

ISSN 2796-8928

CEQUINOR



CONICET

U N L P



Jornadas de Becarias y Becarios del CEQUINOR 2023



30 y 31 de octubre

Libro de resúmenes de las Jornadas de Becarias y Becarios,
realizadas el 30 y 31 de octubre de 2023.

La Plata, Buenos Aires, Argentina.

Libro digital, PDF.

Editores:

María Luisa Villalba

Leonardo Alonso



Programa

Lunes 30 de octubre

- 9:00 Presentación
- 9:30 Alejandra Betancur Sánchez
- 9:50 Erika M. Valdivia Lozada
- 10:10 Eliana Jios

Intervalo

- 11:00 Axel D. Toledo
- 11:20 Lorena E. Salvador Vallejo
- 12:00 Lucía Santa Maria de la Parra

Intervalo

- 14:00 Agustín B. Actis Dato
- 14:20 Diana L. Nossa González
- 14:40 Edeimis Espitia Cogollo
- 15:00 A. Gonzalo Restrepo Guerrero
- 15:30 Ena G. Narváez Ordoñez

Programa

Martes 31 de octubre

9:00 Janetsi Y. Caro Ramirez
9:30 Marcos I. Leone
9:50 Melina G. Peluas
10:10 Alexandra Velázquez Bravo

Intervalo

11:00 Ana Paula Jové
11:20 Diego F. Castillo Ortíz
11:40 Tugce Boztepe
12:00 Gustavo E. Navarro

Intervalo

14:00 Leandro Martínez Heredia
14:20 Lucía M. Balsa
14:40 Gisela M. Gaddi
15:00 Agustina Piccolini
15:30 Katerine S. Muñoz Garzón
15:50 Patricia A. Quispe Castillo

RESÚMENES

Jornadas de Becarias y Becarios del CEQUINOR 2023

Desarrollo de Partículas Coloidales SiO ₂ @Cu y SiO ₂ @Cu _x O _y . Estudio de su Potencial Actividad Antitumoral <i>Alejandra Betancur Sánchez</i>	6
Estudios SERS de índigo sobre plataformas flexibles <i>Erika M. Valdivia Lozada</i>	8
Explorando nuevas rutas sintéticas para la formación de β-aminoenonas y derivados de cumarinas <i>Elíana Jios</i>	10
Estudio de la estructura de agregados de asfaltenos y el efecto de inhibidores <i>Axel D. Toledo</i>	12
Estudio estructural de nuevas β-dicetonas y su potencial bioactividad <i>Lorena E. Salvador Vallejo</i>	14
Síntesis y caracterización de hidrazonas con potencial aplicación en el tratamiento del Cáncer <i>Lucía Santa María de la Parra</i>	16
Aislamiento de bromometanos en matrices criogénicas de gases inertes: Investigación de agregados moleculares y su evolución fotoquímica mediante espectroscopia FTIR <i>Michelle T. Custodio Castro</i>	18
Mejora del efecto cardiovascular de metildopa mediante complejación con Zn(II) <i>Agustín B. Actis Dato</i>	20
Estudio sistemático de tres compuestos homólogos de S, Se y O. Síntesis, caracterización y estudio teórico <i>Diana L. Nossa González</i>	22
Triazoles vecinales 4,5-disustituidos: posibles ligandos polidentados para la síntesis de nuevos complejos de coordinación <i>Edeimis Espitia Cogollo</i>	24
Efectos citotóxicos del complejo naringina-oxidovanadio(IV) con coordinación glucósida en células A549 <i>A. Gonzalo Restrepo Guerrero</i>	26
Síntesis y estudio estructural de pirazoles 3,5 disustituidos <i>Ena G. Narváez Ordóñez</i>	27
Estudios de actividad antidepresiva de un nuevo complejo de coordinación de Zn(II) con Acetil-L-carnitina <i>Janetsi Y. Caro Ramírez</i>	29
Preparación, caracterización y actividades biológicas del complejo de coordinación de Cu(II) con Acetil-L-carnitina <i>Leandro O. Bazán</i>	31

Estudio del sistema tricloroetileno-disulfuro de carbono en matrices de gases inertes como precursor fotoquímico de nuevas especies <i>Marcos I. Leone</i>	33
Estrategias sintéticas y seguimiento de reacciones entre compuestos que contienen el grupo XC(O)S- y sales inorgánicas <i>Melina G. Peluas</i>	35
Síntesis, caracterización y evaluación de la actividad biológica de un nuevo complejo de VO (IV) flavonoide <i>Alexandra Velásquez Bravo</i>	37
Estudio y caracterización mineralógica y fisicoquímica de espodumeno de origen nacional como fuente de obtención de litio <i>Ana Paula Jové</i>	39
Estudio experimental y teórico del equilibrio conformacional y evolución fotoquímica de la 1,1,3-tricloro-3,3,1-trifluoroacetona <i>Diego F. Castillo Ortíz</i>	41
8-oxyquinolinate-platinum(II)-loaded nanostructured lipid carriers targeted with riboflavin for anti-colorectal cancer activity <i>Tugce Boztepe</i>	43
Contaminantes emergentes. Detección de Microplásticos en Cuencas Hídricas. Caso de estudio Matanza Riachuelo <i>Gustavo E. Navarro</i>	45
Clasificación de modos de unión de inhibidores en base a la dinámica de las interacciones con el blanco <i>Leandro Martínez Heredia</i>	47
Estudio de la actividad antitumoral y mecanismos de acción de un complejo de cobre (II) con acilhidrazona en modelos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> de osteosarcoma humano <i>Lucía M. Balsa</i>	48
Base de Schiff derivada de sulfonamida: preparación y caracterización <i>Yamila B. Antonena</i>	50
Base de Schiff derivada de sulfonamida como inhibidor de Fosfatasa alcalina intestinal: actividad <i>in vitro</i> <i>Gisela M. Gaddi</i>	52
Aislamiento de complejos de van der Waals CS ₂ ···CHBr ₃ : Estudio de la naturaleza de la interacción S···H mediante espectroscopia FTIR y cálculos DFT <i>Agustina Piccolini</i>	54
Actividad antitumoral de complejos de cobre(II) con fenantrolina y dipéptidos en células de cáncer de mama en cultivo <i>Katherine S. Muñoz Garzón</i>	56
Explorando el dominio FERM como blanco molecular: análisis y perspectivas computacionales <i>Patricia A. Quispe Castillo</i>	58

Desarrollo de Partículas Coloidales $\text{SiO}_2@\text{Cu}$ y $\text{SiO}_2@\text{Cu}_x\text{O}_y$. Estudio de su Potencial Actividad Antitumoral

Alejandra Betancur Sánchez
Becaria y Tesista Doctoral

Directora: Ana Laura Di Virgilio.

Director: Pablo Arnal, [CETMIC] Centro de Tecnología de Recursos Minerales y Cerámica

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) informa que el cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial. Según estadísticas de 2012, provocó 8,2 millones de muertes en el mundo y casi 62.000 en Argentina. Se prevé que las muertes por cáncer seguirán aumentando en todo el mundo, hasta alcanzar los 13,1 millones en 2030. Los cánceres que ocurren con mayor frecuencia son el cáncer de mama en mujeres, seguido del cáncer de próstata y el cáncer de pulmón en hombres(1).

Varios procedimientos terapéuticos actualmente en uso para el tratamiento de tumores (e.g., quimioterapia, radioterapia, trasplante de células madre, etc.) son poco efectivos o causan efectos adversos. Esas desventajas impulsan el desarrollo de nuevas terapias (2,3). Entre ellas, las terapias basadas en el uso de nuevos materiales y las terapias combinadas.

Diversas terapias con partículas coloidales ($d < 1 \mu\text{m}$) son objeto de un vigoroso estudio científico hoy en día. En estas terapias, las partículas coloidales cumplen diversas funciones. En algunas de estas investigaciones, las partículas coloidales son vectores que se dirigen a las células tumorales donde liberan su carga tóxica. La liberación de la carga tóxica ocurre algunas veces en las cercanías de las células tumorales y otras veces dentro de ellas (4). Entre las partículas coloidales investigadas en terapias para cáncer se destacan las partículas núcleo@cáscara — poseen un núcleo de un material y una cáscara de otro material— con una distribución estrecha de tamaños (*i.e.*, monodispersas) (5). Partículas coloidales de óxidos de cobre resultan altamente tóxicas para las células epiteliales de pulmón humano A549, células de carcinoma hepatocelular hepático HepG2, células leucémicas HL60, células epiteliales bronquiales y células de cáncer de mama humano MCF7 (6).

El objetivo general de este proyecto es desarrollar partículas coloidales nanoestructuradas $\text{SiO}_2@\text{Cu}$ y $\text{SiO}_2@\text{Cu}_x\text{O}_y$ que posean una distribución estrecha de diámetros, con un núcleo de sílice, recubiertos con una cáscara de espesor nanométrico compuesta por cobre metálico o por óxido de cobre, y estudiar su potencial uso como agentes en quimioterapia tumoral.

Metodología de trabajo

Etapas I: Determinar las condiciones experimentales óptimas para:

- a) Obtener $\text{SiO}_2@\text{Cu}_x\text{O}_y$ mediante la precipitación superficial de hidróxido de cobre sobre la superficie de esferas de SiO_2 ,
- b) Reducir la cáscara $\text{SiO}_2@\text{Cu}_x\text{O}_y$ para formar $\text{SiO}_2@\text{Cu}$,
- c) Anclar ácido fólico a la superficie de partículas $\text{SiO}_2@\text{Cu}_x\text{O}_y$ y de $\text{SiO}_2@\text{Cu}$.

Etapas II: Determinar actividad antitumoral in vitro de $\text{SiO}_2@\text{Cu}_x\text{O}_y$ y de $\text{SiO}_2@\text{Cu}$

- a) Investigar la proliferación celular, migración e invasión en cultivo de células tumorales (monocapa y esferoides multicelulares) y células de fenotipo no tumoral.
- b) Investigar la internalización celular en líneas celulares tumorales.
- c) Estudiar el aumento de Cu intracelular.
- d) Evaluar el efecto de las partículas en combinación con radiación ionizante.

Referencias

- 1) A. Huñis. *Ecancer*, **2016**, **10**, 622.
- 2) V. Chaturvedi, A. Singh, V. Singh, M. Singh. *Curr Drug Metab.* **2019**, **20**, 416-429.
- 3) A. Aghebati-Maleki, S. Dolati, M. Ahmadi, A. Baghbanzhadeh, M. Asadi, A. Fotouhi, et al. *J Cell Physiol.* **2020**, 235,1962-1972.
- 4) P. Davoodi, W. Cheng, M. Srinivasan, C. Wang. *Biotechnol Bioeng.* **2017**,114(12), 2931-2946.
- 5) R. Ramli, W. Laftah, S. Hashim. *RSC Adv.*, **2013**,**3**, 15543-15565.
- 6) D. Laha, A. Pramanik, J. Maity, A. Mukherjee, P. Pramanik, A. Laskar, et al. *Biochim Biophys Acta.* **2014**, 1840, 1-9

Estudios SERS de índigo sobre plataformas flexibles

Erika M. Valdivia Lozada
Becaria y Tesista Doctoral

Director: Carlos O. Della Védova
Directora: Rosana M. Romano

El índigo es un colorante empleado desde la antigüedad, por lo cual puede estar presente en piezas arqueológicas y en obras de arte. Recientemente nuestro grupo de investigación analizó la bandera de Macha, que se encuentra en la Casa de la Libertad en Sucre, Bolivia, mediante diferentes métodos espectroscópicos, en particular espectroscopia Raman resonante, encontrando que el color de la misma se debe a la presencia de este colorante, del cual se pudo determinar la procedencia geográfica. (1)

En el trabajo presente se investigó la utilización de plataformas SERS flexibles, compuestas por nanopartículas de Ag inmovilizadas en un gel de agar (2), para la extracción y posterior determinación del índigo por espectroscopia Raman intensificada por fenómenos de superficie (SERS). Para ello se prepararon muestras que iban desde soluciones de índigo (10^{-2} , 10^{-3} y 10^{-4} M) sembrado directamente sobre el gel hasta las que se extrajeron directamente de telas (seda, algodón, tela de jean desteñida y otros 5 fragmentos más pequeños de tela no especificada) de diferentes composiciones teñidas con índigo. De las telas de seda y algodón se prepararon muestras en dos ocasiones. La primera vez se realizó una extracción con DMSO y también con una solución de NaOH/Na₂S₂O₄. La segunda vez solo se empleó la solución de NaOH/Na₂S₂O₄. Se realizaron blancos usando geles sin nanopartículas. También se estudiaron geles más finos que los usados tradicionalmente para comprobar si estos ofrecían una ventaja más significativa con respecto a los de mayor espesor, en los que se utilizó el thiram como molécula prueba. Finalmente, estamos realizando un estudio para buscar geles alternativos al agar (carbopol, carbomer, alginato, goma xantana) que se puedan preparar sin calentarlos para poder hacer plataformas utilizando nanoestrellas, pues estas se deforman con el calor.

