuestra hipótesis de que los ácidos lantanílico y camárico podrían interactuar con la 14 α -desmetilasa de esteroides (CYP51) de *Leishmania*. Por otra parte, al no existir una disminución de la inflamación del cojinete plantar después del tratamiento, cabe la posibilidad de que ambos triterpenos estén propiciando la polarización del sistema inmune del ratón de una respuesta Th₂ hacia una respuesta tipo Th₁ (pro-inflamatoria), para erradicar la infección. No obstante, es necesario conducir experimentos adicionales que corroboren tanto el efecto inmunomodulador, como el mecanismo leishmanicida de estos triterpenos.

Conclusiones

Lantana camara representa una excelente fuente de compuestos con actividad leishmanicida, los cuales pueden ser detectados y cuantificados a través de ¹H-RMN y HPLC-PDA. Se obtuvo un modelo matemático predictivo para determinar el efecto leishmanicida de extractos preparados a partir de esta planta, lo cual implica que no será necesario, por lo menos en una primera fase, la realización de experimentos biológicos, con el consecuente ahorro de tiempo y recursos económicos y la disminución en el uso de animales de experimentación. Los resultados derivados de este trabajo constituyen la base para el desarrollo de un fitomedicamento de aplicación tópica para tratar la leishmaniasis cutánea, ya que a la fecha no existe ningún tratamiento tópico aprobado para combatir esta parasitosis. Así mismo, se demostró que el ácido lantanílico y el ácido camárico, representan prototipos estructurales para la obtención de medicamentos efectivos en la terapéutica de esta enfermedad.

Bibliografía

1. Akhoundi, M. et al. A historical overview of the classification, evolution, and dispersion of *Leishmania* parasites and sandflies. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **10**, 1–40 (2016).
2. Reithinger, R. et al. Cutaneous leishmaniasis. *Clin. Dermatol.* **25**, 203–11 (2007).
3. Pedrosa, M. S. C. Clinical manifestations of visceral leishmaniasis (American Visceral Leishmaniasis). in *The Epidemiology and Ecology of Leishmaniasis* 17–30 (2017).
4. Alvar, J. et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PLoS One* **7**, (2012).
5. Haldar, A. K., Sen, P. & Roy, S. Use of antimony in the treatment of leishmaniasis: current status and future directions. *Mol. Biol. Int.* 1–23 (2011) doi:10.4061/2011/571242.
6. Sundar, S. & Chakravarty, J. Antimony toxicity. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **7**, 4267–4277 (2010).
7. Vermelho, A. B. et al. Leishmaniasis: Possible new strategies for treatment. in *Leishmaniasis: Trends in Epidemiology, Diagnosis and Treatment* 351–376 (2014).
8. Delgado-Altamirano, R. et al. *In vitro* antileishmanial activity of Mexican medicinal plants. *Heliyon* **3**, e00394 (2017).
9. Delgado-Altamirano, R. et al. Chemical constituents with leishmanicidal activity from a pink-yellow cultivar of *Lantana camara* var. *aculeata* (L.) collected in central Mexico. *Int. J. Mol. Sci.* **20**, 1–17 (2019).

45 CISQM-QS-RIF03QF

10. Li, S. et al. Chemical markers for the quality control of herbal medicines: an overview. *Chin. Med.* **3**, **7** (2008).
11. Markley, J. L. et al. The future of NMR-based metabolomics. *Curr. Opin. Biotechnol.* **43**, 34–40 (2017).
12. Kim, H. K., Choi, Y. H. & Verpoorte, R. NMR-based plant metabolomics: where do we stand, where do we go? *Trends Biotechnol.* **29**, 267–275 (2011).
13. Srinivasan, V. S. Challenges and scientific issues in the standardization of botanicals and their preparations. United States Pharmacopeia's dietary supplement verification program - A public health program. *Life Sci.* **78**, 2039–2043 (2006).
14. European Medicines Agency: Herbal Medicinal Products Committee (HMPC). *Guideline on declaration of herbal substances and herbal preparations in herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products.* 1–18 (2009).
15. Song, X.-Y., Li, Y.-D., Shi, Y.-P., Jin, L. & Chen, J. Quality control of traditional Chinese medicines: a review. *Chin. J. Nat. Med.* **11**, 596–607 (2013).
16. Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos de México. Guía de validación de métodos analíticos. (2019).
17. Delgado-Altamirano, R. et al. 1H NMR profiling and chemometric analysis as an approach to predict the leishmanicidal activity of dichloromethane extracts from *Lantana camara* (L.). *J. Pharm. Biomed. Anal.* **199**, 1–9 (2021).

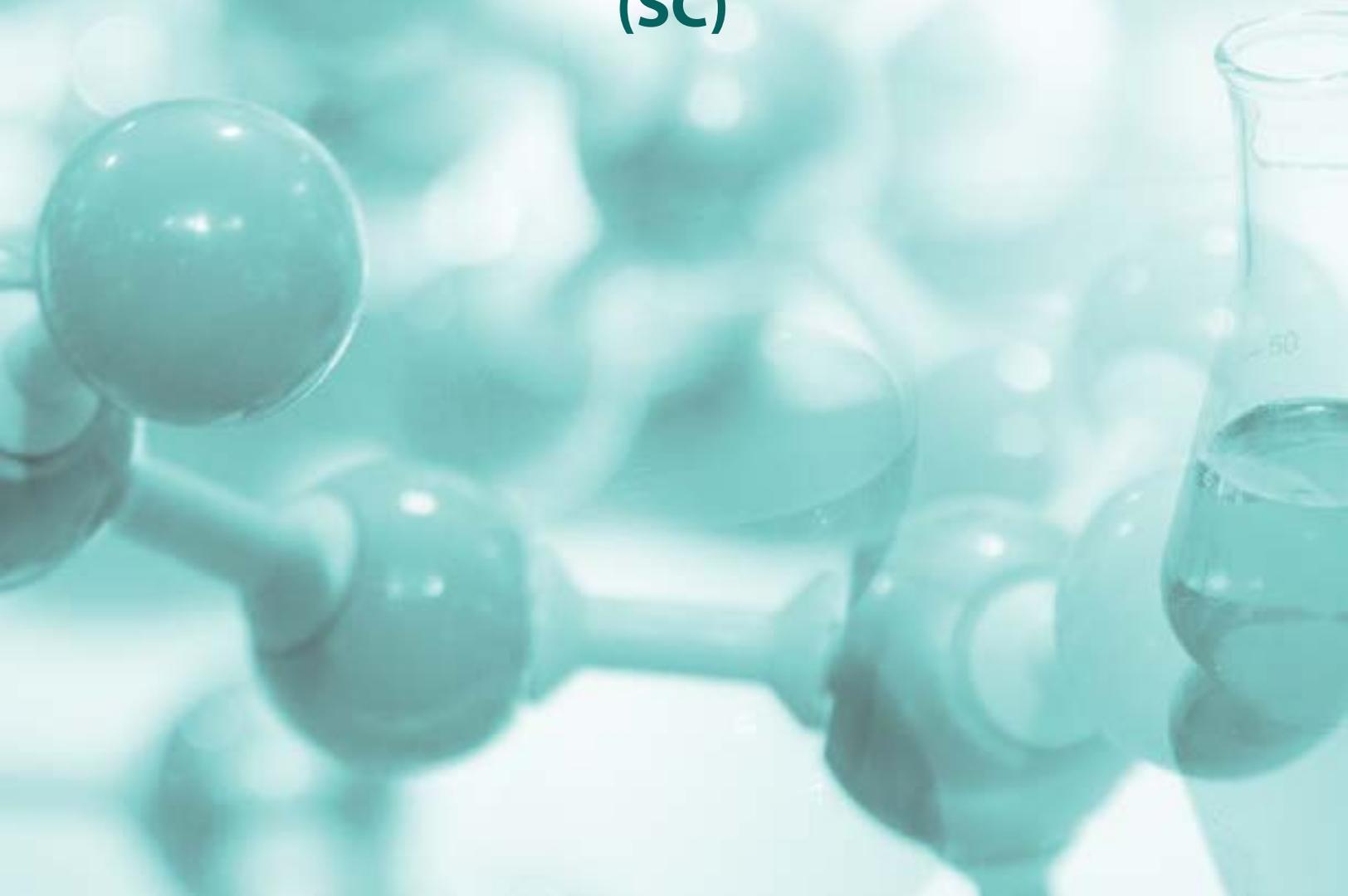


Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

**Somos lo que comemos
(SC)**



01 CISQM-SC-CE01

Harina de hojas de gobernadora (*Larrea tridentata* L.) potencial ingrediente funcional para alimentos

Gerardo T. Pérez-Tarazón¹, Brisa del Mar Torres-Martínez², Gastón R. Torrescano-Urrutia², Armida Sánchez-Escalante², Rey David Vargas-Sánchez^{2*}

¹Universidad Estatal de Sonora, ²Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo A.C.

rey.vargas@ciad.mx

Resumen

La planta conocida como Gobernadora (*Larrea tridentata* L.) es una especie que crece en zonas áridas de México, cuyas hojas son consideradas una importante fuente de fitoquímicos, por lo que puede ser considerada como un ingrediente potencial para ser utilizado en la formulación de alimentos. En esta investigación se determinó la presencia de fitoquímicos, la actividad antioxidante y las propiedades tecno-funcionales de la harina de hojas de gobernadora (GLP, Gobernadora leaves powder). Los resultados revelaron la presencia de taninos y flavonoides en GLP, así como actividad antirradical DPPH[•] y ABTS⁺ ($p < 0.05$), capacidad de retención de agua y aceite, y propiedades de gelificación ($p < 0.05$). En conclusión, GLP puede ser considerada una alternativa como ingrediente funcional para el desarrollo de nuevos alimentos.

Introducción

Las Normas Oficiales Mexicanas indican que los aditivos alimentarios son aquellas sustancias que no se consumen normalmente como alimento, tenga o no valor nutritivo, se adicionan directamente a los productos con fines tecnológicos en sus etapas de producción, elaboración, preparación, tratamiento, envasado, empaquetado, transporte y almacenamiento. Lo anterior, con el fin de proporcionar o intensificar propiedades sensoriales (aroma, color o sabor), incrementar su estabilidad o mejorar su conservación, entre otras funciones (NOM, 2018). También indican que cualquier componente que se adicione a los alimentos, debe declararse respecto a su origen o naturaleza, composición, propiedad nutrimental y función tecnológica (NOM, 1994; NOM, 2010).

Por lo anterior, en diversas investigaciones se ha reportado que diversas fuentes naturales como hongos comestibles, plantas, hierbas y especias, son consideradas fuentes potenciales de ingredientes nuevos para la formulación de alimentos (Falowo *et al.*, 2014; Montes *et al.*, 2020). Sin embargo, para que estos puedan ser considerados como ingrediente funcional, es necesario realizar una serie de pruebas que indiquen la presencia de compuestos bioactivos, así como demostrar su actividad biológica y/o función tecnológica en comparación con los aditivos sintéticos (Montes *et al.*, 2020; Rafiq *et al.*, 2018).

Larrea tridentata L., comúnmente conocida como gobernadora, es un arbusto leñoso de hojas perennes ramificadas de su base, opuestas, brillantes, oscuras a verde amarillento, con una capa de resina secretada por tricomas glandulares durante su desarrollo. Esta planta pertenece a la familia Zygophyllaceae, y se encuentra distribuida en zonas áridas del noroeste de México, desierto de Chihuahua, Sinaloa y Sonora. Además, sus hojas se caracterizan por ser una valiosa fuente de metabolitos secundarios tales como fenoles, lignanos y flavonoides (Herrera-Medina *et al.*, 2021). Por lo que, en diversos trabajos de investigación se ha demostrado que los extractos obtenidos de gobernadora poseen propiedades promotoras de la salud, tales como actividad antiinflamatoria, antiviral e inhibidora de enzimas. También, se ha demostrado que los extractos obtenidos

01 CISQM-SC-CE01

de sus hojas presentan actividad antifúngica, antibacteriana y antioxidante, las cuales son de gran interés para la industria de los alimentos (Herrera-Medina et al., 2021). Sin embargo, la información disponible sobre las propiedades funcionales de la hoja de gobernadora con el propósito de ser utilizado como ingrediente alimentario aún es limitada.

Por lo anterior, el objetivo del presente trabajo fue determinar la presencia de fitoquímicos, actividad antioxidante y propiedades tecno-funcionales de la harina de hojas de gobernadora (GLP).

Materiales y métodos

Material vegetal

Las hojas de gobernadora se colectaron en Hermosillo (Sonora, México), y la identificación botánica se llevó a cabo considerando la colección de referencia de la Red de Herbarios Mexicanos (2021). Las hojas se separaron de los tallos, se desinfectaron, secaron a temperatura ambiente (25 °C) y pulverizaron en un molino eléctrico para granos. Una vez obtenida, la harina de hoja de gobernadora (GLP) se almacenó para su posterior análisis. Adicionalmente, como aditivo de referencia se utilizó proteína de soya texturizada.

Perfil de fitoquímicos

El perfil cualitativo de fitoquímicos se determinó de acuerdo a lo reportado por Samejo *et al.* (2013). GLP (0.5 g) se homogenizó con 10 mL de agua destilada. Posteriormente, 2 mL de la solución se mezclaron con 2 mL de una solución de FeCl₃ (0.1 %, p/v). La formación de un precipitado azul-negro indicó la presencia de taninos y fenoles. Adicionalmente, GLP (0.05 g) se homogenizó con 10 mL de etanol y se colocó en baño de agua hasta ebullición. Enseguida, se añadieron trozos de cinta de magnesio y 0.1 mL de HCl. La formación de color rojo indicó la presencia de flavonoides.

Actividad antioxidante

La actividad antioxidante se determinó mediante los radicales DPPH• y ABTS⁺ (Molyneux, 2004; Re *et al.*, 1999). La GLP (0.05 g) se homogenizó con 500 µL de solución DPPH• y se incubó (50 °C/20 min), en la oscuridad. El cambio de color violeta a amarillo indicó actividad inhibitoria del radical libre. Mientras que, para la segunda prueba la GLP (0.05 g) se homogenizó con 900 µL de solución ABTS⁺ y se incubó (25 °C/30 min). La formación de color verde indicó actividad inhibidora del radical catión.

Propiedades tecno-funcionales

Las propiedades tecno-funcionales de GLP se realizaron de acuerdo a lo reportado por López-Marcos *et al.* (2015), con modificaciones menores. La capacidad de retención de agua y aceite (CRA y CRAC) se determinó homogenizando 0.05 g de GLP con 1.5 mL de agua y aceite, respectivamente. Las muestras se mantuvieron en reposo durante 1 h, para posteriormente ser centrifugadas a 15,000 x g/4 °C/20 min (modelo Sorvall ST16R, Thermo Fisher Scientific Inc., Ohio, USA). El sobrenadante se decantó y los sedimentos se pesaron para calcular la diferencias de peso y determinar el porcentaje de CRA y CRAC. Adicionalmente, para la determinación de la capacidad de gelificación diversas suspensiones de la harina (0, 2.5 y 5.0%), se calentaron en baño de agua (100 °C/1 h) y enfriaron en baño de hielo. Posteriormente, los tubos se invirtieron para observar la formación de gel.

01 CISQM-SC-CE01

Análisis estadístico

Los resultados del perfil cualitativo de fitoquímicos y actividad antioxidante se expresaron como presencia (+) o ausencia (-). Mientras que, los resultados de las propiedades tecno-funcionales se expresaron como la media \pm desviación estándar (n = 6). Las diferencias estadísticas se analizaron mediante un ANDEVA de una vía y una prueba de Tukey a una $p < 0.05$ (NCSS, 2007).

Resultados y discusión

En la Tabla 1, se muestra el perfil cualitativo de fitoquímicos y actividad antioxidante de GLP. Los resultados demostraron la presencia de taninos y flavonoides en GLP, así como capacidad para inhibir los radicales DPPH \cdot y ABTS $^{+}$. Mientras que, la soya comercial (estándar) únicamente mostró la presencia de taninos y actividad antirradical DPPH \cdot . Las plantas son ampliamente apreciadas ya que se han utilizado como ingredientes nutraceuticos y funcionales para la industria farmacéutica y de los alimentos, debido a que en varias investigaciones se ha documentado que son una fuente importante de compuestos bioactivos (Falowo *et al.*, 2014; Samejo *et al.*, 2013). En relación con la actividad biológica de fuentes naturales, la actividad antirradical DPPH \cdot y ABTS $^{+}$ son dos de los métodos más utilizados, mediante los cuales se mide la capacidad del antioxidante para transferir átomos de hidrógeno y electrones (Molyneux, 2004; Re *et al.*, 1999).

Tabla 1. Presencia de fitoquímicos y actividad antioxidante de GLP.

Prueba	GLP	Soya
Taninos	(+)	(+)
Fenoles	(+)	(+)
Flavonoides	(+)	(-)
DPPH \cdot	(+)	(+)
ABTS $^{+}$	(+)	(-)

(+), presencia; (-) ausencia.

Por otra parte, en la Tabla 2 se describen los resultados obtenidos a partir de la evaluación de las propiedades tecno-funcionales de GLP. Los resultados demostraron que la GLP presentó menor CRA; sin embargo, CRAC fue mayor que la que la soya comercial ($p < 0.05$). Además, la GLP presentó resultados similares de CG que la soya, a la más alta concentración evaluada. En este contexto, la CRA y CRAC miden la capacidad de la harina o ingrediente para retener agua y/o aceite, después de someterse a estrés por centrifugación. Ambas pruebas, están asociadas a la cantidad de agua y aceite que puede retener la fibra o matriz de polisacáridos presentes en el material vegetal (López-Marcos *et al.*, 2015). Mientras que, la CG indica la capacidad de la harina para

01 CISQM-SC-CE01

formar un gel, lo cual está asociado a la desnaturalización parcial y agregación de las proteínas (Pérez-Saucedo *et al.*, 2021). En acuerdo con nuestro trabajo, ya se han evidenciado las propiedades tecnofuncionales en hojas de plantas, principalmente CRA y CRAC (Jridi *et al.*, 2019; Nallan Chakravartula *et al.*, 2021)

Tabla 2. Propiedades tecno-funcionales de GLP.

Prueba	GLP	Soya
CRA	25.7 ± 1.5 ^a	49.7 ± 0.9 ^b
CRAC	23.4 ± 1.5 ^b	16.1 ± 0.5 ^a
CG		
0%	(-)	(-)
5.0%	(-)	(-)
10.0%	(+)	(+)

CRA, capacidad de retención de agua; CRAC, capacidad de retención de aceite; CG, capacidad de gelificación. Media ± DE (n = 6), diferentes literales indican diferencias significativas (p<0.05). (+), presencia; (-) ausencia.

Conclusiones

GLP presentó actividad para inhibir los radicales DPPH[•] y ABTS^{•+}, lo cual puede estar asociado a la presencia de compuestos bioactivos tales como taninos y flavonoides. Mientras que, los resultados de la evaluación de las propiedades tecno-funcionales revelaron que GLP presentó CRA, CRAC y CG. En conclusión, GLP puede proponerse como un ingrediente funcional para el desarrollo de alimentos.

Bibliografía

Falowo, A. B., Fayemi, P. O., & Muchenje, V. (2014). Natural antioxidants against lipid–protein oxidative deterioration in meat and meat products: A review. *Food Research International*, 64, 171-181.

Herrera-Medina, R. E., Álvarez-Fuentes, G., Contreras-Servín, C., & 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.

Jridi, M., Abdelhedi, O., Kchaou, H., Msaddak, L., Nasri, M., Zouari, N., & Fakhfakh, N. (2019). Vine (*Vitis vinifera* L.) leaves as a functional ingredient in pistachio calisson formulations. *Food Bioscience*, 31, 100436.

01 CISQM-SC-CE01

López-Marcos, M. C., Bailina, C., Viuda-Martos, M., Pérez-Alvarez, J. A., & Fernández-López, J. (2015). Properties of dietary fibers from agroindustrial coproducts as source for fiber-enriched foods. *Food and Bioprocess Technology*, 8(12), 2400-2408.

Molyneux, P. (2004). The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity. *Songklanakar Journal of Science and Technology*, 26(2), 211-219.

Montes, A. P., Rangel-Vargas, E., Lorenzo, J. M., Romero, L., & Santos, E. M. (2020). Edible mushrooms as a novel trend in the development of healthier meat products. *Current Opinion in Food Science*, 37, 118-124.

Nallan-Chakravartula, S. S., Moscetti, R., Farinon, B., Vinciguerra, V., Merendino, N., Bedini, G., Neri, L., Pittia, P., & Massantini, R. (2021). Stinging nettles as potential food additive: effect of drying processes on quality characteristics of leaf powders. *Foods*, 10(6), 1152.

NOM. (1994). NORMA Oficial Mexicana NOM-122-SSA1-1994, Bienes y servicios. Productos de la carne. Productos cárnicos curados y cocidos, y curados emulsionados y cocidos. Especificaciones sanitarias. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/122ssa14.html> (consultado el 14 de junio de 2021).

NOM. (2018). NORMA Oficial Mexicana NOM-213-SSA1-2018, Productos y servicios. Productos cárnicos procesados y los establecimientos dedicados a su proceso. Disposiciones y especificaciones sanitarias. Métodos de prueba. Disponible en: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5556645&fecha=03/04/2019 (consultado el 14 de junio de 2021).

NOM. (2010). NORMA Oficial Mexicana NOM-051-SCFI/SSA1-2010, Especificaciones generales de etiquetado para alimentos y bebidas no alcohólicas preenvasados- Información comercial y sanitaria. Disponible en: https://www.dof.gob.mx/normasOficiales/4010/seeco11_C/seeco11_C.htm (consultado el 14 de junio de 2021).

Pérez-Saucedo, M. R., Ulloa, J. A., Rosas-Ulloa, P., Ramírez-Ramírez, J. C., Silva-Carrillo, Y., & Ulloa-Rangel, B. E. (2021). Caracterización tecno-funcional de un concentrado proteínico obtenido de la semilla de mango (*Mangifera indica* L.). *Biotecnia*, 23(1), 120-126.

Rafiq, S., Kaul, R., Sofi, S. A., Bashir, N., Nazir, F., & Nayik, G. A. (2018). Citrus peel as a source of functional ingredient: a review. *Journal of the Saudi Society of Agricultural Sciences*, 17(4), 351-358.

Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M., & Rice-Evans, C. (1999). Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radical Biology and Medicine*, 26(9-10), 1231-1237.

Samejo, M. Q., Sumbul, A., Shah, S., Memon, S. B., & Chundrigar, S. (2013). Phytochemical screening of Tamarix dioica Roxb. ex Roch. *Journal of Pharmacy Research*, 7(2), 181-183.

02 CISQM-SC-CE02

Propiedades funcionales de la harina de hojas de arrayán (*Psidium sartorianum*)

Gerardo T. López-Tarazón¹, Gastón R. Torrescano-Urrutia², Brisa del Mar Torres-Martínez², Armida Sánchez-Escalante², Rey David Vargas-Sánchez²

¹Universidad Estatal de Sonora, ²Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo A.C.

rey.vargas@ciad.mx

Resumen

El arrayán (*Psidium sartorianum*) es una planta distribuida en la región noroeste de México, a la cual se atribuye la presencia de compuestos bioactivos, con posibilidad de usarse como aditivo para alimentos. En el presente estudio, se determinó la presencia de fitoquímicos, actividad antioxidante y propiedades tecno-funcionales de la harina de hojas de arrayán (HHA). La presencia de fitoquímicos (taninos, fenoles y flavonoides) se determinó cualitativamente en HHA. La actividad antioxidante se determinó por el método de inhibición de radicales DPPH[•] y el poder reductor. Mientras que, las propiedades tecno-funcionales determinadas en HHA fueron la capacidad de retención de agua y aceite (CRAC y CRAC) y capacidad de gelificación (CG). Los resultados mostraron la presencia de taninos y flavonoides, actividad antirradical DPPH[•] y poder reductor ($p < 0.05$ en la HHA), así como capacidad de retención de agua y aceite; aunque no presentó propiedades de gelificación ($p > 0.05$). Por sus propiedades, la HHA puede considerarse un ingrediente potencial para utilizarse como aditivo en alimentos.

Introducción

La industria alimentaria experimenta un constante desarrollo, por lo que la demanda de nuevos ingredientes de origen natural aumenta. Esta demanda, ha enfocado a los investigadores a la obtención de ingredientes a partir de fuentes naturales, como es el caso de productos apícolas y plantas, los cuales se han caracterizado por ser una fuente importante de nutrientes y compuestos biológicamente activos (Gan y Latiff, 2011; Samejoet al., 2013; Viuda-Martos *et al.*, 2008). Respecto a las plantas, estas han sido utilizadas ampliamente en la industria alimentaria debido al contenido de polisacáridos, materiales de la pared celular de cotiledones de semillas y endospermos, y mucílagos de la cubierta de semilla. Estos materiales, se caracterizan por poseer propiedades benéficas para la salud, destacando entre ellas la actividad antioxidante, y por aportar funciones tecnológicas para los alimentos, como son la capacidad espesante, emulsionante, de recubrimiento, gelificante, entre otras (Falowo *et al.*, 2014; Gan y Latiff, 2011).

En este contexto, el *Codex Alimentarius* indica que cualquier aditivo alimentario puede ser utilizado en los alimentos, si este no presenta riesgos para la salud del consumidor, si es factible económicamente, y si ofrece ventajas funcionales que permitan conservar la calidad nutricional y alargar su conservación o estabilidad, sin afectar su calidad sensorial. Además, este CODEX indica que las propiedades funcionales a considerar en los aditivos alimentarios, entre estos la acentuación del sabor, edulcorante, colorante, antiglutinante, antiespumante, humectante, secuestrante, regulador de acidez, conservador (antioxidante y antimicrobiano), espesante, emulsionante, gelificante, entre otras; cuya función dependerá de la clasificación del alimento en el que serán utilizados. En este mismo CODEX, se encuentran reguladas ciertas plantas comestibles, hierbas y especias para su uso como aditivo alimentario (CODEX, 1995). Por lo tanto, la búsqueda de ingredientes derivados de plantas ha estimulado el interés de la investigación en conocer el efecto funcional de las mismas (Gan y Latiff, 2011).

02 CISQM-SC-CE02

El arrayán (*P. guajava*) es una planta nativa de México que crece en áreas tropicales y subtropicales, y es tradicionalmente utilizada para la prevención de diarrea, dolor abdominal, gastroenteritis, disentería, úlceras, hipertensión, diabetes, reumas, convulsiones, conjuntivitis, vértigo, vomito, fiebre, caries, hemorragias vaginales, afectaciones respiratorias, anorexia, cólera, problemas de la piel, entre otras. Estas propiedades son atribuidas a la presencia de compuestos fenólicos en el material vegetal (Pérez-Gutiérrez et al., 2008). Sin embargo, la información sobre las propiedades funcionales de la hoja de arrayán con el propósito de ser utilizado como ingrediente alimentario aún es limitada.

Por lo anterior, el objetivo del presente trabajo fue determinar la presencia de fitoquímicos, la actividad antioxidante y las propiedades tecno-funcionales de harina obtenida a partir de hojas de arrayán.

Materiales y métodos

Material vegetal

Las hojas de arrayán se colectaron en Los Mochis (Sinaloa, México; 25.96 N, -109.06 W), y su identificación botánica se llevó a cabo considerando la colección de referencia de la Red de Herbarios Mexicanos (2021). Las hojas se separaron de los tallos, se desinfectaron, secaron a temperatura ambiente (25 °C) y pulverizaron en un molino eléctrico para granos. La harina de hoja de arrayán (HHA) obtenida se almacenó para su posterior análisis. Adicionalmente, como aditivo de referencia se utilizó proteína de soya texturizada.

Perfil de fitoquímicos

La presencia de fitoquímicos se determinó mediante la obtención del perfil cualitativo de éstos en la HHA de acuerdo con lo reportado por Samejo *et al.* (2013). La HHA (0.5 g) se homogenizó con 10 mL de agua destilada. Posteriormente, 2 mL de la solución resultante se mezclaron con 2 mL de FeCl₃ (0.1 %, p/v). La formación de un precipitado azul oscuro indicó la presencia de taninos y fenoles. Además, la HHA (0.05 g) se homogenizó con 10 mL de etanol y se colocaron en baño de agua hasta ebullición. Enseguida, se añadieron pequeños trozos de cinta de magnesio y 100 µL de HCl. La formación de color rojo en la mezcla de reacción indicó la presencia de flavonoides.

Actividad antioxidante

La actividad antioxidante de HHA se determinó mediante la actividad antirradical DPPH· y el poder reductor (Molyneux, 2004; Berker et al, 2010). La HHA (0.05 g) se homogenizó con 500 µL de solución DPPH· y se incubó (50 °C/20 min), en condiciones de oscuridad. El cambio de color violeta a amarillo indicó inhibición del radical. Mientras que, para evaluar el poder reductor, la HHG (0.05 g) se homogenizó con 1.5 mL de etanol. Posteriormente, 100 µL de la solución resultante se mezclaron con 300 µL de búfer de fosfatos, así como la misma cantidad de ferrocianuro de potasio (1%, p/v) y ácido tricloroacético (10%, p/v). La mezcla de reacción se incubó (50 °C/20 min), y 500 µL de esta mezcla se homogenizaron con 100 µL de agua destilada y 250 µL de FeCl₃ (0.1%, p/v). La formación de color azul indicó poder reductor.

Propiedades tecno-funcionales

Las propiedades tecno-funcionales de la HHA se evaluaron de acuerdo con lo descrito por Haque *et al.* (2020), con modificaciones menores. La capacidad de retención de agua y aceite (CRA y CRAC) se determinaron homogenizando 0.05 g de HHA con 1.5 mL de agua y aceite, respectivamente. Las muestras se mantuvieron en reposo durante 1 h, y posteriormente se centrifugaron a 15,000x g/4 °C/20 min (modelo Sorvall ST16R, Thermo Fisher Scientific Inc., Ohio, USA). El sobrenadante se decantó y los sedimentos se pesaron para calcular por diferencias de peso el porcentaje de CRA y CRAC. También se llevó a cabo la determinación de la capacidad

02 CISQM-SC-CE02

de gelificación, para lo cual diversas suspensiones de la harina (0, 2.5 y 5.0%), se calentaron en baño de agua (100 °C/1 h) y enfriaron en baño de hielo. Después, los tubos se invirtieron para observar la formación de gel.

Análisis estadístico

Los resultados del perfil cualitativo de fitoquímicos y actividad antioxidante se expresaron como presencia (+) o ausencia (-). Mientras que los resultados de la evaluación de las propiedades tecno-funcionales se expresaron como la media ± desviación estándar (n = 6). Las diferencias estadísticas de los datos obtenidos se analizaron mediante un análisis de varianza (ANDEVA) de una vía y una prueba de comparación de medias por Tukey, a una p<0.05 (NCSS, 2007).

Resultados y discusión

En la Tabla 1, se muestra el perfil cualitativo de fitoquímicos y actividad antioxidante de la HHA. Los resultados demostraron la presencia de taninos, fenoles y flavonoides en la harina, así como capacidad para inhibir el radical DPPH• y poder reductor. Mientras que, la soya comercial únicamente mostraba presencia de taninos y actividad antirradical DPPH•. Los compuestos fenólicos, incluyendo taninos y flavonoides, están correlacionados con la actividad antioxidante de fuentes de origen natural (Falowo et al., 2014; Samejo et al., 2013). La actividad antirradical DPPH• de un compuesto fenólico (xOH) de un ingrediente natural es debida a su capacidad para donar átomos de hidrógeno, reduciendo el radical a su forma DPPH-H + xO• (Molyneux, 2004). Adicionalmente, xOH promueve la reducción de iones metálicos (Fe³⁺ a Fe²⁺+ xOH⁺) mediante la transferencia de electrones (Beker et al., 2010).

Tabla 1. Contenido de fitoquímicos y actividad antioxidante de HHA.

Prueba	HHG	Soya
Taninos	(+)	(+)
Fenoles	(+)	(+)
Flavonoides	(+)	(-)
DPPH•	(+)	(+)
Poder reductor	(+)	(-)

(+), presencia; (-) ausencia.

Por otra parte, en la Tabla 2 se muestran los resultados obtenidos al evaluar las propiedades tecno-funcionales de la HHA. Los resultados demostraron que esta mostró menor CRA, así como mayor CRAC que la soya comercial (p<0.05), aunque no presentó CG en ninguna concentración evaluada. En este contexto, ingredientes con alta CRA y CRAC ayudan a reducir la pérdida de agua o aceite de una matriz alimentaria (p.ej. alimentos de panadería, mayonesa, productos cárnicos, etc.), mientras que la falta de CG puede estar asociada a propiedades estructurales de las proteínas presentes en el material vegetal (Haque et al., 2020). En acuerdo

02 CISQM-SC-CE02

con nuestro trabajo, se ha reportado que harinas obtenidas de hojas de uva presentan CRA y CRAC (Jridiet *al.*, 2019).

Tabla 2. Propiedades tecno-funcionales de HHG.

Prueba	HHG	Soya
CRA	30.0±1.1 ^a	49.6 ±1.1 ^b
CRAC	21.8± 1.5 ^b	16.2± 0.3 ^a
CG		
0%	(-)	(-)
5.0%	(-)	(-)
10.0%	(-)	(+)

CRA, capacidad de retención de agua; CRAC, capacidad de retención de aceite; CG, capacidad de gelificación. Media ± DE (n = 6), diferentes literales indican diferencias significativas (p<0.05). (+), presencia; (-) ausencia.

Conclusiones

La HHA presentó actividad contra los radicales DPPH; así como poder reductor, lo cual puede estar asociado a la presencia de fitoquímicos tales como taninos y flavonoides. Además, la evaluación de las propiedades tecno-funcionales reveló que la HHA mostró CRA y CRAC; sin embargo, no exhibió CG. En conclusión, la HHA puede ser considerada como un ingrediente potencial para el desarrollo de diferentes productos alimenticios.

Bibliografía

Berker, K. I., Güçlü, K., Demirata, B. &Apak, R. (2010). A novel antioxidant assay of ferric reducing capacity measurement using ferrozine as the colour forming complexation reagent. *AnalyticalMethods*, 2, 1770-1778.

CODEX (1995). *Codex Alimentarius*, Normas Internacionales de los Alimentos. Norma General para los Aditivos Alimentarios, adaptación 2018. Disponible en: http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252Fstandards%252FCXS%2B192-1995%252FCXS_192s.pdf (consultado el 17 de junio de 2021).

Falowo, A. B., Fayemi, P. O., &Muchenje, V. (2014). Natural antioxidants against lipid–protein oxidative deterioration in meat and meat products: A review. *Food Research International*, 64, 171-181.

Gan, C. Y., &Latiff, A. A. (2011). Antioxidant *Parkia speciosa* pod powder as potential functional flour in food

02 CISQM-SC-CE02

application: Physicochemical properties' characterization. *Food Hydrocolloids*, 25(5), 1174-1180.

Haque, M. A., Akter, F., Rahman, H. & Baqui, M. A. (2020). Jackfruit seeds protein isolate by spray drying method: the functional and physicochemical characteristics. *Food and Nutrition Sciences*, 11, 355-374.

Jridi, M., Abdelhedi, O., Kchaou, H., Msaddak, L., Nasri, M., Zouari, N., & Fakhfakh, N. (2019). Vine (*Vitis vinifera* L.) leaves as a functional ingredient in pistachio calisson formulations. *Food Bioscience*, 31, 100436.

López-Marcos, M. C., Bailina, C., Viuda-Martos, M., Pérez-Alvarez, J. A., & Fernández-López, J. (2015). Properties of dietary fibers from agroindustrial coproducts as source for fiber-enriched foods. *Food and Bioprocess Technology*, 8(12), 2400-2408.

Molyneux, P. (2004). The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity. *Songklanakarin Journal of Science and Technology*, 26(2), 211-219.

Pérez-Gutiérrez, R. M., Mitchell, S., & Solis, R. V. (2008). *Psidium guajava*: a review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *Journal of Ethnopharmacology*, 117(1), 1-27.

Samejo, M. Q., Sumbul, A., Shah, S., Memon, S. B., & Chundrigar, S. (2013). Phytochemical screening of *Tamarix dioica* Roxb. ex Roch. *Journal of Pharmacy Research*, 7(2), 181-183.

Viuda-Martos, M., Ruiz-Navajas, Y., Fernández-López, J., & Pérez-Álvarez, J. A. (2008). Functional properties of honey, propolis, and royal jelly. *Journal of Food Science*, 73(9), R117-R124.

03 CISQM-SC-CP01

Elaboración de un dulce tradicional "muégano" con harinas de trigo y amaranto (*Amaranthus hypochondriacus L.*) con buena calidad nutrimental y funcional

Diana M. Lopez-Sánchez, Verónica Jiménez-Vera y **Enrique Martínez-Manrique**.

Laboratorio de Bioquímica y Fisiología de Granos. L-8, Unidad de Investigación Multidisciplinaria, C4. FES Cuautitlán. UNAM.

tallerdecereales.fesc@yahoo.com.mx

Resumen

En la actualidad se observa que la tradición de elaborar dulces típicos se ha venido perdiendo, pues la industria ha reemplazado su elaboración, pero sería bueno recuperarla. Sin embargo, estos dulces aportan bajos beneficios nutrimentales, ya que contienen altos niveles de azúcar y harinas refinadas, por lo que se busca mejorarlos complementándolos con alimentos nutritivos como el amaranto el cual es considerado además un alimento funcional. Es por esto que se decidió elaborar un dulce típico como el muégano, sustituyendo la harina de trigo por harina integral de amaranto en distintas proporciones. Se evaluaron diferentes formulaciones mediante una prueba sensorial de preferencia para seleccionar la mejor. Al muégano seleccionado se le evaluaron sus propiedades nutrimentales y funcionales. Los resultados mostraron que la formulación seleccionada fue 50%-50% harinas de trigo-amaranto respectivamente. Esta formulación tuvo mayor contenido de proteínas, cenizas y fibra que la elaborada solo con trigo. En el análisis nutrimental presentó una mejor digestibilidad *in vitro*, mejor relación de eficiencia proteica y menor contenido de almidón total que el control, y en sus ingredientes funcionales tiene mayor capacidad antioxidante, fenoles y fibra dietética, comparado con un muégano comercial. Finalmente este muégano tuvo una aceptación sensorial muy buena del 83% y una calificación de 8.1.

