

CEQUINOR



CONICET

U N L P



Jornadas de Becarias y Becarios del CEQUINOR 2021

29 y 30 de noviembre

EDITORIAL: Centro de Química Inorgánica “Dr. Pedro J. Aymonino”
CEQUINOR (UNLP-CONICET, Asociado a CIC-PBA)
CCT-CONICET La Plata, Facultad de Ciencias Exactas
de la Universidad Nacional de La Plata

Noviembre 2021

Directora del CEQUINOR

Dra. Rosana Mariel Romano

Comisión de Eventos, Prensa y Difusión

Dr. Lucas Sebastián Rodríguez Pirano

Ing. Leonardo Javier Alonso

Sr. Gino Pietrodángelo

Dra. Gisela Marina Gaddi

Dra. Diana Liseth Nossa González

Prólogo

Durante los días 29 y 30 de noviembre de 2021 se realizaron en el CEQUINOR las Jornadas de Becarias y Becarios, organizadas por la Comisión de Eventos, Prensa y Difusión del Centro. La modalidad de las Jornadas fue híbrida, en parte presencial en la Sala de Conferencias del CEQUINOR respetando el aforo vigente debido a la pandemia de COVID-19, y también virtual, empleando la Sala de Zoom del CCT La Plata. La totalidad de las presentaciones fueron orales, contando cada participante con un total de 15 minutos para la exposición y preguntas del público. Participaron 30 expositores, que representan el total de tesis, becarias y becarios doctorales y posdoctorales, pasantes y estudiantes con cargos de extensión con lugar de trabajo en el CEQUINOR, como así también quienes desarrollan sus planes de trabajo en otros Centros y tienen su codirector o codirectora en el CEQUINOR.

Las Jornadas se destacaron por el alto nivel y calidad de las exposiciones, y por la nutrida participación y asistencia a cada uno de sus ocho bloques. Constituyeron una excelente oportunidad para difundir hacia el interior del Centro los diferentes trabajos de investigación y extensión, para el intercambio de ideas, y para potenciales futuras colaboraciones entre los diferentes grupos de investigación que forman parte del CEQUINOR.

Durante las Jornadas se realizó además un reconocimiento y agradecimiento por la labor desarrollada, con la entrega de un diploma y un presente conmemorativo, a dos personas que formaron parte del CEQUINOR, y que recientemente accedieron a su jubilación. El Ing. Pedro Gregorio Molina, Profesional Principal de la Carrera de Personal de Apoyo del CONICET, se desempeñó durante 30 años en el Centro. Ingresó como encargado del equipamiento de espectroscopia vibracional del LANAIS-EFO, integrado posteriormente al CEQUINOR, culminando su carrera como Coordinador del grupo de CPA del Centro, desarrollando una invaluable y excelente tarea. La Dra. Ana Cecilia Gonzáles Baró desarrolló toda su carrera en lo que actualmente constituye el CEQUINOR, desde Ayudante Alumna de la Cátedra de Química Inorgánica, tesis y becaria doctoral, hasta Investigadora Independiente del CONICET. Supo combinar su dedicación a la investigación con otra actividad simultánea, la de madre de cuatro hijos. Se destaca además su participación en las tareas de gestión del Centro, como consejera y como integrante de comisiones.

Agradezco muy especialmente a las y los expositores, que participaron presentando los avances de sus trabajos aún en tiempos difíciles atravesados por la pandemia, en los que el trabajo experimental se vio interrumpido en un principio, y posteriormente restablecido con estrictos protocolos y aforos. También agradezco a

la Comisión de Eventos, Prensa y Difusión por aceptar el desafío de la organización, y especialmente a Leonardo Alonso y a Gino Pietrodángelo que hicieron posible que el sistema híbrido presencial-virtual pudiera realizarse sin ningún tipo de dificultades. A María Eugenia Gómez por encargarse de la recepción de los resúmenes, así como también a María Celeste Uzal y a Adriana Marano, de la Secretaría de CEQUINOR, y al grupo de CPA del Centro por todo el trabajo realizado en relación a la organización de las Jornadas. La transmisión por Zoom pudo realizarse gracias a la Sala Zoom del CCT-CONICET La Plata, que estuvo disponible durante los dos días de las Jornadas.

Rosana Mariel Romano
Directora del CEQUINOR

Programa

Lunes 29 de noviembre

9:00	Presentación
9:15	Entrega de diploma de reconocimiento al Ing. Pedro Gregorio Molina y a la Dra. Ana Cecilia Gonzáles Baró, con motivo de sus recientes jubilaciones
9:30	María Luz Rizzato
9:45	Andrés Gonzalo Restrepo Guerrero
10:00	Eliana Jios

Intervalo

11:00	Patricia Quispe
11:15	Lorena Salvador Vallejo
11:30	Lucía Santa María de la Parra
11:45	Luciana Mariel Tamone

Intervalo

14:00	Agustín Actis Dato
14:15	Roberto Rousse
14:30	Diana Lisseth Nossa González
14:45	Bryan Elith Arango Hoyos

Intervalo

16:00	Axel David Toledo
16:15	Virginia Gribaudo Bartocci
16:30	Lucía Mariana Balsa
16:45	Valeria Romina Martínez

Programa

Martes 30 de noviembre

9:00	Janetsi Yamilet Caro Ramirez
9:15	Michelle Tatiana Custodio Castro
9:30	Gisela Marina Gaddi
9:45	Leandro Bof

Intervalo

11:00	Valeria Ferretti
11:15	Melina Gisella Peluas
11:30	Edeimis Espitia Cogollo
11:45	Ena Gabriela Narváez Ordoñez

Intervalo

14:00	Lorena Pasarin
14:15	Leandro Martínez Heredia
14:30	Tugce Boztepe
14:45	Julián F. Fernández

Intervalo

16:00	Elizabeth Contreras Aguilar
16:15	M. Julieta Galliari
16:30	Maricel Caputo

RESÚMENES

Jornadas de Becarias y Becarios del CEQUINOR 2021

Fabricación de sustratos SERS para la detección rápida, in-situ y no destructiva de residuos de plaguicidas en cáscaras de frutas y vegetales. <i>María Luz Rizzato</i>	10
Interacción del flavonoide glicosilado naringina con oxidovanadio(IV). Estudios de sus efectos antioxidantes y anticancerígenos y de su biodisponibilidad. <i>Andrés Gonzalo Restrepo Guerrero</i>	12
β -aminoenonas: como ligandos para la formación de nuevos complejos. <i>Eliana Jios</i>	14
Búsqueda y diseño racional de inhibidores asistida por computadora orientado al desarrollo de nuevos compuestos con potencial actividad antitumoral: estudio en modelos celulares tumorales 2D y 3D. <i>Patricia Quispe</i>	16
Estudio de (tio) dicetonas y sus compuestos de coordinación. <i>Lorena Salvador Vallejo</i>	17
Desarrollo de nuevos metalofármacos con hidrazonas con potencial actividad antitumoral para el tratamiento del cáncer de mama triple negativo. <i>Lucía Santa María de la Parra</i>	19
Estudio de reacciones de especies cloradas de interés atmosférico en fase gaseosa y en matriz de gases inertes. <i>Luciana Mariel Tamone</i>	21
Complejación con fenantrolina mejora la actividad citotóxica del sistema VOCrisina. <i>Agustín Actis Dato</i>	23
Uso de Funcionales Meta GGA para mejorar la estimación de la estructura y brecha de bandas electrónicas en fósforo negro y fosforenos de pocas capas. <i>Roberto Rousse</i>	25

Acil tio- y selenoureas como nuevos ligandos utilizados como precursores “single source” de sulfuros y seleniuros metálicos. <i>Diana Lisseth Nossa González</i>	27
Estudios fotoquímicos de compuestos volátiles azufrados en presencia de moléculas atmosféricas. <i>Bryan Elith Arango Hoyos</i>	29
Estudio de Asfaltenos de Petróleos Argentinos: Problemáticas y Soluciones. <i>Axel David Toledo</i>	31
Análisis espectroscópicos de litiasis: Un proyecto de extensión. <i>Virginia Gribaudo Bartocci</i>	33
Evaluación de la actividad antitumoral de un complejo de cobre(II) con hidrazona sobre modelos celulares 2D y 3D de cáncer de mama. <i>Lucía Mariana Balsa</i>	35
Evaluación del tratamiento del complejo de Zn(II) con telmisartán sobre la hipertensión y la función cardiaca en un modelo menopausico. <i>Valeria Romina Martínez</i>	37
Síntesis, caracterización y actividad anticancerígena de un nuevo complejo ternario entre el biometal Cu (II) y la flavonona naringenina y la batofenantrolina. <i>Janetsi Yamilet Caro Ramirez</i>	39
Estudio de mecanismos de reacciones fotoquímicas de compuestos halogenados en fase gaseosa y en matrices de gases inertes a temperaturas criogénicas. <i>Michelle Tatiana Custodio Castro</i>	41
Simulación de actividad enzimática peroxidasa y superóxido dismutasa por complejo dimerico de Cu(II) derivado de propiltiouracilo: $[Cu_2(ptu-S-ptu)_2]$ <i>Gisela Marina Gaddi</i>	43
Estudio computacional de las propiedades geométricas, electrónicas y magnéticas y de la actividad catalítica de agregados de Ni, Mo y W, como modelo de catalizadores de hidrodesulfurización. <i>Leandro Bof</i>	45
Desarrollo de nuevos metalofármacos con hierro (Fe) con potencial actividad antitumoral para el tratamiento del osteosarcoma <i>Valeria Ferretti</i>	46
Nuevas estrategias experimentales para el estudio de mecanismos de reacción. <i>Melina Gisella Peluas</i>	48

Síntesis, estructura e interacciones moleculares de un nuevo triazol 4,5-disustituido. <i>Edeimis Espitia Cogollo</i>	50
Derivados de cromona con ditiocarbamatos. <i>Ena Gabriela Narváez Ordoñez</i>	52
Ciencia en interdisciplina: interacciones entre la etnografía y la química en un estudio sobre el uso de agroquímicos y sus implicancias para la salud y el ambiente en poblaciones del cinturón flori-frutihortícola de Abasto. <i>Lorena Pasarin</i>	54
Derivados de tiadiazoles dioxidados como materiales electrónicos orgánicos / FLEXO: búsqueda conformacional de moléculas pequeñas. <i>Leandro Martínez Heredia</i>	56
Hydroxyquinoline Platinum (II) Loaded Nanostructured Lipid Carriers: Synthesis, Physicochemical Characterization and Evaluation of Anti-Tumor Activity. <i>Tugce Boztepe</i>	58
Target Fisher: Predicción de blancos moleculares combinando docking e inteligencia artificial. <i>Julián F. Fernández</i>	60
Síntesis propiedades y sus compuestos de coordinación. <i>Elizabeth Contreras Aguilar</i>	61
Procesos condicionantes de la calidad del agua subterránea en las zonas de borde continental del acuífero costero medanoso: aplicaciones al abastecimiento de agua en poblaciones rurales y al sustento de áreas naturales. <i>Julieta Galliari</i>	62
Síntesis de nuevas poli (1-acil) tioureas derivadas de poliaminas naturales. Estructura molecular y potencial actividad antimicrobiana. <i>Maricel Caputo</i>	64

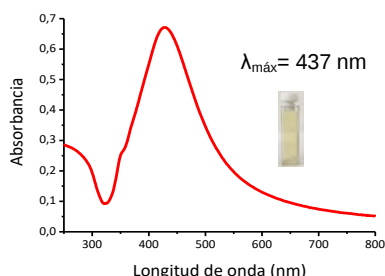
Fabricación de sustratos SERS para la detección rápida, in-situ y no destructiva de residuos de plaguicidas en cáscaras de frutas y vegetales

María Luz Rizzato
Becaria y Tesista Doctoral

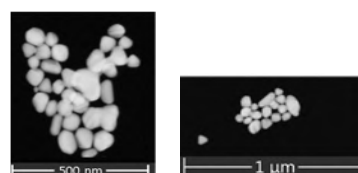
Directoras: A. Lorena Picone y Rosana M. Romano

Introducción: En los últimos años, la seguridad alimentaria ha despertado un gran interés en la sociedad. La presencia de agroquímicos en los alimentos, como consecuencia de tratamientos fitosanitarios, representa un riesgo tanto para la salud como para el ambiente. Los plaguicidas son compuestos químicos destinados a prevenir o repeler cualquier plaga, durante la cadena agroalimentaria. El tiabendazol (TBZ) al igual que el thiram, son fungicidas muy empleados para el control de enfermedades causadas por hongos en una gran variedad de frutas y vegetales. Aunque tradicionalmente, los métodos de detección y cuantificación de residuos de plaguicidas incluyen técnicas cromatográficas, estas usualmente requieren pre-tratamientos laboriosos, son costosas y demandan personal altamente capacitado. Recientemente, evidencias científicas demostraron que la espectroscopia Raman intensificada por fenómenos de superficie (SERS) es un método de detección rápido, simple y sensible de diferentes sustancias de interés (1), entre ellas trazas de agroquímicos presentes en frutas y vegetales (2).

Resultados y Conclusiones: En este trabajo, se han desarrollado y caracterizado nanopartículas de plata (AgNPs) (3) mediante espectroscopia UV-Vis ($\lambda_{\text{máx}} = 437 \text{ nm}$) y microscopia STEM ($\langle D \rangle = 45,3 \pm 0,9 \text{ nm}$) para posteriormente, ser empleadas en la fabricación de sustratos SERS flexibles basadas en AgNPs inmovilizadas en un gel de agar (1 cm^2) que permiten la detección rápida, in-situ y sensible de residuos de plaguicidas presentes en cáscaras de frutas y vegetales.



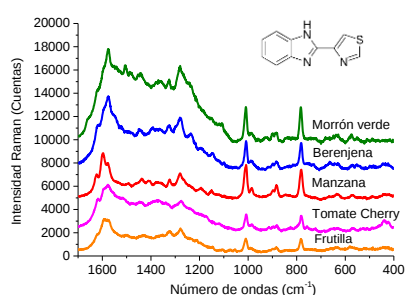
Espectro UV-Vis de dispersión de AgNPs



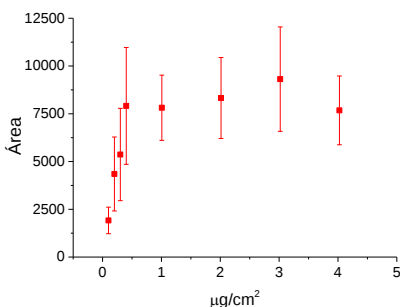
Microscopia STEM

Para ello, inicialmente, se evaluó la efectividad y homogeneidad del sustrato frente a los fungicidas, llevando a cabo una curva de calibración con los mismos. Posteriormente, los sustratos se emplearon para extraer residuos de los

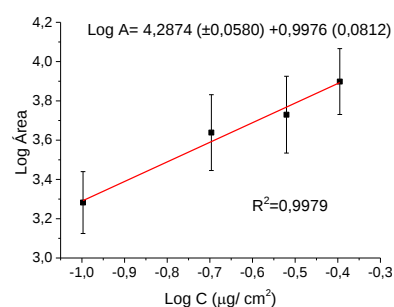
agroquímicos; para ello se frotó las superficies de las cáscaras de manzana, frutilla, tomate cherry, berenjena y morrón (1 cm²) previamente contaminadas.



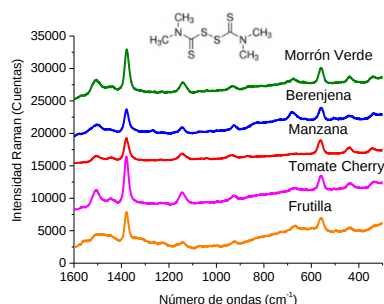
Residuos de TBZ extraído
50 µg/cm²; λ= 647,1 nm



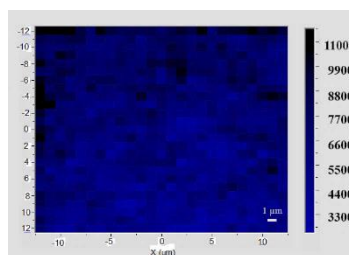
Área (banda 1004 cm⁻¹)
vs. C (µg/cm²) para el TBZ



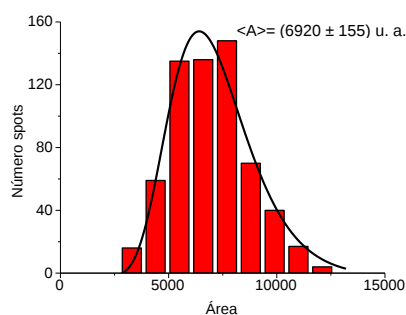
Log Área (banda 1004 cm⁻¹)
vs. log C (µg/cm²) para el TBZ



Residuos de Thiram extraído
0, 60 µg/cm²; λ= 647, 1 nm



Mapa SERS de un sustrato
conteniendo 0,024 µg/cm² de
Thiram (25x25 µm)



Histograma (625 spots):
Área de integración 1379 cm⁻¹

Los límites de detección (LD) logrados para el TBZ fueron de 5.10⁻³ µg/cm² (manzana), 0,05 µg/cm² (morrón verde, berenjena) y 0,5 µg/cm² (Frutilla, tomate cherry), mientras que para el thiram los LD logrados fueron 6.10⁻⁴ µg/cm² (berenjena, morrón verde, tomate cherry), 1,2.10⁻⁵ µg/cm² (frutilla) y 6.10⁻⁶ µg/cm² (manzana).

Los límites de detección alcanzados demuestran que el sustrato SERS flexible desarrollado, empleado como "sello", es eficiente para extraer y detectar residuos de agroquímicos en cáscaras de frutas y vegetales.

Agradecimientos: Facultad de Ciencias Exactas de la UNLP, CONICET y UNLP (PIO05CO UNLP-CONICET y UNLP-11/X822) y ANPCyT (PICT 2017-2034) por el apoyo financiero. A Gustavo Pozzi, Matías Calderón y Gino Pietrodángelo por la asistencia en las medidas. Al laboratorio de microscopia electrónica de YTEC-CONICET por las medidas STEM.

Referencias:

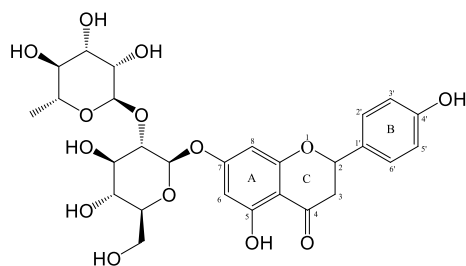
- 1) A.L. Picone, C.O. Della Védova, R. M. Romano, *Vib. Spectrosc.*, **2020**,110, 103136.
- 2) A.L. Picone, M.L. Rizzato, A.R. Lusi, R.M. Romano, *Food Chem.*, **2021**, 131570.
- 3) O. Isanova, F. Zamborini, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 70-72.

**Interacción del flavonoide glicosilado naringina con el catión oxidovanadio(IV).
 Estudios de sus efectos antioxidantes y anticancerígenos y de su
 biodisponibilidad**

*Andrés Gonzalo Restrepo Guerrero
 Becario ANPCyT, Tesista Doctoral*

Directoras: Patricia A. M. Williams y Evelina G. Ferrer

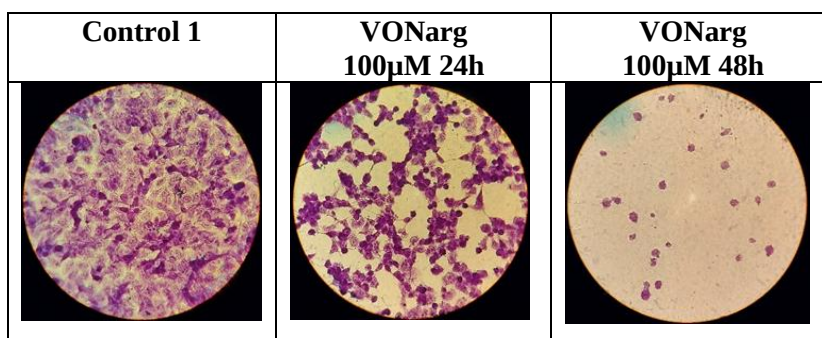
Los flavonoides son metabolitos secundarios caracterizados por sus estructuras polifenólicas, han demostrado una amplia gama de propiedades como actividad antioxidante, antiinflamatoria y anticancerígena, entre otras; también poseen la capacidad de formar complejos de coordinación a través de diferentes sitios de unión en su estructura. En este trabajo se realizó la síntesis, caracterización y se adelantaron estudios de actividad antioxidante, anticancerígena y de biodisponibilidad del complejo de coordinación obtenido a partir del flavonoide glicosilado naringina (Narg) con el catión oxidovanadio(IV): $[\text{VO}(\text{Narg})_2] \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (VONarg).



Este producto fue obtenido por dos nuevos métodos sintéticos diferentes al reportado por Badea y colaboradores en el año 2011 (1). Sus propiedades fisicoquímicas fueron determinadas por espectroscopia FTIR y Uv-vis, resonancia paramagnética electrónica (EPR), análisis elemental para hidrógeno, carbono y nitrógeno, análisis termogravimétrico (TGA) y conductividad molar.

Su capacidad antioxidante fue evaluada *in vitro* sobre radicales 2,2-difenil-1-picrilhidracilo (DPPH•), peroxilo (ROO•), hidroxilo (OH•) y superóxido ($\text{O}_2^{\cdot-}$) (actividad superóxido dismutasa símil) (2). Para valorar su actividad anticancerígena y su mecanismo de acción se midió su citotoxicidad sobre una línea derivada de adenocarcinoma de células epiteliales basales alveolares humanas (A549) por el método del MTT, se determinó la generación de especies reactivas de oxígeno (EROs) mediante la utilización de la sonda DCFH-DA, se estudió el cambio en el potencial de membrana mitocondrial usando la sonda fluorescente DIOC₆, y la depleción del glutatión reducido (GSH) por el método de Hissin-Hilf. La biodisponibilidad del complejo fue evaluada mediante la interacción con la albúmina sérica bovina (ASB) por un método fluorométrico.