Las plataformas flexibles de aproximadamente 1 cm² se midieron con un espectrofotómetro Raman Horiba Jovin Yvon con microscopio confocal y detector CCD, empleando alternativamente la línea de 514,5 nm de un láser de Ar y la línea de 647,1 nm de un láser de Kr.

Se obtuvieron espectros de índigo a partir de las soluciones más concentradas sembradas sobre geles conteniendo nanopartículas de Ag. Las mismas soluciones se sembraron sobre geles sin nanopartículas de Ag, pero no fue posible obtener señal. Por el color azul del índigo la línea del láser de Kr de 647,1 nm resultó más favorable para las medidas que la de 514,5 nm del láser de Ar, debido a la intensificación adicional originada por el efecto de resonancia Raman.

En lo que respecta a la primera extracción de las telas de algodón y seda, fue posible obtener señales del índigo. Los espectros obtenidos con la solución de

NaOH/Na₂S₂O₄ fueron más limpios que los obtenidos con DMSO, sin embargo con este último se identificaron más bandas. En la segunda extracción, de la muestra de índigo extraído de la tela de algodón con ditionito de sodio y el gel de agar con nanopartículas se obtuvo un buen espectro con la línea de 514,5 nm. Sin embargo para las otras muestras, o bien no fue posible obtener espectro, o el mismo fue de muy mala calidad. Con la línea de 647,1 nm fue posible obtener señal para todas las muestras, incluyendo las que se extrajeron con gel de agar sin nanopartículas. Esto demostró lo bueno que es el método de extracción con ditionito de sodio, así como también la ausencia del efecto SERS.

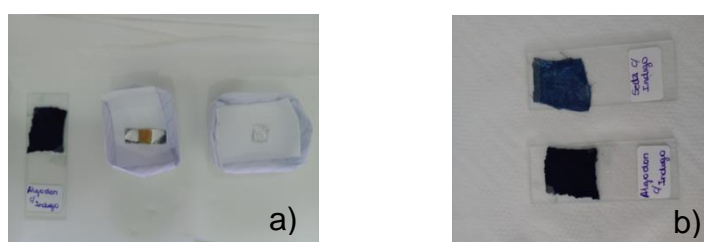


Fig. 1 a) Geles con y sin nanopartículas y tela de algodón, b) telas de algodón y de seda.

Se pudo obtener señal del índigo de la muestra identificada como tela de jean desteñida. En lo que respecta al resto de las muestras solo fue posible obtener señal de la muestra 1. Sin embargo, este espectro no se correspondía con el del índigo y más tarde se identificó como azul de metileno. Inicialmente parecía no corresponderse con el espectro del azul de metileno, sin embargo, al compararlo con un espectro de referencia para una concentración de azul de metileno de 10⁻¹⁴ M se observa que varias de las bandas sí coinciden con las de la muestra 1.

En relación al estudio que se realizó sobre los geles más finos, el resultado fue diverso. No se estableció una clara ventaja de los geles más finos con respecto a los de mayor espesor en cuanto a la intensidad del espectro obtenido. Pero sí se encontró que los primeros tienen un tiempo menor de secado. En cuanto a los geles que se están probando para buscar una alternativa al agar, continúan todavía en estudio, pero se ha descartado la goma xantana porque es de difícil manipulación.

Agradecimientos: Agradezco a la Facultad de Ciencias Exactas de la UNLP, a la Universidad Nacional de La Plata (UNLP 11/X971), a la ANPCyT (PICT 2017-2034) y al CONICET por el apoyo financiero.

Bibliografía

- 1) A. L. Picone, R. M. Romano, C. O. Della Védova . *ACS Omega*, **2019**, *4*, 11424-11432.
- 2) A. L. Picone, M. L. Rizzato, A. R. Lusi, R. M. Romano. *Food Chem.*, **2021**, *373*, 131570-131577.

Explorando nuevas rutas sintéticas para la formación de β -aminoenonas y derivados de cumarinas

Eliana Jios
Becaria y Tesista Doctoral

Directora: Sonia E. Ulic
Codirectora: Luciana G. Naso

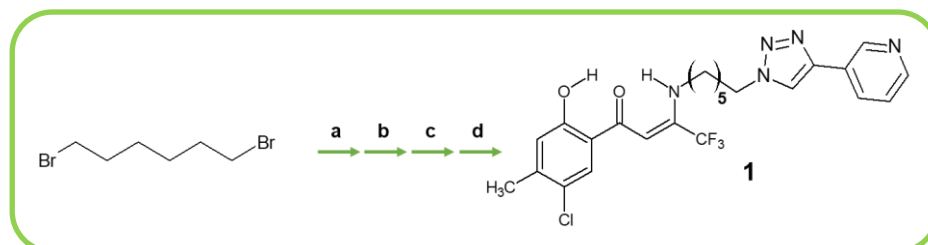
Introducción

Las β -aminoenonas han sido ampliamente estudiadas en un contexto intramolecular e intermolecular destacando su carácter ambivalente, el cual se origina por la unión de un grupo amino y un carbonilo a través de un doble enlace C=C. Estos compuestos fusionan las propiedades nucleofílicas de las enaminas con las propiedades electrofílicas de las enonas. Por otro lado, las *cumarinas* representan un bloque de construcción de gran interés en el ámbito de la química medicinal, debido a sus características fisicoquímicas y a la versátil y fácil transformación sintética en una gran variedad de derivados funcionalizados. La nicotinamida fosforribosiltransferasa (NAMPT) es una enzima que se encuentra en las células del cuerpo y que ayuda a producir nicotinamida adenina dinucleótido (NAD), una molécula muy importante que participa en el metabolismo celular. Sin embargo, en muchos tipos de cáncer la NAMPT se produce en exceso debido a que la ruta metabólica de la misma se encuentra sobreexpresada, lo que puede contribuir al crecimiento y la propagación del cáncer. Por este motivo, muchas investigaciones se han orientado hacia la síntesis y estudio de compuestos que sean capaces de inhibir o bloquear dicha enzima, ayudando a reducir el crecimiento del tumor y mejorar la eficacia de otros tratamientos contra el cáncer. Hasta ahora se han estudiado una gran variedad de inhibidores NAMPT.(1)

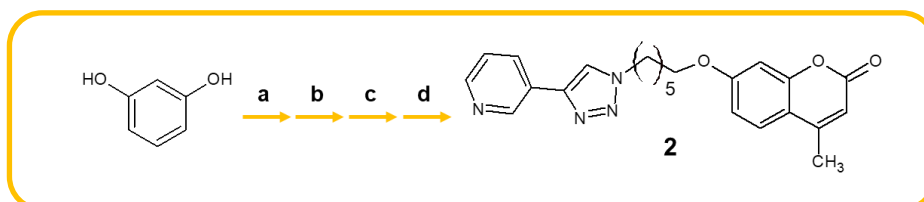
Las moléculas que se exponen en este resumen serán estudiadas como posibles inhibidores del NAMPT. En las mismas se pueden reconocer similitudes estructurales (connecting unit y cap group) con otros inhibidores ya reportados.(2)

Parte Experimental

En la siguiente figura se muestra, a modo de esquema general, la ruta sintética utilizada para la obtención de (2Z)-1-(5-chloro-2-hydroxy-4-methylphenyl)-4,4,4-trifluoro-3-({2-[4-(pyridin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]hexyl}amino)but-2-en-1-one (**1**) y de 4-methyl-7-{3-[4-(pyridin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]hexoxy}-2H-chromen-2-one (**2**). Todas las reacciones se siguieron por cromatografía de capa delgada (CCD) y los productos fueron purificados utilizando cromatografía en columna.



a: NaN_3/DMF . **b:** CuI , DIPEA, 3-EtiniPy/Tol. **c:** PPh_3/THF , H_2O .
d: (Cl-Me)Cromona.



a: Et-acetoacetato/ H_2SO_4 . **b:** 1,6-diBr-hexano, K_2CO_3 /Acetonitrilo.
c: NaN_3/DMF . **d:** CuI , DIPEA, 3-EtiniPy/Tol.

Caracterización

Ambos compuestos se analizaron por Espectrometría de Masas (EM) y Espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de ^1H , ^{13}C , COSY y HSQC en la Universidad de Sevilla, España. Las medidas vibracionales correspondientes (IR y Raman) se realizaron en el CEQUINOR. Los estudios biológicos se están desarrollando en la Universidad de Génova, Italia. En la siguiente tabla se muestran algunos valores obtenidos del análisis de estos resultados.

Comp.	IR (cm^{-1})	Raman (cm^{-1})	RMN ^1H	RMN ^{13}C	EM, ESI+ (Calc.)
1 (Aminoenona)	1621 (ν C=C) 1568 (ν C=O)	1625 (ν C=C) 1547 (ν C=O)	12,56 (OH) 10,39 (NH)	192,4 (C=O) 20,7 (CH ₃)	508,1714 (508,1722)
2 (Cumarina)	1729 (ν C=O) 1616 (ν C=C)	1712 (ν C=O) 1607 (ν C=C)	4,44 (CH ₂) 2,36 (CH ₃)	162,1 (C=O) 18,7 (CH ₃)	405,1917 (405,1921)

Referencias

- 1) Y. Wei, H. Xiang, W. Zhang, *Front. Pharmacol.* **2022**, *13*, 1–23.
- 2) S. Fratta, P. Biniecka, A. J. Moreno-Vargas, A. T. Carmona, A. Nahimana, M. A. Duchosal, F. Piacente, S. Bruzzone, I. Caffa, A. Nencioni, I. Robina, *Eur. J. Med. Chem.* **2023**, *250*, 115170.

Estudio de la estructura de agregados de asfaltenos y el efecto de inhibidores

Axel David Toledo
Becario y Tesista Doctoral

Directora: Mariana Geronés
Codirector: Mauricio Federico Erben

Introducción

Los asfaltenos son la fracción más polar y pesada del petróleo crudo, y han recibido una atención especial en las últimas décadas debido a los múltiples problemas que causan en la industria petrolera. Una vez que los asfaltenos son depositados estos son muy difíciles y costosos de remediar, en la mayoría de los casos lo mejor es evitar su deposición. Una de las técnicas es el tratamiento con productos químicos, es decir el agregado de sustancias que actúan como inhibidores de la floculación de asfaltenos, con el objetivo de mejorar la productividad afectada por la deposición de estos. Sin embargo, es muy poca la información disponible respecto del modo de interacción asfalteno/inhibidor, ni la competencia que estos inhibidores ejercen en presencia de resinas [1,2]. En la búsqueda de soluciones a un problema tan grave, se requiere conocer más sobre la composición de la fracción más pesada y compleja del petróleo para hallar métodos que permitan controlar estos depósitos. Para ello muestras de asfaltenos, mezclas de asfaltenos y resinas, y mezclas de asfaltenos e inhibidores comerciales a distintos tiempos de envejecimiento fueron enviadas al sincrotrón ALBA (Barcelona, España) para obtener sus curvas de dispersión mediante la técnica de Dispersión de rayos X a bajos ángulos (SAXS) con el objetivo cuantificar tamaños y determinar estructura de los agregados de asfaltenos en solución. Como técnica complementaria, se utilizó la microscopia confocal para el estudio del tamaño de los agregados de asfaltenos para soluciones con y sin inhibidores a distintos tiempos de reposo.