Introducción

Al hablar de la historia del hombre, se deben incluir cultura, lugares, costumbres y tradiciones, así como también el arte culinario. Por eso es importante resaltar que la aparición de la cultura del dulce en México es históricamente trascendental, para consolidar la identidad nacional y regional, ya que se definen sus rasgos más característicos que le dan un toque especial (Reyes, 1990). En México, existen una gran variedad de dulces típicos que varían de una región a otra, muchos de ellos son elaborados artesanalmente y son emblemáticos de la cultura mexicana entre ellos se encuentran dulces como: alegrías, palanquetas de cacahuete, ate, cocadas, merengues, dulces cristalizados o muéganos (Castro, 2000). Estos últimos son dulces provenientes del estado de Puebla, que en su elaboración ocupan harina de trigo, con la masa se hacen cuadritos, los cuales son freídos en aceite y bañados con miel. Al incorporar harina de trigo en su elaboración y altos niveles de azúcar lo hace un producto de baja calidad proteica y si se consumen de manera elevada pueden provocar problemas de sobrepeso y obesidad (Dulces típicos de Puebla, 2012). En la actualidad, cada vez más se buscan opciones alimenticias sanas y nutritivas que ayuden a tener una mejor salud. Es por esto que, para mejorar este dulce típico, el muégano, se decidió sustituir un porcentaje de harina de trigo por harina integral de amaranto, ya que el amaranto es una semilla con un alto valor nutrimental y es considerado un alimento funcional; por su alto contenido de proteína, calcio, zinc, hierro, aminoácidos esenciales como triptófano y lisina. Además, aporta grasas insaturadas como omega 3 y 6, vitaminas y alto contenido de fibra dietética y antioxidantes (Mapes, 2013). Por tanto, el objetivo de este estudio fue desarrollar una formulación para elaborar un dulce tradicional "muégano" a base de harinas de trigo y amaranto (*Amaranthus hypochondriacus L.*) para aumentar su calidad nutrimental y funcional. prueba de nivel de agrado al producto seleccionado elaborado con harina integral de amaranto.

03 CISQM-SC-CP01

Metodología

Se utilizaron semillas de amaranto (*Amaranthus hypochondriacus L.*) variedad Tulyehualco cosecha 2017. Se llevó a cabo la molienda utilizando un molino KRUPS GX4100, posteriormente un tamizado con una malla #40 serie Tyler, también se utilizó harina de trigo comercial marca Tres Estrellas®. Se determinó la composición química de acuerdo a lo establecido por la A.O.A.C (2005), humedad, proteínas, cenizas, grasa, fibra cruda y carbohidratos (por diferencia) de la materia prima antes mencionada. Se probaron tres formulaciones en la elaboración del muégano combinando harina de trigo y harina integral de amaranto, evaluándolas mediante una prueba sensorial de preferencia con jueces no entrenados, para elegir la mejor formulación (Ramírez, 2012). Una vez determinada la mejor formulación, se evaluó su composición química (AOAC, 2005). Para la calidad nutrimental se evaluó: 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). Para evaluar las 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). Finalmente se evaluó la formulación elegida mediante una prueba sensorial de nivel de agrado (Ramírez, 2012).

Discusión de resultados

Los resultados mostraron que de las tres formulaciones evaluadas con la prueba sensorial de preferencia 50% harina de trigo-50% harina de amaranto (50%HT-50%HA), 30% harina de trigo-70% harina de amaranto (30%HT-70%HA) y 10% gluten-90% harina de amaranto (10%G-90%HA); la formulación seleccionada fue la que contenía 50% harina de trigo y 50% harina de amaranto porque tuvo la puntuación más alta de las tres y con una diferencia estadísticamente significativa ($P \leq 0.05$) de las otras dos formulaciones.

Los resultados del análisis químico proximal (tabla I) muestran que existen diferencias estadísticamente significativas ($P \leq 0.05$) entre los componentes químicos. El contenido de proteínas del muégano seleccionado fue del doble que el muégano comercial, esto se debe a la harina de amaranto, la cual se sabe, contiene mayor cantidad y mejor calidad de proteína que el trigo, pues tiene un excelente balance de aminoácidos esenciales (FAO, 1985).

Tabla I. Análisis químico proximal de muégano comercial, control y seleccionado.

Muégano	Humedad (%)	Proteína (%)	Grasa (%)	Ceniza (%)	Fibra (%)	CHOS (%)
Comercial	6.87±0.60 ^a	4.04±0.005 ^a	13.73±0.23 ^a	0.61±0.02 ^a	2.61±0.17 ^a	72.14 ^a
Control	4.69±0.38 ^b	3.77±0.46 ^a	10.43±0.09 ^b	1.38±0.05 ^b	2.26±0.19 ^a	77.52 ^a
Seleccionado (50%HT-50%HA)	4.19±0.17 ^b	8.88±0.01 ^b	17.05±0.86 ^c	1.60±0.02 ^b	6.51±0.02 ^b	61.77 ^b

*Letras diferentes en la misma columna indican diferencia estadísticamente significativa ($P \leq 0.05$)

El mayor contenido de grasa en el muégano seleccionado seguramente proviene del amaranto, lo cual es importante ya que se sabe que contiene entre un 5% y 8% de grasas saludables como el escualeno y grasas insaturadas como omega 3 y 6, que ayudan a reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares (Gottau, 2015). Mientras que el contenido de fibra cruda fue aproximadamente tres veces mayor en el muégano seleccionado, y se sabe que la fibra tiene un efecto benéfico en enfermedades como diabetes, obesidad, coadyuvando a disminuir concentraciones séricas de triglicéridos (Ariza *et al.*, 2009).

03 CISQM-SC-CP01

En cuanto a la calidad nutrimental (tabla II), en la digestibilidad *in vitro* no existe diferencias estadísticamente significativas ($P \leq 0.05$) entre las muestras, pero todas tienen buena digestibilidad, por lo que se puede sugerir que al consumir este dulce se estará aprovechando el mayor contenido de proteína, así como de sus aminoácidos esenciales (Harmon, 2007). En cuanto al triptófano se observaron diferencias estadísticamente significativas ($P \leq 0.05$) entre las muestras, siendo el muégano seleccionado el que tiene mayor cantidad, esto es bueno porque este aminoácido tiene efectos sobre el sistema nervioso (Corbin, 2016). El contenido de almidón digerible en el muégano comercial fue mayor que en el seleccionado presentando diferencias estadísticamente significativas ($P \leq 0.05$), al contener menor cantidad de almidón digerible el muégano seleccionado podría disminuir su índice glucémico (Perlmutter, 2013).

Tabla II. Análisis nutrimental de muégano comercial, control y seleccionado.

Muégano	Digestibilidad <i>in vitro</i> (%)	Triptófano (g Try/100g Prot.)	Almidón Total (%)	Almidón Digerible (%)
Comercial	91.3±1.55 ^a	0.88±0.035 ^a	60.19±0.50 ^a	56.85 ^a
Control	97.22±0 ^a	0.66±0.02 ^b	50.68±0.20 ^b	47.17 ^b
Seleccionado (50%HT-50%HA)	97.22±0 ^a	1.08±0.01 ^c	39.11±1.20 ^c	34.33 ^c

*Letras diferentes en la misma columna indican diferencia estadísticamente significativa ($P \leq 0.05$)

Los valores obtenidos de PER, muestran que el muégano seleccionado tuvo un valor de 1.68 este es bueno, ya que estudios muestran que un PER entre 1.5 y 2 lo tienen proteínas de buena calidad mientras que valores por encima de 2.0 los tiene una proteína de muy buena calidad, la muestra control obtuvo un valor de 0.83 que indica una proteína de baja calidad y la caseína presentó el valor más alto de 2.58, como se esperaba (Friedman, 1996). En cuanto a la Digestibilidad *in vivo*, las tres muestras tienen valores adecuados Caseína 98.18, Control 93.75 y muegano seleccionado (50%HT-50%HA) 88.03 ya que la FAO reporta que una baja digestibilidad está por debajo del 80% (Badui, 2006).

Tabla III. Análisis funcional de muégano comercial, control y seleccionado.

Muégano	Capacidad antioxidante (%)	Fenoles (m gEAG/g mtra)	Fibra dietética (%)	Almidón Resistente (%)
Comercial	6.85±0.37 ^a	1.61±0 ^a	3.75±0.24 ^a	3.34±0.34 ^a
Control	7.48±0.26 ^a	1.54±0.03 ^a	4.65±0.1 ^b	3.51±0.35 ^a
Seleccionado (50%HT-50%HA)	87.13±0.31 ^a	2.8±0 ^a	4.16±0.07 ^a	4.78±0.36 ^b

*Letras diferentes en la misma columna indican diferencia estadísticamente significativa ($P \leq 0.05$)

También se determinaron los ingredientes funcionales (tabla III), y se presentaron diferencias estadísticamente significativas ($P \leq 0.05$) entre las muestras, el muégano seleccionado presentó mayor capacidad antioxidante que esta en relación directa con la inactivación de radicales libres que causan daño celular (Colina *et al.*, 2012). En cuanto a los compuestos fenólicos se observaron diferencias estadísticamente significativas ($P \leq 0.05$) ya que el muégano seleccionado tiene mayor contenido de estos compuestos que los otros dos, esto puede

03 CISQM-SC-CP01

estar relacionado con la capacidad antioxidante ya que se ha reportado que los fenoles son antioxidantes y pueden ayudar en la prevención de enfermedades crónico-degenerativas (Gonzales, 2004). El contenido de almidón resistente del muégano seleccionado presentó diferencias estadísticamente significativas ($P \leq 0.05$), y fue mayor en comparación a las muestras, lo cual es bueno ya que este actúa de manera similar a la fibra ayudando al sistema digestivo al ser un prebiótico que alimenta a las bacterias intestinales fomentando la proliferación de la flora que beneficia al organismo (Villaruel *et al.*, 2018).

Finalmente se realizó una prueba sensorial de nivel de agrado del producto seleccionado (50%HT-50%HA), presentando una aceptación del 83% por parte de los consumidores, así como una calificación de 8.1 sobresaliente para un nuevo producto por arriba de 8. Por lo tanto se puede concluir, que el muégano con harina de amaranto tuvo mejor calidad nutrimental y funcional que el comercial y el control elaborado solo con harina de trigo.

Conclusiones

Se logró elaborar un dulce típico como el muégano, sustituyendo la harina de trigo por harina integral de amaranto en distintas proporciones. Los resultados mostraron que la mejor formulación fue 50%-50% harinas de trigo-amaranto respectivamente y que tuvo mayor contenido de proteínas, cenizas y fibra cruda que la elaborada solo con trigo. También presentó una calidad nutrimental muy buena ya que tuvo mejor digestibilidad *in vitro*, su valor de relación de eficiencia proteica fue del doble que el control y fue menor su contenido de almidón total. En cuanto a sus ingredientes funcionales tuvo mayor capacidad antioxidante, fenoles y fibra dietética, comparado con un muégano comercial. Finalmente este muégano tuvo una aceptación muy buena del 83% y una calificación de 8.1.

Agradecimientos

Trabajo realizado con el apoyo del proyecto PIAPI-2028 de la FES-Cuautitlán, UNAM.

Bibliografía

- A.O.A.C (1990). Official Methods of Analysis of the AOAC. 15th edition, published by AOAC Inc, Arlington. 2:1020.
- A.O.A.C. (2005). Official methods of Analysis of Association of Official Analytical Chemists, Cunniff, Published. AOAC International. (Métodos: 925.09, 923.03, 920.39, 954.01 y 989.03)
- Ariza, J.A., López, F., Montalvo, C., Arellano, M., Luna, S., Robles, R. (2009). Estudio de la conservación del aceite de amaranto utilizando diversos antioxidantes. Tlaxcala: Centro de Investigación en Biotecnología Avanzada-IPN.
- Badui, S. (2006). Química de los alimentos. Pearson educación, México, pp 736.
- Castro Elba (2000). Valoración de la diversidad biológica a través de la cultura alimentaria desde la época prehispánica hasta el siglo XX. Diseño de una estrategia educativa radiofónica, Tesis de Maestría en Educación Ambiental. Guadalajara: Universidad de Guadalajara.
- Colina Jhoana, Guerra Marisa, Guilarte Dorallys, Alvarado Carlos. (2012). Contendió de polifenoles y capacidad antioxidante de bebidas elaboradas con panela. Archivos latinoamericanos de nutrición Volumen 62, No 3.
- Corbin Juan Armando, (2016). Triptófano: características y funciones de este aminoácido. Fecha de consulta: enero 2020. Disponible en: <https://psicologiyamente.com/neurociencias/triptofano-aminoacido>

03 CISQM-SC-CP01

- CUNNIF, P (1995). Official Methods of Analysis of AOAC International, 16th edition, USA.
- Dulces Típicos De Puebla, (2012). Fecha de consulta: Noviembre 2019. Disponible en: <https://yeahyeahyeahsdotme.wordpress.com/2012/05/25/dulces-tipicos-de-puebla/>
- FAO/OMS/UNU. 1985. Necesidades de energía y de proteínas informe de una reunión consultiva conjunta de expertos. Serie de Informes Técnicos N° 724. Roma
- Friedman, M. (1996). Nutritional Value of Proteins from Different Food Sources. Revista American Chemical Society, 44(1), 6-29.
- 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.
- Goñi L. García-Alonso A. I., & Saura-Calixto, F. (1997). Starch hydrolysis procedure to estimate glycemic index. Nutrition Research, Vol. 17. No. 3, pp. 427-437.
- 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.
- González A, Fortuño MA, Querejeta R, Ravassa S, López B, López N, Díez J.(2004). Cardiomyocyte apoptosis in hypertensive cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 2004; 59: 549-562. Review.
- Gottau, G. (2015). Vitonica. Todo sobre el amaranto: propiedades beneficios y su uso en la cocina. Disponible en: <https://www.vitonica.com/alimentos/todo-sobre-el-amaranto-propiedades-12345beneficios-y-su-uso-en-la-cocina>
- Harmon, D. (2007). Experimental approaches to study the nutritional value of foods ingredients for dogs and cats. Revista Brasileira de Zootecnia, v.36, Suplemento especial, p.251-262.
- Hsu, H., Vavak, D.L., Satterlee L. D. & Miller, G. A. (1977). A multienzyme technique for estimating protein digestibility. Journal Food Science and Technology, 42(5), 1269-1273
- Londoño, J. (2012). Antioxidantes: importancia biológica y métodos para medir su actividad. Corporación Universitaria Lasallista. Capítulo 9. Parte III. Antioquia – Colombia.
- Mapes, E.C.M. (2013). El amaranto. Fecha de consulta: noviembre 2019. Disponible en: http://revistaciencia.amc.edu.mx/images/revista/66_3/PDF/Amaranto.pdf
- Perlmutter David (2013). Cerebro de pan. La devastadora verdad sobre los efectos del trigo. Rev. Gestión de las Personas y Tecnología. Buenos Aires, Editorial Grijalbo, Edición N°22.
- Rama, M., Tara, R., & Krishnan, C. (1974). Colorimetric estimation of tryptophan content of pulses. Journal Food Science and Technology. 11, 213-216.
- Ramírez, J. S. (2012). Análisis sensorial: pruebas orientadas al consumidor. Rev. ReCiTeIA. 84-97.
- Reyes Renata Sergio (1990). La historia de la azúcar en México. México.F.C.E.
- Villarroel Pia, Gómez Camila, Vera Camila, Torres Jairo, (2018). Almidón resistente: características tecnológicas e intereses fisiológicos. Revista chilena de nutrición.

04 CISQM-SC-PO02

Evaluación dietética de alimentos ricos en leucina

Sebastián Mora García, Rocío Cruz Muñoz, Laura Itzel Quintas Granados

Unidad de Estudios Superiores Tultitlán, Universidad Mexiquense del Bicentenario. San Antonio s/n, Villa Esmeralda,
54910 Tultitlán de Mariano Escobedo, Méx.

smorag@uaemex.mx, laura.quintas@umb.mx

RESUMEN

La pérdida de masa muscular (sarcopenia) que aumenta con la edad, actualmente se observa incluso en personas más jóvenes, posiblemente debido a su estilo de vida sedentario y hábitos alimenticios. Las evidencias sugieren que, al incorporar en la dieta alimentos ricos en leucina, como huevo, leche, carne de vacuno y pescado, se promueven cambios fisiológicos a nivel de aparatos y sistemas y además se inducen cambios significativos en el metabolismo de los lípidos, en la síntesis proteica, en la homeostasis de la glucosa y en el balance energético. Por lo que, en esta investigación, se evaluaron dos planes dietéticos ajustados a 1800 Kcal incorporando del orden superior a 2.7 g de leucina por tiempo de comida para conocer el efecto del consumo de este importante aminoácido en la síntesis y en el mantenimiento de la masa muscular en pacientes varones mexicanos de un rango de edad de 18 a 60 años.

INTRODUCCIÓN

La masa muscular está regulada por el equilibrio dinámico entre la síntesis y la degradación de proteínas musculares que se ven afectadas por la ingesta de alimentos y la actividad física. La ingesta de proteína de alto valor biológico en la dieta influye en el aumento en la síntesis proteica.

La hipótesis de "resistencia anabólica" trata de explicar el fenómeno de la pérdida de masa muscular relacionada con la edad. Las evidencias sugieren que los escenarios potenciales que podrían explicar la pérdida de masa muscular en la vejez son: i) la resistencia anabólica es el principal impulsor de la pérdida muscular relacionada con la edad, ii) tanto la síntesis como la degradación de masa muscular podrían ser los factores clave o bien iii) debido a que la sarcopenia es un proceso lento e incipiente se deben realizar estudios a largo plazo que brinden resultados contundentes.

Dada la degeneración del código genético, estadísticamente el número de codones asignados a cada aminoácido en una proteína influirá hasta cierta medida en su frecuencia relativa en una proteína. En este contexto, el residuo de leucina, es codificado por 6 diferentes arreglos de codones, lo que influye en la frecuencia de la leucina que es de 9.7% en comparación con residuos codificados por un solo arreglo, como son los casos de los residuos de metionina y triptófano, cuya frecuencia es de 2.4% y el 1.1%, respectivamente. Por otra parte, los residuos de serina y arginina que son codificados por 6 codones diferentes tienen frecuencias del 6.6% y 5.5% respectivamente. Lo que sugiere que la frecuencia en el número de codones diferentes asociados a un residuo de aminoácido, no son determinantes en su frecuencia en una cadena peptídica.

En la especie humana, y en particular en adultos, la estimulación in vivo de la síntesis de proteínas musculares está mediada principalmente por la ingesta de aminoácidos, siendo la leucina el principal estímulo. En este contexto, el efecto estimulante de la leucina sobre la síntesis de proteínas es mediante la regulación positiva de las fases de iniciación y elongación de la traducción del RNA mensajero, promoviendo así la traducción. Por tanto el objetivo de nuestra investigación fue diseñar un plan dietético ajustado a 1800 Kcal incorporando del orden superior a 2.7 g de leucina por tiempo de comida para conocer el efecto del consumo de este importante aminoácido en la síntesis de masa muscular [1].

04 CISQM-SC-PO02

METODOLOGÍA

Parámetros de inclusión y no inclusión

Los participantes en el estudio serán individuos varones mexicanos, con al menos una generación anterior nacida en México, con sobrepeso u obesidad, sin antecedentes de alcoholismo, o alguna otra droga, como tabaco. El rango de edad de los participantes será de 18 a 60 años, con diagnóstico o síntomas tempranos de sarcopenia, cuya actividad física sea moderada y/o que estén practicando algún deporte.

Elaboración del plan nutricional dietético de alimentos ricos en leucina

Para la elaboración del plan dietético nutricional se deber considerar los siguientes aspectos: talla, peso, edad, sexo, y grado de actividad física. Paso seguido se determina el Gasto Energético Total (GET), el cual está compuesto por el Gasto Energético Basal (GEB), Efecto Termogénico de los Alimentos (ETA) y la Actividad Física (AF) [2]. Con estos datos se realiza la distribución de macronutrientes en el cuadro dietosintético. Para el cálculo de raciones se emplea el Sistema Mexicano de equivalentes, basado en el concepto de "Alimento equivalente" es decir aquella porción de alimento cuyo aporte nutrimental es similar a los de un mismo grupo en calidad y en cantidad lo que permite que puedan ser intercambiables entre sí [3].

Determinaciones por antropometría

La antropometría es un enfoque clásico para cuantificar la masa del músculo esquelético, grasa y hueso del cuerpo humano, para realizar la técnica se requiere de un plicómetro, antropómetro, cinta antropométrica, estadiómetro y balanza. Para su ejecución se deben tomar realizar la medición de ocho pliegues cutáneos: Pliegue cutáneo tríceps (PCT), Pliegue cutáneo bíceps (PCB), Pliegue cutáneo cresta ilíaca (PCSI), Pliegue cutáneo supraespinal, Pliegue abdominal [4]. Paso seguido se determinan cuatro perímetros: brazo relajado, brazo contraído, perímetro del muslo y perímetro de la pantorrilla, finalmente se determinan dos diámetros óseos: diámetro de humero y diámetro del fémur ambas mediciones en metros y en centímetros [5]. Para determinar la composición corporal se utilizarán las ecuaciones de Ecuaciones de Carter y el método de Método de Masa grasa Faulkner.

Análisis estadístico

Los individuos sometidos a una dieta rica en leucina serán comparados con aquellos individuos con dietas regulares en cuanto al aumento del contenido de masa muscular determinada mediante antropometría. Los datos serán analizados mediante ANOVA.

RESULTADOS

Valoración nutricional de alimentos ricos en leucina

De acuerdo con organismos internacionales [6], los alimentos que poseen un alto contenido en Leucina se encuentran alimentos de origen animal como la leche (95 mg/g proteína), el huevo (93 mg/g proteína), carne de vacuno (81 mg/g proteína), pescado (77 mg/g proteína). También los cereales tienen un aporte importante en este aminoácidos, por ejemplo, el arroz de grano entero (86 mg/g proteína), grano de trigo (72 mg/g proteína), el amaranto (6.9 g de leucina en 100 g de proteína) [7].

04 CISQM-SC-PO02

Distribución de macronutrientes en el cuadro dietosintético

La distribución de macronutrientes se realizó como base a los criterios de dieta correcta, y dieta hieperproteica en la siguiente tabla 1 y 2 se presentas los resultados del dietocálculo.

Tabla 1. Distribución de macronutrientes en el plan alimentario rico en leucina 1

Macronutriemento	Distribución dietética (%)	Kilocalorías totales	Gramos totales
Hidratos de carbono	55	990	247.5
Proteínas	15	270	67.5
Lípidos	30	540	60
Total	100	1800	

Tabla 2. Distribución de macronutrientes en el plan alimentario rico en leucina 2

MACRONUTRIMENTO	DISTRIBUCIÓN DIETÉTICA (%)	KILOCALORÍAS TOTALES	GRAMOS TOTALES
HIDRATOS DE CARBONO	40	720	180
PROTEÍNAS	35	630	157.5
LÍPIDOS	25	450	50
TOTAL	100	1800	

CONCLUSIONES

A la fecha contamos con dos planes dietéticos que incorpora alimentos ricos en leucina ambos ajustados a 1800 Kcal dividida en cinco tiempos de comida, con una distribución para el primero de 15% de proteínas, 55% de Hidratos de carbono, 30% de lípidos con un total de 4.81 gramos de Leucina en total y el segundo con una relación de 35% proteínas, 40% Carbohidratos y 25% lípidos y un contenido de Leucina de 11.97 gramos . Actualmente nos encontramos haciendo el seguimiento entre los grupos de pacientes para determinar el efecto del consumo de leucina sobre la mejora en la síntesis de masa muscular.

REFERENCIAS

1. Atherton, P.J., et al., *Muscle full effect after oral protein: time-dependent concordance and discordance between human muscle protein synthesis and mTORC1 signaling*. The American journal of clinical nutrition, **2010**. 92(5): p. 1080-1088.
2. Mahan, L.K., S. Escott-Stump, and J.L. Raymond, *Krause dietoterapia*. 2013: Elsevier Amsterdam.

04 CISQM-SC-PO02

3. Pérez-Lizaur, A.B. and L. Marván-Laborde, *Manual de dietas normales y terapéuticas: Los alimentos en la salud y la enfermedad*. Ediciones científicas la prensa médica. Mexicana SA de CV. México, 2005.
4. Martin, A.D., *An anatomical basis for assessing human body composition: evidence from 25 dissections*. 1984, Science: Biomedical Physiology and Kinesiology.
5. Norton, K. and T. Olds, *Anthropometrica: a textbook of body measurement for sports and health courses*. 1996: UNSW press.
6. MegaBase, B.R.B.O.A. and A.A. SIDALC, *Título: CODEX ALIMENTARIUS-INGLES Publicador: FAO*.
7. Orona-Tamayo, D. and O. Paredes-López, *Amaranth part 1—Sustainable crop for the 21st century: Food properties and nutraceuticals for improving human health, in Sustainable protein sources*. 2017, Elsevier. p. 239-256.

05 CISQM-SC-PO03

CISQM-SC-PO03QF

Generación y validación de modelos predictivos de proteína en leche descremada en polvo usando espectroscopía de luz infrarroja cercana

A. González-Altamirano¹, A. Suárez- Jacobo¹, J. García-Fajardo¹, E. Méndez-Merino², A. Pérez-Gallardo²

¹Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, A.C., Subsede Zapopan, Subsede Noreste, ²Sigma Alimentos Lácteos, Torre Valmex

alegzzalt@gmail.com

<https://youtu.be/sgYK68EN4VE>

1 Resumen

El contenido de proteína es el parámetro más importante de la leche descremada en polvo (LDP), debido a su alta demanda en la industria alimentaria. No obstante, los análisis de referencia son costosos, poca rapidez y complejos. Una solución es la medición mediante espectroscopía de luz infrarroja cercana por la rapidez, bajo costo, facilidad y porque no es necesario el uso de reactivos. Para implementar esta metodología es necesaria la generación de modelos predictivos confiables que sean equivalentes a la medición de referencia. Para ello se realizó la construcción de curvas de calibración. El principal problema, para la elaboración de las curvas de calibración se debe al contenido de lotes y variabilidad baja entre las muestras. Por ello es necesario, combinar (robustecer) los modelos existentes o incluir muestras que aporten mayor rango de medición. El objetivo de este trabajo es la comparación de modelos matemáticos generados con muestras de LDP, la generación de curvas de calibración al combinar modelos (robustecimiento), así como una metodología para validar dichos modelos mediante pruebas de contraste de valores *t*. Como resultados se muestra un modelo predictivo construido con las muestras internas, con una R^2 de 62.92, modelo del fabricante con una R^2 de 99.78 y modelo combinado con una R^2 de 99.27. Las curvas validadas por este método son útiles para su uso de rutina, con la confiabilidad de que será equivalente a los valores de referencia.

2 Introducción

La espectroscopia de luz infrarroja cercana (NIR) es una metodología de análisis que ofrece una alternativa directa, higiénica, rentable y no destructiva (Mohamed cols., 2021). Esta metodología es aplicable a productos lácteos, adoptada para mediciones de rutina debido a su rapidez, bajo costo y facilidad de aplicación (Dos Santos cols., 2020; Wang cols., 2021). El empleo de esta técnica involucra la realización de análisis quimiométricos que sirven para construir curvas de calibración, que posteriormente serán utilizadas para las mediciones de rutina (Miller cols., 2002). El primer paso para la construcción de una curva de calibración es crear una base de datos de espectros de las muestras y obtener los valores de referencia. En este paso la calidad espectral y la precisión de la medición son fundamentales para obtener una buena curva de calibración. También, es necesario que las muestras estén distribuidas de manera uniforme en el rango de estudio y que este sea lo suficientemente amplio para que se realice un buen ajuste (Strani cols., 2021). No obstante, no siempre es posible tener rangos amplios con muestras obtenidas de productos de línea, por la propia conformancia y control de calidad entre lotes de producción. Por ello, se vuelve necesario buscar alternativas que permitan ampliar dichos rangos (Dos Santos cols., 2020). Entre las soluciones están el combinar productos similares. Un ejemplo es la combinación de leches de distinto contenido de proteína y grasa como la leche descremada, leche entera y leche concentrada (Risoluti cols., 2020). Otra opción es trabajar sobre el robustecimiento de curvas de calibración previamente desarrolladas de manera interna o por el fabricante del equipo, que mediante la adición de muestras puedan

05 CISQM-SC-PO03

CISQM-SC-PO03QF

generar modelos predictivos útiles para la medición de rutina de las muestras internas (Temizkan cols., 2020). El objetivo del trabajo es implicaciones de trabajar con muestras de rangos estrechos (8,000 – 4,000 cm^{-1} aproximadamente) y como impacta los modelos generados. Se ilustra un caso de robustecimiento de un modelo previamente construido para obtener un mejor ajuste. Enseguida se muestran las implicaciones que tienen la exactitud de las mediciones de referencia en las curvas de calibración y finalmente se presenta una metodología para realizar una revisión y validación de dichos modelos.

3 Metodología

3.1 Muestras de leche.

Para la construcción de los modelos se analizaron 67 muestras de leche descremada en polvo (LDP). Para la validación se emplearon 40 muestras de LDP. Las muestras fueron adquiridas y donadas por Sigma Alimentos Lácteos S.A. de C.V. Fueron resguardadas en un almacén, a temperatura ambiente de 25°C.

3.2 Análisis bromatológicos.

La determinación del contenido de proteína total fue acorde con el método de Kjeldahl, según la norma NMX-F-608-NORMEX-2011. Se utilizó el factor de conversión de porcentaje de nitrógeno a porcentaje de proteína.

3.3 Espectroscopia de luz infrarroja cercana.

Las mediciones espectrales de NIR se realizaron en un espectrofotómetro FTIR-NIR modelo MPA-LSM, (Bruker Optics, Alemania) en modo de reflexión empleando el compartimento de la esfera de integración. Los espectros fueron tomados de 12,000 a 4,000 cm^{-1} con 64 barridos y 16 cm^{-1} de resolución. Para ello se tomaron 300 g de cada muestra que se colocaron en la copa de medición. La medición se realizó a temperatura ambiente de 25°C, por triplicado.

3.4 Análisis quimiométrico y obtención de los modelos.

Todo el procesamiento de datos espectrales su tratamiento y la regresión por PLS, fueron realizados empleando el software de quimiometría OPUS 7.5 (Bruker Optics). La revisión de modelos del fabricante del equipo también se realizó empleando dicho software, aunque no se pueden visualizar los espectros al estar protegidos, si fue posible trabajar con la optimización quimiométrica de los modelos. Para cada modelo se registraron los coeficientes de ajuste a la recta o R^2 , el error cuadrado medio del coeficiente de variación (RMSECV), la proporción entre el desempeño y la desviación (RPD), la desviación y la pendiente de la recta. Se eligieron los modelos con el menor RMSECV.

3.5 Validación de curvas de calibración

Para validar los modelos se emplearon pruebas de contraste t para datos emparejados. Este método se basa en el contraste del valor t tabulado vs el valor t calculado a partir de las diferencias entre los grupos de valores predichos y los valores de referencia (Miller cols., 2002). Para este análisis se emplearon 40 muestras de LDP no incluidas en los modelos, con estas muestras se determinó la precisión, sensibilidad y especificidad del modelo.

4 Resultados y Discusión

En la **Figura. 1** se muestran los espectros obtenidos de las 67 muestras LDP. En ella se puede apreciar una huella espectral de absorbancia sin presencia de ruido o picos extraños que indiquen una mala adquisición. Se

05 CISQM-SC-PO03

CISQM-SC-PO03QF

aprecia dispersión o *scattering* típico de las muestras de LDP y que se debe a la reflexión en varias direcciones del haz de luz infrarroja. Esta dispersión es eliminada posteriormente por el procesamiento matemático como la obtención de la primera derivada, normalización vectorial o corrección multiplicativa de dispersión (también conocida como MSC) (Miller cols., 2002). El tratamiento matemático fue evaluado y seleccionado automáticamente por el software, la elección se realizó de acuerdo con el que produjera menor RMSECV.

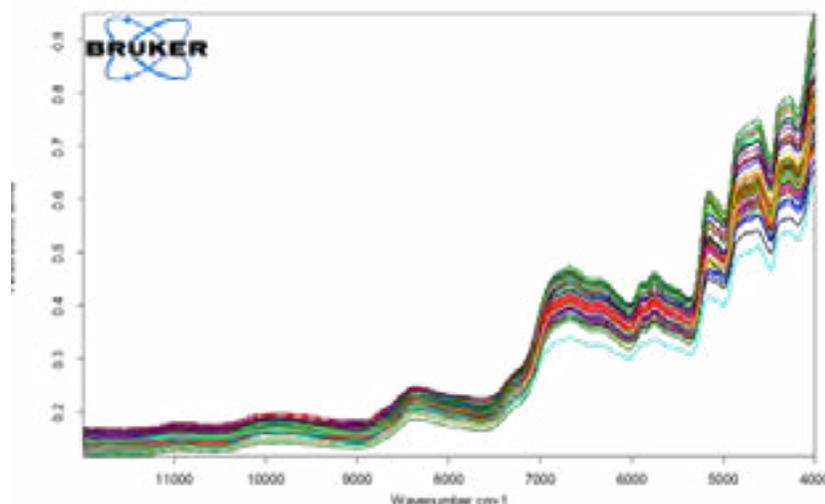


Figura 1. Espectros NIR de las 67 muestras de LDP.

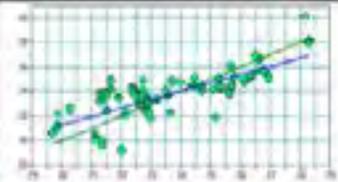
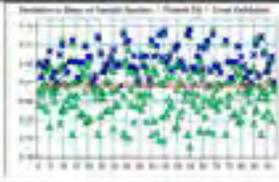
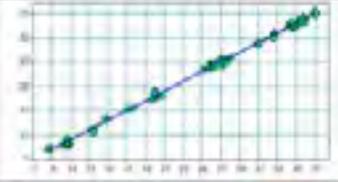
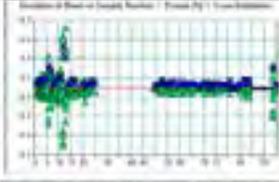
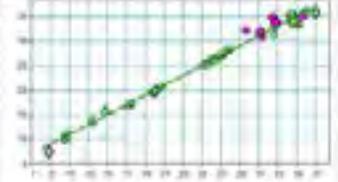
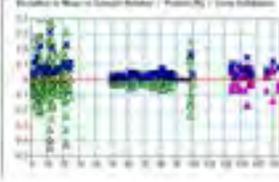
4.1 Modelos de calibración y validación mediante contraste de valores t

En el **Cuadro 1**, se muestra la comparación entre los tres modelos predictivos generados: (1) el interno con las 67 muestras analizadas de LDP, (2) el del fabricante y, (3) el combinado. La adición de las muestras internas al modelo del fabricante disminuye el RPD y la R^2 , mientras aumenta el RMSECV (Dos Santos cols., 2020). Esto es esperado ya que las muestras que se añadieron al modelo muestran una desviación respecto a la media mayor a las que existían en ese rango en el modelo del fabricante. Sin embargo, la combinación de modelos es necesaria debido a que el modelo del fabricante no es capaz de predecir las muestras internas de manera exacta (ver graficas de mediciones predichas vs valores de referencia en el **Cuadro 2**).

05 CISQM-SC-PO03

CISQM-SC-PO03QF

Cuadro 1. Comparación de modelos predictivos construidos con las muestras internas contra el modelo del fabricante o la combinación de ambos. *En el modelo combinado se muestran en color rosa las muestras internas añadidas al modelo del fabricante.*

	Predicción vs referencia / validación cruzada	Desviación de la media vs número de muestra	R ²	RMSECV	RPD	Pendiente	Coefficiente de correlación
Modelo construido con muestras internas			62.92	1.33	1.64	0.68	0.79
Modelo del fabricante			99.78	0.42	21.2	0.99	0.99
Modelo combinado			99.27	0.751	11.8	1.00	0.99

Los parámetros de R², RMSECV y RPD, indican el ajuste de los datos a una curva de calibración, pero hace falta validar la curva mediante contraste de valor *t* para datos emparejados, con la finalidad de revisar si la curva arroja mediciones equivalentes a la medición de referencia (Miller cols., 2002). Como se puede observar en el **Cuadro 2** el modelo del fabricante no resultó adecuado para medir las muestras internas, esto es atribuible a la composición de las muestras, esto se debe a que las muestras eran de diferentes lotes y la composición cambia por temporada (Lin cols. 2017), o también se ve afectado por el tipo de proveedor. Al no contener las muestras LDP internas, el modelo del fabricante considera sus huellas espectrales como puntos fuera de la curva u *outliers* (Temizkan cols., 2020). Por esta razón es necesario el robustecimiento de las curvas (modelo combinado). Por otro lado, el modelo interno, aunque es capaz de medir las muestras internas, tiene una baja R², un RMSECV más alto y presenta una alta dispersión sobre todo en los valores de las muestras internas. Finalmente, se puede apreciar como el modelo combinado ya es capaz de predecir las muestras internas de manera correcta, sin una diferencia significativa vs el método de referencia al realizar el contraste de valores *t*. Esto es porque se ha aumentado tanto rango como variabilidad de muestras.

05 CISQM-SC-PO03

CISQM-SC-PO03QF

Cuadro 2. Validación de curvas de calibración mediante contraste t para datos emparejados. ¹ Los cuadros de color verde son muestras medidas correctamente. Los cuadros de color rojo son muestras fuera del rango. Las estrellas rojas son muestras detectadas como outliers.