Los resultados mostraron que el catión oxidovanadio (IV) coordinó con la naringina a través de los grupos 5-hidroxi y 4-carbonylo de los anillos A y C, respectivamente. La actividad antioxidante de VONarg, resultó superior a la del flavonoide frente a los radicales superóxido, peroxilo y DPPH. El complejo ocasionó una disminución del 20% en la viabilidad de las células A549 a una concentración de 100 μM luego de 24 h de incubación, mientras que el catión oxidovanadio (IV) y naringina no mostraron citotoxicidad.



VONarg produjo muerte celular por vía apoptótica producto del estrés oxidativo ya que ocasionó un aumento en las especies reactivas de oxígeno intracelulares (EROs), depleción del antioxidante endógeno GSH y disminución del valor del potencial de membrana mitocondrial (despolarización), típico para esta vía. Con respecto a la biodisponibilidad, el flavonoide interactuó con la albúmina sérica bovina (ASB) a través de interacciones hidrofóbicas en un proceso espontáneo y el complejo mostró una mayor afinidad por la proteína, aunque aún puede ser transportado y liberado por esta (K_a del orden 10^4 L.mol⁻¹).

En resumen, se presentó nueva evidencia que la coordinación con oxidovanadio(IV) tiene la potencialidad de mejorar las propiedades biológicas del ligando de partida. Puntualmente, la modificación estructural del ligando por coordinación permitió potenciar la capacidad antioxidante (permite una mejor deslocalización electrónica cuando se forma el radical, luego de secuestrar diferentes radicales libres) y la actividad anticancerígena sobre células A549 (mejora la planaridad del ligando permitiendo una mejor intercalación con el ADN).

Referencias

- 1) M. Badea, R. Olar, V. Uivarosi, D. Marinescu, V. Aldea, *J Therm. Anal. Calorim.* **2012**, 107, 279–285.
- 2) H. Goitia, P. Quispe, L. G. Naso, V. R. Martínez, M. Rey, A. C. Rizzi, et al., *New J. Chem.* **2019**, 43, 17636–17646.

β -aminoenonas: como ligandos para la formación de nuevos complejos

Eliana Jios

Becaria y Tesista Doctoral

Directora: Sonia E. Ulic

Codirectora: Luciana G. Naso

Introducción

Las β -aminoenonas son compuestos orgánicos que se caracterizan por contener, en su esqueleto principal, tres grupos funcionales muy conocidos: amino, doble enlace y carbonilo ($N-C=C-O$). Esto explica, en parte, el hecho de que las β -aminoenonas presenten propiedades químicas similares a las de los grupos carbonilos α,β -insaturados como a las enaminas. Las β -aminoenonas se obtienen al hacer reaccionar cromonas 2-trifluorometil sustituidas (1) con aminas alifáticas no aromáticas. Estas moléculas se han utilizado para la síntesis de compuestos de coordinación con iones metálicos debido a que pueden actuar como ligandos mono, bi e incluso tridentados (dependiendo del número de átomos donores de electrones). Se reportaron algunos complejos metálicos con aminoenonas, incluyendo complejos de zirconio y titanio (2,3) y complejos de Ni(II), Cu(II) y Pd(II) con aminoenonas tri y tetradentadas (4).

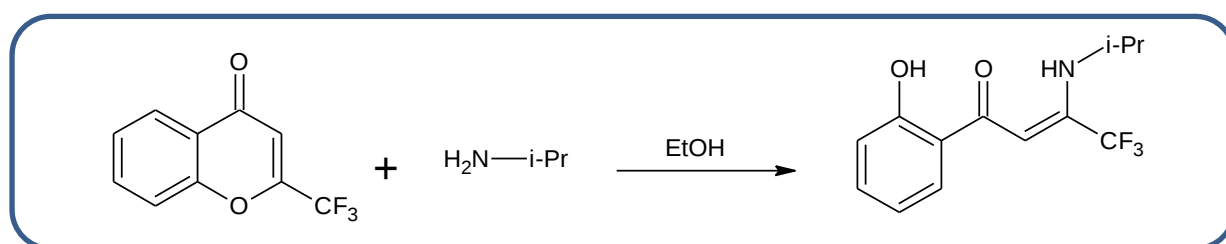
Objetivos

La síntesis y estudio estructural de β -aminoenonas constituye uno de los objetivos a desarrollar en el marco de la tesis doctoral y su utilización como ligandos para la formación de complejos de metales de transición, en especial aquellos con importancia biológica.

Metodología

Síntesis: Las aminoenonas de interés se sintetizan a partir de una amina alifática y una haloalquilcromona, adaptando un procedimiento reportado en la bibliografía (5). El curso de la reacción se monitorea por CCD y el compuesto se purifica mediante técnica de recristalización.

El siguiente esquema muestra, a modo de ejemplo, la reacción de obtención de (Z)-4,4,4-trifluoro-1-(2-hidroxifenil)-3-(isopropilamino)-2-butenona.



Caracterización: para caracterizar las β -aminoenonas y sus complejos de coordinación se determinarán los puntos de fusión, y se medirán los espectros vibracionales (IR y Raman), electrónicos (UV-visible) y de RMN (^1H , ^{13}C y ^{19}F).

Cálculos químico-cuánticos: como suplemento de estas técnicas, se realizarán cálculos con el programa GAUSSIAN 03 (6).

Estudios estructurales: se determinarán las estructuras cristalinas de ligandos y complejos, mediante DRX, en los casos en los que se obtengan cristales de calidad adecuada para dichas medidas.

Resultados preliminares

Se han obtenido dos aminoenonas, (Z)-4,4,4-trifluoro-1-(2-hidroxifenil)-3- (amino)-2-butenona y (Z)-4,4,4-trifluoro-1-(2-hidroxifenil)-3-(isopropilamino)-2- butenona, las que se caracterizaron mediante sus espectros IR y Raman, cálculos teóricos y sus respectivos puntos de fusión.

Referencias

- 1) Henao Castañeda, I. C.; Ulic, S. E.; Della Védova, C. O.; Metzler-Nolte, N.; Jios; J. L. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1436.
- 2) Doherty, S.; Errington, R. J.; Housley, N.; Ridland, J.; Clegg, W.; Elsegood, M. R. *J. Organometallics* 1999, 18, 1018.
- 3) Kim, J.; Hwang, J.-W.; Kim, Y.; Hyung Lee, M.; Han, Y.; Do, Y. *Journal of Organometallic Chemistry* **2001**, 620, 1.
- 4) Chizhov, D. L.; Pervova, M. G.; Samorukova, M. A.; Khmara, E. F.; Filyakova, V. I.; Saloutin, V. I.; Charushin, V. N. *Journal of Fluorine Chemistry* 2011, 132 (6), 394.
- 5) L A. Hidalgo, et al., *J. Phys. Chem. A.* **2013**, 117, 2169.
- 6) M.J. Fish, et al., *Gaussian 03* **2004**.

Búsqueda y diseño racional de inhibidores asistida por computadora orientado al desarrollo de nuevos compuestos con potencial actividad antitumoral: estudio en modelos celulares tumorales 2D y 3D

Patricia Araceli Quispe Castillo
Becaria y tesista doctoral

Directores: Ignacio E León y Martín J. Lavecchia

El cáncer es una enfermedad multifactorial para el cual existen diversos tratamientos cuyo éxito dependerá del tipo de cáncer y su estadio. Las terapias dirigidas comprenden una estrategia en la que blancos moleculares (principalmente proteínas) que median procesos relevantes para la progresión tumoral son inactivados selectivamente, con el fin de retrasar/revertir el desarrollo de la enfermedad. Las quinasas son blancos moleculares por excelencia que están involucradas en diversos procesos durante la tumorigénesis. Particularmente, la quinasa de adhesión focal (FAK) es una proteína fundamental en la metástasis, y por lo tanto es un blanco molecular estratégico en el desarrollo de nuevos tratamientos antineoplásicos. Esta proteína está constituida por tres dominios principales: FERM, quinasa y FAT, los cuales han sido explorados por separado como posibles sitios de interacción de inhibidores. Hasta el presente, la reducción de la actividad de FAK por inhibición competitiva del sitio de unión a ATP ha sido la estrategia más exitosa en el desarrollo de inhibidores.

En este trabajo exploramos un protocolo para la búsqueda de moléculas que actúen como potenciales inhibidores de FAK. Este surge como una combinación de la información obtenida a partir de diferentes metodologías de *docking* molecular y simulaciones de dinámica molecular. El conjunto de moléculas de partida fue seleccionado de la base de datos DrugBank, con el fin de acotar la búsqueda a compuestos ya aprobados para el tratamiento de otras patologías (estrategia de reposicionamiento de fármacos). Aplicando algoritmos de ponderado sobre el resultado de tres programas de *docking* molecular, hemos logrado una mejora en el desempeño de clasificación de candidatos respecto al obtenido de manera independiente. Actualmente, un conjunto de moléculas seleccionadas fueron sometidas a simulaciones de dinámica molecular, y en base al perfil energético de interacción, se realizará la selección final para el ensayo experimental sobre modelos celulares tumorales.

Estudio de (tio)dicetonas y sus compuestos de coordinación

Lorena E. Salvador Vallejo
 Becaria y Tesista Doctoral

Directora: Sonia E. Ulic

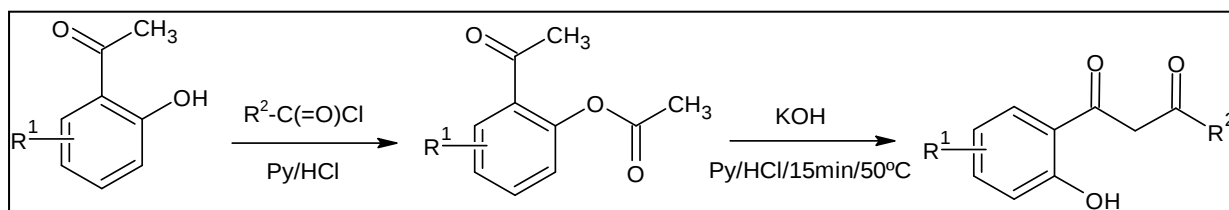
Director: Jorge L. Jios, Laboratorio UPL (UNLP-CIC)

Introducción:

Los compuestos β -dicarbonílicos abarcan una amplia gama de familias, dentro de las cuales se encuentran las β -dicetonas como un subgrupo muy importante. Debido a su accesibilidad y estabilidad resultan ser reactivos de gran interés para la química orgánica, inorgánica y fisicoquímica (1,2). En solución se presentan en sus formas tautoméricas diceto y ceto-enol y este equilibrio característico confiere a las β -dicetonas propiedades químicas distintivas y atractivas para su uso en diversos campos (3). Además, pueden actuar como ligandos bidentados en la formación de complejos con la mayoría de iones metálicos, por lo que son los más usados en química de coordinación (4,5). Son además precursores para la obtención de análogos azufrados por intercambio O/S.

Metodología:

En el siguiente esquema se presenta la estrategia elegida para obtener los precursores de los análogos azufrados de β -dicetonas (Esq. 1).



Esquema 1. Estrategia elegida para obtención de β -dicetonas

Resultados preliminares:

Se presenta el análisis de los espectros de infrarrojo y UV-Vis de una β -dicetona tomada como modelo: [1-(2-hidroxifenil)-3-fenil-1,3-propanodiona]. Además, se realizaron cálculos teóricos de los posibles tautómeros y con ellos se simulaban los espectros vibracionales y electrónicos con el nivel de teoría B3LYP/6-311++G(d,p).

De los posibles tautómeros diceto y ceto-enol, de acuerdo a los resultados de cálculos teóricos y a los datos de la bibliografía, el más estable es el ceto-enol. A partir de este último se llevó a cabo asignación de los espectros IR y UV-Vis.

Referencias

- 1) E. A. Shokova, J. K. Kim, V. V. Kovalev, *Russ. J. Org. Chem.*, **2015**, 51, 773-847.
- 2) A. V. Kel'in, *Curr. Org. Chem.*, **2003**, 7, 1691-1711.
- 3) N. V. Belova, V. V. Sliznev, H. Oberhammer, G. V. Girichev, *J. Mol. Struct.*, **2010**, 978, 282-293.
- 4) S. R. Vaidya, V. A. Shelke, S. M. Jadhav, S. G. Shankarwar and T. K. Chondhekar, *Arch. Appl. Sci. Res.*, **2012**, 4, 1839-1843.
- 5) P. N. Verma, J. I. Sheikh, H. D. Juneja, *World Appl. Sci. J.*, **2011**, 14, 1154-1157.

Desarrollo de nuevos metalofármacos con hidrazonas con potencial actividad antitumoral para el tratamiento del cáncer de mama triple negativo

*Lucía Santa María de la Parra
Becaria y Tesista Doctoral*

Director: Dr. Ignacio E. León

Introducción. El cáncer de mama es la neoplasia más frecuentemente diagnosticada a nivel mundial y es la principal causa de muerte por cáncer en las mujeres. La misma consiste en un crecimiento descontrolado de las células del tejido mamario que afecta a ambos sexos (predominantemente al femenino) y cuyo riesgo aumenta progresivamente con la edad (1). En Argentina, según estimaciones 2018 de Globocan (The Global Cancer Observatory), la principal causa de cáncer en mujeres es el cáncer de mama con 21558 casos al año y representando el 17% de todos los tumores malignos (aproximadamente un tercio de los cánceres femeninos) (2). Dentro de la clasificación principal de cáncer de mama debemos tener en cuenta a tres subtipos bien definidos (3):

- El carcinoma de tipo luminal engloba a los subtipos con mejor pronóstico y se caracterizan por expresar el gen del receptor estrogénico (RE) y el receptor de progesterona (RP) de forma semejante al epitelio luminal de los conductos mamarios.
- El carcinoma de mama HER2-positivo representa el segundo subtipo con mayor afectación ganglionar y expresan la proteína HER2 en la membrana celular.
- El carcinoma de mama triple negativo es aquel que comprende a las células tumorales que carecen de receptores de estrógenos, progesterona y HER2 y que afecta principalmente a mujeres premenopáusicas (menores de 40 años), afroamericanas e hispanas, y corresponde al 15-20% de los cánceres de mama. Este subtipo se asocia a la mutación BRCA1.

Respecto al carcinoma de mama triple negativo es aquel con peor pronóstico y agresividad ya que presentan una biología intrínseca particular y no presentan la posibilidad de realizar terapia dirigida como ocurre, en cambio, en los luminales o HER2 positivos (4,5). Es por eso que varios de los procedimientos quimioterapéuticos que se utilizan actualmente en el tratamiento de este tipo del cáncer resultan ser poco efectivos debido a la producción de importantes efectos adversos o a la generación de resistencia (6). Por tal motivo, es de gran interés desarrollar nuevos compuestos que sean aptos para el tratamiento de los tumores mamarios sin marcados efectos colaterales y sin generación de resistencia por parte de las células tumorales.

El cisplatino (cisPt) fue introducido en la práctica clínica en 1971 (sólo cinco años después del descubrimiento de sus propiedades antiproliferativas en células tumorales) y fue aprobado por la FDA en 1978. Sus análogos menos tóxicos, carboplatino y oxaliplatino, fueron aprobados en 1993 y 2002, respectivamente. Los efectos antitumorales de los compuestos de platino se basan en el hecho de que los ligandos cloruro y dicarboxilatos son hidrolizados dentro de las células para generar di-acuo especies que se unen irreversiblemente al ADN, generalmente a dos

guaninas adyacentes, y la célula, incapaz de replicarse, es conducida a apoptosis (7). Aunque los agentes de platino constituyen un pilar en el tratamiento de diferentes tipos de tumores como urogenitales, colorectales, pulmonares, entre otros (8) en lo que respecta a cáncer de mama (sobre todo en pacientes con mutaciones en BCRA) existe una gran cantidad y diversidad de estudios, pero aún no se encuentra totalmente establecido el tratamiento estándar neoadyuvante (9). El efecto secundario de los fármacos antitumorales actuales y la resistencia que presentan, han estimulado la investigación de otros metalocompuestos basados en otros tipos de metales como rutenio, vanadio y fundamentalmente cobre (10).

En relación a los ligandos a utilizar en este estudio, un grupo de compuestos interesantes por sus propiedades y por sus nuevas aplicaciones son las hidrazonas y sus derivados. Esta familia de ligandos presenta compuestos con una gran versatilidad en sus propiedades de coordinación con metales, lo cual determina entre otras cosas su variada gama de aplicaciones (11).

Objetivos generales. Estudiar la actividad biológica de diversos metalocompuestos que podrán ser de Cobre(II), Vanadio(IV), o Rutenio(III), con distintas hidrazonas de interés biológico y/o farmacológico, en sistemas in vitro en 2D (células en cultivo) y en modelos complejos 3D (esferoides tumorales), incluyendo estudios de toxicidad y de los posibles mecanismos de acción. El propósito es contribuir al diseño racional de nuevos compuestos promisorios para posteriores investigaciones clínicas que determinen su aplicación como drogas alternativas para el tratamiento de tumores mamarios, especialmente del tipo triple negativo. Es por eso que vamos a trabajar con la línea celular de cáncer de mama triple negativo (MDA-MB-231). Se pretende investigar los mecanismos de acción (ROS, GSH/GSSG, ciclo celular, apoptosis) de los complejos más activos.

Referencias

- 1) K. E. Lukong. *BBA Clinical*, **2017**, 7, 64-77.
- 2) Globocan 2018.
- 3) B. Wörmann. *Med. Monatsschr Pharm.*, **2017**, 40, 55-64.
- 4) G. Bianchini, J. M. Balko, I. A. Mayer, M. E. Sanders, L. Gianni. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, **2016**, 13, 674-690.
- 5) J. Reis-Filho. *Revista Argentina de Mastología*, **2013**, 32, 427-437.
- 6) P. Kumar, R. Aggarwal. *Arch. Gynecol. Obstet.*, **2016**, 293, 247-69.
- 7) L. R. Kelland. Eds. N. P. Farrell, *Royal Society of Chemistry, Cambridge*, **1999**.
- 8) T. C. Johnstone, K. Suntharalingam, S. J. Lippard. *Chem. Rev.*, **2016**, 116, 3436-3486.
- 9) F. Poggio, M. Bruzzzone, M. Ceppi, N. F. Pondé, G. La Valle, L. Del Mastro, E. de Azambuja, M. Lambertini. *Ann Oncol.*, **2018**, 29, 1497-1508.
- 10) I. E. León, J. F. Cadavid-Vargas, A. L. Di Virgilio, S. B. Etcheverry. *Curr Med. Chem*, **2017**, 24, 112-148.
- 11) J. de Oliveira Carneiro Brum, T. C. C. França, S. R. LaPlante, J. D. Figueroa Villar. *Mini Rev Med Chem.*, **2020**, 20(5), 342-368.

Estudio de reacciones de especies cloradas de interés atmosférico en fase gaseosa y en matriz de gases inertes

Luciana Mariel Tamone
Tesista Doctoral

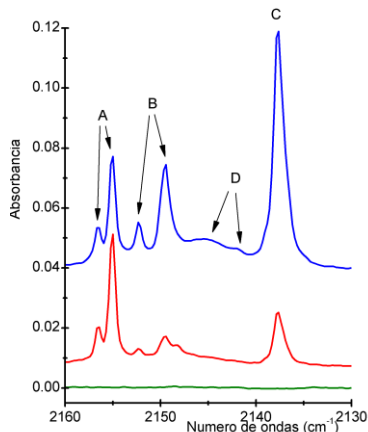
Directora: Rosana Mariel Romano
Codirectora: Andrea Lorena Picone

Introducción. Este trabajo tiene como objetivo el estudio de mecanismos de fotólisis de moléculas cloradas y mecanismos de reacciones fotoquímicas de estas especies con componentes de la atmósfera. En este contexto se estudió la fotoquímica del tricloroetileno (TCE), la dependencia de los mecanismos de reacción con la energía de la irradiación y las reacciones con oxígeno molecular y dióxido de azufre. Como uno de los productos de fotólisis del TCE fue el cloruro de dicloroacetilo (CDA), se estudiaron además los mecanismos fotoquímicos de esta especie (CDA) en ausencia y en presencia de O₂.

Parte Experimental. Se realizaron estudios en fase gaseosa y en matrices de gases inertes (argón y nitrógeno) a temperaturas de aproximadamente 10 K. Como fuente de irradiación se empleó una lámpara de arco de Hg-Xe ($200 \leq \lambda \leq 800$ nm). Además, se realizaron experiencias empleando radiación de longitudes de ondas más acotadas entre los rangos 280-320, 350-450 y 400-800 nm, con el objeto de investigar la dependencia de los productos y mecanismos de reacción con la energía de la radiación incidente. Por otro lado, se preparó el TCE deuterado (*d*-TCE) mediante el intercambio con agua pesada (D₂O). Se realizaron cálculos computacionales empleando el programa *Gaussian 09* bajo Windows, usando métodos teóricos DFT y MP2 en combinación con diferentes funciones bases.