Resultados y Discusión

El comportamiento coloidal de agregados de asfalteno y el efecto de resinas e inhibidores comerciales fue estudiado empleando dispersión de rayos-X a bajo ángulo (SAXS) y luz sincrotrón como fuente de radiación. Se determinó que las resinas-II (RII) no alteran el tamaño de los clústeres de asfaltenos en las condiciones experimentales, mientras que las resinas-II interactúan en los nanoagregados de asfaltenos disminuyendo su tamaño ligeramente. Se calcularon los parámetros de Porod (P) para ambas muestras con el agregado de RII y se observó una disminución de P en las mezclas a mayor tiempo de envejecimiento, lo cual indica una superficie más plegada y retorcida. Se testeó el efecto de un inhibidor de la floculación comercial (microwax) en ambas muestras y se observó una reducción del tamaño de los nanoagregados, con un mayor efecto en los nanoagregados de asfaltenos extraídos del crudo 2. Luego, se determinaron los onset de precipitación de asfaltenos por

espectroscopía UV-Visible como fuente de partida para la medición de imágenes por microscopía confocal. Para ambas muestras se midieron fracciones de n-heptano superiores al onset para observar el efecto de inhibidores en clústeres de mayor tamaño (del orden de micrómetros). Se registraron las imágenes para el centro y borde de la gota de una mezcla de asfaltenos en tolueno y heptano con distintas concentraciones de inhibidor: 250, 500, 1000 y 5000 ppm. Se observó el menor tamaño de agregado en la concentración de inhibidor más baja, además de observarse una acumulación de partículas en el borde de la gota a diferencia de las otras concentraciones de inhibidor.

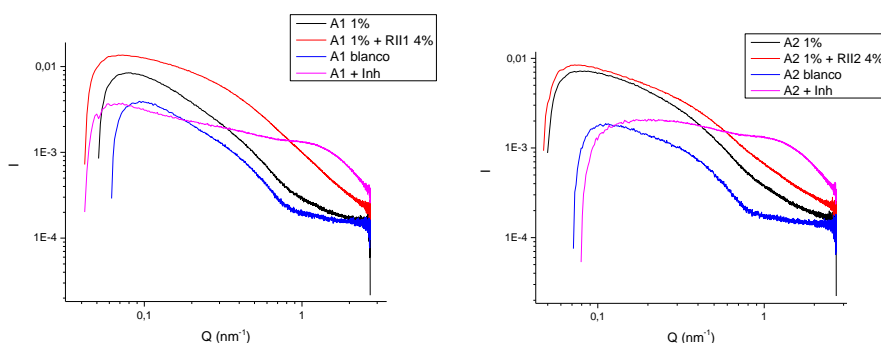


Fig. 1 – Curvas de dispersión para las muestras de asfalteno 1% p/p en tolueno, mezcla de asfalteno 1% y RII 4% p/p en tolueno, blanco de asfalteno y mezcla de asfalteno 1% y microwax 5000 ppm extraídos del **a)** crudo 1 y **b)** crudo 2.

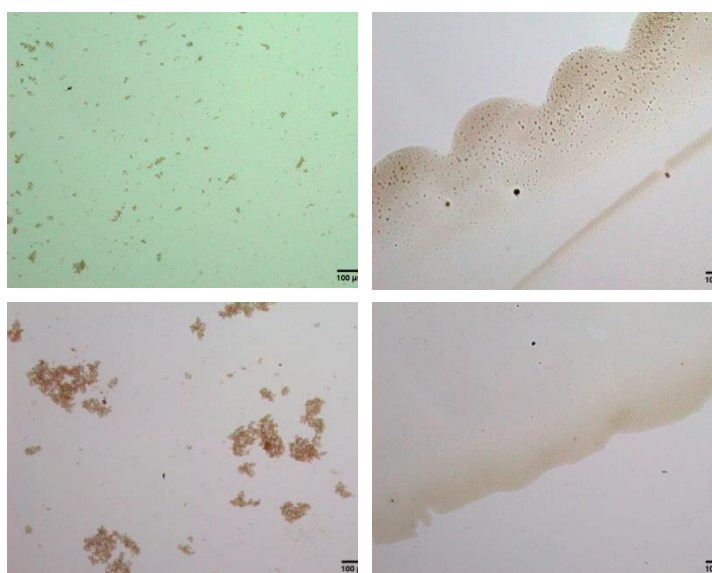


Fig. 2 – Imágenes de microscopía óptica de una gota de A2 1% p/p en tolueno con 250 ppm de microwax (centro y borde) y 5000 ppm de microwax (centro y borde).

Referencias:

- 1) Mullins, O.C., Sheu, E.Y., Hammami, A., Marshall, A.G. *Springer*. **2007**, “*Asphaltenes, Heavy Oils, and Petroleomics*”, Springer.
- 2) Balestrin, L. B. S., Cardoso, M. B., Loh, W. *Energy & Fuels*, **2017**, 31, 3738.

Estudio estructural de nuevas β -dicetonas y su potencial bioactividad

Lorena E. Salvador Vallejo
 Becaria y Tesista Doctoral

Directora: Sonia E. Ulic
 Director: Jorge L. Jios, Laboratorio UPL (UNLP-CIC)

Introducción

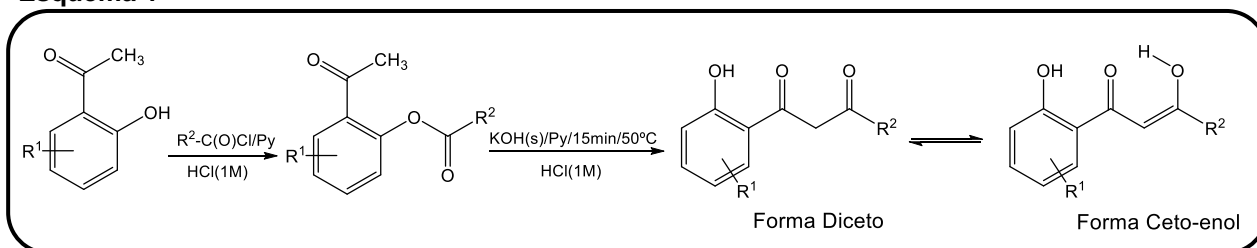
Las β -dicetonas pertenecen a la familia de los compuestos β -dicarbonílicos y son de gran importancia para diversos campos de la química por su versatilidad y estabilidad. Estas moléculas se pueden obtener de diferentes fuentes naturales, así como también de forma sintética (1,2). Es importante destacar que estos compuestos se presentan en solución como una mezcla de sus dos tautómeros más importantes. Si bien la forma diceto puede detectarse, en general en esta tautomería el equilibrio está desplazado mayoritariamente hacia el tautómero ceto-enol, debido a la formación de un puente de hidrógeno intramolecular O-H \cdots O que favorece su estabilización (3,4).

Cabe mencionar que estos compuestos poseen diversas propiedades biológicas como antimicrobianos (5,6), antioxidantes (7), antiinflamatorios (8) y anticáncerígenos (9), entre otras. En este trabajo se presenta el estudio estructural, espectroscópico y de actividad antimicrobiana de dos nuevas β -dicetonas.

Metodología

En el esquema 1 se describe el procedimiento general empleado en la síntesis de (Z)-1-(5-cloro-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-3-(1-naftil)-2-propenona (**1**) y (Z)-1-(5-cloro-2-hidroxifenil)-3-hidroxi-3-(1-naftil)-2-propenona (**2**):

Esquema 1



Resultados

Se midieron los espectros IR, Raman, UV-Vis y RMN de ambos compuestos y se asignaron los espectros con la asistencia de cálculos teóricos, usando el nivel de teoría B3LYP/6-311++G (d,p). Además, mediante difracción de rayos X de monocristal se pudo elucidar la estructura cristalina de **1**, la cual presenta un muy buen grado de acuerdo con la conformación determinada por cálculos teóricos. Las superficies de

Hirshfeld de **1** evidencia interacciones intermoleculares fuertes del tipo O-H \cdots O y una posible interacción calcógeno (O \cdots O), la cual presenta una distancia menor a la suma de sus radios de Van der Waals, generando dímeros con dos moléculas enfrentadas que se conectan a través de estas interacciones. Una tercera molécula se conecta a estos dímeros mediante contactos más débiles Cl \cdots H. Cabe señalar que la disposición esencialmente planar de la molécula se debe principalmente a las interacciones intramoleculares fuertes de O-H \cdots O y a la existencia de dos pseudoanillos de 6 miembros conectados por el grupo carbonilo.

A partir de la estructura cristalina de **1** y de los espectros vibracionales de ambos compuestos se pudo determinar que en fase sólida el tautómero predominante es el ceto-enol. Sin embargo, en los espectros de RMN en solución (CDCl₃) se observó la presencia del tautómero diceto en muy baja proporción.

Se realizaron ensayos para determinar la potencial actividad antimicrobiana de ambos compuestos. Se trabajó sobre dos cepas de microorganismos patógenos, *S. aureus* y *E. coli*, usando la técnica de microdilución en caldo, determinándose la concentración mínima inhibitoria (MIC) y la concentración mínima bactericida (MBC) de ambos compuestos. Si bien los resultados fueron negativos en las pruebas sobre *E. Coli*, se pudo concluir que **1** y **2** presentan actividad antimicrobiana sobre *S. aureus* y sólo el compuesto **1** inhibe el crecimiento de las mismas en un 99,99%. Estos estudios se llevaron a cabo en colaboración con el Laboratorio de Microbiología Agrícola de la Universidad Nacional de Córdoba.

Agradecimientos

LESV agradece al CONICET por la beca doctoral otorgada, a la UNLP y al CEQUINOR por el lugar de trabajo y a la Universidad de Córdoba por la colaboración con los ensayos biológicos relativos al tema de estudio.

Bibliografía

- 1) G. de Gonzalo, A. R. Alcántarra, *Pharmaceuticals*, **2021**, 14(10), 1043.
- 2) A. Nagpal, R. Unny, P. Joshi, Y. C. Joshi, *Heterocycl. Comm.*, **2001**, 7(6), 589-592.
- 3) G.A. Echeverría, J. L. Jios, J. C. Autino, G. Puente, *Struct. Chem.*, **2000**, 11(6), 367-373.
- 4) B. K. V. Hansen, M. Winther, J. Spanget-Larsen, *J. Mol. Struct.*, **2006**, 790, 74-79.
- 5) E. A. Shokova, J. K. Kim, V. V. Kovalev, *Russ. J. Org. Chem.*, **2015**, 51(6), 773-847.
- 6) I. Bennet, *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1999**, 9, 1847-1852.
- 7) T. Sugiyama, S. Kawakishi, T. Osawa, *Biochem. Pharmacol.*, **1996**, 52, 519-525.
- 8) P. E. Hansen, *Pharmaceuticals*, **2021**, 14, 1189.
- 9) L. Chuan-Chuan, *et al.*, *J. Food Drug Anal.*, **2005**, 13(3), 284-288.