	Valores predichos	Valores predichos vs valores de referencia	t tabulada	t calculada	Diferencia significativa
Modelo construido con muestras internas			1.684	2.705	Si
Modelo del fabricante ¹			1.684	10.498	Si
Modelo combinado			1.684	-0.335	No

5 Conclusiones

Se encontró que en la generación de curvas de calibración es necesario trabajar con rangos amplios y que el set de muestras de LDP, incluya muestras similares a las que van a ser analizadas. Esto tiene implicaciones en la validez del método para reconocer las muestras y arrojar valores equivalentes a la medición de referencia. También se expuso una metodología para validar curvas de calibración, que se sustenta en pruebas de contraste de valores t. Las curvas validadas por este método son útiles para su uso de rutina, con la confiabilidad de que será equivalente a valores de referencia.

6 Bibliografía

1. Dos Santos Pereira, E. V., de Sousa Fernandes, D. D., de Araújo, M. C. U., Diniz, P. H. G. D., & Maciel, M. I. S. (2020). Simultaneous determination of goat milk adulteration with cow milk and their fat and protein contents using NIR spectroscopy and PLS algorithms. *LWT*, 127, 109427.
2. Lin, Y., O'Mahony, J. A., Kelly, A. L., & Guinee, T. P. (2017). Seasonal variation in the composition and processing characteristics of herd milk with varying proportions of milk from spring-calving and autumn-calving cows. *Journal of Dairy Research*, 84(4), 444-452.
3. Miller, J. N., & Miller, J. C. (2002). *Estadística y quimiometría para química analítica*, 4ta. Edición, Prentice Hall, págs. (49-51, 146-151, 221-242), ISBN: 0-13-022888-5.

05 CISQM-SC-PO03

CISQM-SC-PO03QF

4. Mohamed, H., Nagy, P., Agbaba, J., & Kamal-Eldin, A. (2021). Use of near and mid infra-red spectroscopy for analysis of protein, fat, lactose and total solids in raw cow and camel milk. *Food Chemistry*, 334, 127436.
5. Musa, M. A., & Yang, S. (2021). Detection and quantification of cow milk adulteration using portable near-infrared spectroscopy combined with chemometrics. *African Journal of Agricultural Research*, 17(2), 198-207.
6. Risoluti, R., Gullifa, G., & Materazi, S. (2020). Assessing the Quality of Milk Using a Multicomponent Analytical Platform MicroNIR/Chemometric. *Frontiers in Chemistry*, 8.
7. Strani, L., Grassi, S., Alamprese, C., Casiraghi, E., Ghiglietti, R., Locci, F., Pricca, N. & De Juan, A. (2021). Effect of physicochemical factors and use of milk powder on milk rennet-coagulation: Process understanding by near infrared spectroscopy and chemometrics. *Food Control*, 119, 107494.
8. Temizkan, R., Can, A., Dogan, M. A., Mortas, M., & Ayvaz, H. (2020). Rapid detection of milk fat adulteration in yoghurts using near and mid-infrared spectroscopy. *International Dairy Journal*, 110, 104795.
9. Wang, C., Reis, M. G., Waterhouse, G. I., Hemar, Y., & Reis, M. M. (2021). Prediction of dairy powder functionality attributes using diffuse reflectance in the visible and near infrared (Vis-NIR) region. *International Dairy Journal*, 117, 104981.

06 CISQM-SC-PO04

Reconstitución del sabor en jugos de *Citrus limetta* Riso: evaluación sensorial y por SPME-GC-MS.

María del Carmen Cortés-Chitala¹, Mirna Estarrón-Espinoza¹, Héctor Flores-Martínez², María Elena Hernández-Hernández³

¹ Unidad de Tecnología Alimentaria, Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco.

² Laboratorio de Alimentos y Productos Naturales. Instituto Tecnológico de Tlajomulco.

³ Departamento de Ingeniería Química. Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingenierías. Universidad de Guadalajara.

mcarmencc29@gmail.com

Resumen

En los jugos cítricos el sabor es una de las principales propiedades sensoriales para su selección y consumo. En el presente trabajo se ensayó la evaporación al vacío del jugo de lima para la obtención de aromas acuosos y se evaluaron los compuestos volátiles presentes en el jugo fresco, el jugo procesado y su fracción volátil mediante SPME-GC-MS. Asimismo, se realizó la evaluación sensorial del jugo reconstituido y el jugo sin aroma para determinar si la reincorporación de la fracción aromática restituye el sabor del jugo. En el jugo fresco se identificaron 54 compuestos, 31 en el jugo sin aroma y 39 en la fracción aromática. Siendo el D-limoneno y el linalool los compuestos mayoritarios presentes en el jugo fresco. Asimismo, la prueba dúo-trío sugiere que sensorialmente, la recuperación del aroma es una buena opción para mantener la calidad del producto final.

INTRODUCCIÓN

El sabor es una de las principales propiedades sensoriales para la selección y consumo de un alimento. En el caso de los jugos cítricos el sabor es un factor determinante en la elección de los consumidores, sin embargo, durante la fase de evaporación los componentes sensibles que aportan sabor se ven reducidos (Buettner y Schieberle, 2001; Fisher y Scott, 2000). La adición de aromas acuosos, recuperados de los condensados de la evaporación, y de aceites esenciales de la cáscara del mismo fruto son las técnicas comúnmente usadas para la reconstitución del sabor. Asimismo, evaluar el sabor en los productos finales es de suma importancia para asegurar la calidad del jugo (Schmutz et al., 2013).

En los últimos años se ha incrementado la demanda de lima dulce en el sector industrial para la obtención de jugos, concentrados, pulpas y aceites esenciales para la elaboración de conservas naturales, cosméticos y aromatizantes (SEDER Jalisco, 2016). El jugo de lima dulce se caracteriza por presentar un sabor perfumado y no ácido, muy aceptado por los consumidores, sin embargo, debido a que pierde su olor y sabor característico cuando es sometido a los procesos de conservación tradicionales (basados en calentamiento y reducción de pH) no hay productos a base de lima en el mercado (Estrada, 2015).

En el presente trabajo se ensayó la evaporación al vacío del jugo de lima para la obtención de aromas acuosos y se evaluaron los compuestos volátiles presentes en el jugo fresco, el jugo procesado y su fracción volátil mediante SPME-GC-MS. Asimismo, se realizó la evaluación sensorial del jugo reconstituido y el jugo sin aroma para determinar si la reincorporación de la fracción aromática restituye el sabor del jugo.

06 CISQM-SC-PO04

EXPOSICIÓN

Obtención del jugo

Las limas se obtuvieron de un mercado local del municipio de Sahuayo, Michoacán. Los frutos se lavaron y cortaron por la mitad para facilitar la extracción. El jugo se obtuvo con la ayuda de un extractor de cítricos manual y se caracterizó fisicoquímicamente.

Reconstitución de sabor

La reconstitución del sabor se evaluó mediante dos etapas, una analítica con ayuda de un sistema de cromatografía de gases y una segunda etapa de evaluación sensorial. Para esto, se reservó la tercera parte del jugo total y el resto se sometió a la extracción de aroma. El jugo sin aroma se dividió en dos partes y a una de ellas se le reincorporó la fracción aromática correspondiente.

El jugo sin aroma se evaluó fisicoquímicamente. El aroma recuperado, el jugo fresco y el jugo sin aroma se usaron para la evaluación sensorial y se analizaron por SPME-GC-MS.

Obtención del aroma

La obtención del aroma se realizó por concentración al vacío del jugo. El ensayo se llevó a cabo en un rotavapor a 22 in Hg y 130 rpm. La temperatura del baño se mantuvo en 55°C y la de enfriamiento en 4°C. El volumen de aroma recuperado correspondió al 8.6% del volumen inicial del jugo.

Análisis SPME-GC-MS del aroma

Para la extracción en fase sólida se tomaron 2 mL de cada muestra y se estabilizaron a 20°C, se disolvieron 0.4g de NaCl con agitación durante 5 min. A continuación, las muestras se estabilizaron a 42°C por 15 min y la extracción se llevó a cabo con fibra DVB/CAR/PDMS por 40 min a la temperatura de estabilización.

Para el análisis GC-MS se utilizó una columna capilar HP- 5MS (0.25 μ m, 30 \times 0.25 mm), la temperatura inicial fue de 40°C y se mantuvo por 1 min. En seguida, la temperatura se elevó 6°C/min hasta 180°C y se mantuvo por 2 min. Por último, se elevó la temperatura 6°C/min hasta 240°C y se mantuvo por 5 min. Se utilizó helio como gas acarreador a un flujo de 1 mL/min. La temperatura del inyector fue de 240°C. La ionización se llevó a cabo a una temperatura de 260°C con un retraso de solvente de 3 min y la adquisición se realizó en el rango de 30-380 uma.

Evaluación sensorial

Para evaluar la efectividad de la reconstitución de sabor se realizó una prueba dúo-trío, donde la muestra 1 correspondió al jugo reconstituido con el aroma previamente obtenido, la muestra 2 fue la muestra a la que se le extrajo el aroma y no se reconstituyó la fracción volátil y la referencia (R) fue un jugo fresco. La evaluación se realizó con 30 consumidores potenciales de los cuales 12 fueron hombres y 18 fueron mujeres. Se presentaron 20 mL de muestra a cada juez y las muestras problema se codificaron con ayuda de una tabla de números aleatorios. El formulario que se presentó a los jueces fue el siguiente:

06 CISQM-SC-PO04

Nombre: _____ Fecha: _____

PRODUCTO: JUGO CÍTRICO

Frente a usted hay una muestra de referencia marcada como R y dos muestras
 codificadas. Anote los códigos de las muestras:

Pruebe la muestra R y a continuación las muestras codificadas comenzando con la de
 la izquierda y a continuación la de la derecha.
 Indique cuál de las muestras codificadas es semejante a R

Comentarios: _____

MUCHAS GRACIAS

Figura 1. Cuestionario utilizado para la prueba dúo-trío de reconstitución de sabor.

La efectividad de la reconstitución de sabor se determinó mediante el número de aciertos mínimo de acuerdo a la tabla de significancia dada por Anzaldúa-Morales (2019) con una confiabilidad del 95%.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Caracterización fisicoquímica

Los resultados de los análisis fisicoquímicos se muestran en la tabla 1. Como puede observarse los valores de pH y acidez son los mismos para el jugo fresco y para el jugo al que se le extrajo el aroma, sin embargo, el contenido de sólidos solubles (SS) aumenta en el jugo procesado.

Tabla 1. Características fisicoquímicas de los jugos de lima.

	pH	Sólidos solubles (°Brix)	Acidez (%)	Índice de madurez
Jugo fresco	5.8	9.0	0.096	94
Jugo sin aroma	5.8	10.0	0.096	104

Debido a lo anterior, el índice de madurez también se ve afectado por el aumento en la concentración de los azúcares pasando de 94 a 104 cuando el contenido de SS es de 9.0 y 10.0, respectivamente. El índice de madurez se define como la relación entre el contenido de sólidos solubles y la acidez titulable presente en el jugo. Es importante mencionar que este cambio puede afectar la forma en la que el consumidor percibe el producto. Un índice de madurez bajo hará que el fruto se perciba como más verde o inmaduro debido a que su gusto será más ácido, por el contrario, si un fruto presenta un índice de madurez alto este se percibirá más dulce.

Debido a lo anterior es necesario mencionar que, en la reconstitución del sabor, en especial en los jugos cítricos, se debe asegurar que los parámetros fisicoquímicos de calidad, en especial aquellos que afectan la percepción del sabor, deben estar determinados de tal forma que el consumidor obtenga un producto lo más parecido al producto original.

Análisis SPME-GC-MS

En la tabla 2 se muestran los compuestos identificados en el jugo fresco y sus distintas fracciones, así como las unidades de área correspondiente a cada compuesto. En el jugo fresco se identificaron 54 compuestos, 31 en el jugo sin aroma y 39 en la fracción aromática.

Tabla 2. Compuestos identificados por SPME-GC-MS en jugo de lima frescos, jugo sin aroma y fracción aromática. ND: No detectado

Compuesto	TR	ÁREA		
		Jugo	Jugo s/volátiles	Fracción aromática
β -Tujeno	10.043	28555183	8906322	ND
1R- α -Pino	10.222	88349123	43431063	ND
L- β -Pino	11.578	699363781	226313904	ND
β -Mirceno	12.162	550438180	233741176	82932121.5
3-Careno	12.575	52222032	23105584	ND
D-Limoneno	13.378	10537015795	108263915	295280498.5
Linalool	15.783	4119818465	766579378	4039454068
α -Terpineol	17.891	173926749	70944996	310558191
cis-Carveol	18.603	9879847	5635504	ND
cis-Geraniol (nerol)	18.853	481283853	210280934	785126800.5
β -Citral (neral)	18.975	149659308	ND	276176822
Geraniol	19.553	397403777	117021802	309973825.5
Acetato de borneol	20.052	16845378	1644642	ND
Cariofileno	23.05	25787011	15986449	ND
cis- α -Bergamoteno	23.343	61837035	26580100	ND
β -Santaleno	23.874	3323476	1907248	ND
cis- α -Bisaboleno	24.725	6328552	2929179	ND
β -Bisaboleno	24.888	75361975	33726850	ND

Los compuestos mayoritarios presentes en el jugo fresco son el D-limoneno y el linalool, ambos se producen naturalmente en los cítricos ya que son los responsables del olor característico de estos. Asimismo, estos compuestos se utilizan como saborizantes. El β -pino, β -mirceno, nerol, geraniol, α -terpineol y β -citral también se encuentran en altas concentraciones. Estos compuestos forman parte del aceite esencial de diversas plantas, sin embargo, el β -mirceno, geraniol, y β -citral se utilizan para conferir sabor limón a las formulaciones donde son agregados (NCBI).

Asimismo, β -tujeno, α -pino, β -pino, 3-careno, cis-carveol, borneol acetato, cariofileno, cis- α -bergamoteno, β -santaleno, cis- α -bisaboleno y β -bisaboleno se identificaron en el jugo fresco y en el jugo sin aroma pero no se encontraron en la fracción aromática. Además de que este grupo de compuestos no se recuperó en la fracción volátil su concentración en el jugo procesado es mucho menor que en su análogo fresco, lo cual podría repercutir en el sabor final del jugo. El α -pino se encuentra naturalmente en el aceite esencial de naranja y 3-careno se utiliza como saborizante limón. Por otro lado, β -pino y cis-carveol han sido utilizados como saborizantes y aromatizantes ya que recuerdan el olor a pino. El cis- α -bergamoteno es un monoterpeno presente en el aceite esencial de *Citrus bergamina*, *Citrus aurantifolia* y *Citrus medica*. Tanto α -bisaboleno como β -bisaboleno son sesquiterpenos presentes en el aceite esencial de limón en mezcla racémica y se utilizan como saborizantes (NCBI).

Por otra parte, cis-sabineno hidrato, alcanfor, cis-isopiperitenol, verbenona y 1-dodecanol son compuestos que sólo se identificaron en el jugo fresco. Los dos primeros se han encontrado en el aceite esencial de plantas pertenecientes a la familia de las mentas, así como el cis-isopiperitenol en un híbrido cítrico (*Shiranuhi mandarin* Suppl. J.) (NCBI).

06 CISQM-SC-PO04

Evaluación sensorial

Se contabilizaron las respuestas de los evaluadores y se obtuvieron 22 respuestas positivas para el jugo reconstituido (A) y solo 8 respuestas positivas para el jugo sin aroma (B). Consultando la tabla de significancia para pruebas de dos muestras con un nivel de significancia del 95% para 30 jueces, se obtuvo que la muestra A se parece al jugo fresco. Sin embargo, algunos de los comentarios más repetidos de las entrevistas para la muestra A es que tiene gusto más dulce que la referencia y que sabe a jugo diluido. Con lo anterior se sugiere que sensorialmente, la recuperación del aroma es una buena opción para mantener la calidad del producto final.

CONCLUSIONES

La recuperación de aroma previo al procesamiento del jugo de lima es una buena opción para mantener la calidad sensorial del mismo. No obstante, es necesario considerar que hay pérdidas en algunos de los compuestos y esto puede repercutir en el sabor final del jugo procesado, por lo cual es importante considerar que la fracción aromática reincorporada sea mayor a la obtenida. Asimismo, es importante considerar la incorporación de aceite esencial del mismo fruto para compensar las pérdidas por evaporación.

REFERENCIAS

- Buettner A., Schieberle P. (2001) Evaluation of Key Aroma Compounds in Hand-Squeezed Grapefruit Juice (*Citrus paradisi* Macfayden) by Quantitation and Flavor Reconstitution Experiments. *J. Agric. Food Chem.* 49, 1358–1363.
- Drewnowski A. y Gomez-Carneros C. (2000). Bitter taste, phytonutrients, and the consumer: a review. *Am J Clin Nutr.*, 72, 1424–35.
- Estrada-Sierra N.A. (2015). Tesis: Exploración de las interacciones fisicoquímicas de los flavonoides-matriz en un producto de lima (*Citrus limetta*) y/o naranja agria (*Citrus aurantium*) y su efecto en las propiedades hipoglucemiantes e hipocolesterolémicas en modelo animal. Guadalajara, Jalisco.
- Fisher C., Scott T. R., (2000) *Flavores de los alimentos. Biología y química.* Editorial Acribia S.A. España.
- Jungsakulruejirek S. y Noomhorm A. (1998). Effect of harvesting time and fruit size on titratable acidity, soluble solid and distribution of limonin in Thai tangerine juice. *International Journal of Food Science and Technology.* 33, 367–74.
- Manners G.D. (2007). Citrus Limonoids: Analysis, Bioactivity, and Biomedical Prospects. *J. Agric. Food Chem.*, 55, 8285–94.
- Mongkolkul P., Rodart P., Pipatthitikorn T., Meksut L. y Sanguandeekul R. "Debittering of Tangerine Citrus Reticulata Blanco Juice by b-Cyclodextrin Polymer"; *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry.* 56 (2006), 167–170.
- NCBI, National Center for Biotechnology Information. Consultada en www.pubchem.ncbi.nlm.nih.gov en agosto de 2019.
- Ollachica S. E. (2004) Tesis: Industrialización del zumo de naranja (*Citrus sinensis* L. Osbeck). Lima, Perú.
- Schmutzer G., Avram V., Covaciu F., Feher I., Magdas A., David L., Moldovan Z. (2013) Study of Flavour Compounds from Orange Juices by HS-SPME and GC-MS. *AIP Conf. Proc.* 1565, 79-84.
- SEDER, Jalisco (2016); "Lima"; www.sederjalisco.gob.mx; revisada al 26 Mayo de 2017.
- Siddiqui A.N., Kulkarni D.N., Kulkarni K.D. y Mulla M.Z. "Studies on Debittering of Sweet Orange Juice"; *World Journal of Dairy & Food Sciences* 8:3 (2013), 185-189.

07 CISQM-SC-PO05

CISQM-SC-RIF01QF

Evaluación y modelado cinético de la extracción de polifenoles y flavonoides durante el proceso de maduración de Tequila: Efecto del tipo de barrica utilizada

Walter M. Warren-Vega^{1,3*}, Rocío Fonseca-Aguiñaga^{1,2}, Linda V. González-Gutiérrez³, Francisco Carrasco-Marín⁴, Ana I. Zárate-Guzmán¹, Luis A. Romero-Cano¹

¹Grupo de Investigación en Materiales y Fenómenos de Superficie. Departamento de Biotecnológicas y Ambientales. Universidad Autónoma de Guadalajara. Av. Patria 1201, C.P. 45129. Zapopan, Jalisco. MÉXICO.

²Laboratorio de Isotopía. Consejo Regulador del Tequila A. C. Av. Patria 723, C.P. 45030. Zapopan, Jalisco. MEXICO

³Centro de Investigación y Desarrollo Tecnológico en Electroquímica (CIDETEQ) S.C., Parque Tecnológico Sanfandila, Pedro Escobedo, Querétaro, 760703, MÉXICO

⁴Grupo de Investigación en Materiales de Carbón, Facultad de Ciencias, Universidad de Granada, Av. Fuente Nueva s/n, Granada, C.P. 18071, ESPAÑA

Correo: mwarren@cideteq.mx

Resumen

El estudio de una cinética de maduración de tequila 100% agave permitirá obtener una caracterización química de la bebida útil para obtener parámetros para asegurar su calidad y autenticidad. Para tal fin está estudiado empleando dos tipos de barricas, nueva y medio tostado. Se realizó la caracterización de las maderas empleando análisis elemental (EDX), química superficial (XPS), fisisorción de nitrógeno (BET), microscopía (SEM) e identificación de compuestos (FTIR). La caracterización fisicoquímica de la bebida se realizó determinando las relaciones isotópicas de $\delta^{13}\text{C}_{\text{VPDB}}$ y $\delta^{18}\text{O}_{\text{VSMOW}}$ y los espectros UV-Vis mes por mes. El $\delta^{13}\text{C}_{\text{VPDB}}$ se relaciona con el tipo de planta utilizada y el $\delta^{18}\text{O}_{\text{VSMOW}}$ con el tiempo de maduración en la bebida. Se determinó el índice de Polifenoles Totales y Flavonoides los cuales son bien descritos por el modelo de Minchev & Minkov.

Introducción

El Tequila es una bebida alcohólica derivada de las cabezas de agave de la especie *tequilana* Weber variedad azul la cual solo puede ser cultivada en los territorios correspondientes a los que la legislación vigente señale NOM-006-SCFI-2012¹. Bajo esta legislación, el Tequila posee dos clasificaciones de las cuales se debe salvaguardar su autenticidad: a) Categorías (Tequila y Tequila 100% agave) y b) Clases (Blanco, Joven, Reposado, Añejo y Extra añejo). Desde hace 25 años, la autenticidad del Tequila se comprueba a través de una verificación *in situ* permanente, desde el origen del agave hasta la comercialización del Tequila, realizada por el Consejo Regulador del Tequila (CRT) en las empresas productoras. El proceso consiste en constatar el 100% del proceso de producción, ya que a la fecha no existen métodos analíticos que permitan determinar, a partir del contenido de una botella, si el agave utilizado es de la especie agave *tequilana* Weber variedad azul, si este fue cultivado dentro del territorio protegido por la Denominación de Origen, o si los tiempos de maduración se cumplen tal como lo prevén las normas oficiales vigentes. Las acciones realizadas por el CRT han permitido a la industria tequilera un crecimiento constante en ventas a lo largo de los últimos años. Sin embargo, el creciente interés de los consumidores por la bebida ha dado pie al aumento del número de casos de falsificación del producto. Los estudios para salvaguardar la autenticidad se han centrado en la clase blanco, por lo que aquellas bebidas que han sufrido un proceso de maduración deben estudiarse y protegerse científicamente. Las categoría de tequila que ha sufrido un proceso de maduración se diferencian debido a que el proceso implica una serie de cambios fisicoquímicos en la bebida los cuales tienen un fuerte impacto en los perfiles del aroma, sabor, estructura, estabilidad y del balance del producto final². Los cambios en el tequila durante el proceso de maduración son causados por: (1) la disminución de alcoholes superiores debido a la presencia de carbón en

07 CISQM-SC-PO05

CISQM-SC-RIF01QF

las barricas de la madera, que actúa como un agente adsorbente, alisando el producto final; (2) la extracción de componentes complejos de la madera por el tequila, dando el color y el sabor particular; (3) la reacción entre algunos componentes presentes en el tequila, dando nuevos componentes; y (4) la oxidación de los componentes originales en el tequila y los extraídos de la madera³. Si bien existe información que permite comprender el mecanismo de maduración de diferentes bebidas alcohólicas, como para aguardientes de frutas y diferentes vinos tintos^{4,5}; a la fecha, aún no existe información científica que describa el fenómeno en la producción de tequila añejo. Hasta el momento, la mayoría de los estudios publicados se centran en la caracterización del producto final, mostrando una disminución en la

concentración de alcoholes superiores y un aumento de ácidos, ésteres y aldehídos⁶. Asimismo, solo se han evaluado los efectos como compuestos orgánicos volátiles⁷, impacto de la barrica (regenerada o reciclada) en las propiedades sensoriales del producto final⁸. Sin embargo, por el momento, no hay estudios publicados que muestren el efecto de las propiedades fisicoquímicas de las barricas utilizadas (textura y química superficial) con el tiempo de maduración. Con el objetivo de conocer las etapas críticas del proceso de maduración hacia la producción de tequila añejo, es necesario realizar una caracterización fisicoquímica a detalle de los cambios que sufre la bebida a través del tiempo, estos resultados permitirán determinar parámetros analíticos auxiliares al proceso de verificación actual del CRT útiles en la determinación de la autenticidad de la bebida y en el combate a la competencia desleal por falsificación y/o adulteración

Materiales y Métodos

Muestras

Se utilizó un lote de tequila blanco (100% de agave, 55% de etanol v/v) de la región Ciénega, Jalisco-México. El producto se colocó en dos barricas diferentes de 230 L. La **barrica-N** (Barrica Nueva) fue una barrica nueva siendo este su primer uso, en cambio, la **barrica-MT** (Barrica Medio Tostada) recibió un proceso de tostado de 200 °C durante 15 minutos. El proceso de maduración se llevó a cabo en el almacén de la empresa (temperatura de 18 ± 5 °C, humedad relativa de $50 \pm 5\%$ y oscuridad). El muestreo se realizó cada cuatro semanas, durante un período de 12 meses. La obtención y toma de muestra se realizó en colaboración con el Consejo Regulador de Tequila (CRT).

Caracterización fisicoquímica de las barricas

Las propiedades texturales de las maderas utilizadas para la construcción de las barricas se estudiaron obteniendo las curvas de adsorción-desorción de nitrógeno a -196 °C en un equipo *QUADRASORB-SI* (*Quantachrome Ins.*) La morfología y composición elemental de los materiales se estudió mediante microscopía electrónica de barrido acoplada con espectroscopía de energía dispersiva (SEM-EDAX) empleando un microscopio *JEOL* modelo *JSM-6510LEDS*. La química superficial de las maderas se determinó mediante espectroscopía FTIR y de fotoemisión de rayos X (XPS). Los espectros FTIR se obtuvieron en la región de 400 a 4000 cm^{-1} empleando un espectrofotómetro *Thermo Scientific, Nicolet, iS5 FT-IR* equipado con módulo de ATR. Por otra parte, los espectros XP se obtuvieron con una fuente monocromática de rayos X al $K\alpha$ (1486.71 eV) que trabajaba a 150 W, 15 kV y 10 mA y una presión base de 3×10^{-8} Torr en la cámara analítica. Para los espectros de barrido amplio, se utilizó un intervalo de energía de 0 – 1100 eV con una energía de paso de 80 eV y un tamaño de paso de 1 eV.

Caracterización fisicoquímica de tequila

El contenido de alcohol, expresado como % de *etanol* (v/v) a 20 °C, se midió con un densitómetro *DMA-48* (*Anton Paar*). Para la determinación de las relaciones isotópicas de carbono 13 ($\delta^{13}\text{CVPDB}$) y oxígeno 18 ($\delta^{18}\text{OVSMOW}$) se empleó el método OIV-OENO-426-2011⁹. La determinación de las relaciones isotópicas se realizó en un

07 CISQM-SC-PO05

CISQM-SC-RIF01QF

cromatógrafo de gases (*Thermo Scientific, Modelo Delta V Plus*). La metodología enunciada anteriormente, así como las condiciones de operación para GC/C/IRMS y GC/HTC/IRMS se han publicado a detalle previamente¹⁰. El espectro FTIR de las bebidas se tomó en la región 4000 - 400 cm^{-1} usando un espectrofotómetro *Thermo Scientific, Modelo Nicolet, iS5 FT-IR* equipado con un módulo ATR. Mientras que los espectros UV-Vis se recolectaron usando un espectrofotómetro *SHIMADZU* modelo *UV-1800*. A partir de la espectroscopia UV-Vis se determinaron los parámetros de intensidad de color, tonalidad y porcentaje de color amarillo en las bebidas. Con la finalidad de evaluar la cinética del proceso de maduración del tequila en ambas barricas se eligieron las bandas a 280 nm y 365 nm, las cuales se asocian al Índice de Polifenoles Totales (I_{280}) e Índice de Flavonoides (I_{365}). La cinética de extracción de polifenoles y flavonoides se estudió mediante la prueba de ajuste de los datos experimentales a los modelos de *Weibull-type*, *Two rates*, *Swelling/diffusion*, *Sorption/desorption*, *Minchev and Minkov*^{11,12}, empleando el método de Gauss Newton con ayuda del *software* estadístico *Statistica 10.0*. Finalmente, la determinación de metanol, alcoholes superiores, ésteres y aldehídos se realizó de acuerdo con la Norma Mexicana NMX-V-005-NORMEX-201313, por análisis cromatográficos utilizando un cromatógrafo de gases *Agilent 7890 (Agilent Technologies)* equipado con un detector de ionización de llama.

Resultados

Con la finalidad de evaluar las características de la madera de las barricas utilizadas durante el estudio, se tomaron micrografías SEM (Figura 1). En el caso de la **Barrica-N** (Figura 1a, inferior) se aprecia existencia de espacios huecos interconectados dentro de las fibras individuales. En cambio, para la **Barrica-MT** (Figura 1a, superior) se observan alteraciones morfológicas debidas al tratamiento térmico, ya que los canales existentes en la madera se contraen. Lo anterior ha sido corroborado a partir de los ensayos de porosidad mediante fisorción de nitrógeno. A partir del ajuste de los datos experimentales al modelo BET, se obtuvo el área superficial (S_{BET}), volumen de mesoporosidad (V_{meso}) y volumen total de poros ($V_{0.95}$). Para el caso de la **Barrica-N** los valores obtenidos fueron de 1.83 $\text{m}^2 \text{g}^{-1}$, 0.0030 $\text{cm}^3 \text{g}^{-1}$, 0.0032 $\text{cm}^3 \text{g}^{-1}$ respectivamente. en contraste con los obtenidos para la **Barrica-MT** de 0.81 $\text{m}^2 \text{g}^{-1}$, 0.0012 $\text{cm}^3 \text{g}^{-1}$ y 0.0014 $\text{cm}^3 \text{g}^{-1}$. evidenciando una reducción de área superficial de la mitad. El estudio de caracterización de la química superficial de las maderas se estudió mediante espectroscopia XP, la Figura 1b muestra los resultados obtenidos posterior a la descomposición de los espectros en alta resolución correspondientes a las regiones C_{1s} y O_{1s} . El pico correspondiente a la región C_{1s} se descompuso en cuatro componentes de forma similar a lo reportado para materiales lignocelulósicos, evidenciando la presencia de lignina, extractos de madera y derivados de celulosa^{14–16}. El pico de la región de O_{1s} , se descompuso en dos picos atribuibles a los enlaces oxígeno de la lignina, celulosa y hemicelulosa presente en las maderas^{14–16}. El análisis matemático de los estudios por XPS mostró un aumento de la relación O/C $\approx 10\%$, atribuible al tratamiento térmico en el cual existe un fenómeno de evaporación en extractos volátiles presentes en la madera y la formación de subproductos volátiles debido a degradación térmica. La caracterización de los grupos funcionales presentes en las maderas se corroboró por espectroscopia infrarroja, la Figura 1c muestra los espectros FTIR, ambas barricas muestran las mismas bandas de absorción debidas a lignina y celulosa presentes en los materiales. Así mismo, se observan las deformaciones de enlaces C-H de los anillos de pirano de los polifenoles totales y flavonoides presentes en la madera¹⁷.

07 CISQM-SC-PO05

CISQM-SC-RIF01QF

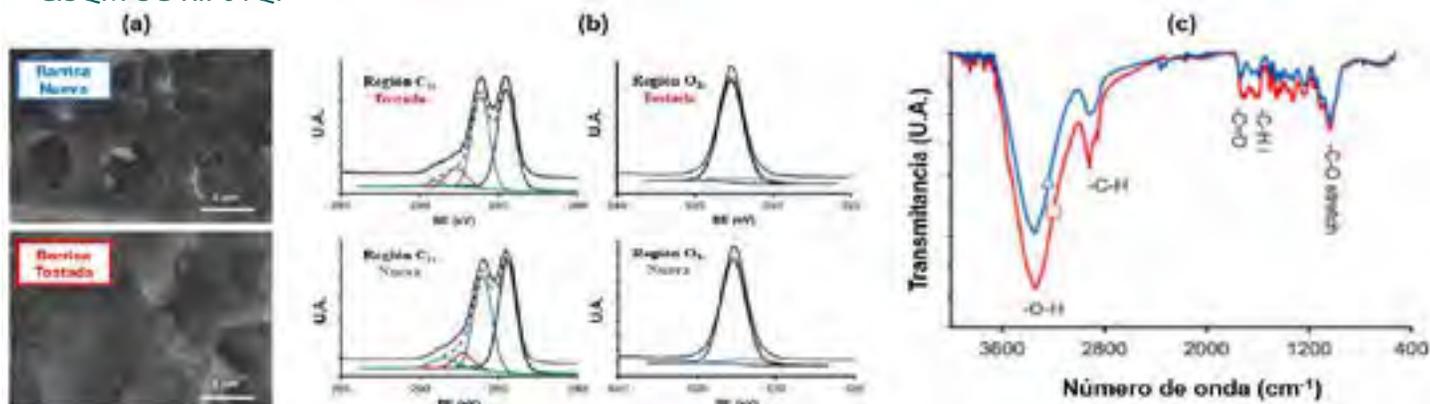


Figura 1. Caracterización fisicoquímica de las maderas utilizadas en la fabricación de las barricas: a) Micrografías SEM; b) Espectros XPS en las regiones C_{1s} y O_{1s} ; c) Espectros FTIR. Para: \square Barrica-N, \triangle Barrica-MT

La caracterización fisicoquímica de la bebida a lo largo del tiempo de maduración se presenta en la Figura 2. Los estudios para la determinación de las relaciones isotópicas de Carbono 13 ($\delta^{13}C_{VPDB}$) y Oxígeno 18 ($\delta^{18}O_{VSMOW}$) se muestran en las Figuras 2a y 2b. Los resultados de $\delta^{13}C_{VPDB}$ se encuentran en un rango entre -12.0 a -13.5 ‰ por lo que es posible concluir que la bebida proviene de la fermentación de *Agave tequilana* Weber variedad azul, debido a que este rango de resultados es atribuible al proceso de fotosíntesis para fijar el CO_2 atmosférico del *Agave* el cual corresponde a una planta del grupo CAM¹⁰. Por otro lado, los resultados para $\delta^{18}O_{VSMOW}$ se encuentran en un rango de 22.0 a 25.0 ‰, es decir, valores más positivos a los reportados anteriormente para muestras de tequila blanco 100% agave, los cuales se encuentran en un rango de 16.0 a 24.5 ‰¹⁰. El efecto de este enriquecimiento isotópico es atribuible a las reacciones de oxidación que ocurren dentro de la barrica debido a la migración de polifenoles y flavonoides que existe durante el proceso de maduración, los cuales otorgan el color característico a la bebida añeja. Los espectros FTIR y UV-Visible a lo largo del tiempo de maduración se muestran en la Figura 3c y 3d. En los espectros FTIR, se aprecia la presencia de enlaces C=C, C-H, C-O y la vibración del enlace O-H respectivamente¹⁸; la vibración del enlace O-H se relaciona a alcoholes y/o compuestos fenólicos presentes en el tequila. Los enlaces C=C se relacionan a compuestos aromáticos (flavonoides)¹⁹ así como a compuestos cetonas, ésteres y alcoholes. En los espectros UV-Vis se observa una banda a 280 nm, la cual está presente en todas las muestras y es atribuida al núcleo bencénico característico de los compuestos polifenólicos²⁰. Para las muestras que estuvieron en maduración se observa un aumento en la región de 320 a 420 nm. Esta banda puede descomponerse en dos picos, el primero perteneciente a los grupos de ácidos hidroxicinámicos y flavonoles, y el segundo relacionado a antocianinas; compuestos que han sido extraídos de la barrica durante el proceso²¹. Finalmente, las figuras 2e, 2f, 2g y 2h. muestran la caracterización de la bebida a partir de la determinación de aldehídos, ésteres, alcoholes superiores y metanol empleando cromatografía de gases. A lo largo de todo el proceso se observa que los valores se encuentran dentro de los criterios de calidad establecidos por las normas oficiales vigentes.

07 CISQM-SC-PO05

CISQM-SC-RIF01QF

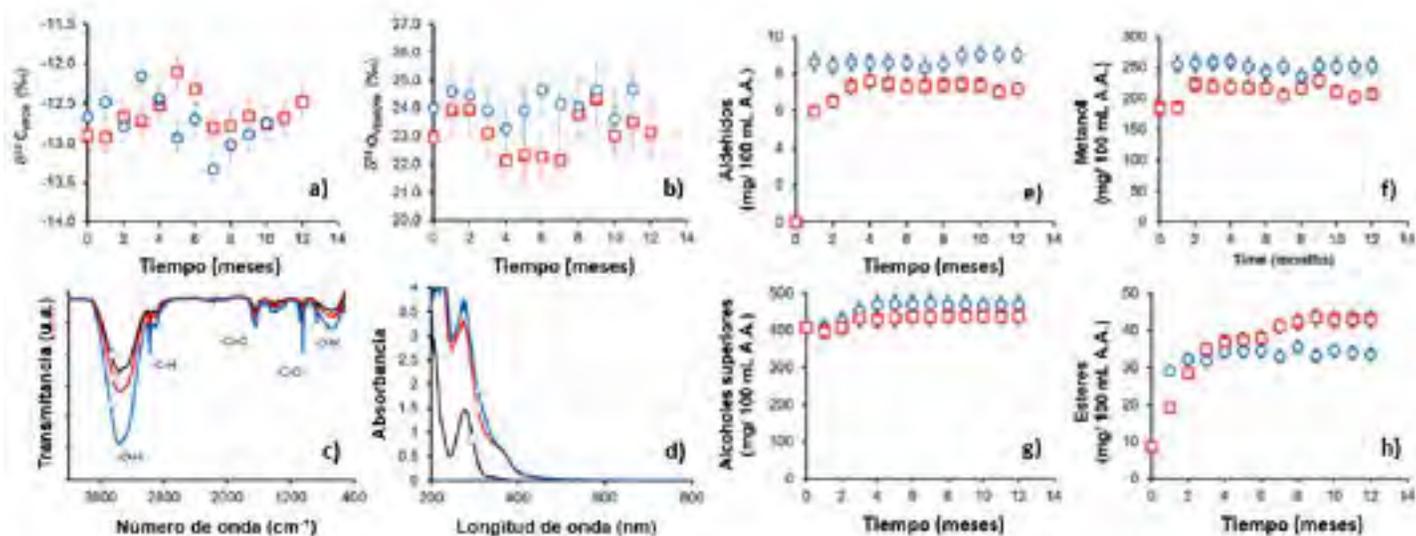


Figura 2. Caracterización fisicoquímica de la bebida a través del tiempo de maduración: a) $\delta^{13}\text{CVPDB}$; b) $\delta^{18}\text{OVSMOW}$; c) Espectros FTIR; d) Espectros UV-Visible; Determinación de: e) aldehídos, f) metanol, g) alcoholes superiores y h) ésteres, por cromatografía.