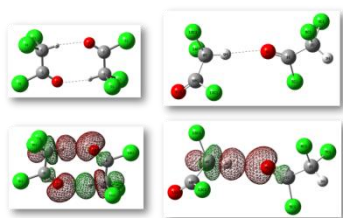
Resultados. Durante el estudio fotoquímico del TCE se obtuvieron diferentes productos en fase gaseosa y en matrices. En fase gaseosa se encontró que el TCE no es fotoactivo, mientras que matrices se forma un complejo molecular entre dicloroacetileno y cloruro de hidrógeno. En los estudios fotoquímicos realizados entre el TCE y O₂, tanto en matrices como en fase gaseosa, se produce CDA como intermediario, para finalmente evolucionar en la producción de fosgeno. También se realizó el estudio de la reacción fotoquímica entre TCE y SO₂ en fase gaseosa y en matrices de argón. En las experiencias en fase gaseosa el producto principal fue el CDA. La evolución de este producto, que se incrementa a medida que la proporción de SO₂ en la mezcla aumenta, conduce a la formación de HCl y CO. Se observa además la producción de OCS. Durante las experiencias de matrices de argón se encontró la presencia de un complejo molecular entre TCE y SO₂, previo a la irradiación. Los productos mayoritarios fueron CO y OCS, así como el complejo formado entre ClC≡CCl y HCl.

Se realizaron experiencias en condiciones de matrices de argón del CDA en ausencia y en presencia de oxígeno molecular.¹ En matrices, el CDA es fotoestable cuando es irradiado con luz de longitud de onda por encima de 400 nm y se obtiene diclorocetena como producto cuando se emplea luz entre 280-320 y 350-450 nm. Cuando se expone el CDA a luz UV-Vis de amplio espectro (200-800 nm) se obtiene diclorocetena como intermediario y diferentes complejos moleculares 1:1 $\text{CHCl}_3:\text{CO}$. En la Figura se presentan espectros FTIR de la matriz de argón conteniendo CDA en proporción 1:1000 entre 2160 y 2130 cm^{-1} luego de depositar (espectro verde), luego de 2 minutos (espectro rojo) y luego de 12 minutos (espectro azul) de irradiación con luz UV-Vis de amplio espectro (200-800 nm). Los productos obtenidos están indicados en la Figura: A) $\text{Cl}_2\text{C}=\text{C}=\text{O}$; B) $\text{Cl}_3\text{CH}\cdots\text{CO}$; C) $\text{Cl}_3\text{CH}\cdots\text{OC}$; D) $\text{Cl}_2\text{HCCl}\cdots\text{CO}$.



$\text{Cl}_2\text{HCCl}\cdots\text{CO}$.

En fase gaseosa, la fotólisis del CDA produce HCl , CO y CHCl_3 . Además se propone la formación de la especie $\text{ClC(O)CCl}_2\text{CCl}_2\text{H}$ mediante un mecanismo que involucra la inserción del birradical $:\text{CCl}_2$ en el enlace $\text{C}-\text{C}$ del CDA. La reacción fotoquímica entre CDA y O_2 en matriz conduce a Cl_2CO y CO_2 . En fase gaseosa se observaron los mismos productos, junto con el HCl .



Al aumentar la proporción entre el CDA y el Ar de la matriz se observaron bandas en el espectro IR atribuibles a especies diméricas. El dímero más estable fue predicho por cálculos DFT y está compuesto por dos moléculas de CDA en conformación *syn*, interaccionando mediante dos puentes de H con una simetría C_i , como puede observarse en la figura (arriba e izquierda). En la figura se muestra también el dímero formado por dos moléculas de CDA en conformación *gauche*, y la representación esquemática de las interacciones orbitales más importantes para ambos dímeros obtenidas mediante análisis NBO.

Conclusiones. A través del análisis de los resultados obtenidos fue posible explicar las diferencias obtenidas entre los mecanismos en matriz de argón y en fase gaseosa. Por un lado, los experimentos de fotólisis en matrices con muestras diluidas se limitan a procesos unimoleculares; además las bajas temperaturas permiten aislar moléculas inestables o formas de alta energía. Por otro lado, las reacciones en fase gaseosa permiten mecanismos con mayor molecularidad, como la formación de $\text{ClC(O)CCl}_2\text{CCl}_2\text{H}$.

Agradecimientos. ANPCyT, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP, CONICET.

Referencias

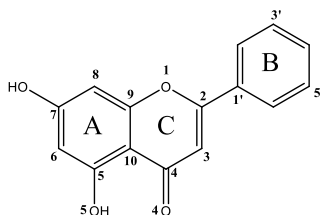
- 1) L. M. Tamone, A. L. Picone, R. M. Romano. *J. Photochem. Photobiol.* **2021**, 100019.

Complejación con fenantrolina mejora la actividad citotóxica del sistema VOCrisina

Agustín Bruno Actis Dato
Becario y Tesista Doctoral

Directoras: Patricia Ana María Williams y Evelina Ferrer

Introducción: La complejación con metales es una estrategia prometedora para mejorar la acción terapéutica de fármacos. Se ha reconocido que los complejos de vanadio muestran actividades biológicas para el tratamiento de varias enfermedades (1). Previamente hemos sintetizado a partir de crisina (Cris) el complejo $[\text{VO}(\text{Cris})_2\text{EtOH}]_2$ y hemos demostrado que la complejación mejora los efectos citotóxicos del flavonoide en células osteoblásticas (2).



En el trabajo actual utilizamos fenantrolina para sintetizar el complejo $[\text{VO}(\text{Cris})\text{PhenCl}]$, con el objetivo de mejorar la acción anticancerígena de $[\text{VO}(\text{Cris})_2\text{EtOH}]_2$. Se seleccionó fenantrolina debido a que los ligandos planos confieren lipofilicidad a los compuestos y se unen al ADN a través de la intercalación entre pares de bases (3).

Parte experimental: El complejo $[\text{VO}(\text{Cris})\text{PhenCl}]$ se sintetizó a partir de $[\text{VO}(\text{Cris})_2\text{EtOH}]_2$ y clorhidrato de fenantrolina en proporción 1:2, con acetona como solvente y en condiciones de reflujo. El sólido amarillo-verdoso se filtró por succión en caliente y se dejó secar al aire. Se caracterizó el nuevo complejo mediante espectroscopias FTIR y UV-vis, resonancia paramagnética electrónica (EPR), espectrometría de masas con ionización por electroespray (ESI-MS), termogravimetría y determinación de composición elemental.

La actividad antitumoral del compuesto se determinó sobre la línea de cáncer de pulmón A549 mediante el ensayo MTT, y se comparó con la observada para $[\text{VO}(\text{Cris})_2\text{EtOH}]_2$. Se evaluaron, además, la interacción con albúmina sérica bovina (BSA) *in vitro*, la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), los niveles de glutatión oxidado (GSSG) y reducido (GSH), el potencial de membrana mitocondrial y la captación celular de vanadio (uptake).

Resultados: Los resultados obtenidos para la caracterización del complejo coinciden con los esperados para la estructura $[\text{VO}(\text{Cris})\text{PhenCl}]$. Composición elemental calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_5\text{VCl}$ (%): C 60,5, H 3,2, N 5,2, V 9,5; exp.: C 60,4, H 3,3, N 5,3, V 9,6. La espectrometría de masas mostró fragmentos con valores m/z compatibles con los esperados para la estructura propuesta: m/z calc. para $[\text{M}-\text{Na}^+]$: 558,02; exp: 558,01. La medida experimental de la resonancia paramagnética electrónica coincidió con la simulación para V(IV) con una esfera de coordinación con los grupos CO, O⁻ y 2N en el plano ecuatorial (4). En el ensayo termogravimétrico se observó estabilidad hasta 260 °C, indicando ausencia de moléculas de solvatación o solvente coordinado. Se

alcanzó peso constante a 525 °C y la masa residual (V_2O_5 , FTIR) correspondió al 17,2% de la masa inicial (calc. 17,0%). La conductividad medida para el compuesto disuelto en DMSO fue de $0,011 \Omega^{-1}cm^2mol^{-1}$, lo que corresponde a un compuesto no electrolito. Comparando los espectros FTIR de $[VO(Cris)_2EtOH]_2$ y $[VO(Cris)PhenCl]$ se observa la aparición de la banda de fenantrolina a $725 cm^{-1}$ y el corrimiento de la banda de estiramiento de $V=O$ de $968 cm^{-1}$ a $957cm^{-1}$, que indica una disminución en el orden de enlace debido al reemplazo de un ligando crisina por fenantrolina. Las medidas del espectro electrónico y la conductividad de una solución de $[VO(Cris)PhenCl]$ en DMSO permanecieron estables durante 4 h, lo que sugiere que el complejo no se degradó durante las preparativas para los estudios biológicos.

En el ensayo de BSA se observó una interacción con el complejo espontánea e impulsada por entalpía. La constante de unión (K_b) fue del orden de $10^{-5} M^{-1}$, sugiriendo que el compuesto puede ser transportado por albúmina *in vivo*. El ensayo MTT de viabilidad a 24 h de incubación mostró que $[VO(Cris)PhenCl]$ ($IC_{50} = 28.9 \mu M$) posee un efecto citotóxico mayor que $[VO(Cris)_2EtOH]_2$ ($IC_{50} > 100 \mu M$) sobre la línea A549. Además, el efecto citotóxico individual de las moléculas constituyentes (fenantrolina, $IC_{50} = 66,1 \mu M$; crisina, $IC_{50} > 100 \mu M$; $V(IV)O^{+2}$, $IC_{50} > 100 \mu M$) fue menor a la del complejo ternario, indicando que su acción no fue debida a procesos de descomposición. Luego de la incubación por 24 h con $[VO(Cris)PhenCl]$ hubo un aumento de los niveles intracelulares de ROS, una disminución de GSH y del cociente GSH/GSSG, y una despolarización de la membrana mitocondrial. Asimismo, la captación celular de vanadio resultó 6 veces mayor para el complejo con mayor lipofilicidad, $[VO(Cris)PhenCl]$, que para el complejo binario $[VO(Cris)_2EtOH]_2$ y el catión oxidovanadio(IV).

Conclusiones: Un nuevo complejo de oxidovanadio (IV) con fenantrolina y crisina fue sintetizado y caracterizado. El reemplazo de una molécula de crisina por una de fenantrolina en $[VO(Cris)_2EtOH]_2$ produjo un mayor efecto citotóxico en la línea tumoral A549, pudiendo descartar que dicho efecto fuera debido a una descomposición del nuevo complejo en el medio de cultivo. El aumento de especies reactivas de oxígeno, disminución del glutatión oxidado, disminución del cociente GSH/GSSG y despolarización de la membrana mitocondrial indicarían que la muerte celular inducida por el complejo ocurriría debido a estrés oxidativo y daño en la membrana mitocondrial.

Referencias

- 1) Crans, D.C., et al. In: Essential Metals in Medicine: Therapeutic Use and Toxicity of Metal Ions in the Clinic, ed. P.L. Carver, Berlin, Boston: De Gruyter, **2019**, pp. 203-230.
- 2) Naso, L.G., et al. J. Biol. Inorg. Chem. **2010**,15, 889-902.
- 3) Naso, L.G., et al. J. Inorg. Biochem. **2020**, 204, 110933.
- 4) Atherton, N. M. et al. Chem. Ind. **1965**, 29, 1300.

Uso de Funcionales Meta GGA para mejorar la estimación de la estructura y brecha de bandas electrónicas en fósforo negro y fosforenos de pocas capas

Roberto Rousse

*Director: Reinaldo Pis-Diez,
Codirector Daniel Mártire, INIFTA*

Introducción: El fósforo negro (BP por black phosphorus) es un alótropo ortorrómbico del fósforo, formado por el apilamiento a lo largo de un eje cristalográfico de átomos en un arreglo hexagonal similar a un "panal de abejas corrugado". Las capas están unidas por fuerzas de Van der Waals, esto hace posible la exfoliación de los cristales de BP obteniendo materiales de una o pocas capas atómicas de espesor. Debido a la similitud con el grafito y el grafeno, estas estructuras en capas se denominan fosforenos.

Tanto el BP como los fosforenos son materiales semiconductores con una brecha de bandas electrónicas directa. En el BP la energía de la brecha está alrededor de 0.35 eV mientras que en el fosforeno monocapa es aproximadamente 1.50 eV. Los fosforenos de dos o más capas presentan brechas entre los extremos de 1.50 y 0.35 eV. La disminución de la energía de la brecha de bandas electrónicas en función de la cantidad de capas apiladas se atribuye a efectos de confinamiento cuántico (1). Esto permite modular la brecha de bandas de estos materiales a través de aplicación de tensión, funcionalización química o dopaje. Esta característica es interesante pues la brecha de bandas electrónicas de los fosforenos abarca una región más amplia del espectro electromagnético que cualquiera de los otros semiconductores 2D conocidos hasta ahora (2).

Los cálculos basados en la teoría del funcional densidad (DFT) son los más comunes en el estudio de materiales. Dentro del formalismo DFT, es necesario modelar dos efectos electrónicos: la repulsión coulómbica (correlación) y la exclusión de los estados en virtud de la naturaleza fermiónica de los electrones (intercambio). Estos dos efectos están representados en el funcional de intercambio y correlación (XC). Existen distintas aproximaciones al funcional XC, estas varían en su nivel de complejidad y costo computacional asociado.

Resultados. En este trabajo se explora el desempeño de los siguientes funcionales meta-GGA, para calcular la brecha de bandas electrónicas de fosforenos desde 1 hasta 5 capas y fósforo negro masivo: optB88-vdW, SCAN, TPSS, mBJ, tomando como referencia geometrías y brechas obtenidas con el funcional optB88-vdW.

Se hará énfasis en el funcional mBJ (3), que incluye un parámetro ajustable para obtener un mejor ajuste con las brechas de bandas electrónicas medidas experimentalmente.

Los cálculos se hicieron en Quantum Espresso (4) usando pseudopotenciales de norma conservada.

En la Tabla 1 se compilan los valores de la brecha de bandas electrónicas con los funcionales considerados en estructuras de fosforenos de 1 a 5 capas y su forma masiva. Además se comparan con los valores reportados con el funcional híbrido HSE06.

	optB88-vdW	SCAN	TPSS	mBJ	HSE06
1 capa	0.82	0.97	0.97	1.48	1.51
2 capas	0.43	0.53	0.51	1.05	-
3 capas	0.22	0.30	0.27	0.82	-
4 capas	0.12	0.18	0.16	0.71	-
5 capas	0.07	0.12	0.09	0.63	0.53
Masiva	0.02	0.00	0.04	0.48	0.36

Tabla 1 Brechas de bandas electrónicas (eV) para fosforenos de 1 a 5 capas y forma masica, calculadas con distintos funcionales XC. Los resultados del funcional híbrido HSE06 se toman de la referencia (1).

Conclusiones. Los funcionales optB88-vdW, SCAN, TPSS, subestiman los valores de la brecha de bandas electrónicas. El ajuste del parámetro $c=0.85$ del funcional mBJ se reproducen las brechas de bandas electrónicas del fósforo negro masivo y fosforenos desde 1 hasta 5 capas. El costo computacional es una fracción del requerido con funcionales híbridos. Los otros funcionales meta-GGA considerados no son capaces de reproducir las brechas produciendo valores cercanos a los que se obtienen con los funcionales GGA.

Referencias

- 1) Qiao, J.; Kong, X.; Hu, Z.-X.; Yang, F.; Ji, W. *Nat. Commun.* **2014**, 5, 4475.
- 2) Castellanos-Gomez, A.J. *Phys. Chem. Lett.* **2015**, 6, 4280–4291.
- 3) Tran, F.; Blaha, P. *Phys. Rev. Lett.* **2009**, 102, 226401
- 4) P. Giannozzi *et al.*, *J. Chem. Phys.* **2020**, **152**, 154105

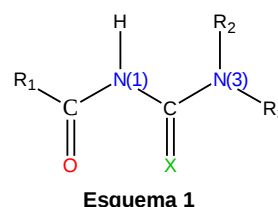
Acil tio- y selenoureas como nuevos ligandos bidentados utilizados como precursores “single source” de sulfuros y seleniuros metálicos

Diana Lisseth Nossa González
Becaria posdoctoral

Director: Jorge Jios, Laboratorio UPL (UNLP-CIC) Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata

Codirector: Mauricio Federico Erben

Introducción: Los compuestos del tipo 1-acil calcógeno-ureas (Esquema 1, X=S,Se,O) presentan características que los hacen candidatos naturales para ser utilizados como ligandos en química de coordinación. En efecto, la presencia de los grupos C=S o C=Se y C=O -que pueden actuar como donantes de carga del tipo “blando” y “duro”-, hace que estos compuestos sean muy versátiles para coordinar con una amplia variedad de cationes metálicos (1). Se prevé para 1-acil calcógeno-ureas tres diferentes modos de coordinación con metales: aniónico bidentado (O,X), neutro monodentado (X), y neutro bidentado (O,N).(2-4)



Un aspecto saliente de estos compuestos se relaciona con la posibilidad de ser utilizados como precursores en la formación de sulfuros metálicos con propiedades semiconductoras (5). Vale mencionar que los calcogenuros de metales como Pb(II) y Cd(II) son especialmente importantes para el diseño de dispositivos fotovoltaicos ya que se trata de compuestos con bandgaps en la región infrarroja del espectro (PbS= 0,41eV, PbSe= 0,28 eV y PbTe= 0,31 eV). Los precursores con ligandos tio y selenoureidos, se destacan porque: 1) descomponen de forma limpia evitando la formación de compuestos carbonados, 2) se requieren temperaturas relativamente bajas, 3) el bandgap de los sulfuros obtenidos pueden “sintonizarse” de acuerdo a las estructuras de los complejos precursores (6,7).

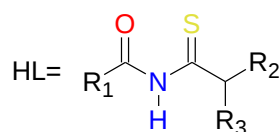
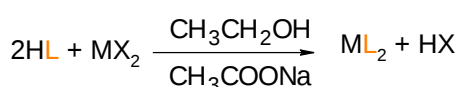
Resulta interesante remarcar que la química de coordinación utilizando ligandos tioureas de acilo ha recobrado relevancia recientemente debido a la posibilidad de utilizar estos complejos como precursores para la preparación de materiales.

Objetivo: Se propone ahondar en el estudio de complejos metálicos derivados de seleno/tioureas como precursores “single source” para la obtención de sulfuros y seleniuros metálicos nanoestructurados, así como el estudio y comparación de los resultados experimentales frente a los numéricos obtenidos a partir de la ejecución de cálculos electrónicos.

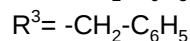
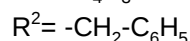
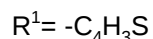
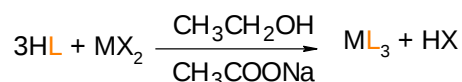
Resultados Preliminares: Se ha realizado la síntesis de complejos metálicos de Cu(II), Co(III) y Zn (II), empleando como ligando una aciltiourea conocida siguiendo la metodología que se describe en el Esquema 2. Se obtuvieron sólidos cristalinos

coloreados para el caso de los complejos de Cu (II) y Co(III), mientras que los complejos de Zn son sólidos poco coloreados. Hasta el momento los complejos han sido caracterizados por FTIR y se obtuvieron espectros de RMN de ^1H y ^{13}C (*Cloroformo-d*) de los complejos de Co(III) y Zn(II). En comparación con el ligando libre, los espectros FTIR muestran un corrimiento de la banda carbonílica $\nu \text{C=O}$ hacia menores frecuencias siendo un indicativo de la formación del complejo. En los espectros protónicos de RMN observamos la desaparición de la señal correspondiente al hidrogeno ácido N-H de los ligandos.

Para el caso de sale de Cu y Zn



Para el caso de sale de Co



Esquema 2.

Referencias

- 1) KR. Koch. *Coord. Chem. Rev.* **2001**, 473, 216-217.
- 2) R. A. Bailey, K. L. Rothaupt and R. K. Kullnig. *Inorg. Chim. Acta* **1988**, 147, 233-236.
- 3) W. Bensch and M. Schuster. *Anorg. Allg. Chem.* **1992**, 611, 99-102.
- 4) Bruce, J. C., N. Revaprasadu and K. R. Koch. *New Journal of Chemistry* **2007**, 31, 1647-1653.
- 5) D.-J. Che, G. Li, X.-L. Yao, Q.-J. Wu, W.-L. Wang and Y. Zhu. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 584, 190-196.
- 6) J. C. Bruce, N. Revaprasadu and K. R. Koch. *New Journal of Chemistry* **2007**, 31, 1647-1653
- 7) J. Akhtar, RF. Mehmood, MA. Malik, N. Iqbal, P. O'Brien and J. Raftery. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 1899
- 8) J. Akhtar, M. Akhtar, MA. Malik, P. O'Brien and J. Raftery. *J. Am. Chem. Soc* **2012**, 134, 2485.

Estudios fotoquímicos de compuestos volátiles azufrados en presencia de moléculas atmosféricas

*Bryan Elith Arango Hoyos
Becario y Tesista Doctoral*

Directora: Rosana Mariel Romano

Introducción:

Este trabajo se enmarca dentro de un proyecto general en el que se estudian reacciones de compuestos volátiles con especies presentes en la atmósfera en diferentes estados de agregación. Se realizan estudios en fase gaseosa, con seguimiento in-situ de la evolución de la reacción mediante espectroscopia FTIR. Otra de las técnicas empleadas es la de aislamiento en matrices de gases inertes a temperaturas criogénicas. Esta técnica es especialmente adecuada para el estudio de reacciones de interés atmosférico, ya que permite reducir la molecularidad de la reacción simulando las condiciones de bajas concentraciones y aislamiento, y permite la detección de complejos moleculares, radicales libres y especies altamente reactivas, y por lo tanto la elucidación de los mecanismos de reacción. Se investiga el efecto de la exposición a radiación de diferentes longitudes de ondas sobre los mecanismos de reacción. Se ha demostrado en trabajos previos del grupo de investigación el rol preponderante que los complejos moleculares formados entre los reactantes, denominados “complejos prerreactivos”, tienen en el direccionamiento de las reacciones estudiadas en condiciones de matrices de gases inertes (1,2). Es por ello que la caracterización de estas especies, fundamentalmente la determinación de su geometría, permite interpretar y explicar los mecanismo de reacción.