Síntesis y caracterización de hidrazonas con potencial aplicación en el tratamiento del Cáncer

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

Director: Ignacio E. León

Introducción

El cáncer es una de las principales causas de muerte y un obstáculo importante para aumentar la esperanza de vida en todos los países del mundo (1). La Argentina tuvo una tasa de incidencia ajustada por edad de 212,4 casos por 100.000 habitantes en 2020, cifra que posiciona a Argentina dentro de los países del mundo con incidencia de cáncer media-alta. Dentro de los países de América Latina, Argentina se posiciona en quinto lugar en términos de frecuencia. La distribución de los casos según los principales sitios tumorales muestra que el cáncer de mama fue el de mayor magnitud en el año 2020, representando el 16,8% de todos los casos nuevos y es el primero en mujeres. Le siguen el cáncer colorrectal con el 12,1% del total de casos, el cáncer de pulmón, que concentra el 9,3% del total de tumores, y el cáncer de próstata con el 8,9% de los casos totales, siendo el primero en hombres (2).

El cáncer engloba a un grupo numeroso de enfermedades que se caracterizan por el desarrollo de células anormales, que se dividen, crecen y se diseminan sin control en cualquier parte del cuerpo, propagándose a través de vasos sanguíneos o linfáticos. Aunque hay una gran variabilidad entre las células tumorales, existen ciertas características comunes a las células neoplásicas que las diferencian de las células normales: pérdida de sensibilidad frente a señales que detienen el crecimiento, autosuficiencia en señales de proliferación, evasión de la muerte celular programada (apoptosis), potencial replicativo ilimitado, angiogénesis sostenida, invasión de tejidos y metástasis, reprogramación del metabolismo energético y evasión de la destrucción por parte del sistema inmune, entre otros (3).

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 (4). Aunque los agentes de platino constituyen un pilar en el tratamiento de diferentes tipos de tumores como urogenitales, colorrectales, pulmonares, entre otros (5), 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 (6).

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 (7). Nuestro grupo ha hecho estudios con varios compuestos metálicos con hidrazonas que han demostrado tener notable efecto citotóxico sobre un panel de líneas celulares de diversos tumores humanos (8-13)

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 diversos tipos de cánceres. Se pretende investigar los mecanismos de acción (ROS, GSH/GSSG, ciclo celular, apoptosis) de los complejos más activos.

Referencias

- 1) H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel, M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal, F. Bray, *CA Cancer J Clin.* **2021**, 71(3):209-249.
- 2) Instituto Nacional del Cáncer. <https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/incidencia>
- 3) D. Hanahan, *Cancer Discov.* **2022**, 12(1):31-46.
- 4) L. R. Kelland. Eds. N. P. Farrell, *Royal Society of Chemistry, Cambridge*, **1999**.
- 5) T. C. Johnstone, K. Suntharalingam, S. J. Lippard. *Chem. Rev.*, **2016**, 116, 3436-3486.
- 6) I. E. León, J. F. Cadavid-Vargas, A. L. Di Virgilio, S. B. Etcheverry. *Curr Med. Chem.*, **2017**, 24, 112-148.
- 7) 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.
- 8) Y. Burgos-Lopez, J. Del Plá, L.M. Balsa, I.E. León, G.A. Echeverría, O.E. Piro, J. García-Tojal, R. Pis-Diez, A.C. González-Baró, B.S. Parajón-Costa, *Inorganica Chimica Acta*, **2019**, 487, 31-40.
- 9) Y. Burgos-López, L. M. Balsa, O.E. Piro, I.E. León, J. García-Tojal, G.A. Echeverría, A.C. González-Baró, B.S. Parajón-Costa, *Polyhedron*, **2022**, 213, 115621.
- 10) M. R. Rodríguez, L. M. Balsa, O.E. Piro, G.A. Echeverría, J. García-Tojal, R. Pis-Diez, I.E. León, B.S. Parajón-Costa, A.C. González-Baró, *Inorganics*, **2021**, 9, 9.
- 11) L. M. Balsa, M. R. Rodríguez, B.S. Parajón-Costa, A.C. González-Baró, M. J. Lavecchia, I.E. León, *ChemMedChem*, **2021**, 16, 1 – 14.
- 12) L. M. Balsa, L. M. Solernó, M. R. Rodríguez, B.S. Parajón-Costa, A.C. González-Baró, D. F. Alonso, J. Garona, I.E. León, *Chemico-Biological Interactions*, **2023**, 1:384:110685.
- 13) L. M. Balsa, V. Ferraresi-Curotto, M. J. Lavecchia, G.A. Echeverría, O.E. Piro, J. García-Tojal, R. Pis-Diez, A.C. González-Baró, I.E. León, *Dalton Trans.*, **2021**, 50, 9812.

Aislamiento de bromometanos en matrices criogénicas de gases inertes: Investigación de agregados moleculares y su evolución fotoquímica mediante espectroscopia FTIR

Michelle T. Custodio Castro
Becaria y Tesista Doctoral

Directora: Rosana M. Romano

Introducción

Las VLS (sustancias con tiempos de vida muy cortos, por sus siglas en inglés) presentan un tiempo de vida medio menor a 6 meses, sus emisiones son principalmente naturales por lo cual no se encuentran reguladas; sin embargo diversos estudios muestran el incremento de la importancia de las fuentes antropogénicas en los últimos años. El bromoformo (CHBr_3), con un tiempo de vida menor a un mes, es la sustancia mayoritaria en la atmósfera dentro de las $^{\text{Br}}\text{VLS}$ (1). El estudio de los haloformos del tipo CHX_3 ($\text{X} = \text{halógeno}$) posee un interés particular en la capacidad de formar puentes de H. En este trabajo se estudia la formación de complejos de van der Waals entre moléculas de CHBr_3 formando clústeres y con otras sustancias presentes en la atmósfera tales como el O_2 , CO y H_2O en matrices criogénicas de Ar y en fase gaseosa.

Parte experimental

Se prepararon mezclas de $\text{CHBr}_3:\text{Ar}$ mediante técnicas manométricas estándares en distintas proporciones (1:400, 1:1000 y 1:5000), que luego fueron depositadas mediante la técnica de depósitos por pulsos sobre una ventana de CsI del equipo de matrices, enfriada a temperaturas constantes entre 4 – 10 K, con el objetivo de evaluar la formación de clústeres o agregados moleculares. De manera similar el CHBr_3 fue estudiado en presencia de CO y H_2O en matrices de Ar. En todos los casos se observó la aparición de nuevas bandas de absorción IR en las regiones correspondientes a los modos fundamentales de los monómeros.

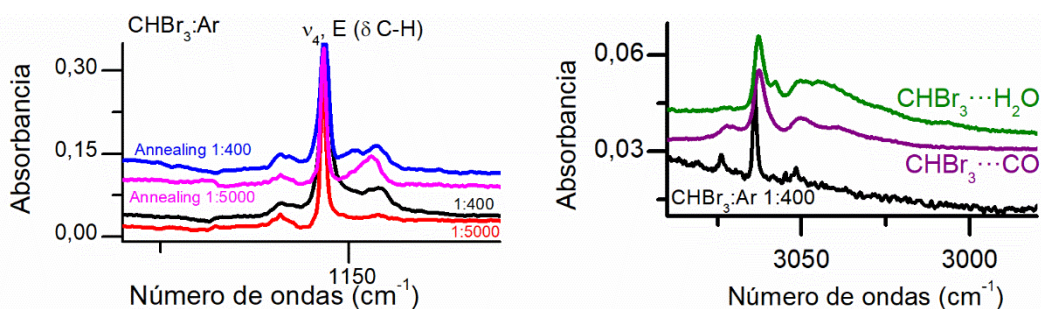


Figura 1. Espectros FTIR experimentales normalizados. Izquierda: obtenidos a partir del

depósito de $\text{CHBr}_3:\text{Ar}$ en proporciones 1:5000 y 1:400 antes y después del annealing (de abajo hacia arriba). Derecha: espectros de matrices obtenidas a partir del depósito de $\text{CHBr}_3:\text{Ar}$ 1:400, $\text{CHBr}_3:\text{CO}:\text{Ar}$ 1:10:200 y $\text{CHBr}_3:\text{H}_2\text{O}:\text{Ar}$ 1:200.

Las mezclas de $\text{CHBr}_3:\text{O}_2:\text{Ar}$ en proporciones 1:1:400 y 1:20:400 mostraron únicamente las bandas de absorción del CHBr_3 . Luego de la exposición a irradiación UV – visible mediante el uso de una lámpara de Xe(Hg) se observó la aparición de nuevas bandas de absorción en la región del HBr y CO_2 .

Mediante el uso de la técnica de fotoquímica en fase gaseosa se estudió la evolución del CHBr_3 en presencia de O_2 . Se prepararon mezclas de CHBr_3 y O_2 en proporciones 1:1, 1:10, 1:20, las cuales fueron expuestas a irradiación UV – visible en diferentes regiones del espectro electromagnético, al igual que en el caso de fotoquímica en matrices (200–800, 280–320, 350–450 y 400–800 nm). Las reacciones fueron seguidas mediante espectroscopia FTIR. Se observó HBr, CO y CO_2 como productos fotoquímicos.

Los halometanos CH_3X (X= Br o Cl) y su interacción con H_2O se encuentran en estudio en colaboración con los Institutos ISM–GSM, Université de Bordeaux, y PIIM, Université de Marseille, ambos en Francia, mediante la técnica de espectroscopia FTIR en matrices criogénicas de gases inertes.

Conclusiones

Se observó la formación de los complejos de van der Waals $\text{CHBr}_3\cdots\text{OH}_2$ y $\text{CHBr}_3\cdots\text{CO}$ en matrices criogénicas de Ar y de agregados moleculares de CHBr_3 .

En la fotoquímica en matrices de Ar de la mezcla CHBr_3 y O_2 , empleando radiación con $200 \leq \lambda \leq 800$ y $350 \leq \lambda \leq 450$ nm, se propuso un la formación de trímeros $\text{HBr}:\text{CO}:\text{Br}_2$, con la asistencia de cálculos computacionales.

Todas las bandas asignadas tentativamente a los complejos de van der Waals mencionados previamente incrementaron su intensidad luego de realizar la técnica de *annealing* o recocido.

Se realizaron cálculos computacionales a nivel DFT empleando el software Gaussian09 y Gaussian16, en todos los casos tuvieron alta correspondencia con los resultados experimentales.

Agradecimientos

Al CONICET (PUE-17-BD20170173CO), la UNLP (UNLP 11/X971) y la ANPCyT (PICT 2020-3746) por el apoyo financiero.

Referencias

- 1) E. Quivet, P. Höhener, B. Temime-Roussel, J. Dron, G. Revenko, M. Verlande, K. Lebaron, C. Demelas, L. Vassalo, J. Boudenne. *Environmental Science & Technology*, **2022**, 56, 1522-1533.

Mejora del efecto cardiovascular de metildopa mediante complejación con Zn(II)

*Actis Dato, Agustín Bruno
Becario Doctoral*

Directora: Williams, Patricia A. M.

Directora: Ferrer, Evelina G.

Introducción

Los medicamentos antihipertensivos incluyen agonistas alfa-2 adrenérgicos que relajan los músculos lisos, disminuyendo la resistencia arterial periférica. El objetivo de este trabajo fue modificar la estructura del agonista alfa-2 adrenérgico α -Metildopa (MD) mediante la complejación con zinc, lo que podría resultar en cambios como su interacción con su receptor, biodisponibilidad y estabilidad, pudiendo conducir a una mejora de sus propiedades biológicas. El zinc fue elegido debido a la asociación de su deficiencia con un aumento de la susceptibilidad al estrés oxidativo que interrumpe diversas funciones fisiológicas y metabólicas.

Parte Experimental

Se sintetizó y caracterizó fisicoquímicamente el complejo $[Zn(MD)(OH)(H_2O)_2] \cdot H_2O$ (ZnMD). Se llevaron a cabo estudios espectrales de fluorescencia para examinar la unión tanto del ligando como del metal con la albúmina sérica bovina (BSA). MD, ZnMD y $ZnCl_2$ se administraron a ratas espontáneamente hipertensas (SHR) durante 8 semanas y se determinaron la presión arterial y los parámetros ecocardiográficos. Se realizaron ensayos *ex vivo* para evaluar los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS), sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) y óxido nítrico (NO). También se evaluaron el área de sección transversal (CSA) y los niveles de colágeno de los cardiomiocitos del ventrículo izquierdo. Además, se cuantificó la expresión de las subunidades de la NAD(P)H oxidasa (gp91^{phox} y p47^{phox}) y la Superóxido Dismutasa 1 (SOD1) mediante análisis de western blot.