Para: \circ Barrica-N, \square Barrica-MT \circ tiempo cero

A partir de la información obtenida por la espectroscopia UV-Vis se determinaron el Índice de Polifenoles Totales²⁰ y el Índice de Flavonoides (Figura 3). A partir de los datos experimentales (Figura 3c y 3d) se probó el ajuste a los modelos cinéticos descritos en el apartado anterior. Mediante el modelado matemático del proceso será posible minimizar los errores de y asegurar la calidad del producto final. Los modelos matemáticos más apropiados para descripción del proceso fueron Weibull-type y Minchev & Minkov. A partir de esta información fue posible calcular las constantes de velocidad del proceso: $k_{\text{Barrica-N, I280}} = 0.233 \text{ meses}^{-1}$ vs. $k_{\text{Barrica-MT, I280}} = 0.560 \text{ meses}^{-1}$, $k_{\text{Barrica-N, I365}} = 0.132 \text{ meses}^{-1}$ vs. $k_{\text{Barrica-MT, I365}} = 0.383 \text{ meses}^{-1}$, esto conlleva a que la extracción de polifenoles y flavonoides es más lenta para la *Barrica-MT*. debido a las características texturales de las maderas utilizadas en la fabricación de las barricas, ya que el tratamiento térmico durante la etapa del tostado contrae el volumen de mesoporos a la mitad produciendo limitaciones de transferencia de masa en el proceso de difusión de la solución de alcohol dentro de la nueva textura.

07 CISQM-SC-PO05

CISQM-SC-RIF01QF

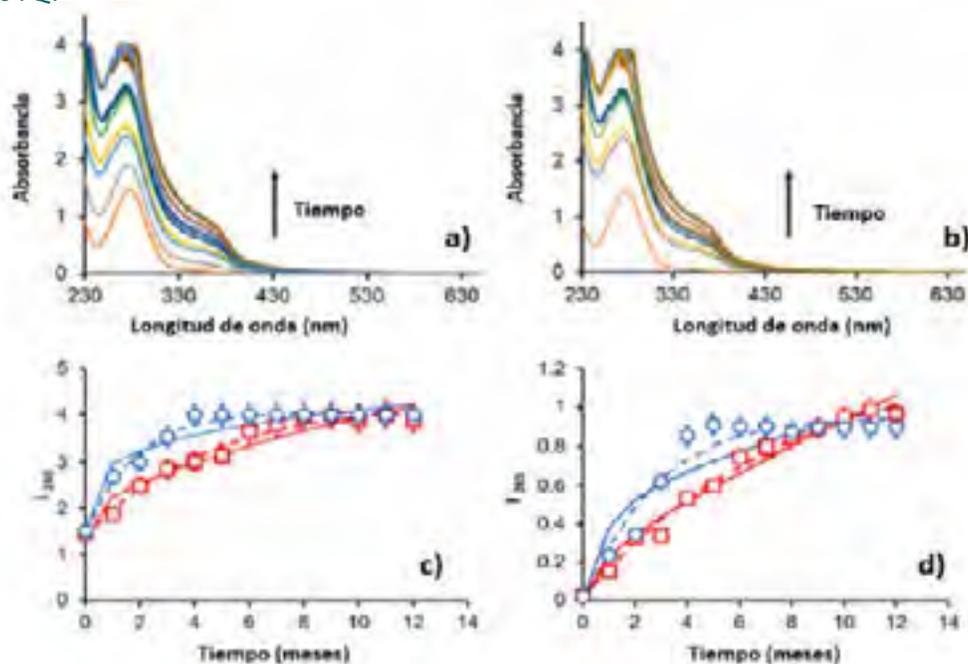


Figura 3. Espectros UV-Visible: a) *Barrica-N* y b) *Barrica-MT*. Ajuste de los datos experimentales a los modelos de Minchev & Minkov (línea continua) y Weibull-type (línea punteada) para: c) Índice de Polifenoles Totales (I_{280}) y d) Índice de Flavonoides (I_{365}). Muestras: \circ *Barrica-N*, \square *Barrica-MT*

Conclusión

A partir de los estudios de caracterización y descripción de la cinética de maduración de un Tequila 100% agave, fue posible determinar las etapas críticas del proceso. Estas son: (i) El tratamiento térmico de la barrica impacta el tiempo en el que ocurre la migración de compuestos aromáticos de la madera hasta alcanzar el equilibrio. Este efecto se debe a que el tostado contrae los canales de la madera, lo que impide la transferencia de masa. (ii) Los datos obtenidos de las relaciones isotópicas de Carbono 13 y Oxígeno 18 mostraron que pueden considerarse útiles como parámetro adicional en la evaluación de la autenticidad de los tequilas añejos, ya que el enriquecimiento isotópico de $\delta^{18}\text{O}_{\text{vsmow}}$ incrementa de forma lineal con el tiempo, lo cual es atribuible a los procesos de oxidación que suceden en el interior de la barrica.

Agradecimientos

W.M.W.-V. agradece a la UAG por la beca recibida para completar sus estudios de licenciatura. También se agradece a CONACYT por el apoyo recibido para realizar estudios de posgrado.

Bibliografía

- (1) Diario Oficial de la Federación, M. NOM-006-SCFI-2012. Norma Oficial Mexicana: Bebidas alcohólicas-Tequila-especificaciones. (2012).
- (2) Ayala-Magdaleno, R. Mecanismos de Maduración Del Tequila. *In Manual del técnico tequilero*; Tequila, C. R. del, Ed.; Guadalajara, Jalisco, México, 2019; Vol. 1, pp 289–310.

07 CISQM-SC-PO05

CISQM-SC-RIF01QF

- (3) Cedeño, M. C. Tequila Production. *Crit. Rev. Biotechnol.* **1995**, 15 (1), 1–11. <https://doi.org/10.3109/07388559509150529>.
- (4) Dippong, T.; Cristina, M.; Vosgan, Z.; Avram, A.; Berinde, Z.; Anca, D.-C. Comparative Analysis Regarding the Chemical and Microbiological Characteristics of Some Red Wine Assortments Produced in Two Romanian Viticultural Areas. *Rev. Chim.* **2020**, 71, 411–415. <https://doi.org/10.37358/RC.20.1.7867>.
- (5) Dippong, T.; Avram, A.; Cristina, M. Gas-Chromatography Assessments of the Major Volatile Compounds in Traditional Fruit Brandies throughout Fruit and Wood Maturation. *Stud. Univ. Babeş-Bolyai Chem.* **2019**, 64, 141–155. <https://doi.org/10.24193/subbchem.2019.4.11>.
- (6) Cedeño Cruz, M.; Alvarez-Jacobs, J. Production of Tequila from Agave: Historical Influences and Contemporary Processes. The Alcohol Textbook: A Reference for the Beverage (Chap 15). In *The alcohol textbook, 4th edn. University of Nottingham Press, Nottingham of lignocellulose. The hydrolysate sugars are fermented to ethanol by S. cerevisiae F 3*; Nottingham, U. of, Ed.; 1999; pp 223-245.
- (7) López-Ramírez, J. E.; Martín-del-Campo, S. T.; Escalona-Buendía, H.; García-Fajardo, J. A.; Estarrón-Espinosa, M. Physicochemical Quality of Tequila during Barrel Maturation. A Preliminary Study. *CyTA - J. Food* **2013**, 11 (3), 223–233. <https://doi.org/10.1080/19476337.2012.727033>.
- (8) Aguilar-Méndez, O.; López-Álvarez, J. A.; Díaz-Pérez, A. L.; Altamirano, J.; Reyes De la Cruz, H.; Rutiaga-Quiñones, J. G.; Campos-García, J. Volatile Compound Profile Conferred to Tequila Beverage by Maturation in Recycled and Regenerated White Oak Barrels from Quercus Alba. *Eur. Food Res. Technol.* **2017**, 243 (12), 2073–2082. <https://doi.org/10.1007/s00217-017-2901-7>.
- (9) OIV-OENO-426-2011. (2011). Determination of the deuterium distribution in ethanol derived from fermentation of grape musts, concentrated grape musts, grape sugar (rectified concentrated grape musts) and wines by application of nuclear magnetic resonance (SNIF-NMR/RMN-FINS). Fractionnement isotopique naturel spécifique étudié par résonance magnétique nucléaire (site specific natural isotope fractionation studied by nuclear magnetic resonance).
- (10) Fonseca-Aguíñaga, R.; Gómez-Ruiz, H.; Miguel-Cruz, F.; Romero-Cano, L. A. Analytical Characterization of Tequila (Silver Class) Using Stable Isotope Analyses of C, O and Atomic Absorption as Additional Criteria to Determine Authenticity of Beverage. *Food Control* **2020**, 112 (February), 107161. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2020.107161>.
- (11) Amendola, D.; De Faveri, D. M.; Spigno, G. Grape Marc Phenolics: Extraction Kinetics, Quality and Stability of Extracts. *J. Food Eng.* **2010**, 97 (3), 384–392. <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2009.10.033>.
- (12) Balyan, U.; Verma, S. P.; Sarkar, B. Phenolic Compounds from Syzygium Cumini (L.) Skeels Leaves: Extraction and Membrane Purification. *J. Appl. Res. Med. Aromat. Plants* **2019**, 12 (January), 43–58. <https://doi.org/10.1016/j.jarmap.2018.12.002>.
- (13) Diario Oficial de la Federación, M. NMX-V-005-NORMEX-2013. Bebidas alcohólicas-determinación de aldehídos, ésteres, metanol, y alcoholes superiores-métodos en ensayo (prueba). (2013).
- (14) Nguila-Inari, G.; Petrissans, M.; Lambert, J.; Enrhardt, J. J.; Gérardin, P. XPS Characterization of Wood Chemical Composition after Heat-Treatment. *Surf. Interface Anal.* **2006**, 38, 1336–1342. <https://doi.org/10.1002/sia.2455>.
- (15) Nzokou, P.; Kamdem, D. P. X-Ray Photoelectron Spectroscopy Study of Red Oak- (Quercus Rubra), Black Cherry- (Prunus Serotina) and Red Pine- (Pinus Resinosa) Extracted Wood Surfaces. *Surf. Interface Anal.* **2005**, 37 (8), 689–694. <https://doi.org/10.1002/sia.2064>.

07 CISQM-SC-PO05

CISQM-SC-RIF01QF

- (16) Kamdem, D. P.; Riedl, B.; Adnot, A.; Kaliaguine, S. ESCA Spectroscopy of Poly(Methyl Methacrylate) Grafted onto Wood Fibers. *J. Appl. Polym. Sci.* **1991**, 43 (10), 1901–1912. <https://doi.org/10.1002/app.1991.070431015>.
- (17) Traoré, M.; Kaal, J.; Martínez Cortizas, A. Application of FTIR Spectroscopy to the Characterization of Archeological Wood. *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2016**, 153, 63–70. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2015.07.108>.
- (18) Debebe, A.; Redi-Abshiro, M.; Chandravanshi, B. S. Non-Destructive Determination of Ethanol Levels in Fermented Alcoholic Beverages Using Fourier Transform Mid-Infrared Spectroscopy. *Chem. Cent. J.* **2017**, 11 (1). <https://doi.org/10.1186/s13065-017-0257-5>.
- (19) Basalekou, M.; Pappas, C.; Kotseridis, Y.; Tarantilis, P. A.; Kontaxakis, E.; Kallithraka, S. Red Wine Age Estimation by the Alteration of Its Color Parameters: Fourier Transform Infrared Spectroscopy as a Tool to Monitor Wine Maturation Time. *J. Anal. Methods Chem.* 2017, **2017**, 5767613. <https://doi.org/10.1155/2017/5767613>.
- (20) Zamora, F. *Elaboración y Crianza Del Vino Tinto: Aspectos Científicos y Prácticos*, 1st ed.; Mundiprensa, Ed.; Madrid, 2003.
- (21) Luis Aleixandre-Tudo, J.; du Toit, W. The Role of UV-Visible Spectroscopy for Phenolic Compounds Quantification in Winemaking. *Front. New Trends Sci. Fermented Food Beverages* **2019**, 1–21. <https://doi.org/10.5772/intechopen.79550>.

08 CISQM-SC-PO06

Caracterización fisicoquímica y actividad antioxidante de cuatro mieles del Estado de Zacatecas

Blanca, F. Rentería-García¹, Karol, K. García-Aguirre^{1*}, Luis, T. González-Márquez¹

¹Academia de Bioingeniería, Unidad Profesional Interdisciplinaria de Ingeniería Campus Zacatecas, Instituto Politécnico Nacional. Blvd. del Bote No. 202, Cerro del Gato, Ejido La Escondida, Col. Ciudad Administrativa, c. p. 98160 Zacatecas, Zac.

blanca.bfrg@gmail.com, kgarciaa@ipn.mx

Resumen

El estado de Zacatecas es uno de los principales productores de miel de abeja en la región centro-norte. Debido a la demanda y el precio, la adulteración es una práctica común, afectando la calidad nutrimental, terapéutica y sensorial del producto. Se realizó la caracterización fisicoquímica y evaluación de la actividad antioxidante de cuatro muestras de miel de abeja de diferentes regiones del estado. Los resultados se compararon con los valores establecidos en la NOM-NMX-F-036-981, *Codex Alimentarius* CXS 12-1981 y referencias bibliográficas. Los resultados mostraron que el pH, la conductividad eléctrica, la humedad y la viscosidad están dentro de los límites normativos, mientras que los resultados de densidad, antioxidantes y vitamina C presentaron variaciones, las cuales pueden atribuirse al tipo, origen y frescura de la miel de abeja.

Introducción

Se entiende por miel de abeja, la sustancia dulce natural producida por abejas *Apis mellífera* a partir del néctar de las plantas o de secreciones de partes vivas de éstas o de excreciones de insectos, que las abejas recogen, transforman y combinan con sustancias específicas propias, y depositan, deshidratan, almacenan y dejan en el panal para que madure y añeje (FAO, 2020). La miel se compone esencialmente de diferentes azúcares, predominantemente fructosa y glucosa además de otras sustancias como ácidos orgánicos, enzimas y partículas sólidas derivadas de la recolección. El color de la miel de abeja varía de casi incoloro a pardo oscuro. Su consistencia puede ser fluida, viscosa, o total o parcialmente cristalizada. El sabor y el aroma varían, pero derivan de la planta de origen. (*Codex-alimentarius*, 2020)

Las variedades de miel que existen dependen de la procedencia de la flor o arbusto y del año en que se recolecte, así se tiene miel de abeja de primavera, se producen a finales de mayo, la miel principal, entre junio y julio, y la miel de abeja tardía, entre agosto y septiembre. La apicultura en el país es de gran importancia económica y social, dependen directamente de ella más de 43 mil apicultores, a nivel internacional la producción mexicana de este producto se sitúa dentro de los 10 mejores países productores de miel de abeja, México produjo 61.9 mil toneladas de miel de abeja en 2019 (SADER, 2019).

Cabe mencionar que, siendo un producto natural con un precio relativamente alto, la miel de abeja ha sido durante mucho tiempo un objetivo de adulteración. La autenticidad de este alimento es de gran importancia tanto desde el punto de vista comercial como sanitario. La detección de adulteración en la miel de abeja es difícil debido a la gran variabilidad natural, debido a las diferencias en las especies de plantas, madurez, medio ambiente, procesamiento y técnicas de almacenamiento. La miel de abeja adulterada pierde algunos de los beneficios nutricionales y medicinales, en comparación con la miel pura, y puede variar mucho con respecto a sus propiedades fisicoquímicas, por ejemplo, índice de refracción, contenido de humedad, azúcares totales, densidad, conductividad eléctrica (C.E.), viscosidad, consistencia y valor de pH (Aljohar *et al.*, 2018).

Teniendo en cuenta que la miel de abeja se usa comúnmente como agente edulcorante, antiinflamatorio, antioxidante, antibacteriano y en problemas de tos. Los medicamentos de patente existentes producen reacciones secundarias no deseadas. Cuenta también con propiedad cicatrizante atribuida principalmente a su

08 CISQM-SC-PO06

actividad antibacteriana, manteniendo una condición húmeda de la herida, debido a su alta viscosidad ayuda a proporcionar una barrera protectora para prevenir la infección (Rao *et al.*, 2016). Además, las propiedades y composiciones de la miel de abeja dependen de su origen geográfico, floral, estación, factores ambientales y el trato de los apicultores, (Sohaimy *et al.*, 2015). Y con referencia a los antioxidantes presentes en la miel de abeja y los usos comunes, (Quino *et al.*, 2017) analizó antioxidantes en 45 muestras de miel, con los siguientes resultados para la prueba de ABTS donde los valores obtenidos están comprendidos entre 7.70 ± 0.68 y $57.44 \pm 3.10 \mu\text{mol ET}/100\text{g}$.

Entre los países con mayor nivel de exportaciones son China, Argentina y México, produciendo las tres naciones en conjunto alrededor del 60% de la miel de abeja comercializada en el mercado mundial. Es de resaltar que, del total de la producción de miel a nivel nacional, México produjo en 2019, 61.9 mil toneladas de las cuales vende al exterior entre el 40 y el 50 % (Cano *et al.*, 2016).

Por lo anterior, este estudio tiene el propósito de validar la calidad de cuatro tipos de miel de abeja producidos en el estado. Para ello se realizaron las siguientes pruebas fisicoquímicas, pH, conductividad eléctrica (C.E), viscosidad, densidad, vitamina C, antioxidantes y azúcares totales, pruebas establecidas en el *Codex alimentarius* y la NOM-004-SAG-/GAN-218 producción de miel y especificaciones, los cuales fueron contrastados con dicha normativa y con valores de referencia bibliográfica.

Métodos experimentales

Se recolectaron cuatro muestras de miel de abeja de diferentes apicultores provenientes de 4 municipios del estado de Zacatecas, presentadas en la tabla 1.

Tabla 1. Tipos de miel de abeja recolectadas y su origen geográfico en el estado de Zacatecas.

Nombre comercial	Floración	Origen geográfico	Temporada de cosecha
Santa Martha	Mezquite	Miguel Auza	Abril 2020
8 colmenas	Mezquite	Ojocaliente	Abril 2020
Don colmenas	Mezquite	Villanueva	Abril 2020
Miel Machines	Multiflora	Comunidad de machines	Abril 2020

Tratamiento previo de las muestras: Las muestras que presentaban cristalización se sometieron a baño María a 35°C, para una mejor manipulación para las determinaciones sucesivas.

Medición de potencial de hidrógeno (pH): Se siguió la metodología propuesta por (Aljohar *et al.*, 2018) con algunas modificaciones empleando un potenciómetro Oakton700[®], previamente calibrado. La medición de la muestra se realizó en un vaso de precipitado con una dilución 1:10 (1 g de miel en 10 mL de agua destilada). Las determinaciones se hicieron por triplicado a 25 °C, registrando como resultado el valor promedio.

Medición de conductividad eléctrica (C.E): Se siguió la metodología propuesta por (Sohaimy *et al.*, 2015) con algunas modificaciones. Con el potenciómetro (Oakton700[®]) previamente calibrado, la muestra fue colocada en un vaso de precipitados diluida 1:10 (1 g de miel en 10 mL de agua destilada). Se midió la C.E de las muestras por triplicado, registrando el valor promedio.

Medición de viscosidad: Se siguió la metodología propuesta por (Martin-Viaña *et al.*, 2002) con algunas modificaciones para la medición de la viscosidad en la miel pura a 25°C. Se empleo un viscosímetro rotacional Brookfield[®], la velocidad fue de 100 rpm utilizando la sonda 07, realizando 3 mediciones por muestra, se registró el valor promedio de los datos obtenidos.

Medición de humedad: Se realizó utilizando el refractómetro pocket PAL- 22S[®] marca ATAGO, específico para muestras de miel. Se colocaron unas gotas de muestra sobre el prisma del equipo y enseguida se determinó la humedad presente en las muestras, se registraron los valores promedio de las lecturas tomadas por triplicado.

Determinación de densidad: La densidad se determinó por el método de Arquímedes detallado por (Niño, 2016), con algunas modificaciones. Se pesó una cantidad de miel (10 gramos), sobre plástico envolvente con el objetivo de formar una bolita de miel impermeable, se colocaron 100 mL de agua destilada en una

08 CISQM-SC-PO06

probeta de 250 mL, enseguida se dejó caer la bolita de miel de masa conocida y posteriormente se observó el desplazamiento de agua en la graduación de la probeta, con eso se obtuvo el volumen desplazado. Con la relación entre la masa y el volumen desplazado se determinó la densidad. La determinación se realizó por triplicado para cada muestra.

Determinación de antioxidantes por el método ABTS: Preparación de la muestra, se diluyó 1g de miel de abeja en 10 ml de etanol al 96%, se puso en agitación hasta disolver. Se usó la técnica propuesta por (Quino *et al.*, 2017) con algunas modificaciones. Se utilizó como referencia una curva de Trolox con un intervalo de concentraciones de 0-3 mg/mL. Los resultados se expresaron en unidades Trolox. Las muestras se leyeron en un Espectro uv-visible a una longitud de onda de 730 nm. Para la lectura de muestras problema, se colocaron 40 μ L de muestra de miel previamente disuelta y se agregó 3960 μ L de ABTS completando un volumen de 4 mL, se dejó en reposo 5 minutos y se leyó la absorbancia registrando el promedio, las muestras se procesaron por triplicado. Para obtener la concentración de Trolox la muestra de miel se interpoló en la curva tipo obtenida.

Determinación de vitamina C: Se siguió la metodología descrita por AOAC Official Method 967.21 Ascorbic Acid in Vitamin Preparations and Juices. Se utilizó como referencia una curva estándar de ácido ascórbico con un rango de concentración de 0 a 1 mg/mL. Se reportó el contenido de vitamina C de las muestras con base en la curva tipo. Para la preparación de las muestras de miel se colocaron 40 μ L de muestra de miel previamente disuelta en agua destilada y se agregaron 3960 μ L de la solución de indofenol, se dejó en reposo 5 minutos. Cada muestra se preparó por triplicado. La lectura de la absorbancia de las muestras de la curva tipo y las muestras de miel se realizaron en un espectrómetro uv-visible a una longitud de onda de 530 nm, registrando los valores promedio de las lecturas.

Discusión de resultados

Inicialmente se realizó una revisión a simple vista de las cuatro muestras de miel de abeja, con el objetivo de revisar la presencia de anomalías. No presentaban materias extrañas, efervescencia o síntomas de fermentación, dos muestras presentaban cristalización (Don colmenas y 8 Colmenas), presentaba olor, color y sabor característicos, ninguna presentaba etiquetado nutrimental, 2 de ellas presentaban etiquetado de marca (Don Colmenas y Santa Martha), los precios de compra estuvieron en un rango de entre \$100.00 y \$120.00 pesos MN por kg.

La calidad de la miel de abeja está determinada por los valores presentados en la normativa, la NOM-NMX-F-036-981 y en el *Codex Alimentarius* CXS 12-1981, que establecen los límites máximos permisibles para obtener una miel aceptable, los resultados de los parámetros seleccionados para la caracterización y el condensado de resultados se presentan a continuación en la tabla 2.

Para el pH, los datos obtenidos están entre 4.46 ± 0.01 y 4.82 ± 0.01 , similares a lo reportado en otros estudios (Díaz, 2016), los valores bajos de pH evitan la proliferación de las bacterias dando mayor vida de anaquel al producto, esta acidez se atribuye al contenido de ácido de la miel de abeja, principalmente aminoácidos y ácidos orgánicos que son los responsables del sabor característico de este alimento.

En relación con la conductividad eléctrica (C.E), vinculada a los sólidos disueltos y según lo reportado por (Sohaimy *et al.*, 2015), se considera que la C.E es un parámetro importante para determinar el origen botánico de la miel de abeja y que está relacionado con el contenido de cenizas y de ácidos presentes, es decir a mayor contenido de estos compuestos mayor será el valor de conductividad eléctrica. El valor máximo permisible es de 0.8 mS/cm, todas las muestras evaluadas están dentro del valor máximo establecido por la norma CXS 12 – 1981 norma para la miel.

Respecto a la viscosidad, la cual es un parámetro que depende de la composición intrínseca de la miel de abeja, como minerales, carbohidratos y su pureza. Las lecturas obtenidas oscilaron valores de entre 104,000.00 y 45,333.33 mPaS, según lo reportado en la bibliografía por (Fabián *et al.*, 2018), donde obtuvieron valores

08 CISQM-SC-PO06

similares en un rango de 100,833.00 y 41,772.33 mPaS, esta viscosidad alta se vincula a la pureza de la miel de abeja. La miel de abeja con viscosidad alta es menos propensa al ataque microbiano ya que limita la entrada de oxígeno haciendo un medio desfavorable para cualquier microorganismo aerobio.

Acerca del parámetro de humedad, este es considerado uno de los más importantes, la miel de abeja con alta humedad, tienden a descomponerse rápidamente afectando su sabor, olor y color característicos (Sohaimy *et al.*, 2015). Los valores obtenidos se encuentran entre 12.90% y 13.80% de humedad estando dentro de los límites permisibles, < 20 % de contenido de agua (FAO, 2020). Por consecuencia dichos valores indican una madurez y momento de extracción adecuados para las muestras de miel producidas en el estado.

La densidad de la miel de abeja varía según la procedencia, humedad y composición, según estudios realizados donde se reportan valores promedio en un rango de 1410-1450 kg/m³ (Guanín *et al.*, 2017), para la densidad de la miel de abeja en este caso los resultados obtenidos arrojaron los siguientes valores: 1250, 1280, 1300 y 1310 kg/m³, las variaciones se pueden atribuir a las características de cada muestra, semejantes a las reportadas por el autor.

Tabla 2. Resultados de la caracterización fisicoquímica de los cuatro tipos de miel de abeja.

Parámetro	Muestra	Miel Santa Martha	Miel Don Colmenas	Miel 8 Colmenas	Miel Machines
pH		4.82 ± 0.01	4.46 ± 0.01	4.72 ± 0.03	4.45 ± 0.00
C.E (mS)		0.76± 0.43	0.68± 0.45	0.74± 0.50	0.76± 0.40
Viscosidad (mPaS)		45333.33 ± 0.28	102666.66 ± 1.04	104000.00 ± 0.86	49066.66 ± 0.76
Humedad (porcentaje)		12.90 ± 0.00	13.80± 0.00	13.00 ± 0.00	13.40 ± 0.00
Densidad kg/m ³		1280	1300	1250	1310
Antioxidantes (µm ET/100 g)		3.78 ± 0.05	1.39 ± 0.02	3.77 ± 0.00	9.62 ± 0.00
Vitamina C (mg/100g)		16.67 ± 0.04	6.27 ± 0.07	4.47 ± 0.04	2.78 ± 0.08

*Se presentan valores promedio de las mediciones +/- desviación estándar.

En cuanto al contenido de antioxidantes, vinculado a la composición de la miel de abeja y el origen floral, la miel multifloral posee mayor contenido de antioxidantes respecto a la monofloral, en cuanto a los datos obtenidos, demuestran que la miel de abeja "Machines multiflora" tiene un mayor contenido de antioxidantes (9.62 ± 0.00 µm ET/100 g), mientras que para la miel monofloral (Santa Martha, Don Colmenas y 8 colmenas) sus valores fueron más bajos, 3.78 ± 0.05, 1.39 ± 0.02, 3.77 ± 0.00 µm ET/100 g, respectivamente. Este parámetro está ligado también a la frescura y tratamiento de la miel de abeja, lo cual significa que exposiciones prolongadas de luz UV o un mal almacenamiento, provocan que el contenido de compuestos antioxidantes varíe y por consecuencia la concentración se vea afectada (Rao *et al.*, 2016). En relación con las vitaminas que se encuentran en la miel de abeja, estas provienen del polen y del néctar, de allí que su contenido varíe con el origen floral.

Conclusiones

Los valores de pH, C.E, humedad y viscosidad, concuerdan con lo reportado en el *Códex alimentarius*, la NOM-NMX-F-036-98 y las referencias bibliográficas consultadas. La variación en los resultados de parámetros como la densidad, puede atribuirse al método de desplazamiento utilizado, el contenido de antioxidantes y vitamina C al origen floral de la miel de abeja, temporada de cosecha y frescura de la muestra, sin embargo, los resultados muestran que las mieles evaluadas cumplen con los criterios evaluados de calidad.

Referencias

Aljohar, Maher, Albaqami & Maha. (2018). Physical and chemical screening of honey samples available in the Saudi. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 932-942.

08 CISQM-SC-PO06

- Ayoub, Masry SHD & Mg Shehata. (2017). Role of honey in modern medicine. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 975-978.
- Cano, J., Jesús Manuel Palma Ruiz & Herik German Valles Bac (2016). Panorama del sector apícola en México: Análisis estadístico de tendencias para el periodo de. *Red internacionales de investigadores en competitividad*, 1-22.
- Codex-alimentarius. (2020). *Fao.org*. Recuperado el 30 de noviembre de 2020, de Fao.org: <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/es/>
- Díaz, A. & Pacheco L. (2016). *Producción y comercialización de miel y sus derivados en México: desafíos y oportunidades de exportación*. Mérida-México.
- Dubois, M. (1956). colorimetric method for determination of sugars and related substances. *Analytical Chemistry*, 350-356.
- Fabián, A. R. (Enero de 2018). *Universidad Técnica del Norte*. Recuperado el 8 de diciembre de 2020, de Universidad Técnica del Norte: _FAO. (2020). *CODEX ALIMENTARIUS*. Recuperado el 16 de septiembre de 2020, de CODEX ALIMENTARIUS: <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/codex-texts/list-standards/es/>
- Fattori, S. B. (22 de Octubre de 2004). *apimondia.org*. Recuperado el 8 de diciembre de 2020, de apimondia.org: www.apimondia.org
- Guanín, D. K., (enero de 2017). *universidad central del ecuador*. Recuperado el 10 de Diciembre de 2020, de universidad central del ecuador: <http://www.dspace.uce.edu.ec/bitstream/25000/10020/1/T-UCE-0008-QA003-2017.pdf>
- Martín-Viaña., I. Morales & Y. Cordovés. (2002). Uso de la reología en la evaluación de la jalea dentífrica fluida. *Revista Cubana de Farmacia*.
- Niño, L. V. (2016). Dificultades del Aprendizaje sobre el principio de Arquímedes en el contexto de la Flotación. *Revista Brasileira de Ensino de Física*.
- NMX-F-036-981. MIEL DE ABEJA. ESPECIFICACIONES. NORMA MEXICANA. DIRECCIÓN GENERAL DE NORMAS. (ESTA NORMA CANCELA A LA NMX-F036-1953 Y A LA NMXPC/4/1980), ASÍ COMO EL AVISO DE LA DECLARATORIA DE VIGENCIA.
- NMX-F-274-1984. DETERMINACIÓN DEL GRADO BRUX EN MUESTRAS DE MELADURA; MASAS COCIDAS; MIELES "A" Y "B" DE REFINERÍA Y MIEL FINAL. POR MÉTODO HIDROMÉTRICO. DETERMINATION OF THE BRUX DEGREE ON SAMPLES FROM SYRUP; MASSECUTES; "A" AND "B"; REFINERY AND FINAL MOLASSES. BY HIDROMETRIC METHOD. NORMAS MEXICANAS. DIRECCIÓN GENERAL DE NORMAS.
- Quino, M. L. & Juan A. Alvarado (2017). Capacidad antioxidante y contenido fenólico. *Revista Boliviana de Química*.
- Rao., Kumara Thevan Krishnan., Naguib Salleh. & Siew Hua Gan. (2016). Biological and therapeutic effects of honey produced by honey bees. *Brazilian journal or pharmacognosy*, 257-264.
- SADER. (23 de septiembre de 2019). *secretaria de agricultura y desarrollo rural*. Recuperado el 10 de Septiembre de 2020, de secretaria de agricultura y desarrollo rural: <https://www.gob.mx/agricultura/zacatecas/articulos/zacatecas-entre-los-principales-estados-productores-de-miel-sader-225220?idiom=es#:~:text=En%202018%2C%20se%20produjeron%20en,toneladas%20de%20miel%20de%20abeja.&text=En%202018%2C%20se%20produjeron%20en%2>
- Sohaimy., Masry SHD & MG Shehata. (2015). Physicochemical characteristics of honey. *Annals of Agricultural Science*, 279-287.



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

**Trayendo al mundo
sustancias nuevas
(SM)**

CISQM-SM-CE01

Productos de O- y N-acetilación del Clenbuterol, potenciales marcadores de su consumo, mediante un acercamiento a la química verde

Oscar Zúñiga García¹, Anuar Gómez Tagle González¹, Raquel Gómez Pliego², Raquel López Arellano³, Iván Missael Espinoza Muñoz¹, Benjamín Velasco Bejarano^{1*}

¹Sección de Química Orgánica, ²Sección de Ciencias de la Salud Humana, ³LEDEFAR, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM. Av. 1 de mayo S/N, Col. Sta. María las Torres, Cuautitlán Izcalli, 54740, Estado de México, México.

oscargarcia19977@gmail.com, qfbbenjamin.velascob@cuautitlán.unam.mx

Resumen: Se sintetizó el producto de O-acetilación y N-acetilación del Clenbuterol ((*RS*)-1-(4-amino-3,5-dicloro-fenil)-2-(*tert*-butilamino)etanol), los cuales puede ser potenciales metabolitos y marcadores metabólicos del consumo de carne de bovino contaminada con este b2-agonista.

Al respecto, se emplearon diferentes metodologías de síntesis con un acercamiento a la química verde: Biocatálisis (Biocat) Electrosíntesis (Elec), Microondas (MO), Ultrasonido (Us), Energía Infrarroja (IR). Resultados preliminares en una matriz biológica permiten validar la hipótesis de su biotransformación en bovinos.

Proyecto financiado por la DGAPA-UNAM, (PAPIIT IA209220)

Introducción: Dentro de la familia de los b2-agonistas se encuentra el Clenbuterol (**Figura 1**), el cual es utilizado en la terapéutica para problemas respiratorios, en padecimientos asmáticos¹, etc. En México existe preparaciones farmacéuticas de libre venta que contiene Clenbuterol en combinación con Ambroxol. Este fármaco, es usado de manera ilegal para la engorda de ganado destinado a consumo humano por sus efectos anabólicos². En México está practica es común a pesar de que su uso para este fin se encuentra prohibido por las leyes mexicanas. Al respecto, existen reportes de intoxicaciones por el consumo de alimentos contaminados con Clenbuterol³, que en algunos casos han requerido hospitalización.

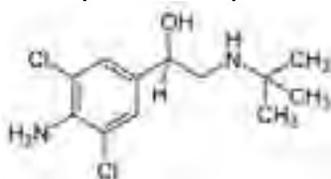


Figura 1

Hacia fines del siglo pasado, los químicos fisiológicos descubrieron que las sustancias químicas que ingresan al cuerpo están sujetas a biotransformaciones definidas y generalmente se excretan en la orina como conjugados. Durante ese período, el químico orgánico alemán Rudolf Cohn (1893) identificó la acetilación biológica como una de las principales reacciones de conjugación de humanos y especies animales. La acetilación biológica en humanos y animales generalmente implica la transferencia enzimática del grupo acetilo desde la acetil coenzima A endógena (AcCoA) a moléculas que contienen una amina primaria, un grupo hidroxilo o sulfhidrilo. Las enzimas N-acetilantes y O-acetilantes se distribuyen en muchos tejidos de humanos y animales. En muchos estudios se han examinado las N-acetiltransferasas de tejidos de seres humanos, hámsteres, ratones, conejos y ratas. Extrahepáticamente, se han identificado N-acetiltransferasas en mucosa intestinal, colon, pulmón, timo, ovario, bazo, útero, glándula suprarrenal, leucocitos, riñón, médula ósea, glándula salival, páncreas, glándula pineal, eritrocitos y cerebro. La actividad también está presente en la mucosa de la vejiga urinaria, la placenta humana y piel, pero no se ha detectado en plasma, músculo esquelético y grasa.⁴

El Clenbuterol se encuentra clasificado en el grupo S1 de la lista de sustancias y métodos prohibidos emitida

CISQM-SM-CE01

por la Agencia Mundial Antidopaje, ya que es considerado un fármaco que puede incrementar el rendimiento deportivo por aumento de la masa muscular y la eliminación de grasa corporal. En el año 2011, un grupo de futbolistas mexicanos que participaban en la Copa de Oro de Fútbol, fue retirado de la competencia por presentar un resultado analítico adverso a Clenbuterol, a lo cual se justificó por el consumo de carne de bovino contaminada con esta sustancia, ese mismo año se llevó a cabo en México la Copa del Mundo de Fútbol Sub-17 en donde de un total de 208 muestras analizadas 109 mostraron la presencia de esta misma sustancia, además de que se logró demostrar que la carne que consumieron contenía Clenbuterol.⁵

En este sentido, se hace necesario contar con evidencia científica que ayude a la autoridad competente a dilucidar la vía de entrada de este compuesto en el cuerpo del atleta ya sea porque fue consumido con una intención de dopaje o por el consumo no intencional de carne contaminada con este b2-agonista y poder aplicar una sanción deportiva justa. Por lo que, en este trabajo se propone la síntesis y caracterización de un potencial metabolito del Clenbuterol, el cual corresponde al producto de oxidación del alcohol presente en su estructura, para lo cual se emplearon tres metodologías de síntesis con un enfoque en la filosofía de la Química Verde, el contar con marcadores biológicos del consumo de esta sustancia permitirá aportar evidencia que coadyuve a la elucidación de la vía de entrada al organismo humano de esta sustancia.