Resultados:

Se estudiaron los mecanismos de fotólisis de dos compuestos volátiles conteniendo átomos de azufre: sulfuro de dialilo (DAS) y S-tiopropionato de alilo (SATP) en presencia y en ausencia de oxígeno molecular, en fase gaseosa y en matrices de gases inertes a temperaturas criogénicas, sometidos a radiación con rangos de energías variables. En primer lugar se realizó un estudio espectroscópico y conformacional experimental y teórico para el DAS (3) y el SATP, que fueron tomados como punto de partida para la interpretación de las experiencias fotoquímicas. Se realizó el seguimiento de la evolución de los sistemas en función del tiempo de irradiación mediante espectroscopia FTIR. Se detectaron los productos, y se propusieron los mecanismos, teniendo en cuenta la evolución temporal de los productos.

Se realizó la generación de radicales OH a partir de la fotólisis de peróxido de hidrógeno en fase gaseosa, obtenido por calentamiento de un aducto 1:1 entre peróxido de hidrógeno y urea sintetizado. El radical OH es considerado como un detergente atmosférico, y por lo tanto el estudio de reacciones entre compuestos volátiles y este radical son de gran importancia en el estudio de procesos de interés

atmosférico. En este marco se realizaron los codepósitos de las especies azufradas (DAS y SATP) con H_2O_2 mediante la técnica de matrices. Como resultado se obtuvieron complejos moleculares 1:1 DAS: H_2O_2 y SATP: H_2O_2 . Los espectros FTIR experimentales fueron interpretados por comparación con los calculados para estos complejos (Figura 1). El H_2O es detectado como producto de descomposición en la generación térmica del H_2O_2 . Por este motivo se realizaron experiencias de matrices codepositando H_2O con los compuestos azufradas. Se obtuvieron complejos moleculares 1:1 DAS: H_2O y SATP: H_2O que fueron estudiados en comparación con los resultados obtenidos mediante cálculos computacionales (Figura 1). Se estudiaron además otros dos compuestos volátiles, el sulfuro de alilo y propilo (APS) y el ácido 3-metil-1,2,3-butanotricarboxílico (MBTCA).

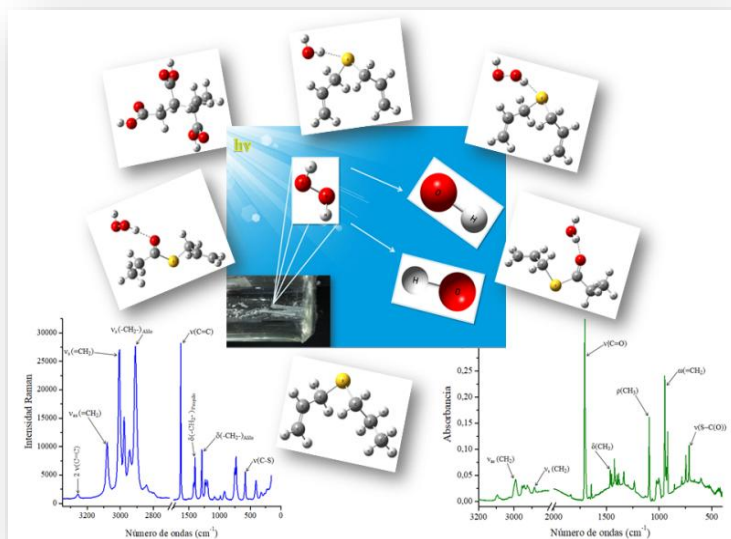


Figura 1. Espectro Raman del APS (azul), espectro FTIR en matriz Ar del SATP (verde), modelos moleculares de: DAS, H_2O_2 , radicales OH y complejos moleculares 1:1 (DAS: H_2O , DAS: H_2O_2 , SATP: H_2O , y SATP: H_2O_2).

En este trabajo se pone de manifiesto la potencialidad del análisis simultáneo de procesos fotoquímicos en fase gaseosa y aislados en matrices de gases inertes para la elucidación de mecanismos de reacciones fotoquímicas.

Agradecimientos

Este trabajo se realizó gracias a una beca doctoral de la ANPCyT asociada al proyecto PICT2014–3266 y posteriormente a una beca doctoral CONICET. Fue financiado además por la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata (UNLP–11/X684).

Referencias

- 1) J. A. Gómez Castaño, A. L. Picone, R. M. Romano, H. Willner, C. O. Della Védova. *Chem. Eur.J.* **2007**, 13, 9355–9361.
- 2) A. L. Picone, C. O. Della Védova, H. Willner, A. J. Downs, R. M. Romano. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, 12, 563–571.
- 3) B. E. Arango Hoyos, R. M. Romano. *J. Mol. Struct.* **2019**, 1182, 54–62.

Caracterización de resinas extraídas de petróleos argentinos

Axel David Toledo
Becaria y Tesista Doctoral

Directora: Mariana Geronés
Codirector: Mauricio Federico Erben

Introducción:

El petróleo consta de una mezcla muy compleja de tres constituyentes principales: aceites (fracciones de Saturados y Aromáticos), Resinas y Asfaltenos (SARA). Operacionalmente, las resinas se definen como la fracción soluble en alcanos como pentano y heptano, pero insolubles en propano líquido, constituyen una fracción más pesada que los aromáticos y saturados, pero más ligera que las asfaltenos. La fracción de resinas está compuesta de una mezcla compleja de hidrocarburos que contienen en su estructura anillos aromáticos fusionados sustituidos por cadenas alifáticas y grupos polares, con alto contenido de heteroátomos, tales como S, N y O (1). Se presume que las mismas son responsables de mantener separados a los asfaltenos en una suspensión coloidal, sin embargo, resultados más recientes dieron a conocer el modelo de Yen modificado que propone que los agregados de asfaltenos en solución se forman sin necesidad de ser estabilizados por resinas. El análisis en conjunto de una variedad de técnicas espectroscópicas, que brindan información promedio sobre la estructura molecular presente en estas fracciones, permite obtener una estructura hipotética promedio de las resinas presentes en crudos argentinos.

Resultados y Conclusiones:

Tres muestras de petróleos crudos argentinos provenientes del golfo San Jorge en Comodoro Rivadavia (Chubut), del complejo Loma Negra en Rio Negro y de La Salina en La Pampa (C1, C2 y C3, respectivamente) fueron procesadas para obtener las cuatro fracciones que componen el petróleo crudo: Saturados (S), Aromáticos (AR), Resinas tipo I y tipo II (R-I y R-II) y Asfaltenos (As), utilizando modificaciones de las normas IP-143. Para ello, se realizó la precipitación de asfaltenos empleado como solvente en n-pentano (C5) y en n-heptano (C7) para las tres muestras de crudo.

Dichas resinas fueron caracterizadas por análisis elemental, espectroscopia vibracional FTIR y Raman y RMN. Mediante la comparación de los valores H/C entre asfaltenos y resinas extraídas en n-heptano, se observa que estas últimas presentan el grado de aromaticidad sumamente menor con respecto a los asfaltenos. Las fracciones de resinas analizadas muestran también menores porcentajes de heteroátomos que los asfaltenos.

Entre los $900\text{-}700\text{ cm}^{-1}$ de los espectros FTIR se observa una región de bandas característica de los anillos aromáticos fusionados atribuida a las deformaciones C-H aromáticas fuera del plano. De esta manera es posible inferir que su estructuras moleculares promedios están constituidas por un sistemas de anillos peri-condensados (2,3).

Los espectros ^1H -RMN fueron tomados para las muestras de resinas, y se asignaron los picos a los diferentes tipos de hidrógenos (H_α , H_β , H_γ y H_{aro}). La señal de H_{aro} en el espectro de resinas es mucho menor que la señal en el espectro de asfaltenos, lo cual es otro indicio de la menor aromaticidad de esta fracción. Al igual que en los asfaltenos, la señal de H_β sigue siendo más intensa que las señales de H_γ y H_α , lo cual indica la presencia de cadenas alifáticas con poca ramificación y gran contenido de H secundarios.

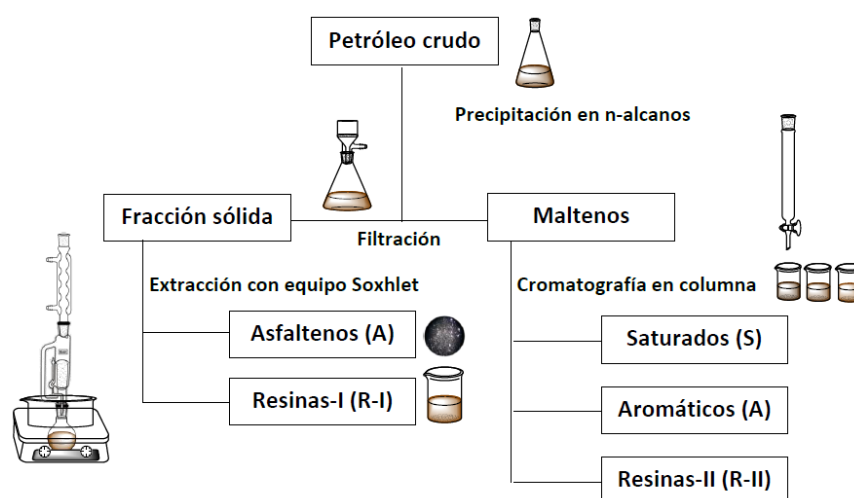


Figura 1: Diagrama de la separación de las cuatro fracciones del petróleo (separación SARA)

Muestra	RI1-C7	RI2-C7	RI3-C7	A1-C7	A2-C7	A3-C7
% C	82,49	86,01	81,99	84,74	84,93	80,38
% H	11,4	12,58	11,02	8,39	8,57	8,69
% N	0,41	0,54	0,58	1,15	1,3	1,04
% S	ND	ND	1,14	1,76	0,41	2,59
% O	5,7	0,86	5,27	3,96	4,79	7,30
H/C	1,66	1,76	1,61	1,19	1,21	1,30

Tabla 1: Contenido de C, H, N, S, O y relación H/C para resinas-I y asfaltenos extraídos en heptano para los tres crudos estudiados

Referencias:

- 1) Speight, J. G. Petroleum asphaltenes - Part 1: Asphaltenes, resins and the structure of petroleum. *Oil Gas Sci Technol.* **2004**, 59, 467–77.
- 2) Yen, T. F.; Wu, W. H.; Chilingar, G. V. A Study of the Structure of Petroleum Asphaltenes and Related Substances by Infrared Spectroscopy. *Energy Sources.* **1984**, 7 (3), 203–235.
- 3) Bava, Y. B.; Geronés, M.; Buceta, D.; De La Iglesia Rodríguez, D.; López-Quintela, M. A.; Erben, M. F. "Elucidation of the Average Molecular Structure of Argentinian Asphaltenes" *Energy & Fuels.* **2019**

Análisis espectroscópicos de Litiasis: Un proyecto de extensión.

Virginia Gribaudo Bartocci
Becaria de Extensión

Directora: Rosana M. Romano

Codirectora: A. Lorena Picone

Introducción:

En el marco del proyecto de extensión de análisis de diferentes litiasis, se realiza el análisis de la composición de muestras de litiasis mediante métodos espectroscópicos, fundamentalmente espectroscopia FTIR. Uno de los objetivos del proyecto es informar a los pacientes provenientes de diferentes hospitales zonales la composición cualitativa y cuantitativa de muestras de litiasis. Un segundo objetivo del proyecto lo constituye la elaboración de una base de datos de composiciones, y su correlación estadística con diferentes aspectos que puedan tener alguna incidencia en su formación (sexo, edad, antecedentes familiares, aspectos dietarios, aspectos ambientales, consumo de fármacos, entre otros).

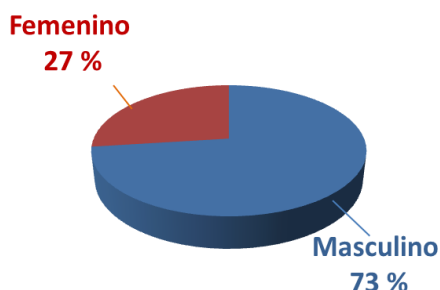
Metodología:

Las litiasis son retiradas de los hospitales zonales o recibidas en el CEQUINOR, junto con el consentimiento informado previamente completado por el médico y/o el paciente. En dicho consentimiento los pacientes informan diferentes datos: edad, sexo, episodios anteriores, información referida a su dieta, consumo de fármacos, entre otros datos que puedan tener relación con la formación de litiasis. Una vez que las muestras se encuentran en el Centro, se transcriben los datos provenientes de la ficha del paciente a nuestras planillas, y posteriormente se procesa la muestra. Primeramente, se realiza un análisis macroscópico de los cálculos, luego se procede a moler la litiasis en un mortero, para realizar una pastilla homogénea con KBr. Esta pastilla se analiza por FTIR, el espectro obtenido se compara con nuestras bases de datos permitiéndonos obtener la composición cuali y cuantitativa de la muestra. Finalmente, se procede a realizar el informe para el paciente, que se envía con copia al médico solicitante.



Figura 1. Cálculo vesical entero (derecha) y fragmentado (izquierda) de composición: corteza: 50% estruvita ($(\text{NH}_4)\text{MgPO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) + 50% carboapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_2(\text{CO}_3)_6(\text{OH})_2$) y núcleo: 65% apatita ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) 35% wewelita ($\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$).

Resultados:



En base a los análisis realizados hasta el momento, provenientes de 592 pacientes mayoritariamente de hospitales zonales de la ciudad de La Plata, se determinó que hay una mayor prevalencia de litiasis en hombres respecto de mujeres, siendo un 73% de las litiasis analizadas pertenecientes al género masculino mientras que el 27% de las muestras restante corresponden al género femenino, como se ilustra en el gráfico de la Figura 2.

Figura 2. Distribución por género en valor porcental

En su mayoría, las litiasis se encuentran constituidas por la combinación de 2 minerales presentes en diferentes proporciones. Las composiciones mayoritarias encontradas en las muestras corresponden a los minerales wewelita (oxalato de calcio monohidrato), en un porcentaje mayor al 50%, siguiendo por debajo apatita (17%) y ácido úrico (9%), como podemos observar en el gráfico de la Figura 3. En la Figura 4 se presenta la distribución porcentual del segundo componente mayoritario para los cálculos cuyo componente mayoritario resultó ser wewelita.

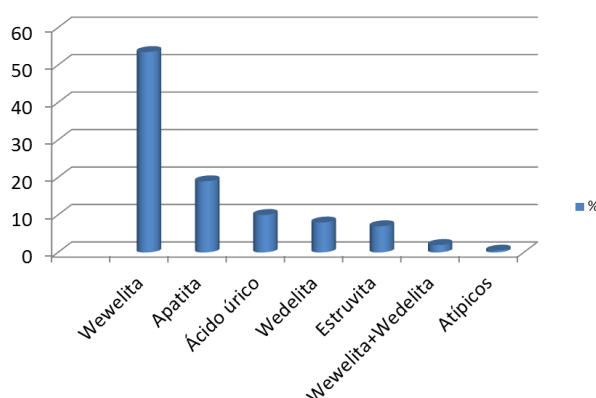


Figura 3. Composición mayoritaria observada en litiasis zonales. (La Plata).

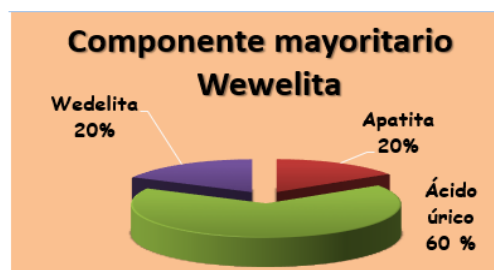


Figura 4. Se presenta la distribución porcentual del segundo componente mayoritario cuando el componente mayoritario es wewelita, siendo el más abundante el ácido úrico con un 60%.

Agradecimientos:

A la Facultad de Ciencias Exactas de la UNLP por la beca otorgada, y a la UNLP por el apoyo financiero.

Evaluación de la actividad antitumoral de un complejo de cobre(II) con hidrazona sobre modelos celulares 2D y 3D de cáncer de mama

*Lucía Balsa
Becaria y Tesista Doctoral*

Director: Ignacio León

El cáncer de mama es el tipo de cáncer con mayor incidencia en mujeres (1). El cáncer de mama triple negativo es el tipo más invasivo, con un peor pronóstico debido a los efectos secundarios producidos por la quimioterapia utilizada actualmente (doxorrubicina, carmustina, capecitabina), y la baja efectividad de los nuevos tratamientos (2). Es por esto que se han desarrollado nuevas estrategias que aumenten la eficacia del tratamiento. En este sentido, el estudio de complejos de cobre han demostrado potencial actividad como agentes antitumorales, atrayendo un creciente interés como alternativas a los fármacos tradicionales de platino(3). Se ha demostrado que los cationes de cobre son capaces de interaccionar con proteínas y ADN, causando daño celular y muerte (4)(5).

El objetivo de este trabajo es investigar la actividad antitumoral y los posibles mecanismos de acción de un complejo de cobre (II) con hidrazona $[\text{Cu}(\text{HL})(\text{H}_2\text{O})](\text{NO}_3)\cdot\text{H}_2\text{O}$, (CuHL) en modelos de cáncer de mama 2D y 3D.

Se evaluó la citotoxicidad de CuHL por el método de MTT sobre líneas celulares de cáncer de mama MCF7, cáncer de mama triple negativo MDA-MB-231, y una línea celular mamaria no tumoral MCF-10 en monocapa. El tratamiento con CuHL durante 24hs produjo una disminución significativa de la viabilidad en ambas líneas tumorales (IC_{50} : MCF7=1,7 μM ; MDA-MB-231=1,6 μM), con una menor actividad sobre la línea no tumoral (IC_{50} : MCF10=2,9 μM), demostrando una buena selectividad. Además, CuHL fue más activo que el cisplatino, con un IC_{50} 25 veces menor para MCF7 y 82 veces menor para MDA-MB-231. Cabe destacar que el ligando y el Cu(II) libre no presentan actividad en el rango de acción del complejo, demostrando la importancia de la complejación en las propiedades antitumorales de CuHL. Se realizó un ensayo clonogénico para evaluar el efecto del complejo sobre la proliferación celular. El resultado mostró una clara reducción de la proliferación celular en ambas líneas celulares, lo cual se corresponde con los efectos citotóxicos encontrados.

Mediante una doble tinción con anexina V-FITC/Ioduro de propidio y citometría de flujo se estudió la naturaleza de la muerte celular producida por CuHL. Se encontró que en ambas líneas celulares el tratamiento con el complejo induce un aumento en las poblaciones apoptóticas tempranas y tardías. Por otro lado, el análisis de la actividad proteasomal mostró que el complejo tenía un efecto inhibitorio sobre la actividad proteasomal similar a la quimiotripsina.

Se estudió la interacción del complejo con el ADN mediante espectroscopía UV-vis. Se observó un efecto hipocrómico en las bandas espectrales del CT-ADN y CuHL, lo que sugiere que el complejo interacciona con el ADN intercalándose en el mismo. Esto fue confirmado mediante un ensayo de competición con bromuro de etidio y

DAPI, compuestos que interaccionan con el ADN mediante intercalación y surco menor respectivamente. Además, se observó que el complejo produce daño en el ADN a través del ensayo cometa, demostrando su efecto genotóxico.

Por último, se analizó el efecto de CuHL en modelos 3D. Se cultivaron esferoides con MCF7 y MDA-MB-231 mediante la técnica de gota colgante y el efecto del compuesto sobre la viabilidad celular se evaluó mediante un ensayo de reducción de resazurina. El compuesto disminuyó la viabilidad celular en los esferoides, afectando su forma esférica, con IC₅₀ cercanos a los obtenidos en el modelo 2D. Se realizaron ensayos clonogénicos a partir de los esferoides, los cuales mostraron una disminución en la formación de colonias dependiente de la concentración. Además, el tratamiento previo de las células MCF7 con el compuesto condujo a una disminución en el desarrollo normal de los esferoides, confirmando el efecto antiproliferativo del complejo. Por otro lado, analizamos la capacidad de CuHL de inhibir la formación de mamoesferas, un indicador de su efecto sobre las células madre cancerígenas. El pretratamiento de MCF7 con el complejo produjo una disminución significativa en el desarrollo de mamoesferas.

En resumen, este complejo de cobre muestra actividad anticancerígena, aumentando la genotoxicidad y citotoxicidad en modelos 2D y 3D de cáncer de mama.

Teniendo en cuenta la selectividad y la actividad anticancerígena de CuHL en modelos de cáncer 2D y 3D, los resultados indican que es una alternativa interesante para posibles terapias contra el cáncer de mama y sería importante examinar más a fondo este compuesto en experimentos *in vivo*.

Referencias

- 1) I. O. Alanazi, Z. Khan, *Asian Pac. J. Cancer Prev.* **2016**, 17, 445–53.
- 2) S. Al-Mahmood, J. Sapiezynski, O. B. Garbuzenko, T. Minko, *Drug Deliv. Transl. Res.* **2018**, 8, 1483–1507.
- 3) L. Balsa, E. Baran, I. León. *Curr. Med. Chem.* **2021**, En prensa.
- 4) X. Chen, X. Zhang, J. Chen, Q. Yang, L. Yang, D. Xu, et al., *Eur. J. Pharmacol.* **2017**, 815, 147–155.
- 5) A. Sîrbu, O. Palamarciuc, M. V. Babak, J. M. Lim, K. Ohui, E. A. Enyedy, et al., *Dalt. Trans.* **2017**, 46, 3833–3847.