Resultados

El complejo mostró una afinidad moderada para unirse a la BSA, mostrando una interacción espontánea (indicada por valores negativos de ΔG) y una afinidad moderada (determinada por valores de constante de afinidad). El proceso de unión implicó la formación de fuerzas de Van der Waals y enlaces de hidrógeno. Tras el tratamiento con MD y ZnMD, se observó una reducción en la presión arterial sistólica en las ratas SHR, siendo ZnMD más efectivo que MD ($122 \pm 8,1$ mmHg y $145 \pm 5,6$ mmHg, respectivamente, en la 8^a semana de tratamiento). El tratamiento con ZnMD previno la hipertrofia miocárdica, mejoró la función cardíaca y redujo la fibrosis cardíaca, como se evidenció por parámetros como la masa ventricular izquierda, el

acortamiento fraccional y estudios histológicos. En contraste, MD no mostró diferencias notables en estos parámetros. ZnMD regula negativamente el daño oxidativo al reducir los niveles de ROS y la peroxidación lipídica, así como la NAD(P)H oxidasa cardíaca, e incrementar la expresión de SOD1, mientras que MD no mostró un efecto significativo. Además, los niveles de óxido nítrico cardíaco fueron mayores en la terapia con ZnMD en comparación con el tratamiento con MD.

Conclusiones

Tanto MD como ZnMD tienen el potencial de ser transportados por la albúmina. Nuestros hallazgos proporcionan evidencia importante que sugiere que este complejo podría ser un fármaco terapéutico potencial para el tratamiento de la hipertensión y la hipertrofia cardíaca.

Estudio sistemático de tres compuestos homólogos de S, Se y O. Síntesis, caracterización y estudio teórico

Diana Lisseth Nossa González
Becaria posdoctoral

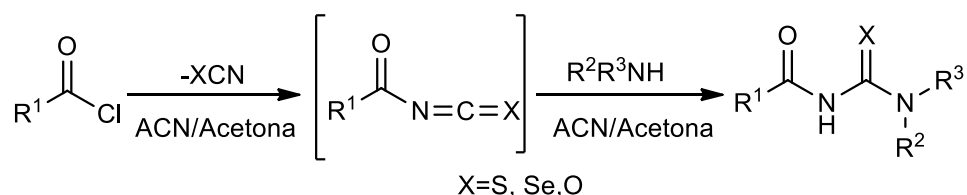
Director: Jorge Jios, Laboratorio UPL (UNLP-CIC) Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata
Codirector: Mauricio Erben

Introducción

Los compuestos que contienen calcógenos en su estructura son especies que en el estado sólido pueden presentar interacciones intermoleculares conocidas como enlaces calcógeno, que en los últimos tiempos han adquirido gran importancia como plataforma en diferentes áreas de la química, por ejemplo, en ingeniería de cristales, transformaciones catalíticas y en procesos de captación de iones. En esta investigación, nos proponemos estudiar las características fisicoquímicas, estructurales y topológicas de tres compuestos homólogos conteniendo grupos isómeros del tipo urea, -NH-C(X)-NH- con X= O, S y Se.

Parte Experimental

A continuación, se muestra el esquema experimental general para los tres compuestos.



Resultados preliminares

Se han sintetizado con éxito los derivados de S y Se, pudiéndose purificar y obtener cristales adecuados para obtener sus estructuras cristalinas por difracción de rayos X de monocristal (DRX). También se han estudiado sus espectros vibracionales (FTIR y Raman) y de RMN de ^1H y ^{13}C .

Discusión y Conclusiones

Como es de saberse, aunque este grupo de calcógenos comparten algunas características, también poseen diferencias significativas, como el tamaño, electronegatividad y densidad electrónica. Estas características particulares de cada calcógeno provocan cambios en la reactividad y estabilidad, que se traduce en más o

menos sensible a las condiciones de reacción y ambientales (1,2). En este caso se ha observado que el derivado de azufre es más estable que el de selenio y que el derivado de oxígeno es el más difícil de obtener. En cuanto a las características espectroscópicas se observan diferencias especialmente en los modos vibracionales ν C=O 1697 (S) y 1774 (Se) y 1781(O), y en los espectros de RMN protónico los protones N-H y los carbonos C=S y C=Se tienen diferencias significativas en los desplazamientos. Como resultado parcial relevante, se ha logrado la síntesis de dos nuevos derivados, que fueron caracterizados por espectroscopía ^1H y ^{13}C NMR, y se han estudiado sus propiedades vibracionales. Se han obtenido sus estructuras cristalinas por la técnica de rayos X de monocristal y sus propiedades están siendo analizadas de forma comparativa.

Referencias

- 1) G. Weber, J. Hartung, L. Beyer. *Tetrahedron Letters*, **1988**. 29(28), 3475-3476.
- 2) Y. Zhou, H. Heimgartner. *Helv. Chim. Acta*, **2000**. 83(3), 539-553.

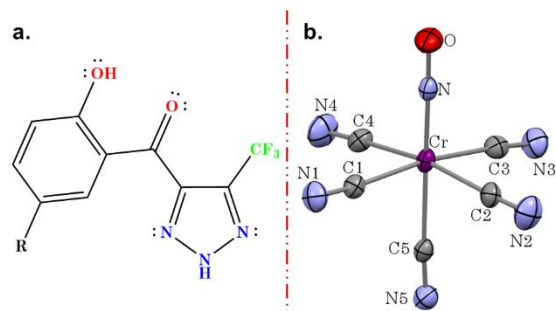
Triazoles vecinales 4,5-disustituídos: posibles ligandos polidentados para la síntesis de nuevos complejos de coordinación

Edeimis Espitia Cogollo
 Becaria Posdoctoral

Directora: Sonia E. Ulic.
 Codirector: Jorge A. Güida.

Los triazoles son en general compuestos con un potencial biológico importante(1) que se caracterizan por tener buena actividad antifúngica y antibacteriana.(2) Una de las cualidades que se les atribuye es la peptidomimética, derivada de su planaridad y sus propiedades ácido-base que lo asemejan al enlace peptídico de las amidas.(3) Las propiedades electrónicas y estéricas le confieren también la posibilidad de ser utilizables para un andamiaje molecular en la construcción de moléculas más complejas.(4) Hoy en día, por ejemplo, han cobrado mucho interés en el campo de la química de coordinación porque sus átomos de nitrógeno le permiten, entre otras cosas, actuar como ligandos polidentados.(5,6) De hecho, se han sintetizado algunos complejos basados en estos ligandos y se ha estudiado su actividad antimicrobiana mostrando buenos resultados, pero los estudios siguen siendo todavía escasos.(7)

Es importante aclarar, que en los casos mencionados anteriormente se hace referencia a triazoles vecinales sustituidos en posiciones 1,4 y 1,5. Sin embargo, en este trabajo se utilizan como posibles ligandos sus isómeros sustituidos en posiciones 4 y 5, Esquema 1 a, los que pueden coordinar por N1 y/o N3, incluso por N2 si este se deprotona. Así mismo, dada la estructura de los ligandos empleados, también se puede esperar que el sistema *o*-hidroxicarbonilo deprotonado actúe como agente quelante.



Esquema 1 Representación de los 1,2,3-triazoles-4,5-disustituídos (izquierda) y del complejo base pentacianonitrosilo (derecha).

Al mismo tiempo, interesa preparar complejos de metales de transición que contengan ligandos como el grupo nitrosilo (M-NO, Esquema 1 b) ya que la mayoría de estos generan óxido nítrico (NO) por hidrólisis. Esto es de suma importancia dado que el NO es una molécula con propiedades biológicas relevantes que derivan de su química redox.(8,9) Por otro lado, de Sousa *et al* han reportado un estudio en el que un complejo de nitrosilo mostró mejor actividad antibiótica que su precursor(10) y, de acuerdo con Frei, el estudio de la actividad antimicrobiana de los complejos metálicos es escaso pero prometedor.(11) Dos razones para estudiar complejos metálicos que tengan el grupo nitrosilo.

Esto último da lugar a mencionar los metaloantibióticos, un concepto que está captando la atención de los investigadores por varias razones, entre ellas el diseño de posibles agentes antibióticos estructuralmente novedosos(12) y la posibilidad de aumentar la bioactividad de los antibióticos comerciales mediante la coordinación de iones metálicos.(13)

De acuerdo con lo planteado, este trabajo se enfoca en dos líneas temáticas integradas, orientadas a la búsqueda de bioactividad, la primera es la síntesis de los complejos de coordinación y la segunda es realizar con ellos pruebas de actividad antimicrobiana las cuales se realizarán, eventualmente, en colaboración.

Para la obtención de los complejos se han planteado y ensayado dos vías sintéticas: la primera es preparar un complejo base que contenga el grupo nitrosilo, (Esquema 1 **b**). Se ha elegido este complejo de cromo debido a que presenta ligantes cianuros lábiles. Se espera que, por intercambio de ligandos, se logre incorporar el(los) ligando(s) de interés (Esquema 1 **a**). La segunda vía es mezclar, bajo diferentes condiciones de reacción (proporciones, medio, temperatura, pH, tiempo) las sales de los metales y los ligandos del Esquema 1 **a**. De esta manera se podrían obtener dos tipos de complejos metálicos estructuralmente novedosos con funciones químicas que les confieren una potencial actividad biológica. Actualmente se han realizado varios ensayos con ligandos en los que R = H, NO₂ y Cl (Esquema 1 **a**) y está en curso el análisis de sus resultados.

Referencias

- 1) N. K. Verma, D. Mondal, S. Bera, *Curr. Org. Chem.*, **2020**, *23*, 2305-2572.
- 2) S. Bitla, A. A. Gayatri, M. R. Puchakayala, V. Kumar Bhukya, J. Vannada, R. Dhanavath, B. Kuthati, D. Kothula, S. R. Sagurthi, K. R. Atcha, *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, **2021**, *41*, 1-8.
- 3) N. Agouram, E. M. El Hadrami, A. Bentama, *Mol.*, **2021**, *26*, 1-30.
- 4) M. Juríček, P. H. J. Kouwer, A. E. Rowan, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 8740-8749.
- 5) D. Schweinfurth, L. Hettmanczyk, L. Suntrup, B. Sarkar, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **2017**, *643*, 554-584.
- 6) M. C. Joseph, A. J. Swarts, S. F. Mapolie, *Coord. Chem. Rev.*, **2023**, *493*, 215317.
- 7) L. Todorov, I. Kostova, *Front. Chem.*, **2023**, *11*, 1-10.
- 8) M. A. Alvarez, M. E. García, D. García-Vivó, A. M. Guerra, M. A. Ruiz, L. R. Falvello, *Inorg. Chem.*, **2022**, *61*, 14929-14933.
- 9) N. Lehnert, E. Kim, H. T. Dong, J. B. Harland, A. P. Hunt, E. C. Manickas, K. M. Oakley, J. Pham, G. C. Reed, V. S. Alfaro, *Chem. Rev.*, **2021**, *121*, 14682-14905.
- 10) A. P. de Sousa, A. C. S. Gondim, E. H. S. Sousa, L. G. de França Lopes, E. H. Teixeira, M. A. Vasconcelos, P. H. R. Martins, E. J. T. Medeiros, A. A. Batista, A. K. M. Holanda, *New J. Chem.*, **2020**, *44*, 21318-21325.
- 11) A. Frei, *Antibiotics*, **2020**, *9*, 90-114.
- 12) A. Frei, A. D. Verderosa, A. G. Elliott, J. Zuegg, M. A. T. Blaskovich, *Nat. Rev. Chem.*, **2023**, *7*, 202-224.
- 13) S. Ramotowska, M. Wysocka, J. Brzeski, A. Chylewska, M. Makowski, *TrAC, Trends Anal. Chem.*, **2020**, *123*, 1-9.