Metodología: A continuación, se describen de manera detallada las metodologías de síntesis empleadas, para la obtención de las moléculas objetivo.

Acetilación de Clenbuterol promovida por Microondas: Se pesaron 200 mg de Clenbuterol RA y se colocan en un matraz de bola de 100mL previsto con una barra de agitación, se adicionan 10 mL de cloroformo y 0.2 mL de piridina anhidra, posteriormente se añaden a la mezcla de reacción 2 mL de anhídrido acético y se colocaron en un aparato de microondas químico durante 60 minutos a 100°C y 300 Watts. La reacción se monitorea por *ccf* con una fase móvil 9:1 (acetato de etilo:metanol). La mezcla de reacción se transfiere a un embudo de separación y se adicionan 20 mL de agua y 20 mL de acetato de etilo, para posteriormente realizar una extracción líquido- líquido. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se purificó mediante cromatografía en columna, empleando una fase móvil 8:2 (acetato de etilo:metanol). Una muestra se empleó para el análisis por medio de CG/EM.

Acetilación de Clenbuterol promovida por Ultrasonido: Se pesan 200mg de Clenbuterol RA y se colocan en un matraz de bola de 100 mL, se adicionan 10 mL de cloroformo, 0.2mL de piridina anhidra y 2 mL de anhídrido acético RA, la mezcla de reacción se pone en la cuba ultrasónica del equipo por una hora a 70KHz y 70°C. La reacción se monitorea por *ccf* usando una fase móvil 9:1 (acetato de etilo:metanol). La mezcla de reacción se transfiere a un embudo de separación y se adicionan 20 mL de agua y 20 mL de acetato de etilo, para posteriormente realizar una extracción líquido- líquido. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se purifico mediante cromatografía en columna, empleando una fase móvil 8:2 (acetato de etilo:metanol). Una muestra se empleó para el análisis por medio de CG/EM.

Acetilación de Clenbuterol promovida por irradiación Infrarroja: Se pesan 200 mg de Clenbuterol y se colocan en un matraz de bola de 100 mL previsto con una barra de agitación magnética, se adicionan 10 mL de cloroformo, 0.2 mL de piridina anhidra y 2 mL de anhídrido acético, la mezcla de reacción se coloca a reflujo en el equipo de irradiación infrarroja con agitación constante y vigorosa por espacio de 60 minutos. La reacción se monitorea todo momento por *ccf* con una fase móvil 9:1 (acetato de etilo: metanol). La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y se adicionaron 20 mL de agua y 20 mL de acetato de etilo, para posteriormente realizar una extracción líquido-líquido. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se purifico mediante cromatografía en columna, empleando una fase móvil 8:2 (acetato de etilo:metanol). Una muestra se empleó para el análisis por medio de CG/EM.

⁵ Thevis, M., Geyer, L., Geyer, H., Guddat, S., Dvorak, J., Butch, A., Sterk, S. S., Schänzer, W., Adverse Analytical findings with clenbuterol among U-17 soccer players attributed to food contamination issues. *Drug Testing and Analysis*, 2013, 5, 372-376.

CISQM-SM-CE01

Acetilación de Clembuterol promovida por la Lipasa B de *Candida antarctica* (Novozym 435): Se pesan 200 mg de Clembuterol y se colocan en un vial ámbar de 40 mL con tapa y previsto con una barra de agitación magnética, se le adicionan 10 mL de acetato de etilo anhidro y 200 mg de Lipasa B de *Candida antarctica* (Novozym 435), la mezcla se coloca en un baño de arena a 70 °C y con agitación durante 7 días. La reacción se monitorea por *ccf* con una fase móvil 9:1 (acetato de etilo:metanol). El contenido vial se filtra para separar la Lipasa B de *C. antarctica* y el sobrenadante se transfirió a un embudo de separación y se adicionaron 20 mL de agua y 20 mL de acetato de etilo, para posteriormente realizar una extracción líquido-líquido. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se purificó mediante cromatografía en columna, empleando una fase móvil 8:2 (acetato de etilo:metanol). Una muestra se empleó para el análisis por medio de CG/EM.

Acetilación de Clembuterol promovida por electro síntesis: Se pesan 235 mg de carbonato de cesio y se colocan en un vaso de precipitados de 50 mL previsto con una barra con agitación magnética, se adicionan 10 mL de agua destilada y se agita hasta su total disolución. Posteriormente se agregan 85 mg de bromuro de potasio RA más 200 mg de Clembuterol RA, la mezcla de reacción se mantiene en agitación por 20 minutos, después se agregan 232 mg de TBAB y 2 mL de anhídrido acético. Se sumergen los electrodos en la solución y se hace pasar corriente eléctrica de 40 mA durante 60 minutos. La reacción se monitorea por *ccf* con una fase móvil 9:1 (acetato de etilo:metanol). La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y se adicionaron 20 mL de agua y 20 mL de acetato de etilo, para posteriormente realizar una extracción líquido- líquido. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se purifico mediante cromatografía en columna, empleando una fase móvil 8:2 (acetato de etilo:metanol). Una muestra se empleó para el análisis por medio de CG/EM.

Acetilación del Clembuterol mediante irradiación térmica: En un matraz de bola de 100 mL previsto con una barra de agitación magnética, se colocan 200 mg de Clembuterol RA, se mezclan con 10 mL de cloroformo posteriormente se agregan 0.2 mL de Piridina anhidra, la mezcla se dejó en agitación durante 10 min, finalmente se agregan 2 mL de Anhídrido acético RA La mezcla de reacción se coloca a reflujo a temperatura de 85°C y con agitación vigorosa durante 60 min. La reacción se monitoreo mediante *ccf*, empleando una fase móvil 9:1 (acetato de etilo:metanol). La mezcla de reacción se transfiere a un embudo de separación y se adicionan 20 mL de agua y 20 mL de acetato de etilo, para posteriormente realizar una extracción líquido- líquido. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se purifico mediante cromatografía en columna, empleando una fase móvil 8:2 (acetato de etilo:metanol). Una muestra se empleó para el análisis por medio de CG/EM. Para la validación de las metodologías aquí desarrolladas, cada uno de los ensayos se realizó por triplicado y se consideró una variación no mayor al 10% respecto del porcentaje de rendimiento entre los tres ensayos para tomarse como válida.

Discusión de resultados: A continuación, y a manera de ejemplo se presenta el análisis realizado para la identificación de los productos de acetilación obtenidos mediante el empleo de irradiación de microondas. Los resultados obtenidos de cada método de síntesis, así como el porcentaje de transformación y su validación se presentarán y discutirán durante la presentación en el congreso.

En este sentido, en la **Figura 2**, se muestran las estructuras de los compuestos de acetilación obtenidos mediante irradiación de microondas. Es importante mencionar que no todos los productos se generaron en el mismo porcentaje.

CISQM-SM-CE01

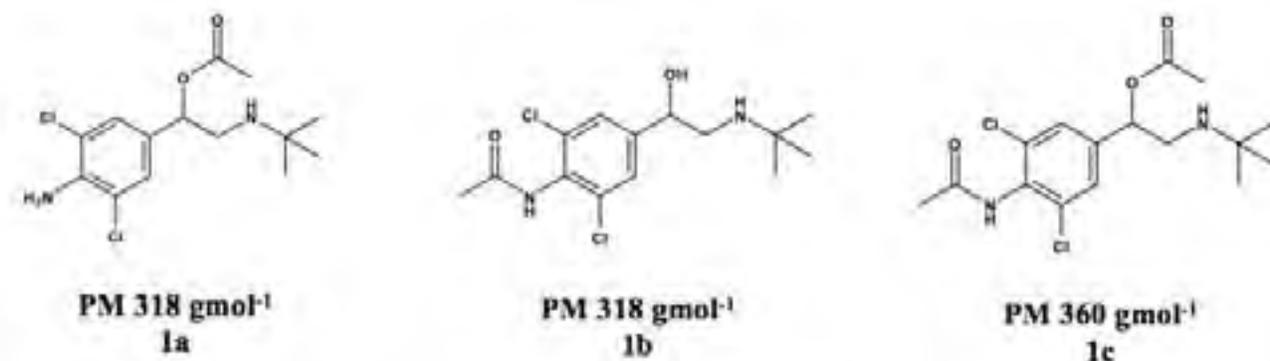


Figura 2.- Estructura química de los compuestos del Clenbuterol acetilados.

Del análisis realizado por CG/EM (Agilent Technologies 3Q Modelo 7010B (IE)), se observaron tres picos de mayor abundancia localizados a 25.41; 25.63; 26.82 minutos, los cuales a través de su correspondiente espectro de masas se determinó que correspondían a cada uno de compuestos indicados en la **Figura 2**. En este sentido, se presentan los correspondientes espectros de masas de cada uno de los picos observados.

En la **Figura 3**, se presenta el espectro de masas del pico a 25.41 minutos observado en el correspondiente cromatograma de gases de la mezcla analizada, el cual fue adquirido por ionización electrónica obtenido en un equipo de CG/EM marca Agilent Technologies 3Q Modelo 7010B (IE), en donde se observa un fragmento de m/z 360, el cual es consistente para el ion molecular del compuesto **1c**.

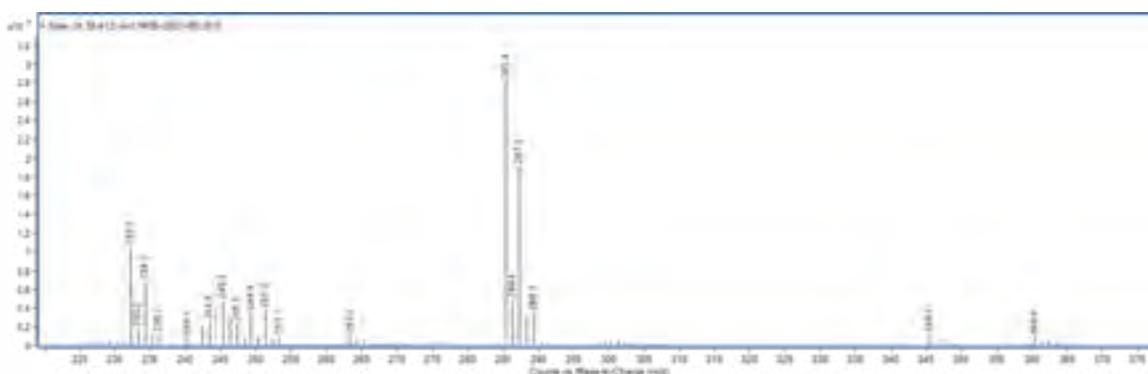


Figura 3.- Espectro de masas del pico a 25.41 minutos correspondiente al producto O-, N-acetilado **1c**.

En este mismo sentido, en la **Figura 4**, se presenta el espectro de masas del pico a 26.82 minutos adquirido en un equipo de CG/EM marca Agilent Technologies 3Q Modelo 7010B (IE), en donde se observa un fragmento de m/z 318, el cual es consistente para el ion molecular del compuesto **1b**, así mismo se observa un fragmento de m/z 300, el cual es consistente para $[M-18]^+$.

CISQM-SM-CE01

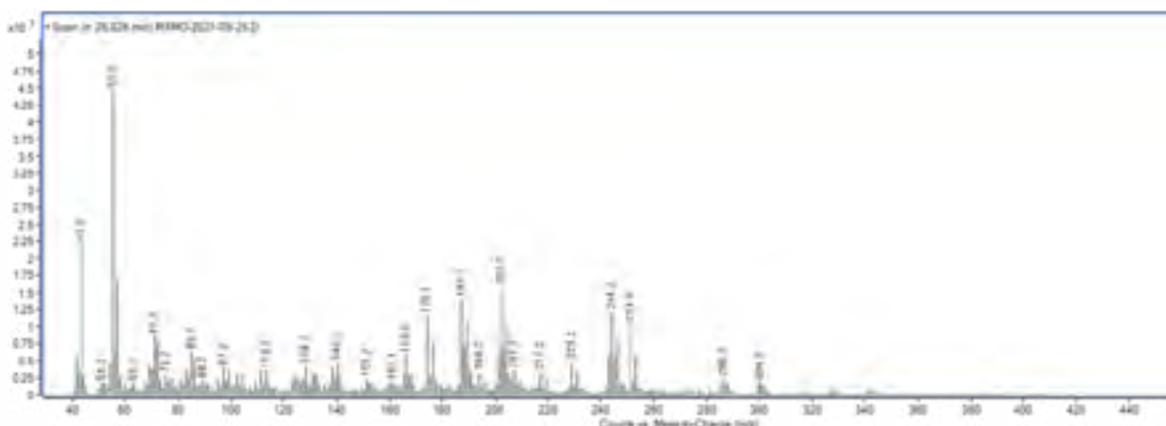


Figura 4.- Espectro de masas del pico a 26.82 minutos correspondiente al producto *N*-acetilado **1b**.

Finalmente, en la **Figura 5**, se presenta el espectro de masas del pico a 25.63 minutos, en donde se observa un fragmento de m/z 218, el cual es consistente para el ion molecular (M^+) de la molécula **1a**. También se observa un fragmento de m/z 303, el cual corresponde a $[M-15]^+$.

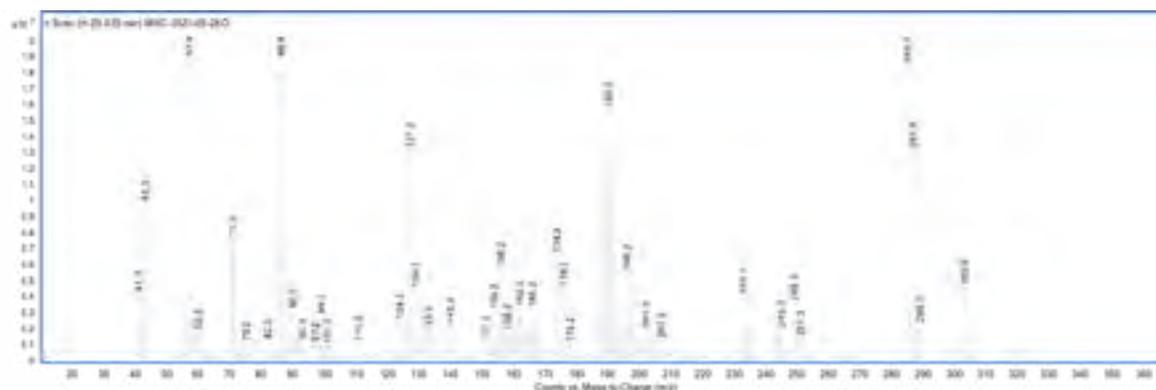


Figura 5.- Espectro de masas del pico a 25.63 minutos correspondiente al producto *O*-acetilado **1a**.

Conclusiones

Se logró la síntesis y la caracterización de los compuestos objetivo, mediante el empleo de tres diferentes metodologías acordes con la filosofía de la química verde. Estas moléculas podrán ser empleadas como material de referencia en el análisis de una matriz biológica de bovino.

Agradecimientos

Se agradece el apoyo técnico prestado por Eleazar Rojas y Alicia Soto del Centro de Excelencia de Agilent Technologies México.

CISQM-SM-CP01

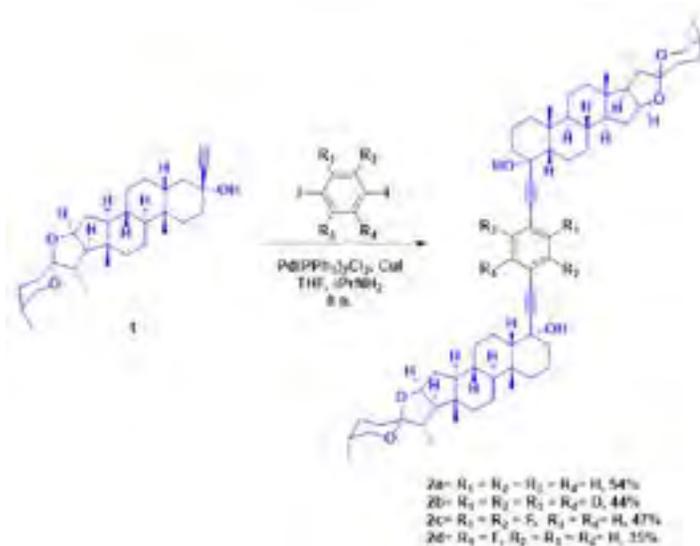
Síntesis y estudio estructural de dímeros esteroidales derivados de Sarsasapogenona

Maricela Morales Chamorro,¹ María Eugenia Ochoa,¹ Norberto Farfán,² Rosa Luisa Santillán Baca^{1*}

¹ Departamento de Química, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN. Av. Instituto Politécnico Nacional 2508, San Pedro Zacatenco, 07360 Ciudad de México, México.

² Facultad de Química, Departamento de Química Orgánica, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510 Ciudad de México, México.

maricela.morales@cinvestav.mx, rsantill@cinvestav.mx



En años recientes, ha incrementado el interés en el estudio de sólidos cristalinos como plataforma en el desarrollo de materiales inteligentes y máquinas moleculares cuya dinámica molecular les confiere propiedades magnéticas, ópticas, mecánicas, de conmutabilidad electrónica e incluso su uso como materiales que imitan el comportamiento de las proteínas responsables del movimiento en células. En este trabajo se sintetizaron 4 dímeros esteroidales derivados de Sarsasapogenona por acoplamiento cruzado de Sonogashira entre el fragmento alquinil **1** y 1,4- diyodobencenos sustituidos. Las estructuras de los compuestos se establecieron por ¹H, ¹³C NMR, ATR-IR, HRMS. Los compuestos obtenidos serán caracterizados por ATR-IR, Raman y Dicroísmo para obtener información de dinámica en estado sólido.

CISQM-SM-CP02

Síntesis de 1,4-disustituido-1,2,3-triazoles en triterpenos tipo lupano

Edith Margarita Angulo Rodríguez¹, Rubén Marrero Carballo¹, Gumersindo Mirón López²

¹Laboratorio de Química Farmacéutica, ²Laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear. Facultad de Química, Universidad Autónoma de Yucatán. Calle 43 No. 613 x Calle 90 Col. Inalámbrica. C.P. 97069. Mérida, Yucatán, México.

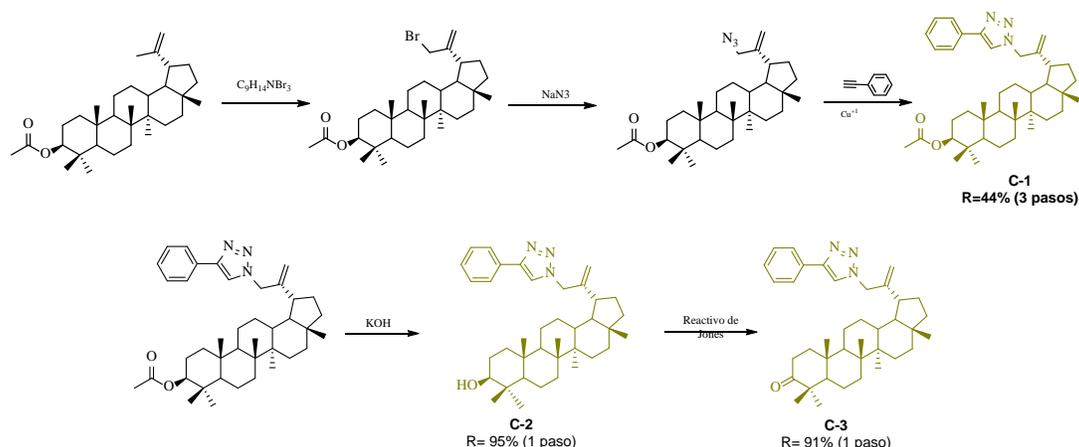
ruben.marrero@correo.uady.mx, edith_rodriguez95@outlook.com

Resumen. Las reacciones de cicloadición azida-alquino catalizada por cobre (CuAAC) representa la reacción prototipo para sintetizar compuestos de tipo 1,4-disustituidos-1,2,3-triazoles. En este trabajo se ha desarrollado una ruta sintética para la introducción de triazoles en el carbono 30 del acetato de lupeol en tres etapas de reacción. 1) activación del carbono 30 del acetato de lupeol a través de una reacción de bromación, 2) interconversión del bromo por un grupo azida, 3) Aplicación de la reacción CuAAC entre la azida derivada del acetato de lupeol catalizada por cobre. Estas reacciones permitieron la obtención del Acetato de 30-(4-fenil)-1,2,3-triazol-lupeol con buen rendimiento sobre un sustrato complejo. La subsecuente hidrólisis básica en el carbono 3 y oxidación con el reactivo de Jones condujeron al 30-(4-fenil)-1,2,3-triazol-lupeol y 30-(4-fenil)-1,2,3-triazol-lupenona respectivamente.

Introducción. Las reacciones por cicloadición de azidas y alquinos catalizada por cobre (CuAAC) ha sido por excelencia de una de las más importantes estrategias para sintetizar los 1,4-disustituidos-1,2,3-triazoles debido a sus características interesantes como: condiciones de reacción suaves, fácil de llevarse a cabo desde el punto experimental, presenta regioselectividad (solo se obtiene el isómero 1,4-disustituido) y buenos rendimientos. Siendo de esta forma la reacción CuAAC es el máximo exponente de la «Click Chemistry», posiblemente la reacción más versátil para la síntesis de estos compuestos. El anillo de 1,4-disustituido-1,2,3-triazol es exclusivamente sintético y las diferentes aplicaciones de estos compuestos han hecho que sean particularmente atractivos, motivo por el cual han recibido una atención destacada en la investigación científica en las últimas décadas. Las características de estos heterociclos han motivado el desarrollo de diferentes estrategias para su preparación o para generar nuevas familias de compuestos partiendo de los productos naturales, específicamente los triterpenos pentacíclicos que son susceptibles a modificaciones estructurales en ciertos sitios accesibles para ello, tal es el caso del carbono 30 del acetato de lupeol.

Métodos experimentales. Con el fin de generar una nueva familia de derivados tipo lupano-1,2,3-triazol mediante reacciones CuAAC, se propuso la Ruta Sintética (Esquema 1) partiendo del acetato de lupeol.

CISQM-SM-CP02



Esquema 1. Ruta sintética para la obtención de los nuevos derivados 1,4-disustituidos-1,2-3-triazoles en triterpenos tipo lupano

Como primer paso fue necesario la activación del carbono 30 del acetato de lupeol a través de una reacción de bromación con el tribromuro de feniltrimetilamonio, como subsecuente paso se realizó la interconversión del bromo por un grupo azida empleando azida de sodio. Seguidamente se realizó la reacción CuAAC entre la azida derivada del acetato de lupeol con el fenilacetileno catalizada por cobre. Estas reacciones condujeron a la obtención del acetato de 30-(4-fenil)-1,2,3-triazol-lupeol (**C-1**). En seguimiento a la ruta propuesta se realizó una hidrólisis básica en el carbono 3 del **C-1** empleando hidróxido de potasio para obtener el 30-(4-fenil)-1,2,3-triazol-lupeol (**C-2**) y finalmente se llevó a cabo una oxidación sobre el **C-2** con el reactivo de Jones para sintetizar el 30-(4-fenil)-1,2,3-triazol-lupenona (**C-3**). Los compuestos finales fueron purificados a través de métodos cromatográficos convencionales y caracterizados por Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

Discusión de resultados. Siguiendo con la metodología mencionada anteriormente, fue posible la obtención de 3 nuevos derivados de 1,4-disustituidos-1,2,3-triazoles, en la tabla 1 se observa los resultados obtenidos.

Tabla 1. Compuestos obtenidos de 1,2,3 triazoles en triterpenos tipo lupano.

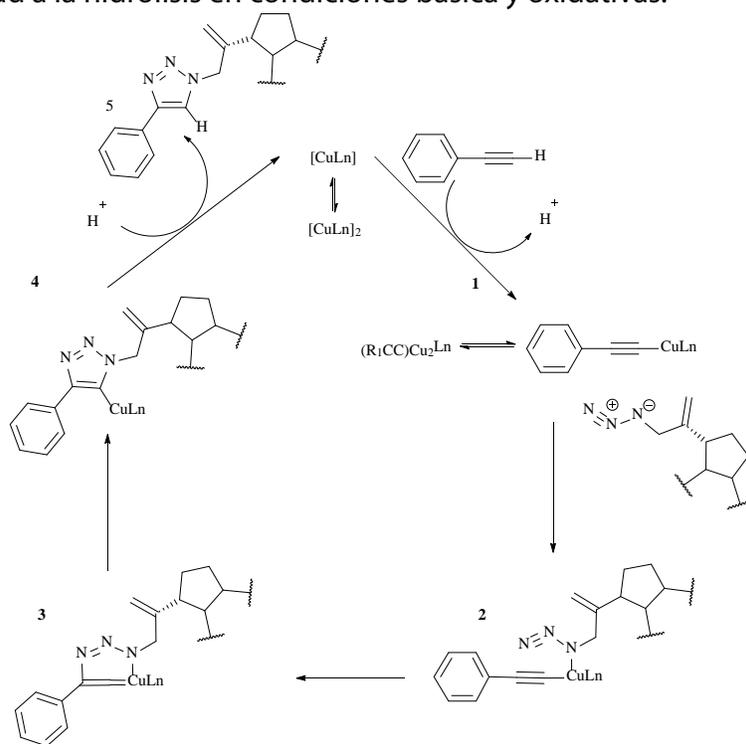
Derivado	Estructura	Cantidad Obtenida	% de rendimiento
C-1 R=		290.0 mg	44 % (tres pasos de reacción)
C-2 R=		115.0 mg	95% (un paso de reacción)
C-3 R=		91.0 mg	91% (un paso de reacción)

La bromación en el carbono-30 con el tribromuro de feniltrimetilamonio y la subsecuente interconversión del bromo por un grupo azida condujo a un compuesto intermedio clave, azida orgánica derivado del acetato de lupeol, esta especie fue importante para el proceso de cicloadición en la obtención del **C-1**. El ciclo catalítico de la reacción CuAAC (Esquema 2) comienza con la formación del acetiluro de cobre (**1**), cálculos teóricos reportados en la literatura indican que la coordinación del cobre reduce considerablemente el pKa del alquino, permitiendo de esta forma la desprotonación del acetiluro en sistemas acuosos sin la adición de una base. Posteriormente, el nitrógeno alquídico de la azida orgánica se coordina con el acetiluro de cobre

CISQM-SM-CP02

para la formación del complejo intermedio acetiluro de cobre-azida (**2**). Seguidamente, la complejación de la azida activa promueve el ataque nucleofílico del nitrógeno N₃ sobre el carbono dos del acetiluro generando el metalociclo de cobre de seis miembros, que contiene el enlace CN covalente (**3**). De esta forma la azida queda posicionada favorablemente para la contracción transanular subsiguiente dando a la formación de metalociclo triazol-cobre (**4**), el cual evoluciona con un proceso ácido-base con moléculas de disolvente liberando el producto final y el catalizador para iniciar un nuevo ciclo (**5**).

La subsecuente hidrólisis básica en el carbono 3 de **C-1** y la posterior oxidación con el reactivo de Jones condujeron a **C-2** y **C-3** respectivamente con buenos rendimientos y sin obtener subproductos de reacción. En general el anillo 1,4-disustituidos-1,2,3-triazol es químicamente estable debido a todos los átomos del anillo poseen una hidratación *sp*² y seis electrones están deslocalizados en los orbitales *p*, por esta razón presentan poca reactividad a la hidrólisis en condiciones básica y oxidativas.



Esquema 2. Ciclo catalítico propuesto para la obtención de C-1, catalizado por Cu⁺¹.

Conclusiones. La reacción CuAAC entre la azida sintetizada en el carbono-30 del acetato de lupeol y el fenilacetileno bajo una catálisis con sales cuprosas condujo a un nuevo compuesto de una forma relativamente sencilla a comparación de otras rutas sintéticas, aunado que no hubo necesidad de utilizar condiciones de reflujo ni reacciones promovidas por ultrasonido o microondas. Los rendimientos obtenidos son muy buenos con base en lo reportado en la literatura de las modificaciones de triterpenos pentacíclicos. Así mismo se observa que los 1,2,3-triazoles son inertes bajo las condiciones de hidrólisis básica y de oxidación, corroborando que la ruta propuesta es muy versátil en la obtención de nuevos 1,4-disustituidos-1,2,3-triazoles en triterpenos pentacíclicos.

Referencias.

1. Bozorov, K.; Zhao, J.; Aisa, H. A. 1,2,3-Triazole-containing hybrids as leads in medicinal chemistry: A recent overview. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **2019**, *27*, 3511–3531.
2. Touj, N.; Özdemir, I.; Yaşar, S.; Hamdi, N. An efficient (NHC) Copper (I)-catalyst for azide–alkyne cycloaddition reactions for the synthesis of 1, 2, 3-trisubstituted triazoles: Click chemistry. *Inorganica Chim. Acta*. **2017**, *467*, 21-32.
3. Patterson, S. J.; Clark, P. R.; Williams, G. D.; Tomkinson, N. C. An azide and acetylene free synthesis of 1–substituted 1, 2, 3-triazoles. *Tetrahedron Lett*. **2020**, *61*, 45, 152483.
4. Díaz, D. D.; Finn, M. G.; Sharpless, B.; Fokin, V. V.; Hawker, C. Cicloadición dipolar 1,3-dipolarde azidas y alquinos. I.: Principales aspectos sintéticos. *An. Quim.* **2008**, *104*, 3, 173-180.

CISQM-SM-CP03

Síntesis de Tiofenilchalconas Fluoro sustituidas y evaluación de su actividad antifúngico y antioxidante

Quirino Torres-Sauret ¹, Luis Fernando Roa de la Fuente ¹, Nancy Romero Ceronio ¹, Audifas Salvador Matus Meza ², Carlos Ernesto Lobato García ¹

¹ División Académica de Ciencias Básicas. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco. Km. 1. Carretera Cunduacán-Jalpa de Méndez. Cunduacán, Tabasco, 86080.

² Instituto de Química. Universidad Nacional Autónoma de México. Circuito Exterior s/n. Ciudad Universitaria. Alcaldía Coyoacán. Ciudad de México, 04000.

quirino.sauret@gmail.com, quirino.torres@ujat.mx

Resumen

Las chalconas son compuestos formados por dos anillos aromáticos unidos por un sistema carbonílico α,β -insaturado, con una amplia variedad de propiedades farmacológicas dependiendo de su composición estructural. En este trabajo, se describe el proceso de síntesis de cuatro compuestos de tipo chalconas mediante la reacción de Claisen-Schmidt con rendimientos por arriba del 80%. El análisis obtenido de la RMN ^1H y ^{13}C ayudaron a determinar la composición estructural. Se evaluaron las propiedades anti-fúngica y anti-oxidante de los cuatro compuestos, los cuales presentaron efecto anti-fúngico (10-19 mm a partir de 25 μg) frente a *C.albicans*, mientras que no se presentó efecto anti-oxidante en el método empleado. Demostrando la importancia que tienen la estructura y posiciones de sustituyentes en este tipo de sistemas en relación a su actividad biológica.

Introducción

Las chalconas y sus derivados, pueden obtenerse mediante aislamiento de extractos vegetales o mediante diversos procesos metodológicos, siendo la condensación de un aldehído con una cetona, conocida como reacción de Claisen-Schmidt la principal forma de obtención. Su estructura está formado por la presencia de anillos aromáticos unidos por 3 átomos de carbono con insaturación en α, β (1,3-difenilprop-2-en-1-ona, ver figura 1).¹

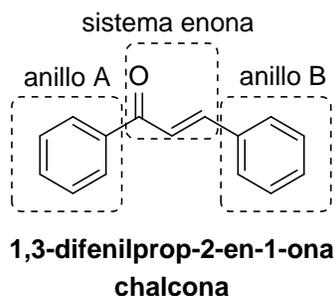


Figura 1. Composición estructural de (E)-1,3-difenilprop-2-en-1-ona.

Estos compuestos han tenido un gran auge dentro de la investigación en química medicinal, ya que posee un gran variedad de actividades farmacológicas, tales como antibacteriana,² anticancerígeno, antioxidante,³ entre otras. Dichas propiedades han sido atribuidas al sistema α, β -insaturado ayudado con el desplazamiento electrónico de los diversos sustituyente, lo que favorece la interacción con la dianas celulares.⁴

En nuestro laboratorio se han explorado procesos metodológicos siguiendo algunos aspectos de la química verde, obteniendo buenos resultados en la síntesis de chalconas y derivados. En este trabajo reportamos el

CISQM-SM-CP03

proceso metodológico para la obtención de los siguientes compuestos tipo chalcona: acetiltiofenil-(E)-3-fenil-1-(2-tiofenil)-prop-2-en-1-ona **7** y tres derivados fluoro sustituidos **8-10**, así como sus evaluaciones como agentes anti-fúngicos y anti-oxidantes.

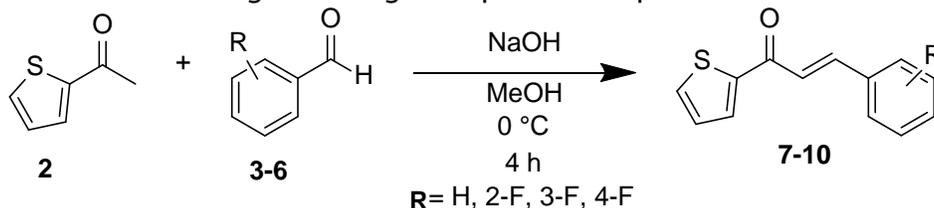
Materiales y Métodos

El trabajo se llevó a cabo en dos etapas:

1) Síntesis y caracterización estructural de (E)-3-fenil-1-(2-tiofenil)-prop-2-en-1-ona **7** y sus derivados **8-10**

1.1) *Síntesis de los compuestos 7-10*: El proceso de todas las reacciones fue monitoreado por cromatografía en capa fina (CCF) realizada sobre cromatofolios Merck de gel de sílice 60 (254 nm y espesor de 0.2 mm) y para la cromatografía en columna se empleó gel de sílice 60 de alto grado de pureza (malla 70-230), se usó permanganato de potasio (K_2MO_4) como agente revelador.

En un matraz redondo de 10 mL se disolvió el benzaldehído correspondiente **3-6** (1 mmol) en 2 mL de etanol. Esta mezcla se agitó a 0 °C. A esta solución se le adicionó 2-acetiltiofeno **2** (1 mmol) y se continuó en agitación por 5 minutos. Posteriormente, se le adicionó por goteo una solución de NaOH 1 M (1 mmol, 1 mL). Al finalizar la adición, la mezcla se mantuvo en agitación vigorosa por 4 h.⁵ Esquema 1



Esquema 1. Proceso de síntesis para la obtención de las tiofenilchalconas **7-10**.

El consumo de la materia prima fue corroborado por CCF (hexano-AcOEt 9:1) y visualizado mediante *quenching* de la fluorescencia en luz ultravioleta. El sólido formado se separó por filtración a gravedad y se lavó con agua fría. Para las fluoro sustituidas **8-10** fue necesario la purificación por columna cromatografía.

1.2) *Caracterización espectroscópica de los compuestos 7-10*: La elucidación de los compuestos obtenidos fue determinado mediante el análisis de la resonancia magnética nuclear de protón (RMN 1H) y carbono 13 (RMN ^{13}C).

2) Evaluación de actividad anti-fúngica y anti-oxidante de los compuestos **7-10**

2.1) *Evaluación anti-fúngica*: Una cepa de *C. albicans* proveniente de una muestra clínica, fue aislada en agar dextrosa y papa DIBICO®. La activación de esta cepa se realizó mediante la siembra estría simple como lo marca la CLSI.⁶ Bajo condiciones de esterilidad, un raspado de la cepa activada fue tomada con un asa bacteriológica, y disuelta en 4 mL de solución salina (0.9%) y cuantificada de acuerdo con la escala de McFarland en un espectrofotómetro Genesys™ 10S Uv-vis (Thermo Fisher Scientific) a 625 nm, procurando una concentración final de $1.5-2.5 \times 10^8$ UFC/mL por inóculo. Los ensayos siguieron el método de difusión en disco descrito por la CLSI usando fluconazol (25 µg) como fármaco de referencia, dimetilsulfóxido (DMSO) como disolvente y diferentes concentraciones (25, 50, 100, 200 µg/10 µL) de los compuestos **7-10**. En cada placa previamente sembrada por triple estría con el inóculo, fueron colocadas 4 sensidisco (6mm de diámetro). Cada sensidisco fue impregnado con 10 µL de agua, solución del fármaco, DMSO y solución de los compuestos. Todas las placas fueron incubadas durante 48 h en una estufa de cultivo RIOS. ROCHA® S.A (RiosSA). Los resultados de los antibiogramas fueron registrados como inhibición del crecimiento (mm).

2.1) *Evaluación antioxidante por el método DPPH*: El medio de reacción estuvo constituido por una concentración de 204.8 µM de DPPH disuelto en etanol grado ACS, mientras que los estándares: quercetina y ácido ascórbico, así como los compuestos **7-10** fueron evaluados en las concentraciones 1, 5, 25, 125, 625 y 3, 125 µM, también

CISQM-SM-CP03

disueltos en etanol. La reacción se desarrolló durante 25 minutos a 22 °C y bajo condiciones de oscuridad. Al finalizar el tiempo establecido se procedió a leer la densidad óptica en un espectrofotómetro a una longitud de onda de 517 nm. Los experimentos fueron realizados por cuadruplicado. Con las lecturas obtenidos se calculó el porcentaje de inhibición de radicales libres (actividad antioxidante) de cada compuestos, siguiendo la ecuación 1.⁷

$$\% \text{ de actividad antioxidante} = \left[\frac{(\text{Abs control} - \text{abs compuesto})}{\text{Abs control}} \right] * 100 \quad (1)$$

Discusión de Resultados

1) Síntesis y caracterización estructural

Durante el proceso de síntesis se obtuvieron cuatro compuestos de tipo chalconas producto de la reacción de condensación entre los benzaldehídos sustituidos **3-6** con 2-acetiltofeno **2**. La reacción procedió en un tiempo de 4 horas. Se obtuvieron sólidos blancos y los rendimientos oscilaron entre 82-92 %. Los rendimientos fueron calculados después del proceso de purificación. Los espectros obtenidos del análisis de RMN ¹H y ¹³C ayudaron a determinar y elucidar la composición estructural.