Evaluación del tratamiento del complejo de Zn(II) con telmisartán sobre la hipertensión y la función cardíaca en un modelo menopáusico

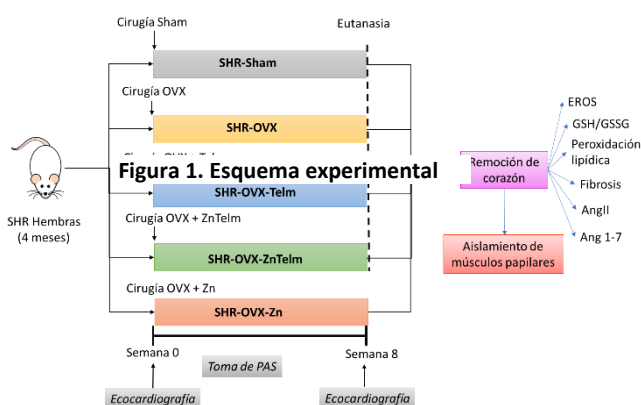
Valeria Martinez
Becaria Postdoctoral

*Directora: Verónica de Giusti. Centro de Investigaciones Cardiovasculares (CIC). CONICET.
Codirectora: Patricia A.M. Williams*

Introducción: El telmisartán es un fármaco antihipertensivo antagonista del receptor de angiotensina II de tipo 1 (AT1R). Previamente, hemos sintetizado y reportado el complejo metálico formado por Telmisartan (Telm) y Zn(II) (ZnTelm) logrando un compuesto farmacológicamente más activo que Telm libre. Además, hemos evaluado su acción antihipertensiva y antifibrótica en ratas hipertensas, demostrando que su actividad se ve potenciada por la introducción de este metal en la estructura del fármaco así como también, se potencia su actividad antitumoral testeada en células de adenocarcinoma de pulmón^{1,2}.

En las mujeres en edad fértil, los estrógenos (E) ejercen un rol cardioprotector modulando el sistema renina angiotensina (SRA), inhibiendo el brazo presor, conformado por la Angiotensina II (Ang II) y la expresión del receptor AT1R y estimulando el eje protector formado por Angiotensina 1-7 (Ang 1-7). Durante la menopausia, la falta de E, hiperactiva el brazo presor del SRA, generando un estado oxidativo e inflamatorio que contribuye a la hipertrofia y fibrosis de los tejidos cardiovasculares, favoreciendo el desarrollo de hipertensión arterial (HTA)³. La terapia de remplazo hormonal y la co-administración de sartanes no ha demostrado normalizar la presión arterial y la función cardíaca⁴. Debido a que es necesario buscar terapias para el tratamiento cardiovascular en mujeres menopáusicas y por otro lado, expandir los estudios del ZnTelm, el objetivo de este trabajo es evaluar el efecto de la administración crónica de ZnTelm sobre la presión arterial, la regulación del SRA y la función cardíaca en un modelo de ratas hipertensas (SHR) y ovariectomizadas (SHR-OVX) donde están potenciados los efectos asociados a la hipertensión y a la menopausia.

Metodología: se utilizaron ratas SHR (hembras, 16 semanas de edad, 180-200 g) donde a un grupo se le realizó ovariectomía bilateral (OVX-SHR) mientras que, a otro, cirugía Sham. Las ratas OVX-SHR se subdividieron aleatoriamente en 3 grupos: no tratadas (control), tratadas con Telm o tratadas con ZnTelm (10 u 11 mg/kg/día durante 8 semanas por vía oral). Se les realizó ecocardiografía y medidas de presión arterial



semanalmente. Posterior al sacrificio, se extrajeron los corazones para las determinaciones experimentales (Figura 1).

Resultados: Se observó que ZnTelm promovió una mayor reducción de la presión arterial que Telm. Además, el complejo redujo la hipertrofia cardíaca y el área celular de los cardiomiocitos y logró una mayor distensibilidad miocárdica (Figura 2). Así mismo, disminuyó las especies reactivas de oxígeno, la peroxidación lipídica y aumentó el índice de glutatión reducido y oxidado (GSH/GSSG). Por radioinmunoensayo, se midieron los niveles de Ang II y Ang 1-7 cardíacas, demostrándose que ZnTelm indujo una disminución en el nivel de Ang II y un aumento en Ang 1-7.

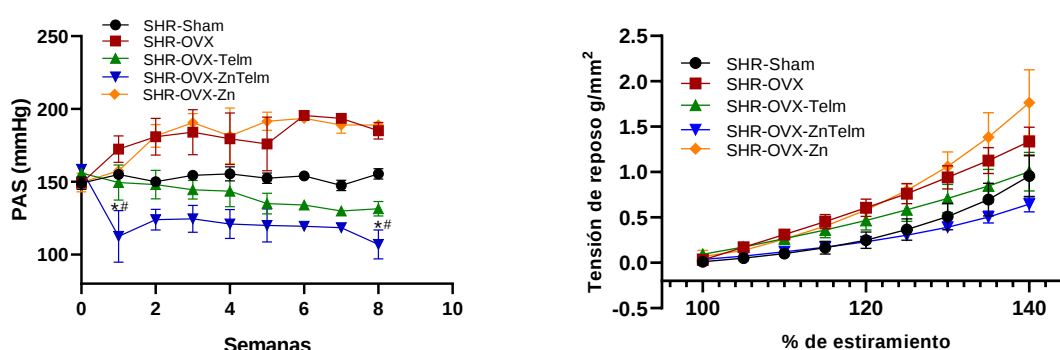


Figura 2. Evaluación de la Presión Arterial (Izquierda). Gráfico de la distensibilidad miocárdica (derecha)

Conclusiones: nuestros resultados sugieren que el complejo de Zn(II) con Telmisartán, mejora su actividad, estimulando el eje protector del SRA e inhibiendo el eje hipertensor, fortaleciendo sus beneficios antihipertensivos, cardioprotectores y antioxidantes.

Referencias

- 1) V. R. Martínez, M. V. Aguirre, J. S. Todaro, E. G. Ferrer and P. A. M. Williams, *Biol. Trace Elem. Res.*, **2020**, 197, 454–463.
- 2) V. R. Martínez, M. V. Aguirre, J. S. Todaro, A. M. Lima, N. Stergiopulos, E. G. Ferrer and P. A. M. Williams, *Future Med. Chem.*, **2021**, 13, 13–23.
- 3) A. R. Sabbatini and G. Kararigas, *Biol. Sex Differ.*, **2020**, 11(31), 1-17
- 4) K. B. Brosnihan, P. S. Senanayake, P. Li and C. M. Ferrario, *Brazilian J. Med. Biol. Res.*, **1999**, 32, 373–381.

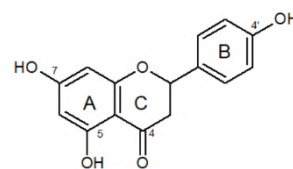
Síntesis, caracterización y actividad anticancerígena de un nuevo complejo ternario entre el biometal Cu(II), la flavona naringenina y la batofenantrolina

*Lic. Janetsi Caro Ramírez
Becaria y Tesista Doctoral*

Directora: Dra. Evelina Ferrer

Directora: Dra. Luciana Naso

Introducción: Naringenina (Nar) es una flavanona, un tipo de flavonoide que se encuentra comúnmente en cítricos como pomelo, naranja y en la piel de tomates. La naringenina muestra diversas propiedades biológicas, tales como: actividad antioxidante, anticancerígena, antiinflamatoria y antiviral. (1)



La modificación química del flavonoide por complejación con biometales puede mejorar considerablemente sus propiedades biológicas, además, sus características estructurales (oxhidrilo en posición C₅-OH y grupo carbonilo en posición C₄=O) facilitan la formación de complejos metálicos. La batofenantrolina (Bato), es un compuesto orgánico heterocíclico, N-bidentado y suele formar quelatos octaédricos con los metales de transición, este tipo de ligandos suelen ser más fáciles de captar y transportar al interior de la célula. En este trabajo se presenta la síntesis y caracterización del complejo ternario CuNarBato, su actividad superóxido dismutasa similar (SOD) y sus efectos sobre la línea celular A549 (adenocarcinoma humano de pulmón).

Parte experimental: CuNarBato fue sintetizado mediante la adición equimolar de soluciones metanólicas de naringenina y cloruro de cobre en presencia de hidróxido de sodio y el posterior agregado de batofenantrolina. El resultado obtenido fue un sólido verde (CuNarBato). Para su caracterización se realizaron ensayos al sólido: FTIR, Reflectancia difusa, EPR y TGA y en solución: EPR y ESI-MS, además se realizaron estudios de estabilidad en DMSO (conductividad y UV-Vis). La actividad similar superóxido dismutasa fue determinada mediante un método no enzimático que consiste en generar en la mezcla de reacción el anión superóxido (O₂⁻) por medio del sistema PMS/NADH, donde se generan los radicales superóxido que reducen el nitroazul de tetrazolio (NBT) al azul de formazán. El efecto CuNarBato y los ligandos libres sobre la viabilidad de la línea celular de adenocarcinoma de pulmón humano (A549), se midió mediante el ensayo MTT a las 24 h de incubación.

Resultados y discusión: Se sintetizó y caracterizó el complejo CuNarBato, la estequiometría del complejo formado responde a la fórmula C₇₈H₆₆O₁₆N₄Cu₂. Datos: Δ_M= 12±1 Ω⁻¹.cm².mol⁻¹, reflectancia difusa λ_(d-d)=589 nm, UV-Vis (DMSO, λ_(d-d)= 639 nm, ε=190 M⁻¹cm⁻¹). En el espectro de masas, el pico base se encontró en m/z 666,1

el cual corresponde a los iones: $[\text{Cu}(\text{Nar-H})\text{Bato}]^+$ y $[\text{Cu}_2(\text{Nar-H})_2\text{Bato}_2]^{2+}$. El espectro FTIR del complejo muestra que la banda correspondiente al estiramiento $\nu\text{C}_4=\text{O}$ (1633 cm^{-1}) de la naringenina cambia su posición desplazándose hacia 1605 cm^{-1} y la correspondiente al modo de deformación $\delta\text{C}_5-\text{OH}$ (1313 cm^{-1}) no se observa luego de la coordinación con el metal. Estos cambios sugieren que el flavonoide está coordinado con el metal a través de los átomos de oxígeno de los grupos $\text{C}_5-\text{O}-$ y $\text{C}_4=\text{O}$. (2) Se observan también las bandas características de los complejos con Batofenantrolina: en 766 , 734 , 700 y 635 cm^{-1} y las bandas relacionadas a las interacciones ligando-metal ($\nu\text{Cu}-\text{O}$ 545 cm^{-1} , $\nu\text{Cu}-\text{N}$ 456 cm^{-1}). El EPR del sólido muestra un comportamiento característico de complejos de cobre binucleares, dicho comportamiento se observa también en solución (DMSO). El TGA muestra una pérdida de masa entre 30 y 100°C , la cual sugiere la presencia de agua de hidratación en el compuesto. El % de pérdida de masa experimental del $7,04\%$ está en concordancia con el $7,14\%$ calculado, para la presencia de 6 moléculas de agua. El complejo es estable en solución, no se observaron modificaciones significativas de los valores de conductividad ni de absorbancia del espectro electrónico (DMSO, 1h). El complejo puede simular la actividad de la enzima superóxido dismutasa ($\text{CI}_{50}=2,065\text{ }\mu\text{M}$, $k_{\text{MCCF}}=8,63\times 10^6\text{ mol}^{-1}\text{Ls}^{-1}$). Los ligandos libres no presentaron actividad en el rango de concentraciones estudiado.

Los estudios de citotoxicidad del complejo y los ligandos sobre la viabilidad de las células A549 en cultivo, revelan que la naringenina y la batofenantrolina poseen un $\text{CI}_{50} > 100\text{ }\mu\text{M}$ y $12,1\mu\text{M}$ respectivamente, mientras que con el complejo se observan efectos citotóxicos a concentraciones mucho más bajas, con un CI_{50} de $0,3\text{ }\mu\text{M}$.

Conclusiones. - Se sintetizó el complejo ternario CuNarBato entre el metal cobre y los ligandos naringenina y batofenantrolina, el cual se trata de un complejo ternario, binuclear hexahidratado (CuNarBato). – CuNarBato es estable en el tiempo (1h , DMSO) y en solución posee el mismo entorno de coordinación que en el sólido. - Es capaz de inhibir la viabilidad celular sobre la línea tumoral A549, con un CI_{50} de $0,3\text{ }\mu\text{M}$. - Posee la capacidad de dismutar a los radicales superóxido ($\text{CI}_{50}=2,065\text{ }\mu\text{M}$), pudiendo simular a la enzima superóxido dismutasa. – Los efectos citotóxicos sobre la línea celular A549 y la simulación de la SOD fueron mejores para el complejo, que para los ligandos libres.

Agradecimientos: A los organismos e instituciones que suministran los fondos y/o espacios físicos para la ejecución del presente trabajo: CONICET, CEQUINOR y UNLP

Referencias:

- 1) Filho, J., *Plos One*, **2014**, 9, 1-13.
- 2) Celiz et al. *Biometals*, **2019**, 32, 595-610.

Estudio de mecanismos de reacciones fotoquímicas de compuestos halogenados en fase gaseosa y en matrices de gases inertes a temperaturas criogénicas

*Michelle T. Custodio Castro
Becaria y Tesista Doctoral*

Directora: Rosana M. Romano

Introducción: El objetivo general de este trabajo radica en la determinación de mecanismos de reacciones fotoquímicas. Se presentarán dos casos de estudio. En el primero de ellos se estudió la reacción fotoquímica de CS_2 con ClF . En este caso, además de la determinación de los mecanismos de reacción, se aislaron especies moleculares novedales y complejos moleculares, los cuales se sabe que son importantes como iniciadores y direccionadores de reacciones (1).

El segundo ejemplo corresponde al estudio de la fotólisis de bromoformo, en ausencia y en presencia de oxígeno molecular. El CHBr_3 es el compuesto bromado con mayor abundancia en la estratosfera (2), de allí su relevancia en la química atmosférica ya que, al igual que otros compuestos halogenados, puede participar de reacciones fotoquímicas y generar sustancias potencialmente reactivas con el ozono.

Técnicas experimentales: La técnica de aislamiento en matrices criogénicas, empleando temperaturas cercanas a los 10 K, permite aislar especies en una red sólida formada por el gas inerte utilizado. De esta manera es posible estudiar especies inestables a temperatura ambiente, conformeros de alta energía, radicales libres, complejos moleculares y la formación de especies novedales. Estos resultados son complementados con el estudio fotoquímico en fase gaseosa. En ambas técnicas el seguimiento de la evolución de las especies fue realizado mediante espectroscopia FTIR.

Resultados: Con el propósito de detectar especies novedales a partir de mecanismos de reacción fotoquímicos, el primer sistema de estudio consistió en una matriz formada a partir de la mezcla $\text{CS}_2:\text{ClF}:\text{Ar}$, la cual fue codepositada sobre una ventana enfriada a ~ 15 K y posteriormente irradiada con ($\lambda > 225$ nm) durante 90 minutos.

En primer lugar se realizó una comparación con los espectros IR de los reactivos y de moléculas similares reportadas en bibliografía. Luego se utilizó como herramienta para interpretar los resultados experimentales el análisis computacional, mediante cálculos DFT (teoría del funcional de la densidad), se buscó la geometría de menor energía, luego se optimizaron las geometrías moleculares y se calcularon los espectros teóricos de las distintas especies. También se realizó el análisis de la cinética de las bandas de absorción que aparecieron y de las que desaparecieron con el tiempo de irradiación. De esta manera se logró determinar la formación del complejo pre-reactivo $\text{CS}_2 \cdots \text{ClF}$, inmediatamente después del codeposito, a partir del

cual se obtuvieron cuatro especies novedales, CIC(S)SF y FC(S)SCI , cada una con sus conformeros *syn* y *anti*, como productos fotoquímicos.

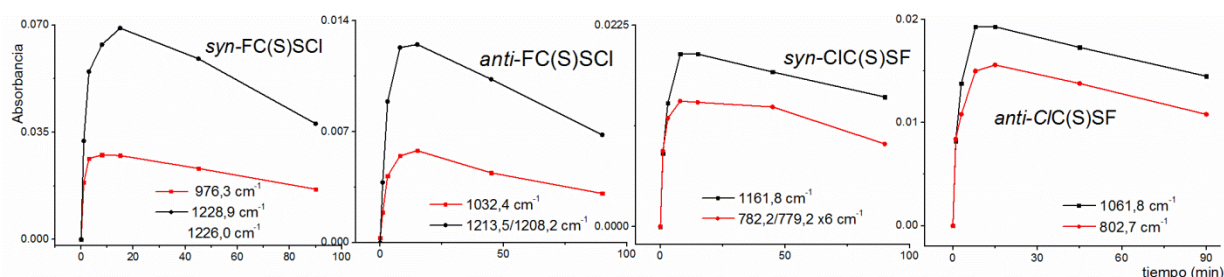


Figura 1. Gráficos de intensidad en función del tiempo de irradiación de una matriz que contenía inicialmente una mezcla de $\text{CS}_2\text{:ClF:Ar}$ en proporciones 1:2:200.

El segundo sistema de estudio fotoquímico consistió en una muestra comercial de CHBr_3 , la cual fue irradiada con una lámpara Xe(Hg) ($\lambda = 200\text{--}800\text{ nm}$). El análisis de la fotólisis del CHBr_3 en fase gaseosa condujo a la obtención de HBr , CH_3Br , CH_2Br_2 y CH_4 . Luego de repetir las experiencias con una mezcla de CHBr_3 y O_2 en proporciones 1:1 y 1:20 el sistema evolucionó a Br_2CO , HBr y CO como productos finales en ambos casos.

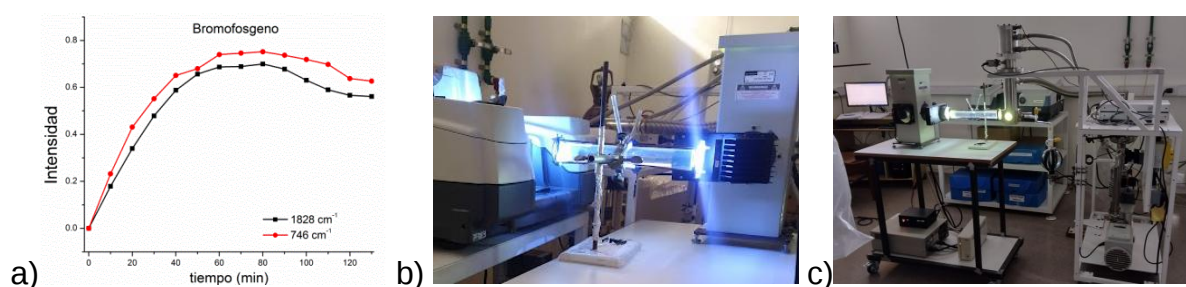


Figura 2. a) Gráfico de intensidad en función del tiempo de una experiencia fotoquímica ($\lambda = 280\text{--}320\text{ nm}$) de la mezcla $\text{CHBr}_3\text{:O}_2$; b) lámpara de Xe(Hg) con accesorio y espejo dicróico utilizado en la experiencia fotoquímica; c) experiencia fotoquímica ($\lambda = 200\text{--}800\text{ nm}$) utilizando equipo de matrices de 10 K.

Finalmente se realizaron aislamientos de mezclas de $\text{CHBr}_3\text{:O}_2\text{:Ar}$ en proporciones 1:1:400 y 1:20:400, las que fueron depositadas, en distintas experiencias, sobre una ventana enfriada a temperaturas cercanas a los 10 K, posteriormente se irradió durante 185 minutos ($\lambda = 200\text{--}800\text{ nm}$). El análisis de los espectros IR permitió observar la aparición de nuevas bandas, algunas de las cuales fueron asignadas al HBr , CO y Br_2CO .

Referencias

- 1) Picone, A. L., Della Védova, C. O., Willner, H., Downs, A. J., Romano, R. M., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2010**, 12, 563-571.
- 2) Dvortsov, V.L., et al., *Geophysical Research Letters*, **1999**, 26,1699-1702.

Título: Simulación de actividad enzimática peroxidasa y superóxido dismutasa del complejo dimérico de Cu(II) derivado de propiltiouracilo: $[\text{Cu}_2(\text{ptu-S-ptu})_2]$

Gisela Marina Gaddi
Becaria Posdoctoral CONICET

Directora: Ferrer, Evelina

Introducción: Las enzimas son proteínas con acción catalítica que permiten acelerar las reacciones químicas. Estas presentan una conformación tridimensional que permite la exposición de una región llamada sitio activo para la unión de su sustrato y llevar a cabo su función biológica. Algunas de estas requieren la presencia de iones metálicos como cofactores tales como las superóxido-dismutasas (1) y las peroxidasas para que dichas enzimas adquieran su estructura funcional. En la actualidad, varios grupos de investigación están indagando acerca del empleo de complejos metálicos con metales de transición como Cu, Mg, Zn, V etc; para simular in vitro de diversas actividades enzimáticas (2), tal que puedan utilizarse en el área de la medicina y bio-industria.

En el presente trabajo se propone analizar si el complejo dimérico que fue sintetizado a partir del ligando propiltiouracilo (administrado para el tratamiento de hipertiroidismo Graves-Basedow) y el catión Cu^{+2} formando el complejo binuclear $\text{Cu}_2(\text{ptu-S-ptu})_2$ es capaz de simular las actividades enzimáticas previamente mencionadas.