Efectos citotóxicos del complejo naringina-oxidovanadio(IV) con coordinación glucósida en células A549

*Andrés Gonzalo Restrepo Guerrero
Becario CONICET y Tesista Doctoral*

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

La complejación de compuestos bioactivos con metales de transición de interés biológico ha demostrado ser una estrategia prometedora para el diseño y desarrollo de nuevos compuestos farmacológicamente activos. Los complejos de coordinación obtenidos a partir de flavonoides y el catión oxidovanadio(IV), $[V^{IV}O]^{2+}$, exhiben actividad anticancerígena mejorada con respecto al flavonoide original (1). En este trabajo se obtuvo un nuevo complejo de coordinación a partir de naringina, una flavanona glicosilada, y el catión $[V^{IV}O]^{2+}$: $K_2[VO(Narg)(H_2O)_2] \cdot 3H_2O$ (VONarg12). Su estructura fue elucidada a través de diferentes técnicas de caracterización fisicoquímica como espectroscopías EPR, FTIR y UV-Vis, TGA, análisis elemental de C y H, absorción atómica, y conductividad molar. Se pudo determinar que los enlaces coordinados de este complejo se formaron a través de la región glucósida del flavonoide, debido a las condiciones alcalinas durante su síntesis. Por otra parte, se determinó su capacidad citotóxica frente a la línea celular de adenocarcinoma de pulmón humano A549 y se pudo establecer que la disminución de la viabilidad celular fue ocasionada por el aumento del estrés oxidativo, lo cual se evidenció por el aumento en la generación de especies reactivas de oxígeno (EROs) y la depleción del antioxidante endógeno glutatión (GSH). Así mismo, se pudo observar la disminución del potencial de membrana mitocondrial y cambios morfológicos asociados a la muerte celular por apoptosis, lo cual indica que la muerte celular se da por la vía apoptótica intrínseca.

En comparación al complejo $[VO(Narg)_2] \cdot 8H_2O$ (VONarg9) obtenido a partir del mismo flavonoide, con un modo de coordinación tipo acetilacetato a través de los grupos 5-hidroxi y 4-carbonilo, sintetizado previamente en nuestro grupo de investigación (2), se pudo determinar que el cambio en el modo de coordinación condujo al incremento de su actividad citotóxica.

Por un lado, estos resultados demuestran el potencial anticancerígeno de los complejos de coordinación obtenidos a partir de flavonoides con metales de transición como $[V^{IV}O]^{2+}$, pero también, la flexibilidad estructural que muestran los flavonoides como ligandos bioactivos para el diseño de nuevos complejos de coordinación con potencial farmacológico.

Referencias

- 1) L. Naso, E. Ferrer, P. Williams, *Coord. Chem. Rev.*, **2023**, 492, 215271.
- 2) A. Restrepo, H. Goitia, L. Naso, M. Rey, P. Gonzalez, E. Ferrer, P. Williams, *Inorganics*, **2022**, 10, 13.

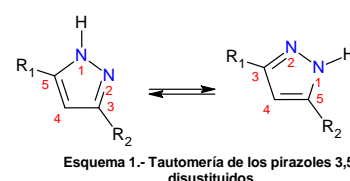
Síntesis y estudio estructural de pirazoles 3,5 disustituidos

Ena Gabriela Narvárez Ordoñez
 Becaria y Tesista Doctoral

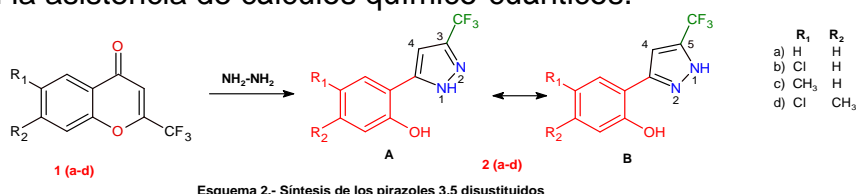
Directora: Sonia Elizabeth Ulic

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

Introducción: Los pirazoles se caracterizan por ser heterociclos de cinco átomos de los cuales dos son nitrógenos adyacentes/vecinales. Estos compuestos son de gran interés por sus propiedades biológicas y químicas, (1) ya que pueden servir de andamio para la síntesis de nuevos heterociclos y complejos de importancia bioinorgánica.(2) Por otro lado, los pirazoles pueden presentar tautomería (Esquema 1) por el intercambio del átomo de hidrógeno entre los nitrógenos, este proceso puede ser influenciado por factores internos y/o externos como: naturaleza de los sustituyentes, estado de agregación del compuesto, temperatura la que está sometido, presencia de un solvente, etc.(3)



Parte experimental: para la síntesis de los pirazoles (Esquema 2) se usó la metodología reportada por Sosnovskikh, (4) haciendo reaccionar cuatro cromonas (5) previamente sintetizadas [1(a-d)] con hidracina. Posteriormente, los pirazoles obtenidos se purificaron, recrystalizaron y caracterizaron mediante técnicas espectroscópicas (IR, Raman, UV-vis en solución) y difracción de rayos-X de monocristal, con la asistencia de cálculos químico-cuánticos.



Resultados y Discusión: los cuatro compuestos presentan 2 bandas características (IR) en la región de 3400 a 2900 cm⁻¹ (Figura 1), donde la primera banda aguda de gran intensidad corresponde al estiramiento O-H y la absorción ancha al estiramiento N1-H. La forma de la banda observada se debe a la formación de un puente de hidrógeno intramolecular N1-H...O. Por otro lado, los compuestos presentan 3 bandas principales en los espectros UV-vis en solución, de las cuales la absorción en la región de 280-330 nm (Figura 2), característica de fenilpirazoles coplanares (6),

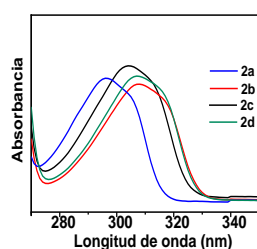


Figura 2.- Espectros UV-Vis experimentales en solución (metanol) de 2 (a-d)

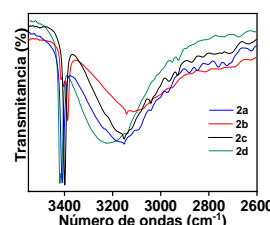


Figura 1.- Espectros infrarrojos experimentales de 2 (a-d)

corresponde a la transición HOMO→LUMO.

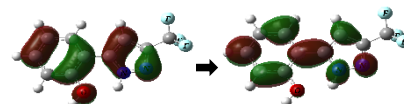


Figura 3.- Transición electrónica HOMO → LUMO

Esta se origina por la excitación electrónica $\pi \rightarrow \pi^*$ en los anillos pirazol y aromático y por transiciones desde orbitales no enlazantes de los átomos de nitrógeno y de oxígeno a los orbitales π^* de toda la molécula (Figura 3). Se encontró en estado sólido que el tautómero predominante es el **A** (Esquema 2), probablemente por la presencia del grupo CF_3 , como se ha observado en compuestos similares (3,7). En el caso del compuesto **2d** se determinó la existencia dos moléculas independientes por celda unidad, pero ambas corresponden al tautómero **A** difiriendo entre sí en sus parámetros geométricos. Todos los compuestos presentan interacciones intramoleculares $\text{N1-H}\cdots\text{O}$ (Figura 4), cuyas distancias $\text{N1}\cdots\text{O}$ varían entre 2,60 y 2,66 Å, mientras que las interacciones intermoleculares $\text{O-H}\cdots\text{N2}$ (Figura 5) presentan distancias $\text{O}\cdots\text{N2}$ que oscilan entre 2,75 y 2,84 Å, formando cadenas lineales en el empaquetamiento supramolecular.

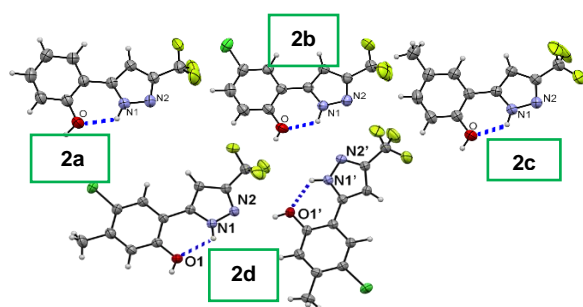


Figura 4.- Estructuras cristalinas con interacción intramolecular $\text{N1-H}\cdots\text{O}$

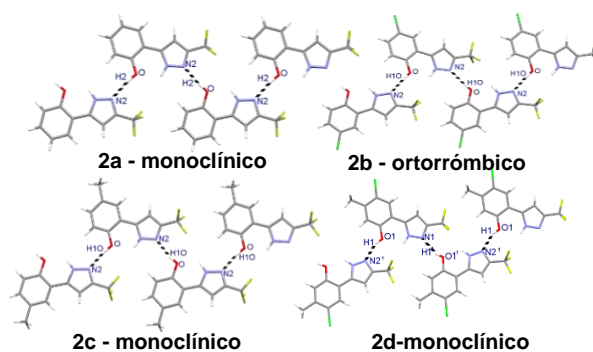


Figura 5.- Interacciones Intermoleculares $\text{O-H}\cdots\text{N2}$

Conclusiones: Se obtuvieron 4 pirazoles 3,5 disustituidos cuyas estructuras cristalinas fueron resueltas por DRX. En todos los compuestos el equilibrio tautomérico en estado sólido está desplazado mayoritariamente hacia la forma **A** (Esquema 2), con interacciones intramoleculares e intermoleculares de tipo puente de hidrogeno. Las primeras influyen en la coplanaridad de los anillos pirazol y aromático y las segundas en el empaquetamiento supramolecular generando cadenas lineales.

Agradecimientos: Al CONICET por la beca doctoral otorgada, a la UNLP por la inscripción al doctorado y al CEQUINOR por el lugar de trabajo.

Referencias

- 1) A. Lévai, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro, I. Alkorta, J. Elguero, J. Jeko, *European J. Org. Chem*, **2006**, 2825–2832.
- 2) J. Pérez, L. Riera, *Eur. J. Inorg. Chem*, **2009**, 49, 4913–4925.
- 3) A. Secrieru, P. M. O'Neill, M. L. S. Cristiano, *Molecules*, **2019**, 25, 42.
- 4) V. Y. Sosnovskikh, M. A. Barabanov, A. Y. Sizov, *Russ. Chem. Bull*, **2002**, 51, 1280–1291.
- 5) I. C. Henao Castañeda, S. E. Ulic, C. O. Della Védova, N. Metzler-Nolte, J. L. Jios, *Tetrahedron Lett*, **2011**, 52, 1436–1440.
- 6) J. Catalán, F. Fabero, R. Sastre, R. M. Claramunt, M. D. S. Maria, M. C. de la Foces-Foces, F. H. Cano, M. Martínez-Ripoll, R. Sastre, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 5039–5048.
- 7) R. M. Claramunt, P. Cornago, V. Torres, E. Pinilla, M. R. Torres, A. Samat, V. Lokshin, M. Valés, J. Elguero, *J. Org. Chem*, **2006**, 71, 6881–6891.

Estudios de actividad antidepresiva de un nuevo complejo de coordinación de Zn(II) con Acetil-L-carnitina.