(E)-1-(2-tiofenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona 7. Se obtuvo 92 % de un sólido blanco. RMN ¹H (600 MHz, Cloroformo-*d*) δ: 8.14 (dd, *J* = 3.8, 1.0 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 5.0, 1.0 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.79 – 7.75 (m, 2H), 7.71 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.50 – 7.43 (m, 3H), 7.28 (dd, *J* = 5.0, 3.9 Hz, 1H).

RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃) δ: 182.76, 145.31, 143.94, 134.71, 134.61, 132.88, 130.42, 128.69, 128.38, 128.31, 121.25.

(E)-3-(2-fluorofenil)-1-(2-tiofenil)-prop-2-en-1-ona 8. Se obtuvo 85 % de un sólido blanco. RMN ¹H (600 MHz, Cloroformo-*d*) δ: 7.93 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 3.8, 1.1 Hz, 1H), 7.69 (dd, *J* = 5.0, 1.1 Hz, 1H), 7.63 (dt, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 16.0, 15.5 Hz, 1H), 7.38 (ddd, *J* = 7.9, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 7.22 – 7.19 (m, 1H), 7.19 – 7.17 (m, 1H), 7.13 (ddd, *J* = 7.9, 1.7, 1.0 Hz, 1H).

RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃) δ: 182.11, 162.82, 160.80, 145.44, 136.89, 134.17, 132.08, 131.97, 130.00, 128.33, 124.54, 124.30, 122.89, 116.25.

(E)-3-(3-fluorofenil)-1-(2-tiofenil)-prop-2-en-1-ona 9. Se obtuvo 82 % de un sólido blanco. RMN ¹H (600 MHz, Cloroformo-*d*) δ: 8.15 (dd, *J* = 3.8, 1.0 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 5.0, 1.0 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.57 – 7.55 (m, 1H), 7.47 (ddd, *J* = 7.1, 2.5, 0.8 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 5.0, 3.8 Hz, 1H), 7.19 (dt, *J* = 7.1, 2.5 Hz, 1H).

RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃) δ: 182.48, 164.14, 145.20, 142.25, 137.19, 134.85, 133.15, 130.41, 128.35, 124.68, 122.70, 116.84, 114.28.

(E)-3-(4-fluorofenil)-1-(2-tiofenil)-prop-2-en-1-ona 10. Se obtuvo 86 % de un sólido blanco. RMN ¹H (600 MHz, Cloroformo-*d*) δ: 7.86 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.6, 6.0 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H).

RMN ¹³C (151 MHz, CDCl₃) δ: 181.86, 164.93, 163.26, 145.32, 142.76, 134.02, 131.89, 130.98, 130.46, 128.32, 121.33, 116.08.

La presencia de los protones H-α y H-β del sistema insaturado fue determinado por su multiplicidad (doble) y su constante de acopamiento *J* (15-16 Hz), este valor alto de la constante indica que todos los compuestos sintetizados obtuvieron exclusivamente la isomería *trans* (*E*). Cabe mencionar que los cuatros compuestos comparten algunos fragmentos estructurales por lo que demuestran multiplicidad, intensidad y valores de desplazamiento químico similares.

2) Evaluación de actividad anti-fúngica y anti-oxidante

2.1) Actividad anti-fúngica: Como se puede observar en la figura 2, se observaron halos de inhibición en el crecimiento de *C. albicans* para los compuestos **8**, **9** y **10**, mientras que **7** no presento actividad antifúngica.

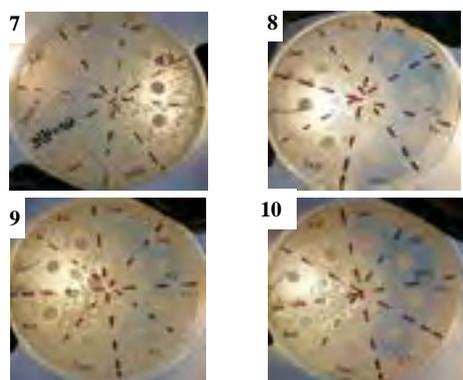


Figura 2. Efecto anti-fúngica de los compuestos 7-10.

La cuantificación del efecto antifúngico se resume en la tabla 1. Como ya se mencionó, se encontró que el compuesto **7** no presentó efecto inhibitorio mientras que los demás mostraron inhibición al crecimiento de la cepa de hongo en todas las concentraciones, siendo el compuesto **8** el más efectivo contra la cepa evaluada ya que supera la inhibición observada del fármaco de referencia a la misma concentración, seguido del compuesto **10**, que presenta una inhibición de 18 mm a 25 μg y por último el compuesto **9**, observando un diámetro del halo de inhibición de 10.5 mm a 25 μg .

Tabla 1. Diámetro de inhibición frente a *C. albicans*.

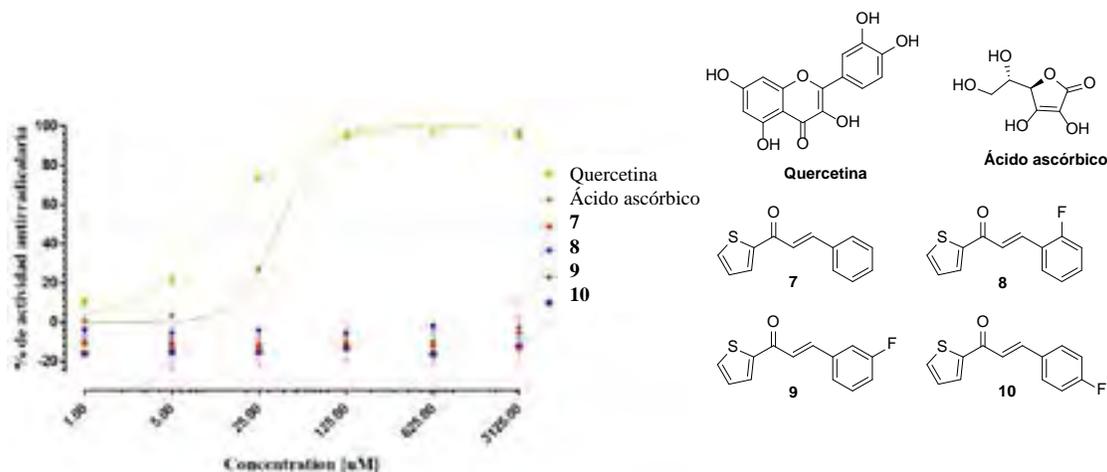
Concentración (μg)	7	8	9	10
200	6	23 \pm 1.4	13.5 \pm 0.7	20.5 \pm 0.7
100	6	22 \pm 1.4	13.5 \pm 0.7	18.5 \pm 0.7
50	6	21 \pm 1.4	12	17.5 \pm 0.7
25	6	19.5 \pm 0.7	10.5 \pm 0.7	18
Fluconazol (25 μg)	18.5 \pm 0.7	17.5 \pm 0.7	15.5 \pm 0.7	17 \pm 1.4

6 mm= sensidisco

Los resultados obtenidos del ensayo pueden correlacionarse con la posición del flúor, el cual está orientado en la posición orto en **8** y en posición para en **10**. En ambos casos el flúor puede tener efectos inductivos sobre el sistema de enona y de esta forma potenciar el efecto inhibitorio, fenómeno que no sucede con el isómero meta **10**.

2.2) Actividad anti-oxidante: Los compuestos **7-10** fueron evaluados como agentes anti-oxidante mediante el método DPPH, de acuerdo a la revisión literaria, las chalconas presentan esta propiedad,³ pero en este caso ninguno de los compuestos sintetizados mostró actividad con el método probado, a diferencia de los estándares empleados en la evaluación: quercetina y ácido ascórbico quienes presentaron una concentración inhibitoria del 50 % (CI_{50}) de 11.99 y 36.96 respectivamente.

CISQM-SM-CP03



Gráfica 1. % de la actividad anti-oxidante de los estándares como de los compuestos 7-10.

Lo anterior puede deberse al hecho de que a pesar que los compuestos sintetizados presentan resonancia electrónica del anillo de tiofeno al anillo bencénico, pasando por el sistema de la enona, la ausencia de grupos hidroxilo y la presencia del átomo de flúor pueden ser factores que inhiban la capacidad antioxidante.

Conclusiones

Se obtuvieron cuatro compuestos de tipo chalcona mediante la condensación tipo Claisen-Schmidt de acetiltiofeno con benzaldehído y sus tres derivados fluorados. Los rendimientos oscilaron entre 82 y 92 %. La caracterización estructural se llevó a cabo mediante espectroscopía de RMN de ^1H y ^{13}C , observándose en todos los productos obtenidos una isomería *trans* en el sistema de la enona. Los compuestos demostraron ser buenos agentes anti-fúngicos aunque no presentaron actividad anti-oxidante. Esto se explica en virtud de que las propiedades farmacológicas de los sistemas de chalconas son conferidas en relación a la composición estructural y a las orientaciones de los sustituyentes.

Bibliografía

- (1) Bano, S.; Javed, K.; Ahmad, S.; Rathish, I. G.; Singh, S.; Chaitanya, M.; Arunasree, K. M.; Alam, M. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *65*, 51–59.
- (2) Prasad, S.; Francis Saleshier, M.; Krishnan, S.; Bharathi, P. *Pharm. Chem. J.* **2018**, *52* (6), 518–525.
- (3) Khater, M.; Ravishankar, D.; Greco, F.; Osborn, H. M. *Future Med. Chem.* **2019**, *11* (21), 2845–2867.
- (4) Jeronimo Contreras, D. C.; Torres-Sauret, Q.; González Garrido, J. A.; Olivares Corichi, I. M.; García Sánchez, J. R. In *Educación, conocimiento y ciencia desde la perspectiva multidisciplinaria en el sureste mexicano*; Pérez Sánchez, A., González Alonso, L. C., Eds.; 2019; pp 586–598.
- (5) Torres-Sauret, Q.; Alvarado Sánchez, C.; Roa de la Fuente, L. F.; Pedraza Montero, P.; Flores Dorantes, M. T.; Méndez-Moreno, J. del C.; Vilchis Reyes, M. Á.; Mendoza-Lorenzo, P. *Rev. Mex. Ciencias Farm.* **2017**, *48* (3), 67–74.
- (6) Clinical and Laboratory Standards Institute. *M11-A8 Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria; Approved Standard-Eighth Edition*; 2012.
- (7) Kucerova-Chlupacova, M.; Dosedel, M.; Kunes, J.; Soltesova-Prnova, M.; Majekova, M.; Stefek, M. *Monatshfte für Chemie - Chem. Mon.* **2018**, *149* (5), 921–929.

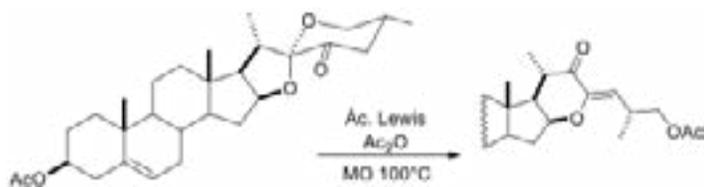
CISQM-SM-CP04

Apertura de 23-ceto-sapogeninas en microondas

Vianey A. Mendoza-Juárez,¹ María E. Ochoa,² J. Pablo García-Merinos,¹ Rosa E. del Río,¹ Rosa Santillan,² Yliana López.^{1*}

Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Edificio B-1, Ciudad Universitaria, Morelia, Mich., C.P. 58030. ²Departamento de Química, CINVESTAV-IPN, Ciudad de México, C.P. 07360.

yliana.lopez@umich.mx, vianey.mendoza@umich.mx



Las sapogeninas espirostánicas son consideradas como estructuras prometedoras, debido a sus diferentes propiedades farmacológicas, biológicas e importancia a nivel industrial para la síntesis de hormonas sintéticas. En nuestro grupo de trabajo nos hemos interesado desde hace varios años en la reactividad espirocetálica

de estos compuestos, por lo tanto, en este trabajo describimos una nueva metodología para obtener en un solo paso, un derivado colestánico conteniendo una piranona en el anillo E, a partir de la apertura del acetato de 23-ceto-diosgenina, en presencia de un ácido de Lewis y promovida en microondas. El resultado es interesante ya que estos compuestos son sintones útiles para la obtención de azaesteroides y anteriormente los hemos reportado vía dos etapas de reacción.¹

1. A. Corona Díaz, J. P. García Merinos, Y. López, J. B. González Campos, R. E. del Río, R. Santillan, N. Farfán, J.W. Morzycki. Regio- and stereoselective cleavage of steroidal 22-oxo-23-spiroketal catalyzed by $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, *Steroids* 100 (2015) 36-43.

CISQM-SM-CP05

Síntesis y caracterización de potenciales metabolitos del Clenbuterol, una estrategia para discriminar dopaje no intencional

Anuar Gómez Tagle González¹, Alan Álvarez Sánchez¹, Oscar Zúñiga García¹, Vincenth Said Requena Flores¹, Ma. Olivia Noguez Cordova¹, Bernardo Frontana Uribe³, Raquel López Arellano², Benjamín Velasco Bejarano^{1*}

¹Sección de Química Orgánica, ²LEDEFAR, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM. Av. 1 de mayo S/N, Col. Sta. María las Torres, Cuautitlán Izcalli, 54740, Estado de México, México.

³Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable, UAEM-UNAM, Km 14.5 Carretera Toluca-Ixtlahuaca, Toluca 50200, Estado de México, México.

anuar_gomez@cuautitlan.unam.mx, qfbbenjamin.velascob@cuautitlan.unam.mx

Resumen Se sintetizó y caracterizó una familia de potenciales metabolitos Fase I y Fase II del Clenbuterol, con el objetivo de tener evidencia científica del consumo no intencional de esta sustancia y discriminar casos de dopaje intencional y no intencional. Para lo cual se emplearon diferentes metodologías de síntesis. Resultados preliminares en orina conducen a validar la hipótesis de su biotransformación en bovinos y otras especies animales. Proyecto financiado por la DGAPA-UNAM, (PAPIIT IA209220).

Introducción

El origen del deporte se remonta aproximadamente al año 776 a.C. en la antigua Grecia en donde celebraban los muy conocidos Juegos Olímpicos, estos tenían una duración de seis días y constaban de pocas pruebas deportivas, aunque el término deporte no fue utilizado sino hasta el siglo XVIII.¹ Desde entonces, las actividades deportivas ya sea en su práctica individual o en equipo se han vuelto parte de nuestra cultura. Con ello los deportistas se han visto en la necesidad de incrementar sus capacidades físicas, lo que les permite abatir e imponer nuevos records o marcas en su especialidad. Ante esta necesidad algunos han optado por la utilización de sustancias o métodos que mejoran su capacidad, actividad prohibida llamada dopaje.

El dopaje, por tanto, es la utilización de sustancias o métodos que han sido prohibidos en el deporte por diversas organizaciones, entre ellas la más importante: la Agencia Mundial Antidopaje (WADA-AMA). El dopaje carece de honestidad pues se obtienen victorias o triunfos utilizando métodos que no van de acuerdo con los reglamentos actuales, además de dichas sustancias ponen en riesgo la salud y la vida del deportista.² La WADA-AMA ha clasificado dentro de la lista de sustancias y métodos prohibidos en el deporte al Clenbuterol (Cl) en el grupo S1, dado su bien conocido efecto ergogénico (aumento de la potencia muscular), lipolítico (perdida de grasa) y anabólico (crecimiento muscular), por lo que se aumenta el rendimiento y la resistencia de una manera artificial.³

Algunos autores han demostrado que el Clenbuterol puede entrar al organismo a través de la ingesta de carne contaminada con esta sustancia, esto puede dar lugar a un resultado analítico adverso al analizar una muestra biológica de un atleta. En los últimos años se han buscado mejores métodos de análisis que permitan **discernir el origen** de entrada de esta sustancia al organismo.^{4,5}

¹ Francisco Javier Ruiz Durán (2015). "Historia del deporte: del mundo antiguo a la edad moderna"; Revista Contribuciones a las Ciencias Sociales, n. 27 (enero-febrero 2015). En línea: <http://www.eumed.net/rev/cccss/2015/01/deporte.html>

² Martínez-Vargas, Alfonso Zavaleta. (2017). Dopaje y control antidopaje en el deporte. *Revista de la Sociedad Química del Perú*, 83(4), 369-370. En línea http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1810634X2017000400001&lng=es&tlng=es.

³ Velasco-Bejarano, B., Bautista, J., Rodríguez, M. E., López-Arellano, R., Arreguín-Espinosa, R., & Carrillo, R. V. (2020). Quantification and Stereochemical Composition of R(-) and S-(+)-Clenbuterol Enantiomers in Bovine Urine by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *Journal of analytical toxicology*, 44(3), 237-244.

⁴ Geyer H, Schänzer W, Thevis M. (2014) Anabolic agents: recent strategies for their detection and protection from inadvertent doping. *British Journal of Sports Medicine*. (4)48, 820-826.

⁵ Barbosa, J., Cruz, C., Martins, J., Manuel Silva, J., Neves, C., Alves, C., Noronha Da Silveira, M. I. (2005). Food poisoning by clenbuterol in Portugal. *Food additives and Contaminants*, 22(6), 563-566.

CISQM-SM-CP05

Según los reportes de la Agencia Mundial Antidopaje el número de resultados analíticos adversos por clenbuterol se ha incrementado drásticamente y en particular en México. En el año 2011 un grupo de jugadores mexicanos de fútbol, fueron temporalmente retirados de una competencia por presencia de esta sustancia, así como también un buen número de atletas se han visto involucrados en casos de dopaje por Clenbuterol.⁶ A nivel mundial se han hecho grandes esfuerzos para poder tener una metodología que permita identificar una contaminación de una intención de dopaje.^{7, 8, 9} En este sentido se han desarrollado métodos para identificar los enantiómeros del Clenbuterol como una medida de tamizaje enantiomérico entre humanos y bovinos, pero no se ha tenido éxito. Algunos investigadores han reportado diferencias en orina de animales posterior a la ingesta de Clenbuterol¹⁰ en donde el enantiómero *R* se observa en mayor proporción, pero este dato no es contundente dado que en otras especies esta relación se invierte o se pierde, con lo cual, en un caso legal ante el tribunal de arbitraje deportivo (TAS) esto es un caso perdido.

Una estrategia que se propone para coadyuvar en la resolución de esta problemática es el estudio del metabolismo del Clenbuterol¹¹; en vista de que los metabolitos del clenbuterol no están del todo identificados en humanos y en bovinos, sin embargo se han descrito vías metabólicas en animales que pueden biotransformar este fármaco,^{12,13} estas nuevas sustancias pueden servir como marcadores metabólicos para identificar la vía de entrada de esta sustancia al organismo, ya sea que fue por consumo intencional o por la ingesta de algún alimento.¹⁴

Por lo que en este trabajo se propone llevar a cabo la síntesis y caracterización química de los metabolitos del Clenbuterol, los cuales servirán como material de referencia para una posterior identificación en orina de bovinos y humanos que han consumido Clenbuterol, lo que permitirá tener evidencia de la rastreabilidad de este b2-agonista.

Metodología

A continuación, se describen de manera detallada las metodologías de síntesis empleadas para la obtención de las moléculas objetivo.

Obtención de Cl-NO₂: Se pesaron por separado en una balanza analítica 200mg (1 eq) de Clenbuterol , y Oxone (15 eq). En un vaso de precipitados de 50 mL se adicionaron 10 mL de EDTA 4x10⁻³ M y el Oxone, los cuales se dejaron en agitación durante 15 minutos (Solución 1). Los 200 mg de Clenbuterol se disolvieron en 10 mL de acetona y toda vez disuelto se añadieron 5 mL de un buffer de carbonatos pH≈9.4 (Solución 2). La disolución 2 se adicionó gota a gota en la disolución 1 y se colocó en agitación por 15 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente se añadieron 2 mL de una disolución saturada de bisulfito de sodio y se llevó a cabo una extracción con acetato de etilo (3x10 mL). La fase orgánica se separó y se colocó a vacío hasta sequedad. La evaluación del avance de la reacción se llevó a cabo por *ccf* empleando una fase móvil de acetato de etilo-

⁶ Thevis, M., Schärer, W. Clenbuterol testing in doping control samples: drug abuse or food contamination? <http://www.int.laborundmore.com/archive/884010/Clenbuterol-testing-in-doping-control-samples%3A-drug-abuse-or-food-contamination%3F.html>, consultado 14 mayo 2019

⁷ Thevis, M., Thomas A, Beuck S, Butch A, Dvorak J, Schänzer W. (2013) Does the analysis of the enantiomeric composition of clenbuterol in human urine enable the differentiation of illicit clenbuterol administration from food contamination in sports drug testing? *Rapid communication in Mass Spectrometry* 28;27(4):507-12. doi: 10.1002/rcm.6485.

⁸ M.B. Melwan, S.D. Huang, M.R. Fuh. (2007). Three-phase solvent bar microextraction and determination of trace amounts of clenbuterol in human urine by liquid chromatography and electrospray tandem mass spectrometry *Talanta* 72, 373–377

⁹ A. Aresta, C.D. Calvano, F. Palmisano, C.G. Zambonin. (2008) Determination of clenbuterol in human urine and serum by solid-phase microextraction coupled to liquid chromatography, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 47, 641–645.

¹⁰ Thevis, M., Thomas, A., Beuck, S., Butch, A., Dvorak, J., & Schänzer, W. (2013). Does the analysis of the enantiomeric composition of clenbuterol in human urine enable the differentiation of illicit clenbuterol administration from food contamination in sports drug testing?. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 27(4), 507-512.

¹¹ Phillip W. Chandra Prakash, Lawrence Gan. (2014). Handbook of metabolic pathways of xenobiotics. EUA. Wiley 1a ed, pp 1140-1143

¹² D. Zalko, Elizabeth P., Laurent D., Marie-Piere B., Jackes T. (1998). Metabolic fate of clenbuterol in calves. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 46, 1935–1943

¹³ Smith, D. J. (2000). Total radioactive residues and clenbuterol residues in swine after dietary administration of [14C] clenbuterol for seven days and preslaughter withdrawal periods of zero, three, or seven days. *Journal of animal science*, 78(11), 2903-2912.

¹⁴ D. Zalko, Elizabeth P., Laurent D., Marie-Piere B., Jackes T. (1997). Comparative metabolism of clenbuterol by rat and bovine liver microsomes and slices. *Drug Metabolism and Disposition* (26)1, 28-35.

CISQM-SM-CP05

metanol en proporción 9:1 para después ser revelada con una lámpara de luz UV de 254nm. Finalmente se tomó una muestra del sólido para su análisis por CG/EM, el resto del sólido se purificó por medio de cromatografía en columna.

Obtención CI-Metil: Se pesaron por separado 200 mg de Clembuterol (1 eq) y 250 mg de LiOH, este último se disolvió en 10 mL de DMSO y se agitó durante 30 minutos a una velocidad alta, posteriormente se adicionaron los 200 mg de Clembuterol y se agitaron durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota 4.4 eq de CH_3I y se dejó reaccionar durante 24 horas. Terminada la reacción se llevó a cabo una extracción con acetato de etilo (3x10 ml). La fase orgánica se separó y se colocó a vacío hasta sequedad. La evaluación del avance de la reacción se llevó a cabo por *ccf* empleando una fase móvil de acetato de etilo-metanol en proporción 9:1 se empleó luz UV a 254nm como revelador. Finalmente se tomó una muestra del sólido para su análisis por CG/EM y el resto del sólido se purificó por medio de cromatografía en columna.

Obtención CI-SO₃: Se pesaron por separado 200 mg de clenbuterol (1 eq) y 6 eq de un complejo de trióxido de azufre y piridina, ambos se colocaron en un matraz de bola de 50 mL y solubilizaron en 15 mL de diclorometano anhidro, la mezcla se dejó en agitación hasta su total solubilización, después se adicionó malla molecular 4Å. Finalmente la mezcla se colocó a reflujo en un microondas químico marca CEM Discover System a una temperatura de 120°C, una potencia de 120 Watts, por 40 minutos. Terminado el tiempo de irradiación, la mezcla se filtró, y el precipitado se hidrolizó con 10 mL de una solución metanólica de NaOH al 5% durante 4 horas. Pasado el tiempo se diluyó con agua helada y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se separó y se colocó a vacío por 24 horas para eliminar el solvente. La evaluación del avance de la reacción se llevó a cabo por *ccf* empleando una fase móvil de acetato de etilo-metanol en proporción 8:2 para después ser revelada bajo una lámpara de luz UV de 254 nm. Finalmente se tomó una muestra del sólido para su análisis por CG/EM, el resto del sólido, se purificó por medio de extracción en fase sólida.

Obtención de CI-Glucurónido: Se pesan por separado 200 mg de Clenbuterol (1 eq), 1 eq de Acetobromo-a-D-glucosa y 2 eq de Ag_2CO_3 , los cuales se añadieron a un matraz de bola de 50 mL junto con 10 mL de Cl_2CH_2 y se agitaron por 10 minutos. La mezcla se enfría a 0° C y se añaden 0.2 eq de Trimetilsililtrifluorometansulfonato (TMSOTf) y malla molecular (4 Å), la reacción es llevada a cabo en atmósfera de nitrógeno. Terminada la reacción se filtra a vacío con ayuda de un embudo Hirsch y Celita. La fase orgánica se lavó con agua helada y se colocó a vacío por 24 horas para eliminar el solvente. Ya seco se llevó a una hidrólisis básica con una solución metanólica de LiOH 1M durante 48 hrs. La evaluación del avance de la reacción se llevó a cabo por *ccf* empleando una fase móvil de acetato de etilo-metanol en proporción 8:2 para después ser revelada bajo una lámpara de luz UV de 254nm. Finalmente se tomó una muestra del sólido para su análisis por CG/EM y el resto del sólido, se purificó por medio de cromatografía en columna.

Discusión de resultados

A continuación, se presenta el esquema general de síntesis de los compuestos de interés a partir del Clembuterol; así mismo y a manera de ejemplo se presentan algunos de los datos obtenido para el producto **CI-NO2**.

Conclusiones

Se logró la síntesis, purificación y caracterización de los potenciales metabolitos del Clenbuterol. Así mismo se logró identificar en un primer análisis la presencia de estas sustancias en una matriz biológica de bovino.

Agradecimientos

Se agradece el apoyo técnico prestado por Eleazar Rojas y Alicia Soto del Centro de Excelencia de Agilent Technologies México.

CISQM-SM-CP06

Síntesis de una familia de 3,3'-Diindolilmetanos promovida por *Lactobacillus bulgaricus*, una propuesta con enfoque en la química verde

Benjamín Velasco Bejarano^{1*}, Anuar Gómez Tagle González¹, Raquel Gómez Pliego², Alan Álvarez Sánchez¹, Ivan Missael Espinoza Muñoz¹, Vincenth Said Requena Flores¹, Ma. Del Pilar Castañeda Arriaga¹

¹Sección de Química Orgánica, ²Sección de Ciencias de la Salud Humana, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán-UNAM. Av. 1 de mayo S/N, Col. Sta. María las Torres, Cuautitlán Izcalli, 54740, Estado de México, México.

qfbbenjamin.velascob@cuautitlan.unam.mx*

Resumen: Los 3,3'-diindolilmetanos (DIM's) han presentado una amplia y variada actividad biológica, por lo cual el desarrollo de nuevas propuestas para su síntesis reviste gran importancia. En este sentido, se propuso la obtención de una familia de doce DIM's, mediante una metodología con enfoque en la química verde basada en el empleo de *Lactobacillus bulgaricus* (Búlgaros) como promotor ácido de la reacción *in situ*.

Al respecto, se emplearon doce diferentes aldehídos y tiempos de reacción de siete días a condiciones de temperatura ambiente, los productos obtenidos fueron identificados a través de CG/EM.

Proyecto financiado por la FES Cuautitlán (PIAPI 2058)

Introducción

Los 3,3'-diindolilmetanos (DIM) son compuestos químicos que han demostrado tener actividad biológica,¹ estos se han empleado para promover el metabolismo de estrógenos, prevención del cáncer de mama, cáncer de próstata, control de la displasia cervical, además de inducir la apoptosis² entre otras.³ En la literatura existen varios métodos reportados para su síntesis,⁴ sin embargo, la mayoría de estos métodos implica el tratamiento de indoles con aldehídos en presencia de catalizadores homogéneos, ácidos o ácidos de Lewis y pocos son los reportes en donde se hayan empleado biocatálisis.⁵

La biocatálisis se basa en el uso de hongos, bacterias, levaduras y enzimas⁶ para llevar a cabo procesos químicos para la síntesis, transformación o degradación de compuestos químicos.⁷ *Lactobacillus bulgaricus* es un microorganismo heterofermentador que produce ácido láctico a partir de la biotransformación de lactosa presente en la leche, reduciendo el pH del medio de cultivo.⁸ La concentración de ácido láctico reduce el pH del ambiente. Uno de los principios de la Química Verde⁹ propone el uso de catalizadores de origen natural, ya sea inorgánicos o biológicos por lo que utilizar *Lactobacillus bulgaricus* como catalizador ácido es una opción viable. En este sentido, en esta práctica se propone el uso de *L. bulgaricus* para obtención de diindolilmetanos a través de una reacción multicomponente.¹⁰ (Figura 1)

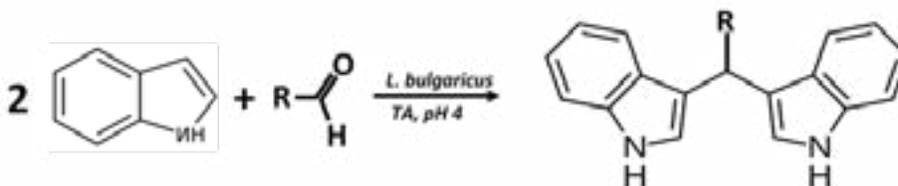


Figura 1. Reacción general de síntesis de 3,3'-Diindolilmetano.

En este sentido, la intención de este proyecto fue desarrollar y validar una metodología de síntesis por medio de la obtención de una familia de diindolilmetanos acorde con los principios de la química verde, la cual está basada en un proceso biocatalítico promovido por *Lactobacillus bulgaricus* (Bulgáros). Esta metodología considera condiciones de temperatura ambiente y un pH de 4, condición ácida necesaria para la obtención de las moléculas objetivo.

CISQM-SM-CP06

Metodología

A continuación, se describen de manera detallada la metodología de síntesis empleada, para la obtención de las moléculas objetivo (**2a-k**).

Procedimiento general: En un matraz Erlenmeyer de 25 mL limpio y seco, se agregaron aproximadamente 20 mg de Vainillina, 32 mg de Indol y 5 g de *Lactobacillus bulgaricus* (peso húmedo), así como aproximadamente 10 mL de una solución de leche entera al 30%, además de una barra magnética. Una vez agregados los reactivos el matraz, éste se aisló de la luz y se colocó en agitación a 10 RPM durante siete días a temperatura ambiente. El seguimiento de la reacción se realizó por *ccf* y se tomaron muestras cada 24 horas, empleando una fase móvil de Hexano-Acetato de etilo (70:30), vapores de Iodo y luz UV se utilizaron como reveladores. Una vez terminada la reacción, se decantaron los *Lactobacillus bulgaricus* y se lavaron con agua MilliQ, y para su posterior conservación se colocan en leche entera. La fase acuosa se colocó en un embudo de separación y se realiza una extracción líquido-líquido empleando 3 volúmenes de 10 mL de acetato de etilo. La fase orgánica extraída se secó con sulfato de sodio anhidro y finalmente se evaporó a sequedad. Una muestra del sólido obtenido, se empleó para realizar su análisis por medio de CG/EM, el resto del producto se purificó por medio de cromatografía en columna, empleando una mezcla de Hexano-Acetato de etilo (60:40) como fase móvil.

Una metodología semejante se empleó para la obtención de los DIM's de interés, en donde en cada caso se usó el correspondiente aldehído: Formaldehído (**2a**), Vainillina (**2b**), Benzaldehído (**2c**), *m*-hidroxibenzaldehído (**2d**), *o*-hidroxibenzaldehído (**2e**), 2,4-dihidroxibenzaldehído (**2f**), 2-hidroxi-5-nitrobenzaldehído (**2g**), *p*-cianobenzaldehído (**2h**), *o*-bromobenzaldehído (**2i**), *p*-metoxibenzaldehído (**2j**), ácido *o*-formilbenzóico (**2k**), 2-formilpirrol (**2l**).

Para la validación de la metodología aquí desarrollada, cada uno de los ensayos se realizó por triplicado y se consideró una variación no mayor al 10% respecto del porcentaje de rendimiento entre los tres ensayos para tomarse como válida.

Discusión de resultados

De acuerdo con la metodología de síntesis catalizada por *Lactobacillus bulgaricus*, para la obtención de los diferentes diindolilmetanos, se logró obtener las moléculas objetivo, los cuales se evidenciaron por medio de sus datos de espectrometría de masas, así como por su tiempo de retención. La evidencia espectroscópica se comparó con datos disponibles en la literatura obtenidos por otros métodos de síntesis.²⁻⁴

A manera de ejemplo del análisis realizado, en la **Figura 2**, se muestra el cromatograma de gases correspondiente a la mezcla de reacción del método biocatalítico, empleando, el cual fue adquirido en un equipo de CG/EM marca Agilent Technologies 3Q Modelo 7010B (EI), en donde se observa un pico a un tiempo de retención de 36.9 minutos, el cual fue asignado al compuesto objetivo **2i**.

CISQM-SM-CP06

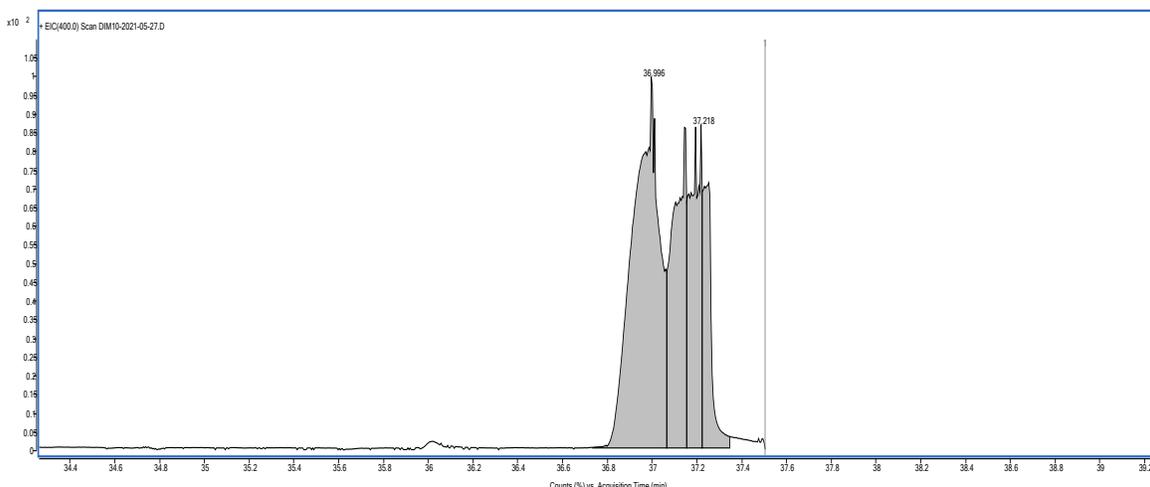


Figura 2.- Cromatograma de gases obtenido de la mezcla de reacción promovida por *Lactobacillus bulgaricus* empleando *o*-Bromobenzaldehído.

Así mismo en la **Figura 3**, se presenta el espectro de masas adquirido por ionización electrónica en un equipo Agilent Technologies 3Q Modelo 7010B (EI), esta información permitió la caracterización de la molécula objetivo, ya que se observó el fragmento de m/z 400 y 402, (M^+) el cual fue consistente para el peso molecular esperado, además fue posible identificar algunos fragmentos característicos de esta molécula.

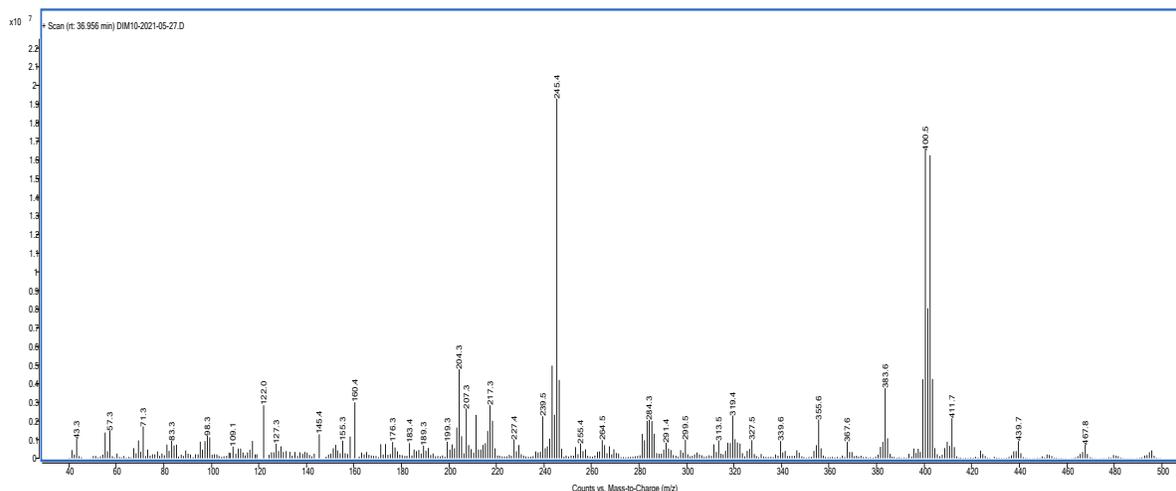


Figura 3.- Espectro de masas del pico a 36.9 minutos correspondiente al producto **2i**.