Metodología: Determinación actividad peroxidasa: Se realizó ensayo de cinética enzimática mediante el registro de absorbancia a 420 nm en función del tiempo de reacción durante 25 minutos; debido a que en esa longitud de onda se detecta el máximo de absorción del producto coloreado de la oxidación catalítica de pirogalol: la purpurogalina. Se emplearon concentraciones crecientes de pirogalol (0,00355-0,02 mM), buffer fosfato (pH=7,0 1M), H_2O_2 (0,025 mM), complejo metálico (0,025 mM) y se midió a una temperatura de 37 °C en un volumen final de 3,5 ml de la mezcla de reacción. Se determinó mediante la ecuación de la doble recíproca derivada de Michaelis-Menten a las constantes los parámetros enzimáticos K_m y V_{max} .

Determinación actividad superóxido dismutasa:

Por medio del sistema PMS/NADH se produce el anión superóxido (O_2^-) administrando las siguientes cantidades: 125 μl NADH 150 mM, 125 μl NBT 300 μM en buffer fosfato (pH=7,5), 125 μl complejo metálico disuelto en dimetil acetamida dejando la mezcla durante 15 minutos a 25°C; luego se agrega 125 μl de PMS 120 μM para dar comienzo a la reacción y luego de 5 min se procede a registrar la absorbancia a 560 nm. Se calcula la concentración de complejo al 50% de inhibición IC_{50} de la reducción de NBT.

Resultados: En la Figura 1 se muestran los resultados obtenidos para la cinética de oxidación del pirogallol. En (A) se observa la cinética enzimática de purpurogalina, cuya absorbancia en el espectro UV-Vis se mide a 420 nm a concentraciones de pirogallol (35,5-200 μM). En B) se muestra la representación gráfica de Lineweaver-Burk para determinación de los parámetros cinéticos K_m y V_{max} .

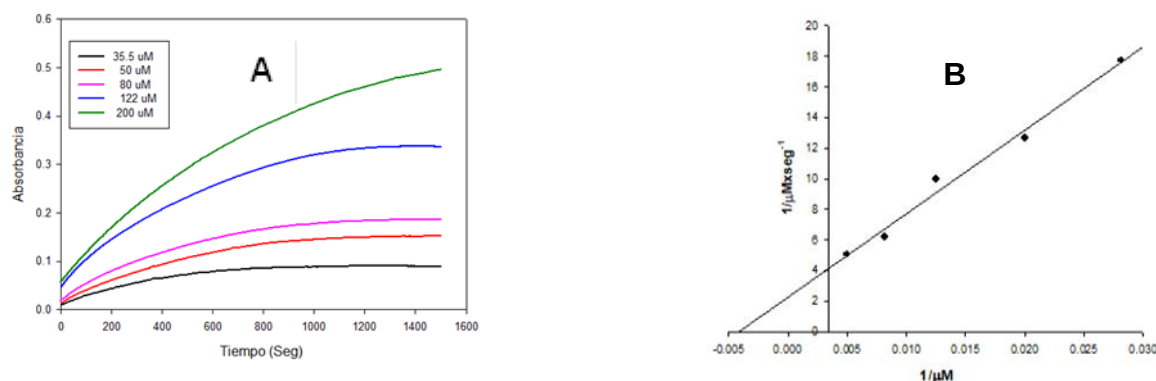
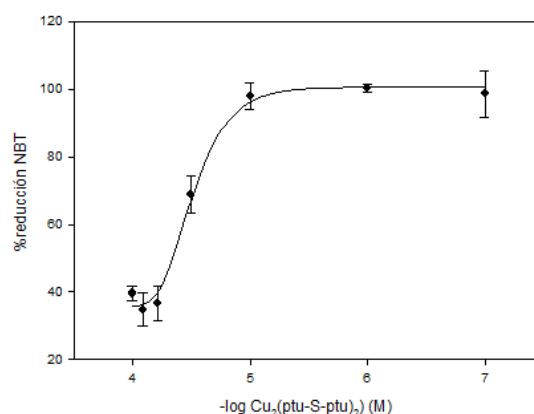


Figura 1: (A) Absorbancia vs tiempo para purpurogalina a 420 nm, (B) Representación gráfica de Lineweaver-Burk.

En la figura 2 se muestra el resultado obtenido para la actividad superóxido-dismutasa de $\text{Cu}_2(\text{ptu-S-ptu})_2$

Figura 2: % reducción de NBT en función de la concentración creciente de $\text{Cu}_2(\text{ptu-S-ptu})_2$



Conclusiones:

- $[\text{Cu}_2(\text{ptu-S-ptu})_2]$ presenta capacidad de simular la actividad peroxidasa debido a que puede seguir una cinética enzimática tipo Michaelis-Menten, ya que el complejo puede simular la estructura del sitio activo de la enzima promoviendo la aceleración de la reacción química.
- $[\text{Cu}_2(\text{ptu-S-ptu})_2]$ simula la actividad superóxido-dismutasa, ya que es capaz de reducir al NBT disminuyendo así al anión superóxido.

Referencias:

- 1) Holzwarth, MS et al. Biorelevant Metals in Sustainable Metal Catalysis-A Survey. ChemCatChem 2013. <https://doi.org/10.1002/cctc.201200592>.
- 2) Martini, N; et al. Potential bio-protective effect of copper compounds: mimicking SOD and peroxidases enzymes and inhibiting acid phosphatase as a target for antiosteoporotic chemotherapeutics Molecular Biology Reports (2019). <https://doi.org/10.1007/s11033-018-4542-8>.

Estudio computacional de las propiedades geométricas, electrónicas y magnéticas y de la actividad catalítica de agregados de Ni, Mo y W, como modelo de catalizadores de hidrodesulfurización

Leandro Pablo Bof
Tesista Doctoral

Director: Reinaldo Pis Diez.

Introducción: Los procesos de hidrotratamiento (HDT) de los crudos de petróleo, busca minimizar la cantidad de compuestos que contienen azufre y nitrógeno con el fin de disminuir la contaminación ambiental que pueden producir el SH_2 y el NH_3 , productos del cracking del crudo. Los catalizadores para HDT consisten en sulfuros de molibdeno o tungsteno, promovidos con níquel o cobalto, y soportados sobre alúmina o sílice y alúmina. Catalizadores basados en NiMoW, presentan una actividad para hidrodesulfuración muy superior a la observada en otros catalizadores usados en la industria. El objetivo de esta tesis es explorar, desde un punto de vista computacional, las propiedades geométricas, electrónicas y magnéticas de agregados trimetálicos de Ni, Mo y W, así como su reactividad frente a pequeñas moléculas con el fin de evaluar su potencial actividad en el proceso de hidrodesulfurización.

Parte Experimental: El estudio se realizó en el marco de la teoría del funcional de la densidad. Se realizaron optimizaciones de geometría a partir de estructuras iniciales generadas de geometrías conocidas de cluster de metales puros y de estructuras simétricas simples. Se consideraron todas las permutaciones posibles de los tres tipos de átomos sobre sitios no equivalentes a fin de satisfacer las relaciones atómicas requeridas. Una vez obtenidas las estructuras y comprobado que se trataran de mínimos de la superficie de potencial, se estudió la adsorción de moléculas de tiofeno en diferentes sitios sobre clusters seleccionados. Se realizaron gráficos de densidad de estados totales (DOS) y densidad de estados parciales de los fragmentos de clúster y tiofeno, y análisis de descomposición de carga (CDA).

Resultados: Los clusters estudiados fueron MoWNi , $\text{Mo}_2\text{W}_2\text{Ni}_2$, $\text{Mo}_2\text{W}_2\text{Ni}_3$ y $\text{Mo}_2\text{W}_3\text{Ni}_3$, ya que estas composiciones se asemejan a los valores experimentales propuestos. De los estudios de adsorción de tiofeno, se obtuvieron energías de adsorción y modificación de longitud de enlaces C-S, para los distintos sitios de adsorción. De las contribuciones de DOS parciales de cada fragmento, y del CDA se observó que las mayores contribuciones se daban en interacciones entre orbitales HOMO y HOMO-1 del tiofeno con orbitales d ocupados de los clusters que se encontraban a energías bastante por debajo del correspondiente nivel de Fermi para el cluster.

Desarrollo de nuevos metalofármacos con hierro (Fe) con potencial actividad antitumoral para el tratamiento del osteosarcoma

*Dra. Valeria A. Ferretti
Pasante*

Director: Dr. Ignacio E. León

Introducción: El osteosarcoma (OS), definido como un tumor óseo maligno primario derivado del tejido mesenquimatoso, es el tipo más común de tumor pleomórfico que se presenta en niños y adolescentes (1, 2). El OS es una neoplasia que representó el 15% de todas las neoplasias malignas diagnosticadas en niños y adultos jóvenes en 2015 y que afecta gravemente la salud de estos grupos de personas en todo el mundo (3). Las estadísticas epidemiológicas muestran que la tasa de supervivencia de los pacientes con OS es sólo del 65% al 70% y la tasa de supervivencia después de la metástasis es solo del 19% al 30%; por lo que los tratamientos clínicos actuales no resultan ser eficientes (4, 5). Actualmente, el tratamiento convencional para los pacientes con OS es la cirugía combinada con quimioterapia con múltiples fármacos como doxorrubicina (Dox), cisplatino (CDDP), ifosfamida y metotrexato (6).

El CDDP es un agente antitumoral a base de platino ampliamente utilizado contra tumores sólidos, incluido el OS, que actúa induciendo daño en el ADN, lo que impide la división de las células tumorales y promueve la apoptosis (7). Aunque la quimioterapia avanzada ha mejorado significativamente el pronóstico de los pacientes con OS, una gran cantidad de casos desarrollan posteriormente quimioresistencia, lo cual sigue siendo una de las principales causas de muerte (8). El efecto secundario de los fármacos antitumorales actuales y la resistencia que presentan, han estimulado la investigación de otros metalocompuestos basados en otros tipos de metales como el hierro (Fe) entre otros (9, 10).

Se ha demostrado recientemente la actividad biológica de varios complejos de Fe. Sabemos que los complejos de amino-bisfenolato Fe (III) que contienen derivados de fenantrolina (11) o de 8-hidroxiquinolina (12) presentan propiedades anticancerígenas muy interesantes. Las células cancerosas expuestas a los complejos de Fe mostraron características típicas de apoptosis y daño genómico. Los complejos exhibieron actividad de escisión del ADN y daños en el ADN, relacionados con la capacidad de los complejos para generar ROS (11, 12). Por otra parte, la comparación de los datos biológicos obtenidos para los complejos de Fe con y sin co-ligandos destacó que la actividad citotóxica mejora significativamente mediante la inclusión de los co-ligandos en el complejo precursor.

Si bien se han reportado algunos complejos de Fe con actividad biológica, el potencial de los mismos en el tratamiento de tumores está aún en su mayor parte inexplorado.

En relación a los ligandos a utilizar en este estudio, un grupo de compuestos interesantes es el de las 8- hidroxiquinolinas (8HQ). Esta familia de ligandos presenta una amplia gama de propiedades biológicas que ha crecido exponencialmente en los últimos años debido a que se trata de un grupo de nuevos fármacos encontrados en

productos naturales biológicamente activos (13). Entre tales, el clioquinol es un agente antiparasitario oral que recientemente mostró resultados positivos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y también como agente anticanceroso (14,15).

Objetivos generales: Estudiar la actividad antitumoral de diversos metalocompuestos de hierro(III) con distintas hidroxiquinolininas de interés biológico y/o farmacológico, en sistemas *in vitro* en 2D (células en cultivo) y en modelos complejos 3D (esferoides tumorales) de osteosarcoma, incluyendo estudios de toxicidad y de los posibles mecanismos de acción. El propósito es contribuir al diseño racional de nuevos compuestos promisorios para posteriores investigaciones clínicas que determinen su aplicación como drogas alternativas para el tratamiento del OS. Se pretende investigar los mecanismos de acción (ROS, GSH/GSSG, ciclo celular, apoptosis) de los complejos más activos.

Referencias

- 1) Kumar R, Kumar M, Malhotra K, Patel S. Curr Oncol Rep, Current Medicine Group LLC. 1:2018.
- 2) Harrison DJ, Geller DS, Gill JD, Lewis VO, Gorlick R. Expert Rev Anticancer Ther, Taylor and Francis Ltd. 2018:39–50.
- 3) Zhang Y, Pu Y, Wang J, Li Z, Wang H. Oncol Lett, Spandidos Publications. 2020:2606–12.
- 4) Kager L, Zoubek A, Pötschger U, Kastner U, Flege S, Kempf-Bielack B, et al. J Clin Oncol. 2003; 21:2011–8.
- 5) Aljubran AH, Griffin A, Pintilie M, Blackstein M. Ann Oncol. 2009; 20:1136–41.
- 6) Serra M, Hattinger CM. Pharmacogenomics. J Nature, Publishing Group. 2017:11–20.
- 7) Dasari S, Tchounwou PB. P. Eur J Pharmacol, Elsevier. 2014:364–78.
- 8) Amable L. Pharmacol Res Academic Press. 2016:27–36.
- 9) Deo KM, Pages BJ, Ang DL, Gordon CP, Aldrich-Wright JR. Int J Mol Sci. 2016 31;17(11):1818.
- 10) Ghanbari Z, Housaindokht MR, Izadyar M, Bozorgmehr MR, Eshtiagh-Hosseini H, Bahrami AR, Matin MM, Khoshkholgh MJ. ScientificWorldJournal. 2014; 2014:745649.
- 11) Matos, C.P.; Adiguzel, Z.; Yildizhan, Y.; Cevatemre, B.; Onder, T.B.; Cevik, O.; Nunes, P.; Ferreira, L.P.; Carvalho, M.D.; Campos, D.L.; et al. European Journal of Medicinal Chemistry **2019**, 176, 492-512.
- 12) Matos, C.P.; Yildizhan, Y.; Adiguzel, Z.; Pavan, F.R.; Campos, D.L.; Pessoa, J.C.; Ferreira, L.P.; Tomaz, A.I.; Correia, I.; Acilan, C. Dalton T **2019**, 48, 8702-8716.
- 13) Salehi S, Taheri MN, Azarpira N, Zare A, BehzadBehbahani. J Cell Mol Med, Blackwell Publishing Inc. 2017:3120–40.
- 14) Schor IE, Bussotti G, Maleš M, Forneris M, Viales RR, Enright AJ, et al. Curr Biol [Internet], Cell Press. 2018; 28:3547–3561.e9.
- 15) Wu R, Su Y, Wu H, Dai Y, Zhao M, Lu Q. Mol Genet Genomics, Springer Verlag. 2016:1013–33.

Nuevas estrategias experimentales para el estudio de mecanismos de reacción

Melina G. Peluas

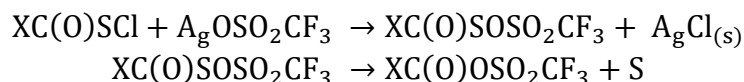
Tesista y Becaria Doctoral CONICET

Director: Dr. Carlos O. Della Védova

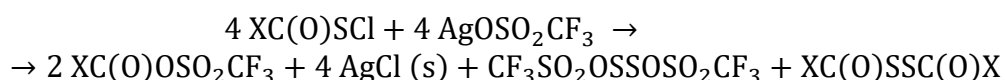
Directora: Dra. Rosana M. Romano

Introducción: En este trabajo se emplearon diferentes estrategias para el seguimiento de reacciones in-situ por métodos espectroscópicos, con el objetivo de detectar intermediarios reactivos que permitan interpretar los mecanismos de reacción, así como también la obtención de compuestos novedales, y posterior estudio de sus propiedades.

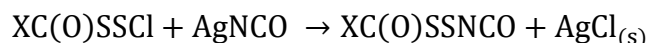
Resultados. Se estudiaron reacciones entre compuestos XC(O)SCI , donde $\text{X} = \text{F}, \text{Cl}, \text{CH}_3\text{O}$ y la sal triflato de plata, $\text{AgOSO}_2\text{CF}_3$. Algunos de los productos finales de estas reacciones fueron determinados con anterioridad por nuestro grupo de investigación (1,2). Los productos finales obtenidos, $\text{XC(O)OSO}_2\text{CF}_3$, $\text{X} = \text{F}, \text{Cl}$, despertaron el interés por conocer el mecanismo de formación de estas especies. Un posible mecanismo de reacción se muestra en las siguientes reacciones:



Las reacciones se llevaron a cabo en sistemas cerrados libres de aire y a temperatura ambiente, obteniéndose la ecuación final general:



También se están estudiando reacciones entre el ClC(O)SSCl , y la sal isocianato de plata, AgNCO . El compuesto ClC(O)SSCl fue sintetizado de acuerdo a la referencia (3). La sal AgNCO fue sintetizada de acuerdo a la referencia (4). La reacción se llevó a cabo en condiciones de vacío, previa purificación y secado de los reactivos, con el objetivo de obtener la especie XC(O)SSNCO , de acuerdo a la siguiente reacción.



Se realizaron cuatro tipos de experiencias diferentes:

1. *Reacciones "en vuelo"* entre el vapor de XC(O)SCI , con $\text{X} = \text{F}, \text{Cl}, \text{CH}_3\text{O}$, diluido en Ar y la sal sólida, y posterior depósito de los productos resultantes en una ventana enfriada a aproximadamente 12 K. Los productos fueron analizados por espectroscopia FTIR. Esta técnica, denominada matrices de gases inertes a temperaturas criogénicas, es especialmente útil para la detección de especies

poco estables e intermediarios reactivos. Se ensayaron diferentes condiciones de reacción, variando la proporción de los reactivos.

2. *Reacciones heterogéneas gas-sólido*, con seguimiento in-situ de la evolución de la reacción por espectroscopia FTIR. Estas reacciones se llevaron a cabo en una celda cerrada, previamente evacuada, con ventanas transparentes a la radiación IR que permiten tomar espectros de manera continua, y de esta forma monitorear el transcurso de la reacción. El espectro inicial presenta solo señales del reactivo en estado vapor, XC(O)SCI . A medida que transcurre el tiempo de reacción puede observarse claramente la disminución de las señales del reactivo y la aparición de bandas asociadas a un nuevo producto.
3. *Reacciones heterogéneas líquido-sólido*, con seguimiento in-situ por espectroscopia Raman. Para estas experiencias se utilizó una celda especialmente diseñada, que permite monitorear la evolución de la reacción mediante la medida de espectros Raman. Se realizó entre otros, el estudio de la reacción entre $\text{CH}_3\text{OC(O)SCI}$ y $\text{AgOSO}_2\text{CF}_3$. En este caso el único producto de reacción detectado en la fase líquida fue el $\text{CH}_3\text{OSO}_2\text{CF}_3$.
4. *Reacciones heterogéneas gas-sólido con seguimiento por espectroscopia FTIR*. Esta reacción se llevó a cabo en un balón o trampa, previamente evacuado, entre el vapor de XC(O)SCI y la sal sólida, $\text{AgOSO}_2\text{CF}_3$. También fue ensayada entre el vapor de XC(O)SSCI y la sal sólida, AgNCO . El tiempo aproximado de reacción fue de 17 horas. Para el aislamiento y la purificación, se realizaron sucesivas destilaciones trampa-trampa en línea de vacío. Las fracciones fueron analizadas por espectroscopia FTIR.

Algunas de las reacciones se siguieron también mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas.

Se encontró que tanto los productos como las velocidades de reacción dependen de la forma en que se llevó a cabo la reacción (reacciones “en vuelo”, heterogéneas gas-sólido y heterogéneas líquido-sólido). El mecanismo depende además del compuesto XC(O)SCI . Por ejemplo, para el $\text{CH}_3\text{OC(O)SCI}$ la reacción ocurre con la eliminación de CO_2 .

Agradecimientos. Al CONICET (PUE-17-BD20170173CO), la Facultad de Ciencias Exactas de la UNLP (11/X822) y la ANPCyT (PICT-2018-4355) por el apoyo financiero.

Referencias

- 1) C. O. Della Védova, A. J. Downs, E. Moschione, S. Parsons, R. M. Romano, *Inorg. Chem.* **2004**, 43, 8143-8149.
- 2) F. Trautner, C. O. Della Védova, R. M. Romano, H. Oberhammer, *J. Mol. Struct.* **2006**, 784, 272-275.
- 3) Y. A. Tobón, M. V. Cozzarín, W. G. Wang, M. F. Ge, C. O. Della Védova, R. M. Romano, *J. Phys. Chem. A* **2011**, 115, 10203-10210.
- 4) S. Fan, G. Chen, C. Li, C. Lv, Z. Han, J. Rao, Y. Hu, C. Zhang., *RSC Adv.* **2015**, 00, 1-3.

Síntesis, estructura e interacciones moleculares de un nuevo triazol 4,5-disustituido

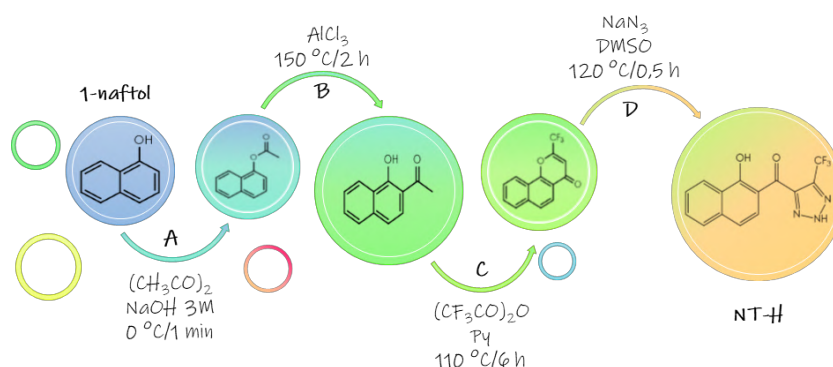
Edeimis Espitia Cogollo
Tesis Doctoral

Directora: Sonia Elizabeth Ulic.