Janetsi Y. Caro-Ramírez (Becaria CONICET y tesista doctoral)

Directoras: Evelina G. Ferrer y Luciana G. Naso

Introducción

El trastorno depresivo (o depresión) es un trastorno mental común que implica un estado de ánimo deprimido o la pérdida del placer o el interés por actividades durante largos períodos de tiempo. Actualmente a escala mundial existen aproximadamente 280 millones de personas que sufren depresión, por ello la Organización mundial de la salud (OMS) la ha pronosticado como una de las enfermedades más incapacitantes en el mundo. Existe un constante interés en buscar nuevas estrategias terapéuticas, mediante el diseño y la síntesis de nuevos compuestos con mejores efectos farmacológicos, para el tratamiento de este tipo de enfermedades, por lo que se plantea la síntesis y evaluación de la actividad antidepresiva del nuevo complejo de coordinación de Zn(II) con acetil-L-carnitina (ZnALC)

Parte Experimental

(i) Síntesis: se prepara manteniendo una relación molar 1:1 de ALC y acetato de zinc en medio acuoso. La solución se agita por 1 hora y se deja en reposo. Al cabo de 1 semana se separan cristales incoloros que se filtran y lavan con etanol.

(ii) Caracterización: las técnicas de caracterización utilizadas fueron: Difracción de rayos X, Espectroscopia infrarrojo (FTIR), TGA y análisis elementales, determinación del % Zn con el método de zincon y % Cl con el método de Mohr.

(iii) Evaluación de la actividad antidepresiva:

- Prueba de natación forzada: Se usaron ratas Wistar Macho adultas. Se empleó un modelo de depresión crónica, la depresión se induce cuando a los animales se los fuerza a nadar por un determinado tiempo en un estanque de agua sin posibilidad de escapar. Se introduce un animal dentro de un tanque cilíndrico de acrílico de (46 cm de alto y 20 cm de diámetro, que previamente se llenó con 30 cm de agua (23-25 °C)). Se hacen dos sesiones de natación: uno es el Pre-test (se realiza un día antes de iniciar el tratamiento) dura 15 minutos y otro es el test que dura 5 minutos y se hace al final del tratamiento (día 15). Durante estos 5 min se evaluó cada 5 segundos la conducta predominante, perteneciente a 3 categorías: natación, conducta de trepar e inmovilidad.(1)
- Prueba de campo abierto: Esta prueba se utiliza comúnmente para medir la actividad locomotora espontánea de los roedores. El animal se coloca en el centro de un dispositivo, que consiste en una caja (60cm x 60cm x 40 cm) y posee un piso negro dividido en cuadrados (15 cm x 15 cm) con líneas blancas, limitados por cuatro paredes negras. Se registra el número de cuadrados que

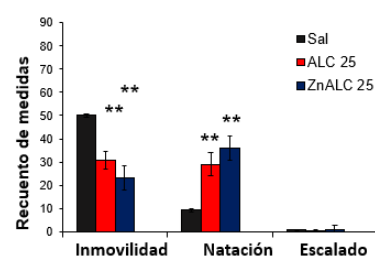
la rata atravesó con sus cuatro patas durante un período de 5 min y se expresa como el número de cuadrados totales.

Resultados y Discusión

El compuesto ZnALC ($[Zn(AlC)Cl_2H_2O]$, 357.53g/mol) fue caracterizado principalmente por difracción de rayos X. El análisis por DRX mostró que ZnALC cristaliza en el grupo espacial quiral monoclinico $P2_1$, el ión Zn(II) se encuentra en un entorno tetraédrico distorsionado (ZnO_2Cl_2), coordinado a una molécula de zwitterión de ALC, actuando como ligando monodentado a través de uno de sus átomos de oxígeno carboxílico, a dos iones de cloro y una molécula de agua. El espectro FTIR muestra: i) la banda correspondiente al estiramiento ν_{CO} del ácido en 1743 cm^{-1} de la ALC, se desdobra en dos señales en el ZnALC ($\nu_{asCO}=1613\text{ cm}^{-1}$ y $\nu_{sCO}=1389\text{ cm}^{-1}$, ii) las bandas correspondientes al grupo ácido carboxílico de la ALC disminuyeron su intensidad al formar el complejo ($1420, 823\text{ cm}^{-1}$) o desaparecieron ($3438, 1731, 1185\text{ cm}^{-1}$), lo que indica que este grupo está desprotonado e involucrado en la coordinación con el ion metálico. Además, se obtuvieron los análisis elementales mostrados en la tabla:

	% H	%C	%N	%Zn	%Cl	%H ₂ O
	Calculado					
ZnALC	5,4	30,2	3,9	18,3	19,8	4,81
	Experimental					
ZnALC	5,3	30,1	3,7	18,6	19,6	5,03

Los datos de la evaluación antidepresiva de ZnALC mostraron que a una concentración de 25 mg/Kg tanto del ligando como del complejo, existe una reducción en la inmovilidad de las ratas y un aumento en la conducta de natación, lo que indica un efecto antidepresivo. Además, se observó que el complejo fue más efectivo que el ligando utilizado. Para descartar efectos inespecíficos en la actividad locomotora, se realizó una prueba de campo abierto. Esta prueba evaluó la actividad locomotora espontánea de las ratas, y no se observaron diferencias significativas entre el ligando, el complejo y el grupo de control, lo que sugiere que los efectos observados no se debieron a cambios en la actividad motora de las ratas.



Conclusiones:

- (i) Se realizó la síntesis y caracterización del complejo de Acetil-L-Carnitina con el biometal zinc(II): $[Zn(AlC)Cl_2H_2O]$.
- (ii) Se estudió la actividad antidepresiva del compuesto ZnALC. El compuesto posee actividad antidepresiva y el efecto de la acetil-L-carnitina se ve mejorado por la complejación con zinc.

Referencias

- 1) R.D Porsolt. Biomedicine. 1979. 30(3), 139-40.

Preparación, caracterización y actividades biológicas del complejo de coordinación de Cu(II) con Acetil-L-carnitina.

Leandro O. Bazán (Becario CIN)

Directora: Evelina G. Ferrer

Introducción

La acetil-L-carnitina (ALC) es un ligando de gran versatilidad que posee numerosas propiedades farmacológicas. Naturalmente es el producto de la acetilación del aminoácido L-carnitina, se produce a nivel cerebral, en el hígado y en el riñón de los humanos por medio de la enzima ALC-transferasa. La literatura muestra que es beneficiosa para el tratamiento del Alzheimer, HIV, las neuropatías periféricas, isquemia, puede prevenir la muerte neuronal excesiva, el deterioro cognitivo, además de tener propiedades antidepresivas. La formación de complejos metálicos con ligandos farmacológicos ha demostrado además poseer efectos sinérgicos beneficiosos. (1) En ese contexto, en este trabajo se presenta la preparación del complejo de coordinación de ALC con Cu(II).

Parte Experimental

(i) Síntesis

Complejo de cobre (CuALC): se prepara en solución etanólica manteniendo una relación 1:1 de ALC con acetato de cobre. Se obtiene por agitación una solución verde esmeralda de donde se precipita con acetato de etilo y por centrifugación se separa el sólido que se lava con acetona/etanol en reiteradas oportunidades.

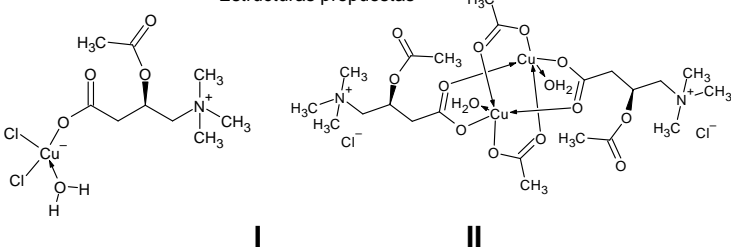
(ii) Caracterización: las técnicas de caracterización utilizadas principalmente fueron: reflectancia difusa, FTIR, UV-Visible, análisis elementales, determinación del %Cu con el método de zincon y % Cl con el método de Mohr.

(iii) Simulación de actividad de superóxido dismutasa (SOD): Se determinó mediante un método no enzimático, que consiste en generar en la mezcla de reacción el anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$) por medio del sistema fenazina metosulfato (PMS)/ nicotinamida adenina dinucleótido reducido (NADH). Esta reacción genera los radicales superóxidos que reducen el nitroazul de tetrazolio (NBT) al azul de formasán. La idea al evaluar la actividad antioxidante es ver si los compuestos son capaces de secuestrar los radicales formados *in situ*.

Resultados y Discusión

En la tabla se muestran los principales resultados.

Caracterización fisicoquímica	
Formulaciones propuestas	1. $Cu(ALC)Cl_2(H_2O)$ 2. $Cu_2(ALC)_2Cl_2(CH_3COO)_2(H_2O)_2$

Forma	Sólido cristalino																																				
Color	Verde																																				
Estabilidad al aire	Higroscópico																																				
Solubilidad	Soluble en H ₂ O, etanol, DMSO																																				
Estructuras propuestas	<p>Estructuras propuestas</p>  <p>I II</p>																																				
Análisis elemental	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>% H</th> <th>% C</th> <th>% N</th> <th>% Cu</th> <th>% Cl</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6" style="text-align: center;">Calculado</td> </tr> <tr> <td>CuALC (I)</td> <td>5,4</td> <td>30,4</td> <td>3,9</td> <td>17,9</td> <td>19,9</td> </tr> <tr> <td>CuALC (II)</td> <td>5,9</td> <td>34,8</td> <td>3,7</td> <td>16,8</td> <td>9,4</td> </tr> <tr> <td colspan="6" style="text-align: center;">Experimental</td> </tr> <tr> <td>CuALC</td> <td>7,0</td> <td>35,3</td> <td>3,6</td> <td>16,3</td> <td>9,3</td> </tr> </tbody> </table>		% H	% C	% N	% Cu	% Cl	Calculado						CuALC (I)	5,4	30,4	3,9	17,9	19,9	CuALC (II)	5,9	34,8	3,7	16,8	9,4	Experimental						CuALC	7,0	35,3	3,6	16,3	9,3
	% H	% C	% N	% Cu	% Cl																																
Calculado																																					
CuALC (I)	5,4	30,4	3,9	17,9	19,9																																
CuALC (II)	5,9	34,8	3,7	16,8	9,4																																
Experimental																																					
CuALC	7,0	35,3	3,6	16,3	9,3																																
Infrarrojo (FTIR)	<p>Desdoblamiento de la banda correspondiente al estiramiento ν_{CO} del grupo ácido de la ALC (1743 cm^{-1}), en dos señales en el complejo sugiriendo coordinación bidentada (puente). $\nu_{asCO}=1628\text{ cm}^{-1}$, $\nu_{sCO}=1425\text{ cm}^{-1}$ $\Delta\nu=203\text{ cm}^{-1}$</p>																																				
TGA (termogravimetría)	% de H ₂ O: 6.24% % de Cu(II): 16.3%																																				
Reflectancia Difusa	226 nm, 346 nm, 805 nm.																																				
En solución																																					
UV-Visible (H ₂ O) 1mM	205 nm, 787 nm																																				
Actividad Biológica	<p>Actividad Superóxido dismutasa símil El compuesto simula la actividad de la enzima con un valor de $Cl_{50}= 1-5\ \mu\text{M}$</p>																																				

Conclusiones

- (i) Se realizó la síntesis y caracterización del complejo de Acetil-L-Carnitina con el biometal cobre(II). La formulación del complejo de cobre todavía se encuentra en etapa de verificación.
- (ii) Se estudió la actividad antioxidante del complejo CuALC, el cual es capaz de secuestrar al anión superóxido ($Cl_{50}=$ de 1 a 5 μM). Se continuarán con los experimentos a fin de determinar la Cl_{50} del complejo. Se estudiará además la actividad peroxidasa y glutatión peroxidasa símil.

Referencias

- 1) J. W. Pettegrew, J. Levine, R. J. McClure, *Mol. Psychiatry*, **2000**, 5, 616-632.