En la **Tabla 1**, se presentan el ion molecular observado para cada una de los DIM's sintetizados, el cual fue obtenido mediante IE.

Tabla 1. Ion Molecular observado por EM (IE)

Código	[M] ⁺ (<i>m/z</i>)	Código	[M] ⁺ (<i>m/z</i>)
2a	246	2g	383
2b	368	2h	347
2c	322	2i	400; 402

CISQM-SM-CP06

2d	338	2j	352
2e	338	2k	366
2f	354	2l	311

Un análisis más detallado del total de los DIM's obtenidos mediante esta metodología, así como de su validación y los rendimientos obtenidos, se presentará y discutirá durante la sesión de congreso.

Conclusiones

Se desarrolló y validó una metodología para la síntesis de una familia de doce 3,3-diindolilmetanos, la cual está basada en un proceso biocatalítico promovido por *Lactobacillus bulgaricus*. Este método es una opción útil y acorde a la química verde, en donde se minimiza la generación de residuos al medio ambiente y se promueve el uso de catalizadores biológicos para la síntesis de moléculas de interés farmacológico y comercial.

Agradecimientos

Se agradece el apoyo técnico prestado por Eleazar Rojas y Alicia Soto del Centro de Excelencia de Agilent Technologies México.

Referencias

1. Pal, C., Dey, S., Kuma, S., Vinayagam, J., Pradhan, P., Giri, V., Jaisankar, P., Hossain, T., Baruri, S., Ray, D., Mandal, S., (2007). Eco-Friendly synthesis and study of new plant growth promoters: 3,3'-diindolylmethane and its derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17, 4924-4928.
2. Velasco, B., Sánchez, L., García, J., Trujillo, J., Miranda, R., Álvarez, C., Penieres, J., (2008). Diindolylmethane derivatives as apoptosis inducers in L5178 cells. *Journal of the Mexican Chemical Society*, 52, 224-228.
3. Penieres, G., García, J., Gutiérrez, J., Alvarez, C., (2003). Infrared-assisted eco-friendly selective synthesis of diindolylmethanes. *Green Chemistry*, 5, 337-339.
4. Kamal, A., Qureshi, A., (1963). Syntheses of some substituted di-indolylmethanes in aqueous medium at room temperature. *Tetrahedron*, 19, 513-520.
5. Bharate, S., Bharate, J., Khan, S., Tekwani, B., Jacob, M., Mudududdla, R., Yadav, R., Singh, B., Sharma, P., Maity, S., Singh, B., Khan, I., Vishwakarma, R., (2013). Discovery of 3,3'-diindolylmethanes as potent antileishmanial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 63, 435-443.
6. Llano, M., Dosal, M., Rios, L., Miranda, R., Reyes, L., Doria, M., Medellín, N., Arias, E., Morales, M., Nicolas, M., Martínez, J., Pérez, J., Vargas, Y., Obaya, A., Rios, M., Velasco, B., Arroyo, A., Noguez, M., Álvarez, C., Penieres, J., Fragoso, A., Reyes, L., Delgado, J., Palma, A., Frontana, B., Aceves, J., Mendoza, N., Piñón, E., Quintanar, D., Torres, B., (2017). Química Verde: Una vía de contribución al desarrollo sostenible. UNAM. Ciudad de México.
7. Gotor, V., Hernaiz, M., (2017). Biocatálisis aplicada. Las enzimas como herramientas útiles en síntesis orgánica. *Anales de química* 113, 27-35.
8. Ramírez, J., Rosas, P., Velázquez, M., Ulloa, J., Arce, F. (2011) Bacterias lácticas: Importancia en alimentos y sus efectos en la salud. *Revista Fuente*, 7, 1-16.
9. Anastas, P., Warner, J., (1998). *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York p.30.
10. Miranda, R., Noguez, O., Velasco, B., Arroyo, G., Penieres, G., Martínez, J., Delgado, F., (2009). Irradiación infrarroja: una alternativa para la activación de reacciones y su contribución a la química verde. *Educación Química. De aniversario*, 20, 421-125.

CISQM-SM-PO01

Organocatalytic Cascade Reactions for the Diversification of Thiopyrano-Piperidone Fused Rings via Trienamine Activation

David Cruz Cruz ^{*1}, Suhas Balasaheb Mitkari ¹, Alberto Medina Ortíz ¹, José Luis Olivares Romero ², Clarisa Villegas Gómez ^{*1}

¹ Departamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas. Universidad de Guanajuato. Noria Alta S/N 36050 Guanajuato, Gto. México, ² Red de Estudios Moleculares Avanzados. Instituto de Ecología A.C. Carretera Antigua a Coatepec 351, El Haya, Xalapa, Ver. 91070, México. ³

david.cruz@ugto.mx

ABSTRACT

We report an Aminocatalytic privileged Diversity-Oriented Synthesis (ApDOS) strategy via trienamine catalysis for the construction of diverse and complex thiopyrans-piperidone fused rings through a thia-Diels–Alder/nucleophilic ring closing sequence by using dithioamides as activated heterodienophiles. Following this strategy, a super cascade reaction to assemble nine fused rings can be achieved by employing a bis-dithioamide. Additionally, by linking an indole moiety on the dithioamide, a Pictet-Spengler type reaction can be promoted once the cascade sequence has been achieved, leading to more complex penta- hexa- and heptacyclic fused ring derivatives in a one-pot process. This investigation, open new perspectives for the synthesis of a new class of complex and diverse thiopyrans, which contribute to populate new relevant regions in the chemical space.

INTRODUCTION

The construction of chiral privileged structures of sulfur- and nitrogen-based heterocycles constitutes a highly attractive research topic in contemporary synthesis.¹ These relevant frameworks are present in diverse natural and unnatural biologically active molecules. Particularly, thiopyrans have showed important biological properties such as analgesic,² anti-cancer,³ antibacterial,⁴ among others.⁵ Meanwhile, piperidones have demonstrated to be important therapeutic agents against different diseases such as Alzheimer disease⁶ and inflammatory bowel disease (IBD).⁷ The constant demand of these significant scaffolds has driven the development of new synthetic methods, which have contributed to the diversification of these skeletons.⁸ However, the elaboration of effective stereocontrolled protocols while maximizing atom economy is still a challenge. In this context, aminocatalytic cascade reactions have provided important protocols for the enantioselective synthesis of simple and complex molecules with high levels of structural diversity and atom economy.⁹ Particularly, trienamine catalysis has demonstrated the ability to promote consecutive transformations to provide diverse polycyclic frameworks.¹⁰ One approach is to utilize the fact that the formal [4+2] cycloadducts of trienamine-mediated reactions contain aldehyde moieties, which can undergo further cyclizations.¹¹

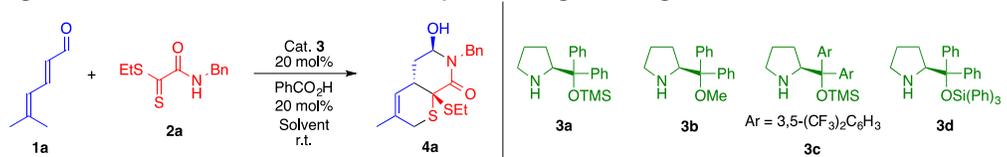
In order to explore this relevant chemical design space and contribute with reliable and efficient methodologies for the Aminocatalytic privileged Diversity-Oriented Synthesis (ApDOS)¹² via trienamine catalysis, we envisioned an organocatalytic cascade strategy through a thio-Diels–Alder/nucleophilic ring-closing sequence by using dithioamides as activated heterodienophiles for the assembly of diverse thiopyran-piperidone fused rings. Additionally, by linking an indole moiety on the dithioamide, a Pictet-Spengler type reaction can be performed once the first cascade sequence has been achieved. Thus, high order polycyclic frameworks of greater complexity can be prepared in a one-pot process. Finally, by considering a bis-dithioamide as heterodienophile, we hypothesized a double cascade reaction for the construction of two thiopyrano-piperidone cycloadducts at the same molecule, in a simple process.

CISQM-SM-PO01

RESULTS AND DISCUSSION

To proof the concept, we initiated our work by choosing the 2,4-dienal **1a** and the dithioamide **2a** as model substrates for the cascade sequence thia-Diels–Alder/nucleophilic ring-closing. Gratifyingly, when the reaction was carried out in presence of 20 mol% of Jørgensen-Hayashi catalyst **3a** and benzoic acid as additive in CHCl_3 , the desired product **4a** was obtained after 24 h at room temperature with excellent yield (93%) and stereocontrol (93:7 dr, 92% ee) (Table 1, entry 1). In order to improve the stereoselectivity, we tested different catalysts. When the reaction was performed with the catalysts **3b-c**, the diastereoselectivity was slightly improved but the enantioselectivity and the yield were not satisfying (entries 2 and 3). By using the more sterically demanding $O\text{-Si}(\text{Ph})_3$ catalyst **3d**, a better enantioselectivity was observed (96% ee) along with the same diastereomeric ratio. However, the isolated yield decreased less than 80% (entry 4). Therefore, we decided to work with the readily available catalyst **3a**. Finally, no further improvement was observed by changing solvents such as CH_3CN , THF and CH_2Cl_2 (entries 5, 6 and 7). And, with low loading of catalyst (entry 8).

Table 1. Screening of the thia-Diels–Alder/nucleophilic ring closing cascade reaction.

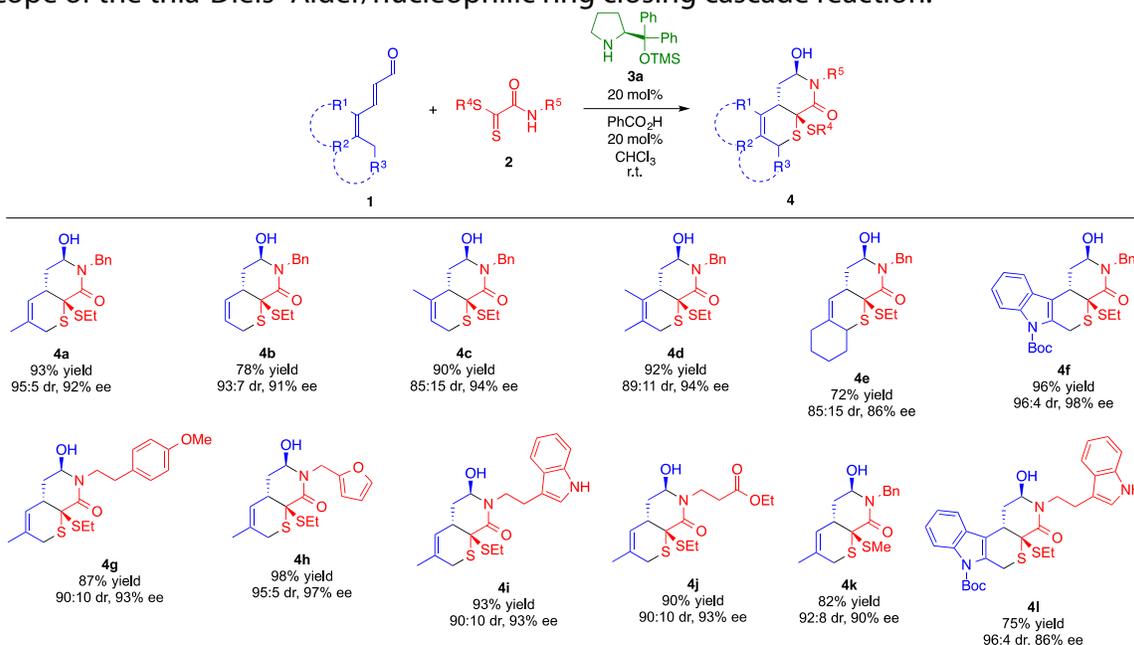


Entry	Catalyst	Solvent	t (h)	Conv. (%)	Yield (%)	dr	ee
1	3a	CHCl_3	24	100	93	93:7	92
2	3b	CHCl_3	48	64	62	97:3	68
3	3c	CHCl_3	48	74	70	94:6	76
4	3d	CHCl_3	48	100	78	93:7	96
5	3a	CH_2Cl_2	48	61	57	71:29	n.d.
6	3a	CH_3CN	48	63	61	74:26	82
7	3a	THF	48	dec.	---	---	---
8	3a	CHCl_3	48	64	61	72:28	---

With the optimal conditions in hand, we explored the scope of the cascade reaction with different 2,4-dienals as trienammine precursors. As shown in Table 2, alkyl groups at γ - and δ -positions were well tolerated, maintaining good yields and stereoselectivities. An extra cyclohexane fused ring was also generated by using the derivative **1e**. Interestingly, an indole moiety could be incorporated when the 2-methylindole acrylaldehyde **1f** was employed as masked 2,4-dienal, leading to the corresponding tetracyclic adduct **4f** in excellent yield (96%) and stereoselectivity (96:4 dr, 98% ee). Next, we investigated the protocol using different dithioamides. To our delight, the reaction was also effective for dithioamides carrying with aromatic or ester substituents resulting in good to excellent yields (87–98%) and stereoselectivities (90:10–95:5 dr, 93–97% ee). Only a small difference was observed by changing the alkyl group at the sulfur atom. Notably, an interesting polycyclic derivative with two indole cores **4l** was able to prepare through the reaction between **1f** and **2i**.

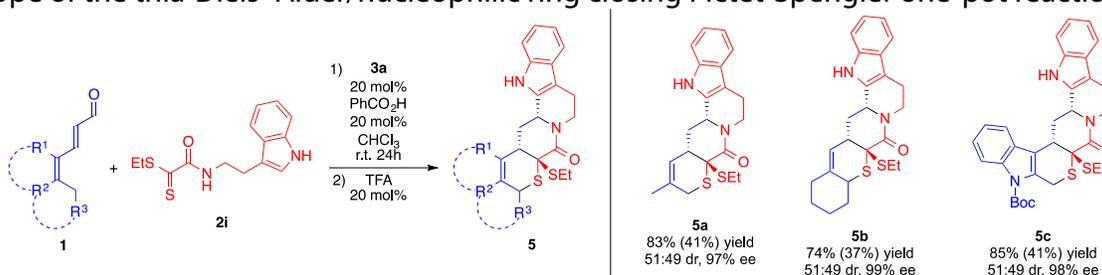
CISQM-SM-PO01

Table 2. Scope of the thia-Diels–Alder/nucleophilic ring closing cascade reaction.



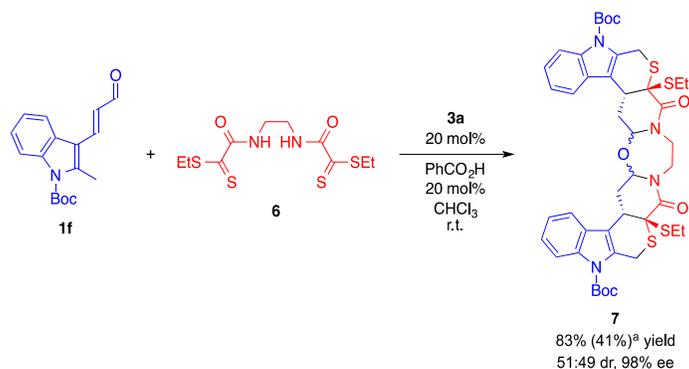
Once we demonstrated the scope of the developed methodology, we considered to extend the methodology towards the construction of more complex frameworks. In this sense, we focused our attention on the reactivity of the cycloadduct **4i**, which can undergo an intramolecular Pictet–Spengler type reaction once an iminium ion intermediate is formed via hydroxyl group elimination. To validate this hypothesis, the reaction was promoted under acidic conditions. To our glad, when both, thia-Diels–Alder/nucleophilic ring closing and Pictet–Spengler reactions were performed in a one-pot fashion using catalytic amounts of TFA, the desired product **5i** was furnished in 83% overall yield and 97% ee. In order to prove the strategy, more complex hexa- and heptacyclic compounds were successfully prepared following the same conditions with good yields and excellent enantioselectivities (Table 3).

Table 3. Scope of the thia-Diels–Alder/nucleophilic ring closing Pictet–Spengler one-pot reaction.



Finally, driven by the access to more diverse and complex molecules containing these attractive scaffolds we were wondering if a double aminocatalytic cascade process would be possible through the reaction with the bis-dithioamide **6** and construct two cycloadducts connected by the amide moiety in one process. Surprisingly, when the bis-dithioamide **6** was reacted with three equiv. of the aldehyde **1f** under the standard conditions, the nine fused ring compound **7** was directly obtained in a double-(thia-Diels–Alder/*N*-nucleophilic ring closing)/elimination/*O*-nucleophilic ring closing sequence (Scheme 3). Notably, through this reaction, a separable mixture of two diastereoisomers with six new stereocenters were smoothly furnished in 41 and 39% of yield and 98% of ee for the major diastereoisomer.

CISQM-SM-PO01



Scheme 2. Aminocatalytic double-(thia-Diels–Alder/*N*-nucleophilic ring closing)/elimination/*O*-nucleophilic ring closing cascade reaction.

PROCEDURES

General procedure for the organocatalytic thia-Diels-Alder/nucleophilic ring closing reaction of dithioamides with 2,4-dienals: In a simple screw cap glass vial equipped with a magnetic stirring bar, the 2,4-dienal **1** (0.15 mmol, 1.5 equiv.), benzoic acid (0.02 mmol, 0.2 equiv.) and catalyst **3** (0.02 mmol, 0.2 equiv.) in 0.5 mL of chloroform were stirred for 10 min. Then, dithioamide **2** was added (0.1 mmol, 1 equiv.). Once the reaction finished, the mixture was directly purified by FC on silica gel to afford the desired product.

General procedure for the one-pot reaction: Following the general procedure for the cascade reaction, once the corresponding adduct was formed, 20 mol% of TFA was added to the reaction mixture and stirred at r.t. for 2h. When the reaction was complete, the solvent was removed in vacuo and the crude was directly purified by FC.

Organocatalytic bis-cascade reaction: In a screw cap glass vial equipped with a magnetic stirring bar, a mixture of **1f** (0.2 mmol, 2.0 equiv.), benzoic acid (0.02 mmol, 0.2 equiv.) and catalyst **3a** (0.02 mmol, 0.2 equiv.) in 0.5 mL of chloroform was stirred for 10 min. Then, bis-dithioamide **6** was added (0.1 mmol, 1 equiv.) and the mixture was stirred for the indicated time. The crude reaction was directly purified by FC to afford the desired product **7**.

CONCLUSIONS

In conclusion, we have developed a new thia-Diels–Alder/nucleophilic ring-closing cascade sequence for the enantioselective synthesis of thio-pyrano-piperidone fused ring compounds through trienamine catalysis. The reaction proceeds efficiently with high levels of stereocontrol. Additionally, by promoting an intramolecular Pictet-Spengler reaction after the cascade sequence, different thiopyrano-piperidone-carboline fused ring compounds were constructed in a one-pot with good yield and excellent enantiocontrol. Interestingly, by using a bis-dithioamide as hetero-dienophile, a double-(thio-Diels–Alder/*N*-nucleophilic ring closing)/elimination/*O*-nucleophilic ring closing super cascade reaction was achieved, leading to a new type of nine fused ring derivative with six new stereocenters. These aminocatalytic cascade methodologies, open new perspectives for the synthesis of a new class of complex and diverse thiopyranes, which contribute to populate new relevant regions in the chemical space.

REFERENCES

1. Eicher, T.; Hauptmann, S: *The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses and Applications*; 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, 2003.

CISQM-SM-PO01

2. Takada, S.; Makisumi, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, 32, 872-876.
3. Sugita, Y.; Hosoya, H.; Terasawa, K.; Yokoe, I.; Fujisawa, S.; Sakagami, H. *Anticancer Res.* **2001**, 21, 2629–2632.
4. Brown, M. J.; Carter, P. S.; Fenwick, A. E.; Fosberry, A. P.; Hamprecht, D. W.; Hibbs, M. J.; Jarvest, R. L.; Mensah, L.; Milner, P. H.; O'Hanlon, P. J.; Pope, A. J.; Richardson, C. M.; West, A.; Witty, D. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 3171-3174.
5. Rogier, D. J., Jr.; Carter, J. S.; Talley, J. J. WO 2001049675, 2001.
6. Li, L.; Chen, M.; Jiang, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, 24, 1853-1865.
7. Old, D. W.; Burk, R. M. WO200605230A1, 2006.
8. Abelman, M. M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7389-7392.
9. Grondal, C.; Jeanty, M.; Enders, D. *Nat. Chem.* **2010**, 2, 167-178.
10. Gutiérrez Cano, J. R.; López, J.; Vázquez, M. A.; Cruz Cruz, D.; Villegas Gómez, C. *Curr. Org. Chem.* **2019**, 23, 1078-1089.
11. Villegas Gómez, C.; Cruz Cruz, D.; Mose, R.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 6035-6038.
12. Pawar, T. J.; Jiang, H.; Vázquez, M. A.; Villegas Gómez, C.; Cruz Cruz, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 1835-1851.

CISQM-SM-PO02

Síntesis de moléculas híbridas farmacofóricas tetrazol-triazol vía reacción de multicomponentes de alto orden y sus estudios de actividad citotóxica

Carlos Jesús Cortés García^{1*}, Cesia Manuella Aguilar Morales¹, Yamilé López Hernández², Jesús Adrián López², Ana Karen García Dueñas¹, Alejandro Islas Jácome³, Luis Chacón García¹

¹Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Ciudad Universitaria, C.P. 58033 Morelia, Michoacán, México, ²Laboratorio de microRNAs y Cáncer, Universidad Autónoma de Zacatecas, Av. Preparatoria S/N, Agronómica, Campus II, C.P. 98066, Zacatecas, Zacatecas, México, ³Departamento de Química, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, San Rafael Atlixco 186, Col. Vicentina, C.P. 09340, Iztapalapa, Ciudad de México.

ccortes@umich.mx

Resumen

Se desarrolló una nueva estrategia sintética para la obtención de moléculas híbridas tipo "linked" 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos- tetrazoles 1,5-disustituidos, a partir de una reacción de multicomponentes de alto orden involucrando seis componentes de reacción en rendimientos de bajos a moderados. La síntesis consiste en tres procesos: Ugi-azida, sustitución nucleofílica bimolecular (S_N2) y una reacción de cicloadición alquino-azida catalizada con cobre. Estos compuestos se obtuvieron bajo un protocolo operacionalmente simple permitiendo obtener diversidad estructural. Por último, se llevó a cabo un estudio de citotoxicidad hacia líneas celulares de cáncer de mama, MCF-7 mostrando buena actividad antiproliferativa.

Introducción

La síntesis de quimiotecas de compuestos que presenten en su estructura al menos dos núcleos privilegiados o fragmentos farmacofóricos de interés en química medicinal es uno de los retos actuales de los químicos sintéticos y medicinales. Para lograr superar este reto se hace uso de un concepto relativamente novedoso conocido como hibridación molecular, que tiene como objetivo diseñar series de moléculas bioactivas a partir de dos o más fragmentos farmacofóricos unidos covalentemente de una manera eficiente, en un mínimo de etapas y con diversidad de grupos funcionales y que mediante efecto sinérgico se espera que sean más activos que el fármaco de comparación.^[1] Una de las herramientas de síntesis más poderosas 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 o convencional multipasos.^[2] De las RMC más importantes son las que hace uso de isonitrilos (RMC-I) y de estas, la de mayor relevancia biológico-sintético son las RMC de Ugi-azida del cual se obtienen en una sola etapa tetrazoles 1,5-disustituidos (T-1,5-DS) que son considerados fragmentos farmacofóricos, debido a su amplio rango de actividades biológicas y farmacológicas; algunos ejemplos se presentan en la Figura 1.^{[3][4]}

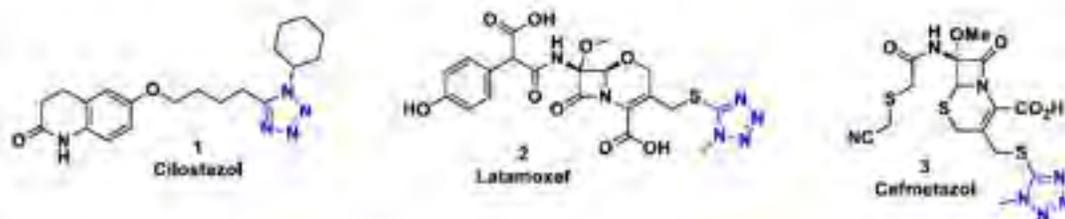


Figura 1. Tetrazoles 1,5-disustituidos con actividad farmacológica.

CISQM-SM-PO02

Por otro lado, los 1,2,3-triazoles -1,4-disustituídos son núcleos privilegiados que se encuentran en una plétora de compuestos bioactivos y en fármacos aprobados por la FDA, algunos ejemplos se muestran en la Figura 2.^[5]

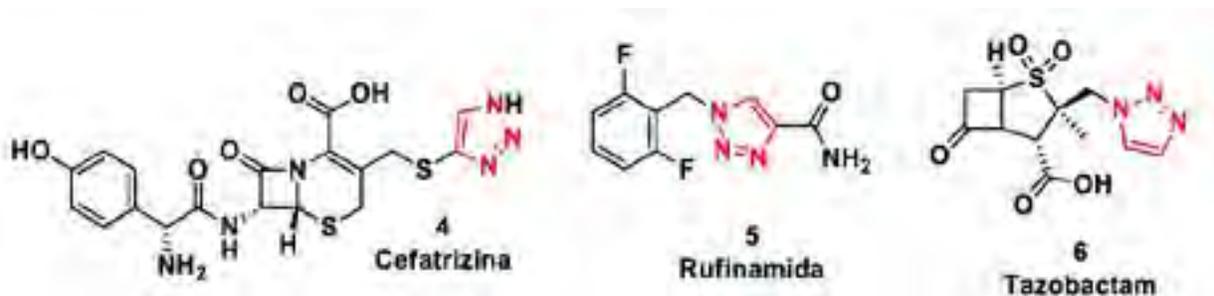


Figura 2. 1,2,3-triazoles con actividad farmacológica.

Con base a lo anterior, y continuando con nuestro estudio sobre la síntesis de moléculas híbridas con base al núcleo del tetrazol 1,5-disustituído,^[6] en este trabajo se presenta la síntesis de moléculas híbridas farmacofóricas tetrazol 1,5-disustituído-1,2,3-triazol 1,4-disustituído, obtenidas mediante una reacción de multicomponentes de alto orden (RMC 6-CR) que involucra tres procesos de reacción (Ugi-azida/ SN_2 /Cicloaddición alquino-azida catalizada con cobre). Asimismo, para evaluar el potencial biológico de estas moléculas híbridas se llevó a cabo un estudio de proliferación celular en línea celular de cáncer de mama, MCF-7 mostrando una buena actividad antiproliferativa.

Discusión de resultados

La síntesis de las moléculas objetivo **13a-o** se realizó a partir de una reacción de multicomponentes de alto orden, que involucra tres procesos y bajo las mismas condiciones de reacción, que son metanol como disolvente y temperatura ambiente. El primer proceso es una reacción de Ugi-azida, el cual se utiliza como componente bifuncional la propargilamina y derivados de benzaldehídos de diferente naturaleza estereoelectrónica; el uso de aldehídos alifáticos como el acetaldehído, la reacción no procede o se forman trazas vía CCF. El segundo proceso es una reacción SN_2 entre el bromuro de bencilo y azida de sodio, el cual se forma *in-situ* la bencil azida que en el tercer proceso mediante una reacción de cicloaddición alquino-azida catalizada con cobre se obtienen los compuestos híbridos nitrogenados **13a-o** en rendimientos de bajos a moderados y que se describe en la tabla 1. Es importante mencionar que los rendimientos no son tan malos considerando la complejidad sintética que presentan las moléculas objetivo y que además se forman 6 nuevos enlaces bajo esta metodología. Asimismo, para evaluar su potencial biológico se llevó a cabo un estudio de proliferación hacia la línea celular de cáncer de mama, MCF-7, considerando la relevancia de este carcinoma como una de las principales causas de muerte a nivel mundial,^[7] pese a los diversos programas de detección temprana, así como a la elevada resistencia de los agentes quimioterapéuticos disponibles para su tratamiento. Los resultados de las pruebas inhibición de proliferación mostraron que los compuestos obtenidos fueron activos y que la actividad inhibidora se ve incrementada por la presencia del ciclohexano y los halógenos (tabla 1).

CISQM-SM-PO02

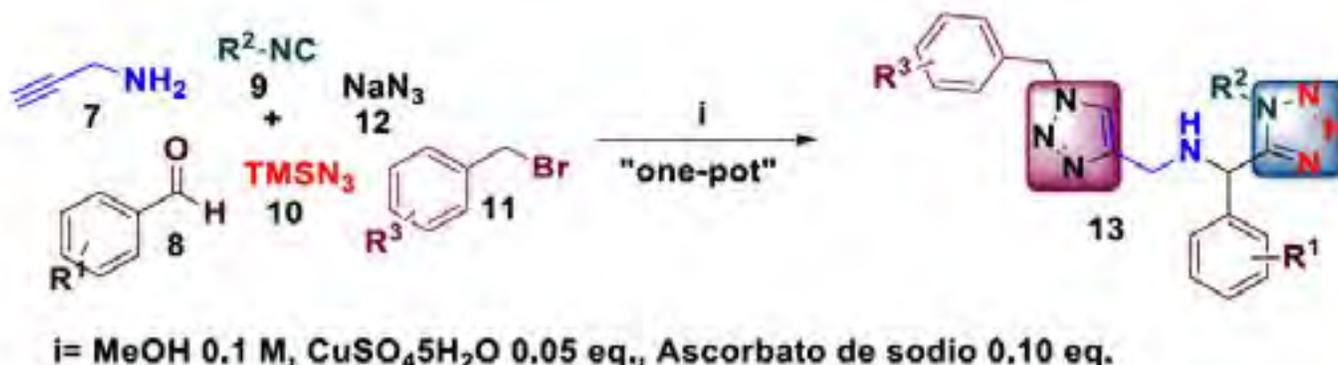


Tabla 1. Síntesis de los compuestos híbridos tetrazol-triazol **13a-o** vía RMC de Ugi-azida de alto orden y su actividad citotóxica.

Producto	R ¹	R ²	R ³	Rendimiento %	IC ₅₀ (μM) MCF-7
13a	2-F	<i>t</i> -Bu	H	30	91.99
13b	2-F	Cy	H	53	31.63
13c	4-OMe	<i>t</i> -Bu	H	35	76.37
13d	4-OMe	Cy	H	17	55.48
13e	4-Br	<i>t</i> -Bu	H	26	62.73
13f	4-Br	Cy	H	13	19.76
13g	3-	<i>t</i> -Bu	H	22	96.27
13h	C ₂ H ₃ O ₂ , 4-OMe 3-	Cy	H	48	41.67
13i	4-OMe	<i>t</i> -Bu	2-F	58	67.65
13j	4-OMe	Cy	2-F	28	44.51
13k	2-Cl	<i>t</i> -Bu	2-F	23	60.77
13l	2-Cl	Cy	2-F	26	22.84
13m	2-F	<i>t</i> -Bu	2-F	29	75.44
13n	4-F	<i>t</i> -Bu	H	17	63.86
13o	4-F	Cy	H	22	29.25

Conclusiones

Se implementó una estrategia sintética novedosa para la síntesis de las moléculas objetivo **13a-o** en rendimientos de bajos a moderados (13-58 %) y en condiciones suaves de reacción a partir de materiales simples y accesibles, bajo un protocolo operacionalmente simple. Esta estrategia es considerada una RMC de alto orden que hace uso de seis componentes de reacción, siendo este tipo de estrategias muy poco

CISQM-SM-PO02

exploradas en la literatura. Asimismo, las moléculas híbridas mostraron una buena actividad antiproliferativa hacia células de cáncer de mama, MCF-7, demostrando la relevancia biológica que estos compuestos pueden presentar a estudios biológicos in-vitro.

Bibliografía

1. (a) Shaveta; Mishra, S.; Singh, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *124*, 500-536. (b) Bérubé, G. *Expert. Opin. Drug Dis.* **2016**, *11*, 281-305. (c) Barelier, S.; Krimm, I. *Curr. Opin Chem. Biol.* **2011**, *15*, 469-474. (d) Welsch, M. E.; Snyder, S. A.; Stockwell, B. R. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 347-361.
2. (a) Dömling, A.; Wang, W.; Wang, K. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083-3135. (b) Zhu, J.; Bienayme, H. *Multicomponent Reactions*; Ed. Wiley-VCH, Weinheim, 2005. (c) Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, R. V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6234-6246.
3. (a) Berkel, S. S. V.; Bogels, B. G. M.; Wijdeven, M. A.; Westermann, B.; Rutjes, F. P. J. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *19*, 3543-3559. (b) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168-3210. (d) Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17-89. (e) Neochoritis, C. G.; Stotani, S.; Mishra, B. Dömling, A. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2002-2005.
4. (a) Mohite, P.B.; Bhaskar, V. H. *Int. J. PharmTech Res.* **2011**, *3*, 1557-1566. (b) Dömling, A. *Chem. Rev.* **2019**, *3*, 1970-2042.
5. (a) Zhou, C-H.; Wang, Y. *Curr. Med. Chem.* **2012**, *19*, 239-280. (b) Kumar, D.; Reddy, V. B.; Varma, R. S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2065-2068.
6. . Aguilar-Morales, C. M.; De Loera, D.; Contreras-Celedón, C.; Cortés-García, C. J.; Chacón-García, L. *Synth. Commun.* **2019**, *49*, 2086-2095.
7. World Health Organization. <http://who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. (acceso abril 4, 2021).

CISQM-SM-PO03

Síntesis y estudio de actividad inhibitoria frente a *pseudomonas aeruginosa* de compuestos híbridos con base al núcleo del benzofurano

Carlos Jesús Cortés García^{1*}, Aidme Ivette Mercado Madrigal¹, Viridiana Alejandre Castañeda¹, Maria Elizabeth Pimentel Flores¹, América Anahí Frías López¹, Erik Diaz Cervantes², Victor Meza Carmen¹, Luis Chacón García¹

¹Instituto de Investigaciones Químico Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Ciudad Universitaria, C.P. 58033 Morelia, Michoacán, México, ²Departamento de Alimentos, División de Ciencias de la Vida, Centro Interdisciplinario del Noreste, Campus Irapuato-Salamanca, Universidad de Guanajuato, C.P. 37975 Tierra Blanca, Guanajuato, México

ccortes@umich.mx

Resumen

En el presente trabajo se describe una estrategia de síntesis lineal rápida y novedosa para la obtención de una serie de moléculas híbridas isatina-benzofurano **12a-j** y N-acilhidrazonas benzofurano **13a-j** en rendimientos de buenos a moderados, y que consistió en tres etapas de reacción. Estos compuestos se sintetizaron bajo un protocolo operacionalmente simple y sin uso de columna cromatográfica. Asimismo, para evaluar el potencial biológico de las moléculas objetivo, se llevó a cabo su estudio de actividad biológica hacia *pseudomonas aeruginosa*, el cual esta bacteria *Gram negativa* está incluida en la categoría de "prioridad critica" dentro de la lista de "patógenos prioritarios" resistentes a los antibióticos elaborada por la Organización Mundial de la Salud.

Introducción

Una de las mayores amenazas a nivel mundial en el tema de la salud es la resistencia bacteriana a antibióticos, ocasionando que en el 2019 la organización mundial de la salud (OMS) la haya puesto en su listado de las 10 principales amenazas globales a la salud, el cual causa al menos 700,000 muertes cada año alrededor del mundo y que si no se trata de manera profunda esto podría llegar alcanzar una cifra de aproximadamente 10 millones de muertes para el 2050.¹ Por lo que actualmente existe una necesidad urgente de preparar nuevos antibióticos ya que los que se encuentran en el mercado se están volviendo "obsoletos". Por lo que el desarrollo de nuevas estrategias de síntesis para la obtención de una nueva generación de antibióticos es un reto actual de los químicos sintéticos y medicinales. De las estrategias que se encuentran descritas en la literatura para afrontar este reto, se encuentra la hibridación molecular farmacofórica, el cual es un concepto novedoso en química medicinal que consiste en la síntesis de moléculas que contengan en su estructura al menos dos fragmentos farmacofóricos o núcleos privilegiados de interés en química medicinal y que mediante efecto sinérgico estas sean biológicamente más activas que sus fragmentos individuales y fármacos de comparación.²

Por otra parte, los benzofuranos, isatinas y las N-acilhidrazonas son de gran relevancia en química medicinal debido a la plétora de bioactividades que se les ha atribuido, así como su presencia en varios fármacos, siendo actualmente considerados núcleos privilegiados o fragmentos farmacofóricos.³ En la Figura 1 se muestran algunos ejemplos de fármacos que contienen estos fragmentos. Por esta razón, en este trabajo se presenta una estrategia sintética novedosa para la síntesis rápida de moléculas híbridas benzofurano-isatinas y benzofurano-N-acilhidrazonas en tres etapas de reacción y su estudio de actividad biológica hacia *pseudomonas aeruginosa*, el cual esta bacteria *Gram negativa* está incluida en la categoría de "prioridad critica" dentro de la lista de "patógenos prioritarios" resistentes a los antibióticos elaborada por la Organización Mundial de la Salud.⁴

CISQM-SM-PO03

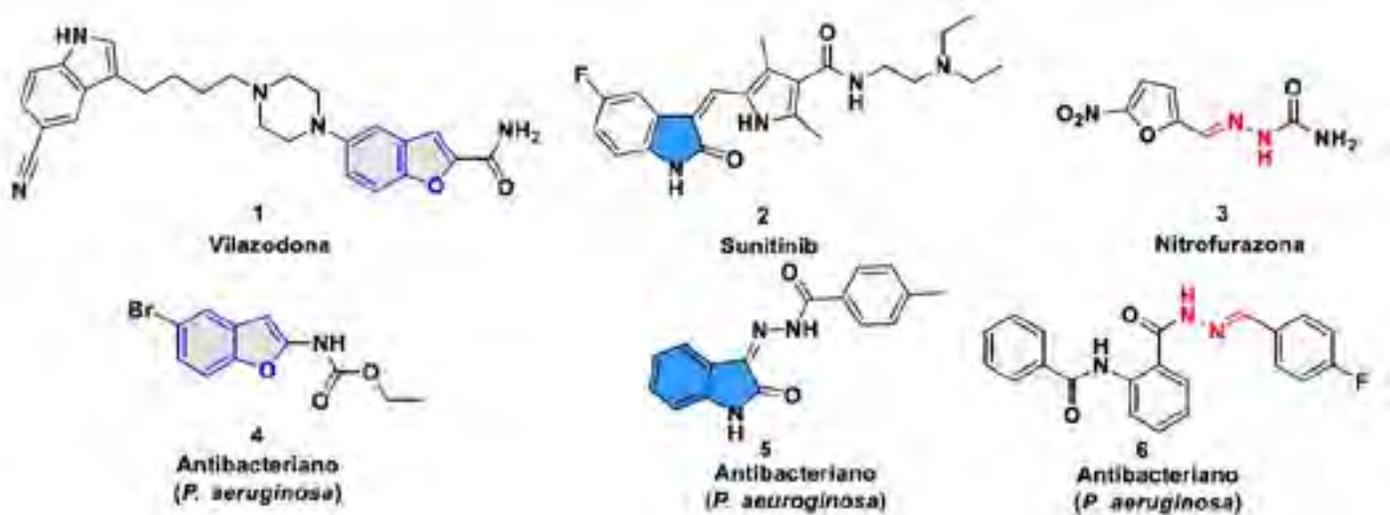


Figura 1. Algunos ejemplos de benzofuranos, isatinas y *N*-acilhidrazonas con actividad farmacológica y biológica.