Director: Jorge Luis Jios, Laboratorio UPL (UNLP-CIC).

Introducción: los triazoles vecinales con sustituciones en las posiciones 4 y 5 son una familia de compuestos relativamente poco estudiada. Se pueden obtener a partir de cromonas 2-trifluorometiladas y azida de sodio, empleando un solvente o mezcla de solventes apropiada. Las cromonas empleadas son derivados sintéticos que se obtienen por una vía rápida a partir de o-hidroxiacetofenonas, las que a su vez se producen de fenoles.

Parte Experimental: en este trabajo se sintetizó un nuevo triazol a partir del 1-naftol: 4-(1'-hidroxinaftalen-2'-il)carbonil-5-trifluorometil-2H-1,2,3-triazol (**NT-H**), siguiendo la estrategia del esquema 1. Para estudiar este nuevo derivado se utilizaron tanto herramientas experimentales (IR, UV-Vis, RMN y DRX) como computacionales (cálculos DFT para determinar geometrías moleculares y propiedades espectroscópicas).



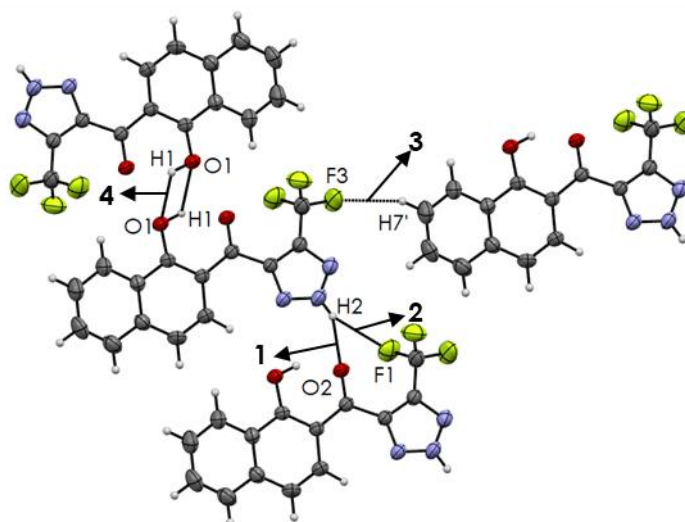
Esquema 1. Vía de síntesis de NT-H.

Resultados: el estudio conformacional teórico reproduce en gran medida la geometría experimental obtenida por DRX. El compuesto cristaliza en un sistema triclinico con grupo espacial P-1; caracterizado por la presencia de un puente de hidrógeno intramolecular. La asignación de los espectros vibracionales y electrónico se realizó con la asistencia de los cálculos teóricos. Las medidas de RMN fueron realizadas en cloroformo deuterado (CDCl_3) y la asignación de las señales de los

núcleos de ^1H , y ^{13}C fue realizada con la ayuda de los espectros bidimensionales COSY, HSQC y HMBC.

El estudio de las interacciones intermoleculares en estado sólido (esquema 2) indica que los contactos interatómicos más importantes tienen lugar entre el oxígeno carbonílico (O2) y el hidrógeno ácido (H2), dando lugar al contacto $\text{CO}\cdots\text{HN}$ (**1**).

Interacciones intermoleculares



Esquema 2. Interacciones intermoleculares en estado sólido.

Referencias

- 1) I. C. Henao Castañeda, *Et al. Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1436.
- 2) Usachev, S. A., *Et al. Tetrahedron.* **2014**, 70, 8863-8871.
- 3) Pretsch, E., *Et al. Structure determination of organic compounds: Tables of spectral data.* Springer. **2009**.

Derivados de cromonas con ditiocarbamatos

Ena Gabriela Narváez Ordoñez
 Becaria y Tesista Doctoral

Directora: Sonia Elizabeth Ulic.

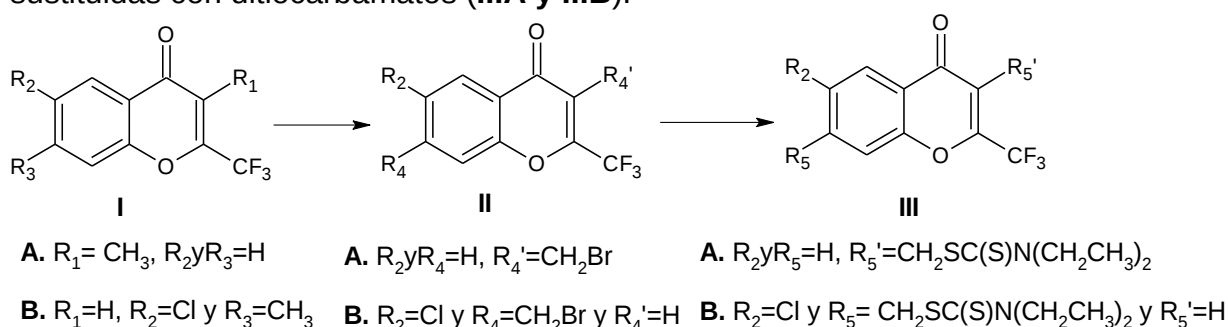
Director: Jorge Luis Jios, Laboratorio UPL (UNLP-CIC).

Introducción:

En los últimos años las cromonas han estado asociadas a un número importante de actividades biológicas encontradas en su amplia gama de derivados(1–4). Por otro lado, los ditiocarbamatos al ser compuestos órgano-sulfurados han sido usados generalmente como pesticidas (5). Estudios realizados en las últimas décadas han demostrado que los ditiocarbamatos presentan una gran afinidad para interactuar con metales, dando lugar a diversos estudios de bioactividad (6-8). Se intentará establecer como altera las propiedades estructurales y biológicas la presencia de este grupo en el anillo de cromona.

Parte Experimental:

Para la preparación de los derivados de cromonas que contienen ditiocarbamatos se ha propuesto la siguiente estrategia (ver esquema): a) Preparar las 2-trifluorometilcromonas mediante la reacción de o-hidroxiacetofenonas con anhídrido trifluoroacético para obtener **IA** y **IB**. b) Reemplazar, mediante una sustitución radicalaria, uno de los hidrógenos del metilo por bromo (**IIA** y **IIB**). c) A partir de los bromo-derivados sintetizados y una sal de ditiocarbamato, preparar las cromonas sustituidas con ditiocarbamatos (**IIIA** y **IIIB**).



Resultados:

La síntesis de **III** se da en un solo paso debido a que en la reacción de sustitución el bromo es un buen grupo saliente, obteniéndose la formación de un único producto con rendimientos mayores a 90%. La identificación de los nuevos compuestos sintetizados **IIIA** y **IIIB** se realizó mediante espectroscopia infrarroja. En los espectros de IR se observa la presencia de las bandas características de los grupos etilo unidos

al átomo de nitrógeno del ditiocarbamato, la banda de estiramiento C-N y no se observa la banda correspondiente al estiramiento C-Br.

Referencias

- 1) S. K Sharma, S. Kumar, K. Chand, A. Kathuria, A. Gupta and R. Jain, *Curr. Med. Chem.*, **2011**, 18, 3825–3852.
- 2) A. Gaspar, M. J. Matos, J. Garrido, E. Uriarte and F. Borges, *Chem. Rev.*, **2014**, 114, 4960–4992.
- 3) G. P. Ellis, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **1977**, 1–1196
- 4) J. Reis, A. Gaspar, N. Milhazes and F. Borges, *J. Med. Chem.*, **2017**, 60, 7941–7957.
- 5) Malik, A. K., & Faubel, W., *Pestic. Sci.*, **1999**, 55, 965-970.
- 6) A. T. Odularu and P. A. Ajibade, *Bioinorg. Chem. Appl.*, **2019**, 1-15
- 7) B. Cvek, *Mini - Rev. Org. Chem.*, **2012**, 12, 1173–1173
- 8) W. Huang, Y. Ding, Y. Miao, M. Z. Liu, Y. Li and G. F. Yang, *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, 44, 3687–3696.

Ciencia en interdisciplina: interacciones entre la etnografía y la química en un estudio sobre el uso de agroquímicos y sus implicancias para la salud y el ambiente en poblaciones del cinturón flori-fruti-hortícola de Abasto

Lorena Pasarin

Becaria Postdoctoral CONICET

Laboratorio de Investigaciones en Etnografía Aplicada (FCNyM-UNLP/CIC-PBA)

Directora: Laura Teves, Laboratorio de Investigaciones en Etnografía Aplicada (FCNyM-UNLP/CIC-PBA).

Codirectora: Rosana Romano

Introducción

Consideramos a la interdisciplina como la relación recíproca entre disciplinas en torno a un mismo problema, situación o fenómeno concreto, en donde esta relación se caracteriza por una integración que requiere de acuerdos teórico-conceptuales, así como de diseños metodológicos comunes.

En esta ponencia presentaremos una experiencia de trabajo interdisciplinaria entre la antropología y la química, resultado de la participación conjunta en una investigación postdoctoral denominada "*Estudio antropológico de las interacciones hombre/ambiente y sus implicancias para la salud en poblaciones periurbanas y rurales del Partido de La Plata, Provincia de Buenos Aires*" (Financiamiento CONICET 2018-2021), enmarcada dentro del Proyecto de Investigación Orientada - PIO CONICET - UNLP 2017-2018, "*Estudio transdisciplinar de las implicancias en la salud humana y ambiental de las prácticas hortícolas en el Partido de La Plata*". Mediante esta "alianza" interdisciplinar se esperaba aportar al conocimiento de las interacciones entre el ambiente y las actividades productivas de flori-fruti-horticultores de escala familiar de la localidad de Abasto (La Plata), especialmente aquellas que pueden tener efectos en la salud humana.

En esta oportunidad presentaremos las modalidades implementadas en su realización y una nueva propuesta de abordaje interdisciplinario para la evaluación de problemáticas ambientales.

Metodología

Para la obtención de datos cualitativos primarios se realizaron observaciones de tipo participante, sistemática, heurística y entrevistas de tipo semi-estructuradas, a agricultores familiares de la zona de estudio. Estas técnicas se complementaron con recorridos en el campo que permitieron identificar actores, circuitos, espacios y recursos involucrados en cada actividad, focalizados especialmente en el uso y manipulación de agroquímicos. Para el análisis del corpus discursivo y de las observaciones se utilizó el software NVIVO para organizar la información.

En cuanto a los datos cuantitativos, se obtuvo información correspondiente a componentes del agua. En este sentido, en el transcurso del trabajo de campo, se tomaron muestras de agua de consumo y agua de riego que fueron posteriormente evaluadas desde su contenido químico de flúor y arsénico en el CEQUINOR.

Resultados

Los resultados obtenidos contribuyeron a la identificación de situaciones de vulnerabilidad ambiental y sanitaria de una población rural del Gran La Plata (Abasto). De esta manera se pudo caracterizar la actividad fruti-hortícola familiar. Entre los datos útiles para analizar conjuntamente se encuentran:

- La identificación sobre el uso de diversos recursos e instrumentos para el trabajo flori-fruti-hortícola, incluyendo abonos, fertilizantes y pesticidas.
- Uso diferencial del agua (de pozo para alimentos, lavado de ropa y aseo personal y bidones comerciales para consumo personal) vinculados a la contaminación/posibilidad de contaminación química y/o biológica.

Conclusiones

Los resultados obtenidos sentaron las bases para elaborar una propuesta superadora, que se propone estudiar, con un enfoque interdisciplinario y de Métodos Mixtos –que combina las perspectivas de la Etnografía con análisis químicos- las relaciones entre la actividad familiar de producción flori-fruti-hortícola y el ambiente, en contextos ambientales de riesgo. Para ello se propone profundizar en el estudio de las actividades cotidianas de flori-fruti-horticultores y su grupo doméstico, fundamentalmente las que tienen relación con el ambiente y que pueden poner en riesgo su salud, así como afectar a su entorno. Al mismo tiempo se procurará obtener información química correspondiente a componentes del suelo y del agua y se evaluará la presencia o ausencia de agroquímicos y niveles de contaminación sobre diferentes superficies.

Posteriormente se realizará una interpretación conjunta del material resultante para estudiar la covariación de las variables ambientales, relacionales y socioculturales y sus implicancias para la salud en el contexto de la emergencia de nuevas hipótesis y resultados y/o metas a alcanzar.

La integración de los datos químicos con las descripciones etnográficas contribuirá a una comprensión más amplia de las prácticas flori-fruti-hortícolas, focalizando en las implicancias para la salud en Abasto (La Plata, Provincia de Buenos Aires), para reducir o mitigar los riesgos de exposición a contaminantes naturales y antrópicos, tanto para los productores como a los gestores/desarrolladores de políticas públicas.

Agradecimientos

Al CONICET por el financiamiento de la beca y al CONICET y la UNLP por el financiamiento del proyecto PIO 2017-2018 que hicieron posible el desarrollo de esta investigación.

Derivados de tiadiazoles dioxidados como materiales electrónicos orgánicos / FLEXO: búsqueda conformacional de moléculas pequeñas

Leandro Martínez Heredia
Becario y Tesista Doctoral

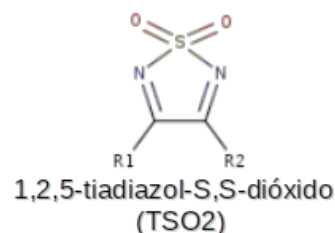
Directora: María Virginia Mirífico (INIFTA)

Director: Reinaldo Pis Diez

Derivados de tiadiazoles dioxidados como materiales electrónicos orgánicos

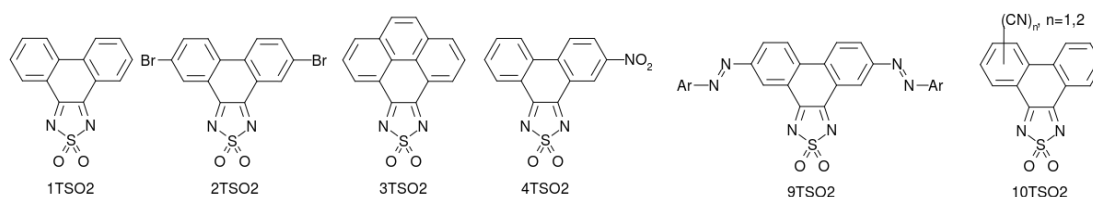
Los materiales electrónicos orgánicos han surgido como alternativa a sus contrapartes inorgánicas. Encuentran uso en dispositivos como transistores orgánicos (OFETs), dispositivos electroluminiscentes (OLEDs) o fotovoltaicos (OPVs). Sus propiedades pueden ajustarse finamente mediante modificaciones químicas, pueden utilizarse en dispositivos flexibles y soportan procesamiento desde solución, entre otras ventajas. Los materiales orgánicos de tipo n (transportadores de electrones) son menos abundantes que los de tipo p (transportadores de huecos), debido a su mayor inestabilidad ambiental.

En este contexto, se plantea estudiar los derivados de 1,2,5-tiadiazol-S,S-dióxido como posibles materiales orgánicos de tipo n. La presencia del sistema π extendido, y la capacidad atractora de electrones del grupo tiadiazol dioxidado bajan la energía del orbital LUMO y aumentan la estabilidad del material.



Se plantea la síntesis de compuestos de esta familia mediante vía química, electroquímica y con catalizadores ácidos reutilizables. Los compuestos 1,2 y 3TSO2 ya han sido sintetizados, y se ha encontrado que pueden generar aniones radicales estables en condiciones inertes, y frente al ambiente. Se busca investigar esta característica en los demás miembros a sintetizar.

A la vez, se realizará un estudio computacional de los candidatos, a fin de evaluar cuáles de ellos presentan características más prometedoras para actuar como materiales electrónicos. Se evaluará transporte electrónico en el marco de la teoría de Marcus (1) y factibilidad como emisor en OLEDs mediante mecanismo TADF (thermally assisted delayed fluorescence) (2).



Derivados de 1,2,5-tiadiazol-S,S-dióxido que se planean sintetizar (entre otros).

FLEXO: búsqueda conformacional de moléculas pequeñas

La búsqueda conformacional de pequeñas moléculas es un proceso de rutina en varios campos de la química computacional. Los mínimos en la SEP son utilizados en cálculos de propiedades o como punto de partida para métodos más exactos.

A tal fin desarrollamos FLEXO, un programa de búsqueda conformacional. Si bien existen programas disponibles que realizan este tipo de búsqueda, FLEXO posee características particulares como:

- Rotación de dihedros conteniendo grupos OH (no presente en algunos de los programas disponibles).
- Utilización de métodos de Mecánica Molecular, semiempíricos o *ab-initio*, a partir de interfaces con programas como MOPAC, DFTB y OpenBabel.
- Variedad de algoritmos de búsqueda disponibles para su uso.
- Es de código abierto y está escrito en python, por lo que es fácilmente extensible.
- Está disponible como una aplicación web, un programa con interfaz gráfica o de consola, y como un paquete de Python.



FLEXO realiza la búsqueda conformacional en base a la exploración de dihedros móviles. Ofrece una optimización de las coordenadas de entrada, buscando relajar la estructura de partida. También pueden relajarse las estructuras finales de la búsqueda conformacional, devolviendo los mínimos de energía más cercanos en cada caso.

FLEXO puede obtenerse desde <https://gitlab.com/gqc/flexo>, o utilizarse desde el servidor <https://gqc.quimica.unlp.edu.ar/flexo>.

Referencias

- 1) Schober, C., Reuter, K., Oberhofer, H. *The journal of physical chemistry letters*, **2016**, 7, 3973–397.
- 2) Gómez-Bombarelli, R., Aguilera-Iparraguirre, J., Hirzel, T. D., Duve-naud, D., Maclaurin, D., Blood-Forsythe, M. A., Chae, H. S., Einzinger, M., Ha, D.-G., Wu, T., *Nature materials*, **2016**, 15, 1120–1127

**Nanopartículas lipídicas sólidas cargadas con 8-Hidroxiquinolina Platino (II):
Síntesis, caracterización fisicoquímica y evaluación de la actividad antitumoral**

Tugce Boztepe
Becaria y Tesista Doctoral

Director: Ignacio E. León
Codirector: Guillermo R. Castro

Introducción: Las metalodrogas a base de platino se han utilizado en el tratamiento de varios tumores sólidos durante décadas, aunque muestran un alto nivel de toxicidad y baja biodisponibilidad (1). La droga 8-hidroxiquinolina platino (II) [PtCl (8-O-quinolina) (dmsO)] (8HQ-Pt) ha sido identificado como un complejo antitumoral prometedor sin generar resistencias ni aumentar los efectos secundarios. Los nanosistemas se desarrollaron para reducir y eliminar algunas desventajas de muchas drogas contra el cáncer, por ejemplo, los efectos secundarios relacionados con las altas dosis empleadas, la resistencia a las mismas y la escasa solubilidad en agua. Estos nanosistemas pueden proporcionar un mejor rendimiento de la droga mediante una liberación controlada, evitando aumentos repentinos de los niveles en sangre y provocando una disminución de los efectos secundarios del principio activo (2). Las nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) son uno de los sistemas más prometedores para la administración de drogas ya que tienen una alta capacidad para cargar drogas y, además, aumentar la solubilidad aparente de las mismas, especialmente si son moléculas hidrofóbicas (3). Este trabajo tiene como objetivo mejorar la disponibilidad del 8HQ-Pt en ambientes fisiológicos mediante una encapsulación eficiente en presencia de dos tipos diferentes de aceites líquidos: triglicérido cáprico ((8HQ-Pt)-NLS_A) y aceite de oliva ((8HQ-Pt)-NLS_B), para lograr un perfil de liberación sostenida del 8HQ-Pt y efectos antitumorales mejorados.

Parte Experimental: Las NLS cargados con el 8HQ-Pt se prepararon mediante la técnica de emulsificación por ultrasonido. La eficiencia de encapsulación (EE,%) se calculó mediante un método indirecto midiendo la concentración del 8HQ-Pt libre en solución luego de una filtración. La caracterización fisicoquímica de las formulaciones se realizó mediante dispersión dinámica de luz (DLS), microscopía electrónica de transmisión (TEM), espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier (FTIR), análisis termogravimétrico (TGA), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y difracción de rayos X (XRD). Por otro lado, se ensayó la liberación de la droga *in vitro*, la citotoxicidad contra la línea celular HT-29 de cáncer de colon humano, la captación celular y la apoptosis.

Resultados y Discusión: Los resultados del TEM mostraron partículas esféricas. El análisis de DLS mostró una distribución de tamaño medio de nanopartículas estrecha. El tamaño de ambas formulaciones resultó menor a 200 nm. Los valores de Pdl para todas las formulaciones fueron alrededor de 0.2, lo que indica una obtención de

formulaciones monodispersas (4). Según resultados de TGA, todas las formulaciones conservaron sus consistencias hasta 185 °C. La eficiencia de encapsulación de la droga se calculó en aproximadamente en un 80%. En comparación con la suspensión del compuesto de 8HQ-Pt libre, ambas formulaciones mostraron una tasa de liberación de droga lenta, con aproximadamente 75% de (8HQ-Pt)-NLS_A y 90% (8HQ-Pt)-NLS_B liberados en 72 h. Los valores de viabilidad celular cayeron al 45,0% (8HT-Pt libre), 44,4% ((8HQ-Pt)-NLS_A), 78,5% ((8HQ-Pt)-NLS_B) para una concentración 5 µM cuando las células se trataron con el 8HQ-Pt libre y las formulaciones. Los resultados de la captación celular mostraron que NLS_A fue más capaz de penetrar en las células HT-29 que NLS_B lo que explicaría en gran parte su mayor actividad. El compuesto 8HQ-Pt libre y (8HQ-Pt)-NLS_A indujeron apoptosis en un 13.0% y 12.6% para 1.0 µM; 53.8% y 33.3% para 2.5 µM; 71.4% y 70.3% de células en apoptosis tardía (V + / PI +), respectivamente.