Exposición

La síntesis de quimiotecas moleculares de relevancia biológica con alto grado de funcionalización y que además presenten en su estructura base al menos dos núcleos privilegiados de interés en química medicinal, ha sido un reto por parte de los químicos sintéticos y medicinales. Para superar este reto, existe en la literatura el concepto de hibridación molecular farmacofórica, también conocida como síntesis de *bis*-heterociclos privilegiados, el cual, a partir del desarrollo de nuevas estrategias de síntesis permitan la incorporación de dos o más estructuras privilegiadas y así obtener nuevas moléculas que puedan ser potenciales candidatas a fármacos. Poco se ha estudiado de este grupo de compuestos derivados de la isatina, pese a ser de gran relevancia. Resulta entonces importante y pertinente experimentar estrategias de síntesis novedosas para la obtención de moléculas híbridas con base al núcleo de la isatina, de lo cual se espera contribuir de manera importante a la química medicinal y más aún si estas son evaluadas *in-silico* y de ser posible *in-vitro*.

Discusión de resultados

La síntesis de las moléculas híbridas benzofurano-isatinas **12a-j** y benzofurano-*N*-acilhidrazonas **13a-j** se llevó a cabo en tres etapas de reacción. La primera y segunda etapa de reacción se describen en la tabla 1, que consiste en la síntesis del precursor clave, las hidrazidas **10a-j**. La primera etapa de reacción consistió en una reacción de aminación reductiva donde el componente éster amino-benzofurano **7** reaccionó con derivados de benzaldehídos para obtener las aminas secundarias **9a-j** en buenos rendimientos. La segunda etapa es una reacción de hidrazinólisis con monohidrato de hidrazina para la obtención de las hidrazidas **10a-j**, el cual se obtuvieron en rendimientos de moderados a buenos (tabla 1).

CISQM-SM-PO03

Tabla 1. Síntesis del precursor hidrazida **73a-j** vía una reacción de aminación reductiva e hidrazinólisis.

R ¹	Serie 9	Rendimiento (%)	Serie 10	Rendimiento (%)
4-OMe	9a	93	10a	87
2-F	9b	55	10b	65
2-Br	9c	66	10c	75
2-Cl	9d	76	10d	85
3,4-F	9e	87	10e	58
4-F	9f	70	10f	88
3-Cl	9g	65	10g	67
2,3,4,5,6-F	9h	41	10h	75
3-F	9i	93	10i	78
H	9j	73	10j	81

La tercera etapa de reacción consistió en una reacción de condensación de Schiff, el cual, al utilizar como componente carbonilo la isatina se obtuvieron las benzofurano-isatinas **12a-j** en rendimientos de moderados a buenos; al utilizar derivados de benzaldehído de diferente naturaleza estereoelectrónica se obtuvieron las benzofurano-*N*-acilhidrazonas **13a-j** en rendimientos de moderados a buenos. Las condiciones de reacción para estos compuestos híbridos se describen en la tabla 2. Asimismo, en la misma tabla, se presenta el porcentaje de inhibición de las moléculas objetivo frente a *pseudomonas aeruginosa*, el cual se observa en general que las acilhidrazonas poseen mayor actividad que las series de las isatinas, pero aun así el **12a** y **12j** presentaron un porcentaje alto de inhibición, arriba del 90% indicando que la isatina y el no tener sustituyentes o tener un metoxilo en posición para, del benceno de la amina secundaria se incrementa la actividad inhibitoria.

Tabla 2. Síntesis de los compuestos híbridos benzofurano-isatinas **12a-j** y benzofurano-*N*-acilhidrazonas **13a-j**.



R ¹	Serie 12	Rendimiento (%)	% Inhibición	Serie 13	R ²	Rendimiento (%)	% Inhibición
4-OMe	12a	82	92.6±6.3	13a	3F	90	88.0±10.5
2-F	12b	95	56.5±9.5	13b	4-OMe	69	90.0±5.5
2-Br	12c	91	14.0±5	13c	4-OMe	98	90.0±8.4
2-Cl	12d	92	19.9±4.6	13d	4-OMe	87	52.0±10.5
3,4-F	12e	70	18.3±7.3	13e	4-OMe	80	80.7±12.4
4-F	12f	77	78.5±12.4	13f	4-OMe	74	88.0±8.5
3-Cl	12g	98	42.4±19.3	13g	4-OMe	75	82.3±6.8
2,3,4,5,6-F	12h	69	24.3±6.8	13h	4-OMe	61	61.41±98
3-F	12i	86	87.0±11.5	13i	4-OMe	75	59.4±15.6
H	12j	87	92.0±7.5	13j	4-OMe	89	74.01±11.4

CISQM-SM-PO03

Conclusiones

Se logró implementar una estrategia de síntesis novedosa en tres etapas de reacción para la obtención de nuevas moléculas híbridas benzofurano-isatina **12a-j** y *N*-acilhidrazona benzofurano **13a-j** en rendimientos de moderados a buenos. Esta estrategia presenta simplicidad operacional y se lleva a cabo bajo condiciones suaves y sin el uso de cromatografía en columna. Asimismo, las acilhidrazonas presentan mayor porcentaje de inhibición frente a *pseudomonas aeruginosa*, aun así, las isatinas **12a** y **12j** son las que presentaron un porcentaje mayor de inhibición, arriba del 90%.

Bibliografía

1. (a) World Health Organization [en línea], 06 de abril, 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance> (b) World Health Organization [en línea], 06 de abril, 2021. <https://www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019>.
2. Zhang, J.; Wang, S.; Ba, Y.; Xu, Z. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *174*, 1. (b) Kerru, N.; Singh, P.; Koorbanally, N.; Raj, R.; Kumar, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *142*, 179. (c) Sahil, S.; Mishra, S.; Singh, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *124*, 500.
3. (a) Varun.; Sonam.; Kakkar, R. *Med. Chem. Comm.* 2019, *10*, 351-368. (b) Yadav, P.; Singh, P.; Tewari, A. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 2251-2255. (c) Dascalu, A. E.; Ghinet, A.; Lipka, E.; Furman, C.; Rigo, B.; Faveulle, A.; Billamboz, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2020**, *30*, 127220-127224.
4. Organización Mundial de la Salud, "Centro de prensa. La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos" 2017. [Online]. Available: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/bacteria-antibiotics-needed/es/>.

CISQM-SM-PO04

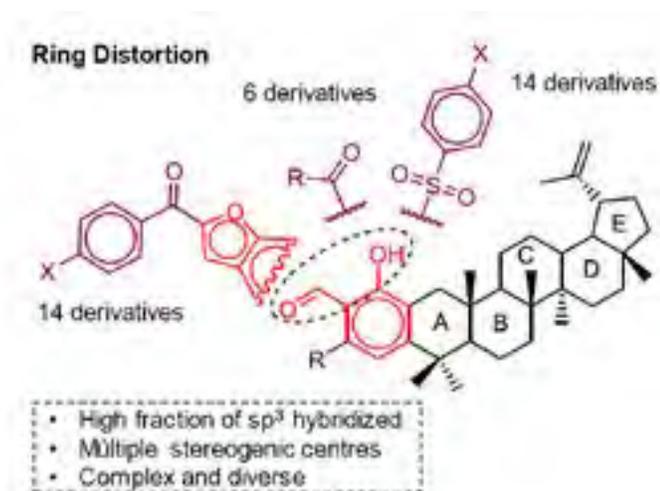
A ring-distortion strategy to construct complex and structurally diverse derivatives of lupeol

Aguiar Pech Julio^a, Herrera España Angel^b, Marrero Carballo Rubén^a

^aLaboratorio de Química Farmacéutica, Facultad de Química, Universidad Autónoma de Yucatán, Calle 43 S/N entre calle 96 y calle 40, Col. Inalámbrica, 97069. Mérida, Yucatán, México.

^bDivisión de Ciencias de la Salud, Universidad de Quintana Roo (UQROO). Av. Erik Paolo Martínez S/N. Esquina Av. 4 de marzo, Col. Magisterial, 77039 Chetumal, Quintana Roo, México.

aguiarjulio1@hotmail.com



The ring-distortion focuses on achieving scaffold diversity by manipulating the ring-core systems of natural products. In this work, two substituted salicylaldehydes were fused to the A ring of lupeol isolated from caimito fruit through a domino reaction; These two derivatives were reacted with p-substituted bromoacetophenones, acyl chloride or benzenesulfonyl chlorides to obtain 34 new derivatives in good yields. These novel derivatives are good candidates for biological activity studies.



Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021

"Al ritmo de nuevos tiempos"

30 de agosto al 3 de septiembre de 2021

Índice onomástico

A

Aceves Hernández, Juan Manuel 62, 106
Aguayo Cerón, Karla Aidee 58, 286
Agudelo Figueroa, Luisa Fernanda 56, 262
Aguilar Pech, Julio 54, 66, 545, 776
Águila Martínez, Israel 60, 67, 319, 389
Águila Muñoz, Dolores Guadalupe 70, 583
Aguilar Morales, Cesia Manuella 54, 768
Aguilar-Ruiz, Arturo Alejandro 63, 411
Albana Marchesini, Fernanda 63, 302
Alcocer Anaya, Miriam Mayela 56, 371
Alejandre Castañeda, Viridiana 54, 772
Altamirano García, Liliana 59, 446
Alvarado Rodríguez, José Guadalupe 54, 124
Alvarado Salazar, Juan Andres 62, 73, 483
Alvarez Alvarez, Verónica 62, 502
Álvarez de la Paz, A. 71, 309
Álvarez Hernández, Alejandro 57, 215
Álvarez Lupercio, Zuleica Tamara 56, 383
Álvarez Rosales, Poulette Carolina 62, 490
Álvarez Sánchez, Alan 63, 67, 69, 518, 753, 759
Amador-Bedolla, Carlos 70, 176
Amador González, Jocelyn Estefanía Gabriela 70, 246
Anguiano Vega, Gerardo Alfonso 70, 74, 229
Angulo Rodríguez, Edith Margarita 67, 743
Arana Argáez, Victor 66, 545
Arellano Gil, Javier 55, 87
Arellano Mendoza, Mónica Griselda 66, 577
Argueta Figueroa, Liliana 68, 537
Arreguín Espinosa de los Monteros, Roberto Alejandro 62, 490, 496
Arroyo, Maribel 59, 346
Arroyo Razo, Gabriel Arturo 62, 99
Ascensión Martínez, Brian Emmanuel 67, 333
Ávila Rodríguez, Mario 71, 308
Avila Sorrosa, Alcives 62, 502
Avilés Sánchez, Alejandro 54
Ayora-Talavera, Guadalupe 70, 73, 551, 680

B

Badillo Camacho, Jessica 67, 324
Balasaheb Mitkari, Suhas 54, 763
Barquera-Lozada, José Enrique 73, 161
Barragán-Mendoza, Lina 69, 256
Barrera-Calva, Enrique 70, 427
Barrera Chavarria, Edson 70, 82
Baudelio Campos, Jesús 63, 401
Becerril Mercado, José Eduardo 67, 310
Berrones Bastar, Ximena 63, 292

Blancas López, Josué 68, 203
Bojórquez Quintal, Jesús Emanuel de A. 56, 280
Borges-Argáez, Rocío 55, 70, 73, 551, 656, 680
Bravo Anaya, Lourdes Mónica 57
Bustamante Ornelas, Elisa 55, 440

C

Cabrera, Rosa María de los Ángeles 56, 274
Cáceres Castillo, David 66, 545
Camacho-Corona, María del Rayo 69, 236
Camacho-Morfín, Deneb 67, 433
Campillo Badilla, Dalila 62, 496
Carbajal-Arizaga, Gregorio Guadalupe 57, 222
Carbajal-Arizaga, Norma Alejandra 57
Cardoso Ávila, Pablo Eduardo 60, 66, 67, 68, 196, 319, 389, 546
Carrasco-Carballo, Alan 59, 62, 63, 73, 411, 416, 507, 669
Carrasco-Marín, Francisco 58, 73, 722
Carvajal Ramos, Francisco 57
Castañeda Arriaga, María del Pilar 56, 67, 274, 759
Castañeda-Gómez, Jhon Fredy 58, 263
Castañeda Hernández, Jesús 60, 389
Castro Perea, Nancy Vanessa 55, 629
Ceballos Vargas, Arlen Camilo 58, 263
Cerdeña-García-Rojas, Carlos M. 58, 257
Cerón-Castelán, Jesús Emmanuel 57, 136, 159
Cervantes Flores, Maribel 70, 71, 74, 229, 233
Cervantes Luévano, Valeria 56, 280
Chacón García, Luis 54, 768, 772
Chan Bacab, Manuel Jesús 56, 269
Chan-Cupul, Wilberth 71, 255
Chávez Aguirre, Jorge Alejandro 70, 74, 229
Chávez Velasco, Daniel 55, 629
Colin Lozano, Blanca 69, 112
Colmenares Landín, Fernando 54
Coral, Javier Steven 674
Córdova Bahena, Luis Jesús 62, 73, 483
Cortés-Benítez, Francisco 66, 69, 552, 601, 606
Cortés-Chitala, María del Carmen 58, 717
Cortés García, Carlos Jesús 54, 768, 772
Corvo Pérez, Francisco Eduardo 56, 269
Covarrubias Herrera, María del Rosario 56, 353
Cruz-Angeles, Jorge 59, 662
Cruz Cruz, David 54, 763
Cruz-Jiménez, Alicia Elvira 67, 118
Cruz López, María del Carmen 70, 583
Cruz-Martínez, Yesica R. 69, 250
Cruz Muñoz, Rocío 58, 59, 62, 436, 446, 478, 707

Cruz Yáñez, Lucía Alicia 70, 246
Cuautle Arenas, Mariana 70, 588
Cuca-Suárez, Luis E. 55, 673
Cuétara-Guadarrama, Fabián 73, 161
Cuevas Cruz, Miguel 62, 490, 496
Cuevas, Gabriel Eduardo 58, 73, 74, 161, 279, 421
Cuevas Galindo, Mario Emilio 70, 538

D

Dalla-Via, Lisa 69, 256
De La Fuente-Olvera, Agustín Armando 57, 439
De la Mora, Pablo 66, 69, 117, 202
Delfín Santos, Mónica 63, 73
Delgado-Altamirano, Ronna 74, 681
Delgado, Guillermo 69, 250
Delgado Reyes, Francisco 70, 82
Del Moral Gómez, Amalia Inés 59, 68, 203
Del Río, Rosa E. 68, 70, 86, 752
De Lucio Sánchez, Joel 71, 328
De Paz Loza, Edgar Gerardo 62, 99, 106
Díaz Cedillo, Francisco 62, 502
Díaz Cervantes, Erik 54, 772
Domínguez Castro, Héctor 60, 71, 309, 358
Domínguez Díaz, Luis Roberto 68, 537
Domínguez Rojas, Maritere 56, 274
Domínguez Soria, Víctor 57, 146
Duarte-Alaniz, Víctor 73, 161
Dzib Pérez, Luis Román 56, 269

E

Escamilla, Alejandro 71, 328
Espinosa-García, Francisco J. 69, 250
Espinoza Muñoz, Iván Missael 64, 67, 737, 759
Estarrón-Espinoza, Mirna 58, 717
Estrada-Chavarría, Yolanda D. 73, 161

F

Fabila Bustos, Diego Adrián 67, 71, 328, 333
Farfán, Norberto 67, 68, 69, 73, 123, 465, 537, 742
Félix-Flores, Ma. Guadalupe 55, 182
Fernández-Alarcón, Alberto 70, 176
Fernández-Bolaños, José G. 68, 70, 563, 572
Figueroa Lara, José de Jesús 56, 383
Figueroa Ochoa, Edgar 57
Flores-Álamo, Marco 59, 657
Flores Claros, Carlos Arturo 69, 314
Flores-Leonar, Martha M. 70, 176
Flores-Martínez, Héctor 58, 717

Fonseca-Aguiñaga, Rocío 58, 73, 722
Franco Castrillón, Alexander 56, 262
Frías López, América Anahí 54, 772
Frontana Uribe, Bernardo 69, 753
Frontana Vázquez, Carlos 74, 523
Fuentes, Gustavo A. 60, 394
Fuentes Pérez, Aura Citlalli 56, 353

G

Galano, Annia 54, 129
Galindo Hernández, Aylin Sinai 73, 465
Galindo Vargas, Nahúm 69, 73, 237
Galván García, Emir Alejandro 62, 512
Gárate Ruiz, José Ramón 56, 371
García, Abraham 69, 236
García-Aguirre, Karol Karla 58, 730
García Arellanes, Judith 63, 518
García Camacho de Llasera, Martha Patricia 56, 60, 67, 310, 339, 353
García Dueñas, Ana Karen 54, 768
García-Fajardo, J. 58, 73, 711
García Macías, María del Carmen 66, 618
García-Merinos, J. Pablo 68, 70, 86, 752
García Ochoa, Esteban G. 56, 269
García Rodríguez, Susana 56, 274
García Rosales, Roberto 68, 428
García-Salazar, Gilberto 68, 536
García Sánchez, Edgar 69, 73, 237
Garrido Hernandez, Aristeo 68, 428
Godoy-Gerardo, J. Eduardo 58, 221
Gómez Balderas, Rodolfo 62, 512
Gómez-Bonilla, Manuel Alejandro 57, 136, 141, 159
Gómez Castro, Fernando Israel 56, 371
Gómez Escobedo, Rogelio Iván 62, 502
Gómez-García, José Francisco 64, 164, 170
Gómez Pliego, Raquel 63, 64, 67, 518, 737, 759
Gómez Rivera, Abraham 59, 623
Gómez Salazar, Sergio 67, 324
Gómez Tagle González, Anuar 63, 64, 67, 69, 518, 737, 753, 759
Gómez, Vanessa 55, 673
González-Ballesteros, Mauricio Misael 59, 657
González Abrego, Daniel Omar 54, 124
González Aguiñaga, Efrén 60, 66, 67, 196, 319, 389
González-Altamirano, A. 58, 73, 711
González Chávez, Rodolfo 63, 292
González-Deueñas, Luisa Fernanda 55, 649
González, Federico 70, 427
González Fernández, María Isabel 55, 440

González Guerra, Guillermo Manual 56, 371
González-Gutiérrez, Linda V. 58, 73, 722
González, Ignacio 55, 188
González-Márquez, Luis Tadeo 58, 730
González-Montiel, Simplicio 57, 136, 141, 159
González-Muñoz, María del Pilar 63, 71, 293, 298, 302, 308
González Rivera, Ana Isabel 59, 365
González Rodríguez, Alberto 66, 524
González-Rojas, Norma Alejandra 57, 222
González Silva, Karen 57, 215
González Torres, Julio 57, 146
Grijalva-Guiza, Rosa Edith 68, 70, 529, 588
Guerrero-Ríos, Itzel 58, 221
Guevara Salazar, Juan Alberto 55, 66, 557, 567, 577, 635
Gutiérrez-Arzaluz, Mirella 57, 146
Guzmán Cedillo, Cristian Axel 73, 465

H

Hernández Benítez, R. Israel 70, 82
Hernández Campos, Alicia 66, 601
Hernández Castro, Salvador 56, 371
Hernández Chávez, Macaria 67, 71, 328, 333
Hernández-Delgado, Tzasna 69, 250
Hernández Girón, José Martín 71, 74, 241
Hernández-Hernández, María Elena 58, 717
Hernández Huerta, Daniel 63, 416
Hernández, Luis Ricardo 68, 70, 529, 588
Hernández-Moreno, Lida V. 55, 673
Hernández Perales, Liliana 71, 308
Hernández Quintanar, Luis Felipe de Jesús 67, 71, 328, 333
Hernández Rodríguez, Maricarmen 62, 99, 106, 472
Hernández-Rodríguez, Patricia 55, 673
Hernández-Trujillo, Carlos Oswaldo 63, 302
Herrera España, Angel D. 54, 66, 545, 776
Herrera Godina, Ashley Stephanie 71, 233
Hidalgo Contreras, Alan 66, 618
Hidalgo de los Santos, Alam Yair 59, 623
Huanosto-Vázquez, Rocio 70, 86
Huerta, Lázaro 69, 117
Hurtado-González, Wendy Jacqueline 63, 298

I

Ibarra Hernández, Javier Alejandro 62, 512
Ibarra-Rivera, Tannya R. 58, 73, 161, 279
Ibarra-Rodríguez, Marisol 69
Islas García, Irasema Leticia 56, 359
Islas Jácome, Alejandro 54, 768

J

Jiménez Anguiano, Daniel 56, 280
Jiménez Basilio, Itzel Angélica 67, 433
Jiménez Carrasco, Adbeely Betsua 63, 407
Jiménez-Garduño, Aura Matilde 68, 70, 529, 588
Jiménez Montejo, Fabiola Eloísa 70, 583
Jiménez Pérez, Víctor M. 69
Jiménez Vázquez, Hugo Alejandro 66, 577
Jiménez-Vera, Verónica 67, 702
Juárez Niño, Elia Donají 70, 530

L

Labastida Núñez, Israel 59, 377
Labra-Vázquez, Pablo 67, 73, 123, 465
Ladrón de Guevara, Héctor Pérez 67
Laguna, Humberto G. 55, 70, 91, 176
Landeros-Páramo, José Luis 54, 160
Laurel Gochicoa, Diana J. 62, 502
Leo Ledezma, Nancy 56, 359
Leyva-Encinas, Carolina 59, 642
Lievano Carrasco, Andrea Carolina 60, 394
Lobato García, Carlos Ernesto 59, 67, 623, 747
López Álvarez, Scarlett 57
López Arellano, Raquel 63, 64, 69, 518, 737, 753
López Espejel, Margarita 69
López Hernández, Yamilé 54, 768
López, Jesús Adrián 54, 768
López-Juárez, Rigoberto 70, 427
López-López, Edgar 58, 257
López López, Óscar 68, 69, 70, 112, 563, 572
Lopez Luke, Tzarara 59
López Luna, Carlos Enrique 58, 286
López Olivares, Guadalupe 71, 74, 241
López-Pacheco, Germán 70, 427
López-Ruiz, Heraclio 70, 86
Lopez-Sánchez, Diana M. 67, 702
López-Tarazón, Gerardo Tadeo 63, 697
López, Yliana 68, 70, 86, 752
López y López, José Gustavo 62, 507
Lozano Chávez, Josafat 56, 359
Lozano Guzmán, Eduardo 70, 71, 74, 229, 233
Luján-Montelongo, Jesús Armando 67, 118
Luna-Morales, Félix 59, 62, 507, 669

M

Maldonado-Michel, Miguel Angel 71, 255
Maldonado Rivas, Pablo Javier 56, 269
Marino, Tiziana 54, 129
Marrero Carballo, Rubén 54, 66, 67, 545, 743, 776

Martínez Acosta, Ramiro 70, 74, 229
Martínez Acuña, Mónica Imelda 68, 595
Martínez Alfaro, Minerva 66, 524
Martínez Calderón, Luz María 59, 662
Martínez-Cruz, Miguel Ángel 55, 188
Martínez Guajardo, Gerardo 68, 595
Martínez, Joel Omar 62, 99, 106, 472
Martínez Lara, Rosa Isela 69, 112
Martínez-Manrique, Enrique 67, 702
Martínez Montiel, Mónica 70, 572
Martínez-Otero, Diego 73, 161
Martínez Pérez, Fernanda 57, 146
Martínez Rodríguez, Diana Esmeralda 71, 308
Martínez Sánchez, Carolina 63, 292
Martínez Soto, Alvaro 68, 209
Matadamas-Martínez, Félix 66, 69, 552, 606
Mata-Espinosa, Dulce A. 69, 236
Matus Meza, Audifas Salvador 67, 747
Matus Núñez, Carlos Mauricio 62, 496
Medina-Franco, José L. 58, 257
Medina Ortíz, Alberto 54, 763
Medina Vargas, Oscar Julio 59, 457
Medrano Escobar, María Isabel 66, 567
Mejías Márquez, Claudia 55, 656
Meléndez Balbuena, Lidia 71, 74, 241
Meléndez, Karen 59, 642
Méndez García, Manuel 60, 339
Méndez-Merino, E. 58, 73, 711
Mendieta Moctezuma, Aarón 70, 583
Mendoza-Díaz, Sandra Olimpia 68, 536
Mendoza-Espinosa, Daniel 57, 136, 141, 159, 215, 439
Mendoza-Juárez, Vianey A. 68, 752
Mendoza Luna, Gabriela Enriqueta 62, 99, 106, 472
Mendoza Martínez, Ángel 63, 411, 416
Mercado Madrigal, Aidme Ivette 54, 772
Merino-Montiel, Penélope 68, 69, 70, 112, 563, 572
Meza Carmen, Victor 54, 772
Miranda Rojas, Renata 69, 117
Miranda-Rosales, Rubén Omar 64, 164
Miranda Vidales, Juana María 56, 280
Mirón López, Gumersindo 67, 743
Molina Maldonado, Paulina 68, 191
Monsalvo Hernández, Alberto 64, 170
Montiel-Smith, Sara 68, 69, 70, 112, 563, 572
Mora García, Sebastián 58, 59, 446, 707
Morales Chamorro, Maricela 68, 69, 537, 742
Morales-García, Carolina 57, 152
Morales Ramírez, Ángel de Jesús 69, 314
Morales Sandoval, Itzel Paulina 63, 73

Morán Díaz, Jessica Rubí 55, 635
Moreno Bastidas, Lucía Marlén 59, 457
Moreno Cruz, Francisco Javier 71, 233
Morfín-Loyden, Lilián 67, 433
Mugica Álvarez, Violeta 56, 59, 74, 307, 365, 383
Muñiz Díaz, Ramiro 68, 546
Muñoz-Flores, Blanca M. 69
Muñoz Hernández, Genaro 55, 87
Murillo, Mauricio 74, 421

N

Narvárez Hernández, Lilia 56, 280
Nicolás Vázquez, María Inés 62, 99, 106, 472
Nieto Pescador, María Guadalupe 71, 233
Nogués Córdova, María Olivia 56, 63, 69, 274, 518, 753
Nolasco Cruz, Yareth Lilian 59, 377
Novoa-Ramírez, Cynthia Sinaí 59, 657

O

Ocharán Hernández, María Esther 58, 286
Ochoa, María Eugenia 67, 68, 69, 123, 537, 742, 752
Olivares Romero, José Luis 54, 763
Olvera Aguila, Leonardo Daniel 68, 613
Ordaz Cortés, Alberto 59, 446
Oropeza Oropeza, Brandon 71, 328
Orozco Guareño, Eulogio 63, 67, 324, 401
Ortega Herrera, Rosa Ernestina 63, 292
Ortiz-Frade, Luis 63, 411
Ortiz-Hernández, Mariana 57, 136, 141, 159
Ortiz-López, Tania 70, 73, 551, 680

P

Pabón-Baquero, Ludy C. 55
Pabón-Baquero, Ludy Cristina 55, 649, 673
Pacheco Álvarez, Teresa 63
Pacheco-Álvarez, Teresa 411
Padilla-Rosales, Isela 70, 427
Padilla Velasco, Ana Lilia 71, 74, 241
Padron, José M. 70, 572
Palacios-Espinosa, Juan Francisco 66, 69, 552, 601, 606
Palacios Sánchez, María de Jesús 63, 67, 324, 401
Palma Orozco, Rosaura 66, 68, 613, 618
Parra-Delgado, Hortensia 69, 71, 255, 256
Pasillas Reyes, Paola 70, 583
Patakfalvi, Rita 60, 66, 67, 68, 196, 319, 389, 546
Patiño-Ladino, Oscar J. 55, 673
Patiño Rivera, Julián 55, 674
Pérez Balan, Román Alberto 56, 269

Peréz Campos, Eduardo 68, 537
Pérez Cervera, Yobana 68, 537
Pérez-Figueroa, S. E. 71, 309
Pérez Flores, Gabriela 70, 74, 229
Pérez-Gallardo, A. 58, 73, 711
Pérez González, Adriana 54
Pérez-González, Adriana 57, 129, 152
Pérez-Koldenkova, Vadim 69, 606
Pérez Ladrón de Guevara, Héctor 68, 319, 546
Pérez Lira, Manuel Giovanni 71, 233
Pérez Martínez, Ana Laura 55, 87
Pérez-Tarazón, Gerardo T. 692
Pérez Tavares, José Antonio 67, 68, 319, 546
Pérez-Villanueva, Jaime 66, 69, 552, 601, 606
Picones Medina, Arturo 62, 496
Pimentel Flores, Maria Elizabeth 54, 772
Pineda-Reyes, Ana María 66, 422
Ponce Manjarrez, Erick José 62, 490, 496
Prejanò, Mario 54, 129
Prieto-Rodríguez, Julieth A. 55, 673
Puga. L., Jorge R. 66, 67, 116, 202
Pulido-Díaz, Israel T. 58, 221

Q

Quijano-Quiñones, Ramiro F. 73, 161
Quintanar-Guerrero, David 66, 68, 422, 536
Quintana-Zavala, Delia 55, 66, 557, 567, 577, 635
Quintas Granados, Laura Itzel 58, 59, 62, 436, 446, 478, 707
Quintero, Hanner Alexis 55, 674
Quiñones Reyes, Guillermo 68, 595
Quiroz-García, Beatriz 73, 161

R

Ramírez-Gualito, Karla 73, 161
Ramírez-Lozano, Claudia M. 67, 123
Ramírez-Monroy, Armando 59, 346
Ramírez-Rodríguez, Emilio 59, 662
Ramos-Sánchez, Guadalupe 55, 188
Rasika Dias, H. V. 69
Razo-Lazcano, Teresa Alejandra 63, 293, 298, 302
Rendon Nava, David 57, 215
Rentería-García, Blanca Flor 58, 730
Requena Flores, Vincenth Said 67, 69, 753, 759
Reyes Chaparro, Andrés 62, 73, 483
Reyes-Melo, Karen Y. 69, 236
Ríos-Moreno, Gustavo 55, 182
Rios-Rojas, Maria Jose 63, 293
Rivas-Galindo, Verónica M. 58, 73, 161, 279

Rivas-Loaiza, J. Antonio 70, 86
Rivera Rivera, Luz María 56, 262
Roa de la Fuente, Luis Fernando 67, 747
Robles García, Juvencio 66, 524
Robles García, Minerva 66
Rodríguez, Carlos Humberto 55, 674
Rodríguez Moreno, Adriana 68, 537
Rodríguez Moreno, Adriana 70, 530
Rodríguez-Villar, Karen 66, 69, 552, 601, 606
Rojas-Molina, Alejandra 74, 681
Rojas-Morales, Alberto 59, 62, 507, 669
Rojas Rodríguez, Alma 55, 440
Rojas-Sánchez, Elizabeth Alexandra 62, 507
Rojas Tapia, Alejandro 55, 87
Rojo Gómez, Erik Gerardo 54, 124
Roldán Marchán, Diana Monserrat 66, 552
Román Cortés, Nallely, R. 62, 478
Román-González, Sergio Agustín 62, 490, 496
Romero-Cano, Luis A. 58, 73, 722
Romero Ceronio, Nancy 59, 67, 623, 747
Romero Nava, Rodrigo 58, 286
Rosas Trejo, Gerardo Antonio 54, 57, 59, 68, 160, 203, 209, 464
Rosas Trigueros, Jorge Luis 66, 68, 613, 618
Ruiz Arango, María Cristina 56, 262
Ruiz-Azuara, Lena 59, 657
Ruiz-Guerrero, María del Rosario 68, 69, 70, 78, 191, 314, 428
Ruiz-Ramírez, O. Leonel 59, 642
Russo, Nino 54, 129

S

Saavedra-Molina, Francisco Alfredo 54, 57, 160, 464
Sagar, Robin P. 55, 91
Salas-Martin, Karla P. 58, 221
Salazar-Arriaga, Ana Beatriz 60, 358
Salazar-Pereda, Verónica 57, 136, 141, 159
Salazar, Saúl J. C. 55, 91
Sánchez Abdón, Erika Nallely 59, 62, 436, 478
Sánchez Álvarez, Pablo 59, 365
Sánchez Cabrera, Gloria 54, 124
Sánchez-Castellanos, Mariano 70, 176
Sánchez-Escalante, Armida 63, 692, 697
Sánchez, Mario 59, 346
Sandoval-Chávez, César Ignacio 57, 136, 141, 159
Sandoval-Ramírez, Jesús 59, 62, 63, 73, 507, 669
Santa Chalarca, Cristiam 56, 262
Santander Martínez, Marco Aurelio 62, 73, 483
Santiago García, Patricia Araceli 69, 73, 237

Santillán Baca, Rosa Luisa 67, 68, 69, 70, 73, 123, 465, 530, 537, 742, 752

Santos Ramos, Ismael 68, 209

Santos Tanamachi, Kazuhiro 56, 371

Saucedo Yáñez, Alma L. 69

Segovia Álvarez, Jesús Adrián 63, 401

Segovia Hernández, Sergio Iván 66, 577

Silva Martínez, Pedro Israel 68, 595

Solis-Perla, Diana G. 69, 236

Soria-Arteche, Olivia 66, 69, 552, 601, 606

Soriano Ursúa, Marvin Antonio 70, 538

Sosa Echeverría, Rodolfo 59, 365

Soto Ayala, Rogelio 55, 87

Soto Carreño, Christian 70, 246

Soto-Castro, Delia 68, 69, 70, 73, 237, 530, 537

Soto López, Ismael 71, 74, 241

Soto-Suárez, Fátima M. 73, 161

Steven Coral, Javier 55

Suárez-Castillo, Oscar R. 57, 439

Suárez- Jacobo, A. 58, 73, 711

Supuran, Claudiu T. 572

T

Tamariz Mascarúa, Joaquín 70, 82, 583

Tamez-Fernández, Juan F. 58, 73, 161, 279

Tavizón, Gustavo 66, 67, 69, 116, 117, 202

Toriz González, Guillermo 57

Torrescano-Urrutia, Gastón Ramón 63, 692, 697

Torres Hernández, Ana Elizabeth 54

Torres-Martínez, Brisa del Mar 63, 692, 697

Torres Noguera, Benjamín 62, 502

Torres Rodríguez, Miguel 56, 383

Torres Romero, Julio 66, 545

Torres Rosas, Rafael 68, 537

Torres-Sauret, Quirino 67, 747

Torres Tirado, José David 70, 74, 229

Toscano, Rubén A. 73, 161

Tovar Rocha, Brenda Andrea 59, 446

Tripp Ronquillo, Karla Johanna 59, 436

Trujillo Ferrara, José Guadalupe 70, 538

T. Supuran, Claudiu 70

U

Urquidez Bejarano, Perla 62, 496

V

Valdeolívar Benítez, Maricela 66, 557

Valencia Hernández, Ignacio 66, 557

Valencia-Quiroz, Israel 69, 250

Valladares Cisneros, María Guadalupe 63, 407

Valle Hernández, Brenda Liz 56, 383

Vargas de León, Cruz 58, 286

Vargas Díaz, María Elena 62, 502

Vargas-Rodríguez, Paulina 55, 182

Vargas-Sánchez, Rey David 63, 692, 697

Vázquez-Sánchez, Adrián 67, 118

Vega Baez, José Luis 68, 69, 70, 112, 563, 572

Velasco Bejarano, Benjamín 63, 64, 67, 69, 518, 737, 753, 759

Velasco Pérez, Maribel 59, 377

Velueta Viveros, Martha 68, 563

Villa Cruz, Virginia 68, 546

Villalpando Nieves, Mario Alejandro 57, 464

Villatoro Aguilar, Owen Alejandro 70, 78

Villegas Gómez, Clarisa 54, 763

Villegas Vázquez, Edgar Yebrán 59, 436

Vivier-Bunge, Annik 57, 152

W

Warren-Vega, Walter M. 58, 73, 722

Y

Yañez-Cabrera, Alejandro 59, 346

Yépez-Mulia, Lilian 68

Yépez-Mulia, Lilián 69, 537, 606

Z

Zárate-Guzmán, Ana I. 58, 73, 722

Zubillaga Serrano, Paloma 55, 440

Zuno Cruz, Francisco Javier 54, 124

Zúñiga García, Oscar 64, 69, 737, 753



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

5662 6823 , 5662 6837

"La química nos une"