Conclusiones: Dos formulaciones nuevas y estables de NLS se sintetizaron con éxito mediante la técnica de emulsión por ultrasonido en presencia de triglicérido cáprico o aceite de oliva: (8HQ-Pt)-NLS_A y (8HQ-Pt)-NLS_B. Las formulaciones mostraron una alta eficiencia de encapsulación. La caracterización fisicoquímica de las formulaciones por FTIR, TGA, DSC y XRD demostró las propiedades térmicas, composición superficial y estructuras cristalinas del compuesto 8HQ-Pt libre, formulaciones cargadas y vacías. En comparación con la droga libre, ambas nanopartículas mostraron un perfil de liberación más lento y sostenido durante 72 h, lo que garantiza la biodistribución de las nanopartículas, al mismo tiempo que liberan su carga. El efecto de citotoxicidad, la captación celular y la apoptosis de las formulaciones de NLS cargadas se evaluaron de una manera dependiente de la dosis en las células HT-29. (8HQ-Pt)-NLS_A mostró efectos similares que el 8HQ-Pt libre en las células HT-29 pero sin los efectos deletéreos de la droga libre y con una actividad biocida mejorada sobre las células cancerosas.

Agradecimientos: Este trabajo fue apoyado por UNLP (X053, X701), CONICET (PIP 0340) y ANPCyT (PICT 2016-1574, PICT 2017-2251, PICT2016- 4597).

Referencias

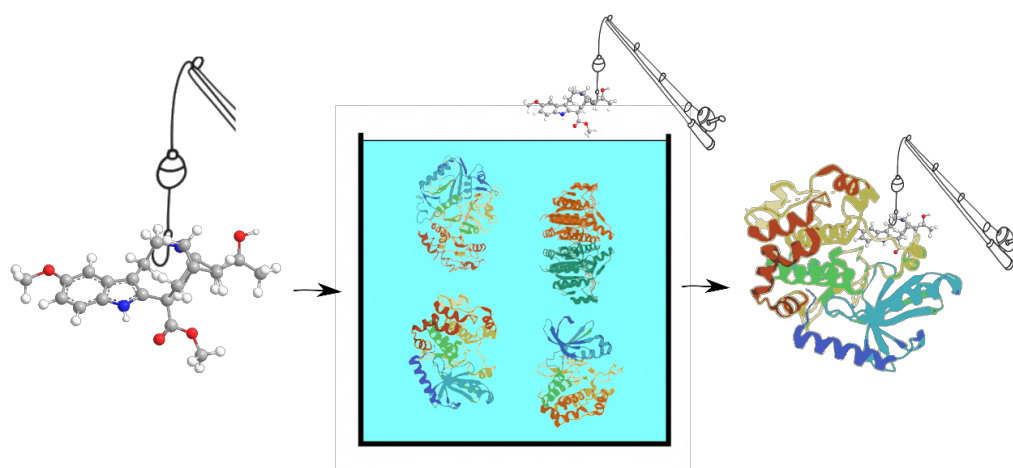
- 1) L. Kelland, Nat Rev Cancer, **2007** Aug 12;7(8):573–84.
- 2) M. Sato, P. da Silva, R. de Souza, K. dos Santos, M. Chorilli, Curr Top Med Chem, **2015**, 15(4):287–97.
- 3) A. Puri, K. Bloomis, B. Smith, J. Lee, A. Yavlovich, E. Heldman, et al. Crit Rev Ther Drug Carr Syst, **2009**, 26(6):523–80.
- 4) W. Schärtl, Springer Berlin Heidelberg, **2007**.

Predicción de blancos moleculares combinando docking e inteligencia artificial

Julián Francisco Fernández
 Becario Doctoral

Director: Jorge Alejandro Palermo, Departamento de Química Orgánica - UMYMFOR,
 Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires.
 Codirector: Martín José Lavecchia

La predicción de blancos moleculares por métodos computacionales es un área de investigación en auge en la actualidad debido a sus potenciales aplicaciones tanto en química medicinal como en la investigación de productos naturales. Sin embargo, las metodologías disponibles en su mayoría carecen de métricas que describan la precisión de la clasificación utilizada. Esto motivó al desarrollo de una nueva herramienta, introducida en el presente trabajo, que combina *docking* molecular con inteligencia artificial para elaborar predicciones de afinidad de una dada molécula sobre un conjunto de blancos moleculares. La misma fue evaluada sobre un total de 20 blancos moleculares con resultados satisfactorios. Cabe destacar que el agregado de inteligencia artificial para entrenar cada modelo de clasificación llevó a una mejor discriminación entre activos e inactivos en todos los casos. Esta capacidad discriminante resultó comparable con los resultados reportados por otros autores que utilizaron una metodología similar(1), con la salvedad de que en nuestro caso durante todo el proceso se emplearon programas de código libre o con posibilidad de licencia académica. Una versión preliminar del programa se encuentra disponible online(2) y cuenta con la posibilidad de utilizar DOCK 6.9 o Autodock Vina como software de *docking* y elaborar predicciones sobre los blancos disponibles. Actualmente nos encontramos ampliando la cantidad de blancos moleculares e implementando el programa como un servicio web, en donde el usuario pueda subir su molécula, correr esta herramienta y obtener los resultados.



Referencias

- 1) Koch O., Nogueira M., *J. Chem. Inf. Model.* **2019**, 59, 1238–1252
- 2) <https://gitlab.com/gqc/target-fisher>

(Tio)Ureidos: Síntesis, propiedades y sus compuestos de coordinación

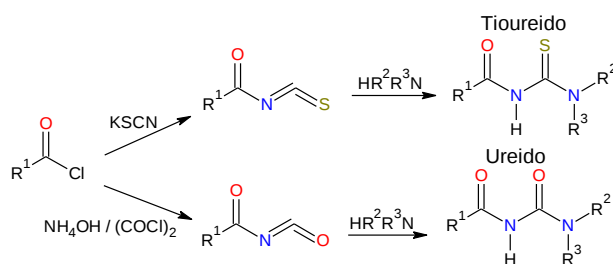
Elizabeth Contreras Aguilar
Becaria postdoctoral

Director: Mario Arena, INBIOFAL
Codirectora: Sonia E. Ulic

Las carbonil (tio)ureas son moléculas polidentadas con centros nucleófilos ubicados sobre los átomos de S, N, y O los que son donores de carga disponibles para coordinar con iones metálicos. Estos compuestos tienen la posibilidad de formar complejos con metales de transición, metaloides y del bloque p, tales como: Ni(II), Cu(II/I), Co(III), Zn (II), Re(III), Tc(III), Pb(II), Sb(III), Pd(II) y Bi(III) (1,2). Los tioureidos pueden considerarse agentes quelantes, ya que cuando se unen a un ion metálico forman anillos de 5 ó 6 miembros (3).

Las (tio)ureas obtenidas a partir de aminas primarias se comportan como ligandos monodentados y las obtenidas a partir de aminas secundarias se comportan como quelatos cis-bidentados.

La síntesis general de (tio)ureidos se lleva a cabo en dos etapas: a) la formación de los iso(tio)cianatos a partir de KNCS/NH₄OH, (COCl)₂ y los cloruros de ácido respectivos, calentando a reflujo en solventes secos y b) la condensación de aminas primaria o secundarias (Esquema I). La síntesis de los complejos se llevará a cabo utilizando las estrategias reportadas en la bibliografía (4).



Esquema I. Síntesis de (tio)ureidos.

El potencial biológico de los carbonil (tio)ureidos fue evaluado por la inhibición del Quorum Sensing (QS) en *Pseudomonas aeruginosa* y *Chromobacterium violaceum*. El QS es un sistema de comunicación entre los microorganismos, que controla el comportamiento de virulencia de un amplio espectro de patógenos bacterianos. Estos últimos participan también en el desarrollo de biofilms que son responsables de la ineficacia de los antibióticos en muchas infecciones.

Referencias

- 1) K. R. Koch, *Coord. Chem. Rev.*, 2001, **216–217**, 473–488.
- 2) V. Cârcu, M. Negoiu, T. Rosu and S. Serban, *J. Therm. Anal. Calorim.*, 2000, **61**, 935–945.
- 3) A. M. Plutín, H. Márquez, E. Ochoa, M. Morales, M. Sosa, L. Morán, Y. Rodríguez, M. Suárez, N. Martín and C. Seoane, *Tetrahedron*, 2000, **56**, 1533–1539.
- 4) Z. Ali, N. E. Richey, D. C. Bock, K. A. Abboud, J. Akhtar, M. Sher and L. McElwee-White, *Dalt. Trans.*, **2018**, 47, 2719–2726.

**Procesos condicionantes de la calidad del agua subterránea en las zonas de
borde continental del acuífero costero medanoso: aplicaciones al
abastecimiento de agua en poblaciones rurales y al sustento de áreas naturales**

*María Julieta Galliari
Becaria y Tesista Doctoral*

Directora: María Elena Canafoglia

Codirectora: María del Pilar Álvarez (CONICET, IPEEC).

La franja costera del litoral atlántico bonaerense está constituida por un sistema de: barreras litorales, espigas y playas interiores que evolucionaron a partir del último máximo glacial y que hoy siguen su evolución.

El área de estudio se centra en el ambiente comprendido entre Punta Médanos-Punta Rasa, cuyas espigas arenosas crecen con sus puntas hacia el continente y en dirección noroeste (1). Al este de las espigas se encuentra el Cordón Costero que corre paralelo a la costa y en su misma dirección. Los vastos estudios geohidrológicos son llevados a cabo principalmente en el acuífero freático de agua dulce alojado en el cordón costero (2), (3), ya que es utilizado para abastecimiento de la población del Partido de La Costa, es aquí donde se asienta la mayor parte de la población, tanto de viviendas estables como turísticas. Sin embargo, la migración de las espigas sobre la cual se asienta el cordón costero origina hacia el continente zonas de dunas alargadas separadas por zonas de interdunas que tienden a estar anegadas. En este sector, las acumulaciones de arenas son más delgadas y en consecuencia disminuye el espesor de las lentes de agua dulce (4). A esta problemática se suma que este tipo de lentes de agua dulce constituyen ambientes extremadamente frágiles donde pequeños cambios naturales o antrópicos pueden deteriorar la calidad y cantidad del recurso hídrico. Es de destacar que en la región de estudio se desarrollan extensos humedales y áreas naturales protegidas, aquí las características ambientales de los ecosistemas están íntimamente ligadas con la dinámica y química del agua subterránea (5). Cabe destacar, que el extremo norte de la espiga arenosa (Punta Rasa), existe una zona de mezcla del Río de La Plata y el Océano Atlántico que le otorga condiciones ecológicas particulares, permitiendo el sustento de una gran biodiversidad, así como el desarrollo de importantes humedales.

El objetivo general de la tesis es estudiar los procesos que condicionan la química del agua subterránea en zonas de borde continental del acuífero costero medanoso de la costa de Buenos Aires entre los 36°18'S y 36°52'S. Los resultados obtenidos se aplicarán, por un lado, a la evaluación de calidad del agua subterránea, utilizada para abastecimiento de las poblaciones rurales y, por otro, a la caracterización hidroquímica de las aguas que sustentan los distintos ambientes que se desarrollan en las áreas naturales protegidas.

El procedimiento para el desarrollo de la tesis, implicó una primera etapa de recopilación de antecedentes, una segunda etapa de definición de redes de monitoreo puntuales a través del estudio geomorfológico del área, para luego poder

realizar las tareas de campo y su posterior procesamiento en laboratorio y por último el análisis de los resultados obtenidos en gabinete.

El trazado de las unidades geomorfológicas del área fue realizado en formato digital, con el sistema de información geográfico (SIG), utilizando en conjunto: cartas topográficas, imágenes satelitales y Tandem-X90 Digital Model, los cuales fueron verificadas en campo. A partir de ello, y siguiendo criterios de variaciones espaciales y temporales asociadas a la migración de la espiga, se diseñaron y realizaron 3 redes de monitoreo (Sur, Central y Norte). Cada red consta de puntos de monitoreo de aguas superficiales y subterráneas. Los monitoreos en campo fueron programados estacionalmente, desde diciembre-2017 a junio-2019. Las tomas de muestras de agua superficiales se efectuaron directamente del cuerpo de agua, mientras que las de agua subterráneas se obtuvieron a través de molinos y freáticos someros por medio de bailers. La construcción de los freáticos permitió muestrear y caracterizar los sedimentos, tomar muestras de aguas para su análisis y medir los niveles freáticos.

La recolección, preservación y análisis químicos de las muestras de agua fueron realizados siguiendo con métodos estandarizados (6). El pH y la conductividad se midieron in situ. Se analizaron en laboratorio las concentraciones de iones mayoritarios por métodos volumétricos, fotometría de llama, y por espectrofotometría de UV visible. Los minoritarios por medio del método de espectrometría de masa con plasma acoplado inductivamente (ICP-MS). La composición de los isotopos estables ($\delta^{18}\text{O}$ y $\delta^2\text{H}$), fue mediante un espectrómetro de anillo de cavidad (CRDS, L2120-i, Picarro, USA), unido a un módulo de vaporizador y un módulo de autoanizador. Con respecto a los sedimentos, se determinaron los porcentajes granulométricos en profundidad a partir de tamizados y la mineralogía presente (a través de cortes delgados, lupa binocular y DRX).

El procesamiento de la información, ha permitido la confección de mapas geomorfológicos y columnas estratigráficas; mapas isofreáticos y perfiles de flujo. Los datos químicos han sido analizados a través de distintos softwares, gráficas y análisis estadísticos.

En los diferentes sectores de estudio se continúan ajustando las interpretaciones a fin de cumplir con los objetivos previstos en la presente tesis.

Referencias

- 1) G. Bértola, H. Massone, M. Osterrieth. **1993**. *Situación Ambiental de la Provincia de Buenos Aires; a. Recursos y rasgos naturales en la evaluación ambiental*.
- 2) CFI. Evaluación del Recurso Hídrico Subterráneo de la Región Costera Atlántica de la Provincia de Buenos Aires Región I Punta Rasa-Punta Médanos. **1990**. Tomo I. Hidrología Subterránea.
- 3) S. Carretro. **2011**. Tesis Doctoral. Universidad Nacional de La Plata.
- 4) E. Carol, E. Kruse, J. Pousa. *Environmental Geology*, **2008**. 54, 95-102
- 5) C. Tanjal, E. Carol, S. Richiano, L. Santucci. **2017**. *Marine Pollution Bulletin* 122, 426 - 431.
- 6) APHA (American Public Health Association). **1998**.

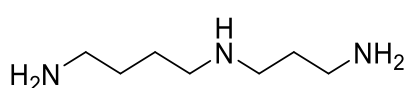
**Síntesis de nuevas poli(1-ácil)tioureas derivadas de poliaminas naturales.
Estructura molecular y potencial actividad antimicrobiana**

*Maricel Caputo
Becaria Posdoctoral*

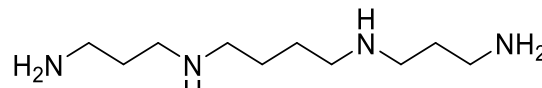
*Director: Mauricio Federico Erben
Codirector: Sergio Luis Laurella. CEDECOR*

La espermidina (N-(3-aminopropil)butano-1,4-diamina) y la espermina (N,N'-bis(3-aminopropil)butano-1,4-diamina)) son poliaminas presentes en todas las células eucariotas. Su estructura se muestra en el Esquema 1.

Esquema 1: Estructura de las poliaminas espermidina y espermina.



espermidina



espermina

La importancia biológica de moléculas derivadas de poliaminas es bien conocida y este grupo es encontrado en varios antibióticos tanto naturales como sintéticos.

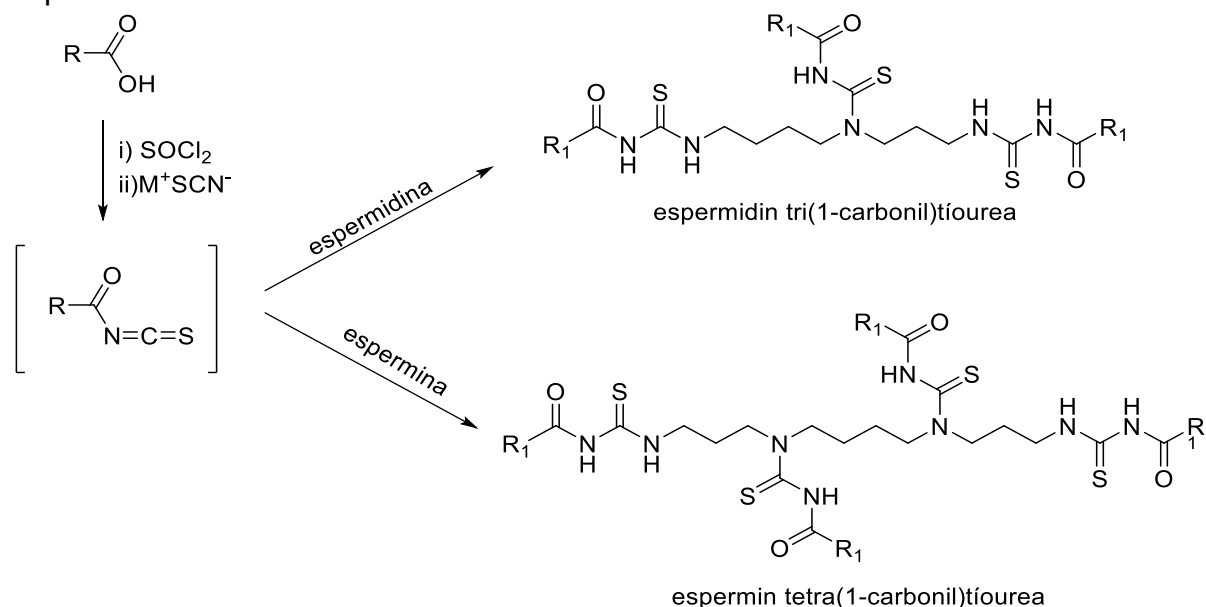
Las tioureas son compuestos de estructura general $>\text{N}-\text{C}(=\text{S})-\text{N}<$, las cuales actualmente han recibido una especial atención en diversos campos de la Química inorgánica, analítica y tecnológica (1). Diversos derivados de tiourea han sido estudiados como antibacterianos y se han obtenido en muchos casos resultados satisfactorios (2), lo que impulsó a comenzar los estudios con la síntesis de compuestos con este grupo funcional.

Basados en la importante actividad biológica per se de las poliaminas y los resultados encontrados para tioureas de acilo, se propone que las acil-tioureas derivadas de poliaminas, como espermina y espermidina, se comportarán como agentes antibacterianos.

Este trabajo se focaliza en aspectos preparativos de nuevas especies pertenecientes a esta familia, su estudio estructural y de las propiedades vibracionales, así como la comparación de los resultados experimentales frente a los numéricos obtenidos a partir de la ejecución de cálculos electrónicos. Determinar las propiedades como agentes antimicrobianos de los compuestos sintetizados y relacionar esta actividad con propiedades estructurales y electrónicas moleculares.

Las últimas décadas han sido testigo de un resurgimiento en la síntesis y aplicación de tioureas de acilo (3). El método de síntesis que se ha empleado para las aciltioureas se basa en la propuesta originalmente presentada por Douglas y Dains (4), que consiste en la reacción entre un isotiocianato de acilo, y una amina primaria ($\text{R}_1 = \text{H}$) o secundaria ($\text{R}_1 \neq \text{H}$), de acuerdo con el Esquema 2, en el cual los compuestos espermidina y espermina aportan tres y cuatro grupos amino respectivamente.

Esquema 2: Vía de síntesis propuesta para las acil-tioureas de espermina y espermidina.



Se sintetizarán un total de al menos 14 compuestos, utilizando como compuestos de partida ácidos carboxílicos (o sus respectivos cloruros de ácido) con radicales $R_1 = \text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, C_6H_5 , adamantilo y noradamantilo, donde los 7 isotiocyanatos respectivos se harán reaccionar cada uno con espermidina y espermina. La elección de estos radicales R está relacionada con los resultados de las guanidinas como antibióticos, favoreciendo la elección de grupos voluminosos como adamantilo y noradamantilo. Por tratarse de sustancias nuevas, en este proyecto se realizará una caracterización completa de la identidad y pureza de los productos de reacción utilizando técnicas analíticas de análisis elemental, fisicoquímicas, espectroscópicas y de espectrometría de masas.

Las síntesis realizadas utilizando espermidina (con $R_1 = \text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ y C_6H_5) han mostrado resultados satisfactorios, se está avanzando en las caracterizaciones y en la obtención de resultados a partir de la ejecución de cálculos electrónicos, para luego comparar con los datos experimentales obtenidos.

Referencias

- 1) S. Murru, C. B. Singh, V. Kavala, B. K. Patel, *Tetrahedron*, **2008**, 64, 1931-1942.
- 2) A. Mishra, S. Batra, *Current topics in medicinal chemistry* **2013**, 13, 2011-2025.
- 3) A. Saeed, U. Flörke, M. F. Erben, *J. Sulfur Chem.*, **2014**, 35, 318-355.
- 4) I. B. Douglass, F. B. Dains, *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, 56, 719-72.