Estudio del sistema tricloroetileno-disulfuro de carbono en matrices de gases inertes como precursor fotoquímico de nuevas especies

Marcos Ignacio Leone
Tesisista de Grado

Directora: Rosana Mariel Romano

Tutor: Agustín Spaltro

Introducción: Este trabajo tiene como objetivo el estudio de la fotoquímica del sistema disulfuro de carbono-tricloroetileno (TCE). Ambos compuestos, que han demostrado ser activos desde un punto de vista fotoquímico (1,2), son de especial interés debido a que su presencia en la atmósfera conlleva una gran preocupación ambiental debido a su alto poder contaminante. En un primer momento se estudió el complejo formado por ambas especies, para luego proceder con el análisis de posibles productos formados, realizando el seguimiento *in situ* de la reacción fotoquímica mediante espectroscopia FTIR. Para esto se realizaron estudios en matriz de gases inertes (argón) a temperaturas aproximadas de 10 K, en los cuales se irradió empleando como fuente una lámpara de Hg-Xe ($200 \leq \lambda \leq 800$ nm) a 400W de potencia.

Resultados: Previo a proceder con la irradiación se detectó la existencia de un complejo molecular 1:1 entre TCE:CS₂, el cual se caracterizó mediante el empleo de cálculos teóricos bajo el formalismo de la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT). La geometría encontrada se muestra en la Figura 1.

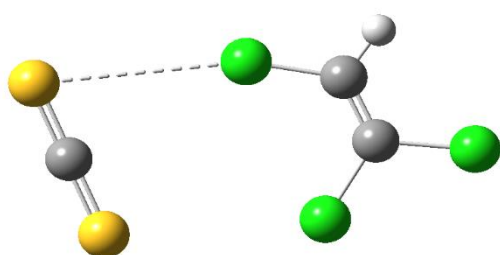


Figura 1: Geometría optimizada mediante cálculos *ab initio*.

Durante la irradiación se observó la aparición de nuevas bandas (Figura 2) correspondientes a los productos fotoquímicos. Las más intensas son atribuidas al complejo formado por HCl y dicloroacetileno (1), originado en la descomposición del monómero del TCE, mientras que a las restantes se las atribuyó a un producto generado a partir del complejo TCE:CS₂.

En el marco de esta hipótesis se plantearon distintos compuestos que satisfagan las evidencias experimentales. Los mismos pueden observarse en la Figura 3. Las especies (a) (b) y (c) son conocidas, y fueron aisladas con anterioridad por el grupo (3), mientras que las otras tres son nuevas, no habiéndose encontrado en la literatura. Dada la naturaleza de la técnica de matriz, se espera que estos productos, de existir, se encuentren formando un nuevo complejo con el dicloroacetileno, en el caso de las

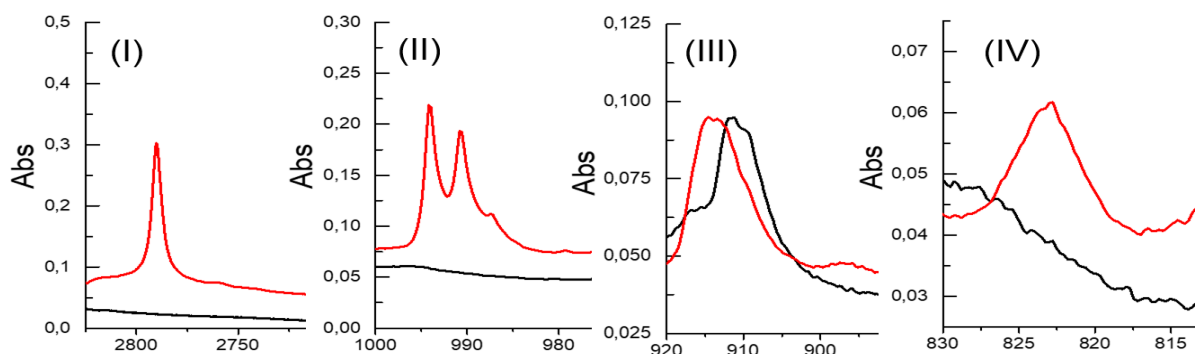


Figura 2: Nuevas bandas observadas. El espectro violeta corresponde a la muestra sin irradiar, mientras que el rojo a 32 minutos de irradiación. Las bandas de (I) y (II) son asignadas a HCl y DCA respectivamente, mientras que las de (III) y (IV) los nuevos productos.

especies monocloradas, o el monocloraacetileno, para las especies dicloradas, ambos obtenidos como subproducto de la reacción, por lo que se simularon los espectros teóricos de cada una, tanto aisladas como complejadas.

Conclusiones: El estudio y análisis de los espectros infrarrojos, tanto teóricos como experimentales, parecería indicar la formación de especies desconocidas hasta el momento.

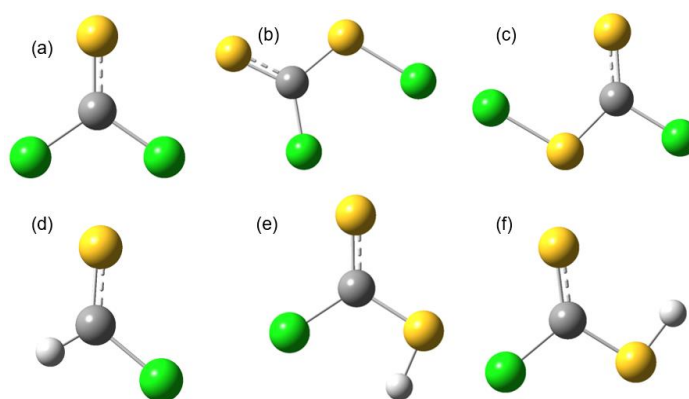


Figura 3: Posibles productos planteados para la reacción fotoquímica entre TCE y CS₂.

Agradecimientos: Al CONICET (PUE-17-BD20170173CO), a la UNLP (UNLP 11/X971) y a la ANPCyT (PICT 2020-3746) por el apoyo financiero.

Referencias

- 1) L.M. Tamone. Tesis: Estudio de reacciones de interés atmosférico. UNLP. **2022**.
- 2) M. Bahou, Y.C. Lee, Y.P. Lee. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 661-667.
- 3) Y.A. Tobón, R.M. Romano, C.O. Della Védova, A.J. Downs. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 4692-4703.

Estrategias sintéticas y seguimiento de reacciones entre compuestos que contienen el grupo XC(O)S- y sales inorgánicas

Melina G. Pelúas
Tesista y becaria doctoral

Directora: Rosana M. Romano
Director: Carlos O. Della Védova

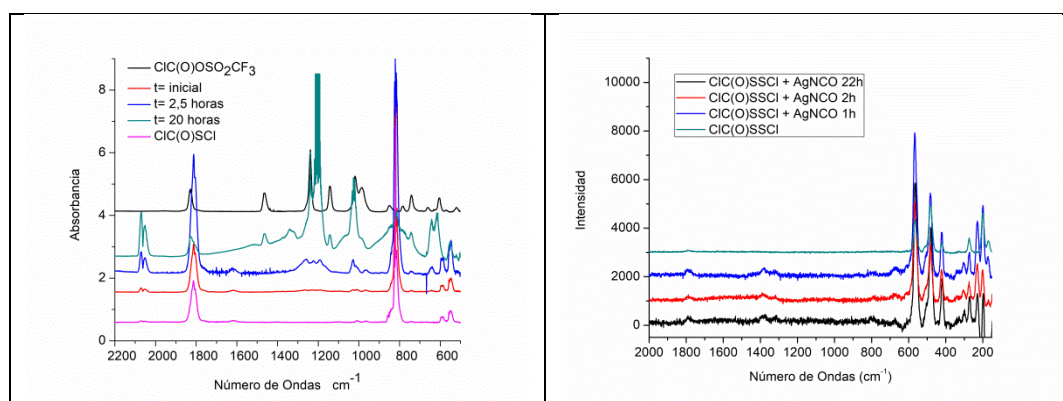
Los compuestos que contienen el grupo XC(O)S-, donde X= Cl; F fueron sintetizados y estudiados sus espectros vibracionales y sus características conformacionales por medio de técnicas espectroscópicas IR y Raman. Asimismo, los compuestos que contienen el enlace S-S, son de gran importancia en muchas moléculas biológicas, y en compuestos de interés farmacéutico, como por ejemplo antibióticos. Por otra parte, podríamos mencionar la importancia tanto sintética, de reactividad, como de interés industrial en sales que contienen grupos del tipo triflato -OSO₂CF₃ e isocianato -NCO. En este marco, se planteará como eje principal de este trabajo y de Tesis Doctoral, diferentes estrategias para las reacciones, en primer lugar, entre compuestos del tipo XC(O)S-Cl, donde X= Cl; -OCH₃; F con la sal triflato de plata, AgOSO₂CF₃. En segundo lugar, para la reacción entre ClC(O)SSCl y la sal AgNCO. Este trabajo constará de la descripción de los procedimientos experimentales llevados a cabo para realizar seguimiento de estas reacciones y posterior detección de productos de reacción mediante espectroscopía IR, Raman, y “en vuelo” en matrices criogénicas de gases inertes para reacciones heterogéneas gas-sólido y líquido-sólido.

Podemos enumerar aquí con una breve explicación, los sistemas con los cuatro tipos de estrategias sintéticas realizadas:

1. *Reacciones “en vuelo”* entre el vapor de XC(O)S-Cl, con X = -F, -Cl, -OCH₃, diluido en Ar y la sal sólida, triflato de plata, AgOSO₂CF₃ y posterior depósito de los productos resultantes en una ventana enfriada a aproximadamente 12 K. Los productos fueron analizados por espectroscopia FTIR.
2. *Reacciones heterogéneas gas-sólido* con seguimiento por espectroscopia FTIR *in-situ*. 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.
3. *Reacciones heterogéneas liquido-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.
4. *Reacciones heterogéneas gas-sólido y líquido-sólido*. Estas reacciones se llevaron a cabo en un balón o trampa de reacción, previamente evacuado, entre el vapor o líquido de la especie XC(O)S- y la sal sólida. Al cabo de un determinado tiempo de reacción, se realizaron sucesivas destilaciones trampa-

trampa en línea de vacío. Las fracciones fueron analizadas por espectroscopia FTIR y Raman, según corresponda.

En el caso de las reacciones entre compuestos XC(O)SCI , con $\text{X} = \text{-F, -Cl, -OCH}_3$ y $\text{AgOSO}_2\text{CF}_3$, los sistemas (1), (2) y (3) permitieron monitorear la evolución de la reacción mediante medidas IR y Raman dependiendo del caso. El sistema (4) nos permitió conocer directamente los productos finales y en algunos casos secundarios a largos tiempos de reacción. Algunos de los productos finales de estas reacciones fueron determinados con anterioridad por nuestro grupo de investigación. 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. Por ejemplo, para el $\text{CH}_3\text{OC(O)SCI}$ la reacción ocurre con la eliminación de CO_2 , para dar como un único producto de reacción detectado en la fase líquida el $\text{CH}_3\text{OSO}_2\text{CF}_3$. Otro ejemplo, es el caso de ClC(O)SCI cuyo producto principal en reacciones del tipo (2), (3) y (4) es $\text{ClC(O)OSO}_2\text{CF}_3$. Mientras que “en vuelo” se aísla como producto principal, mediante un tiempo de reacción menor, la especie ClC(O)SSC(O)Cl . Por otra parte, para la reacción entre compuestos ClC(O)SSCl y AgNCO en los sistemas (3) y (4) luego de varias horas de reacción se observó aún la presencia del reactivo líquido ClC(O)SSCl . No obstante, se detectaron bandas poco intensas, en la región de 1350 cm^{-1} aproximadamente, que podría corresponder al estiramiento simétrico del grupo NCO $\nu_{\text{sym}}\text{ NCO}$ y $\nu\text{ C=O}$ a aproximadamente 1790 cm^{-1} en los espectros Raman de líquido, que podrían corresponder a una especie no reportada. Mientras que, para la misma reacción en fase gaseosa, se observó la formación en baja proporción de OCS , HNCO y SO_2 .



Agradecimientos. Al CONICET (PUE-17-BD20170173CO), la Facultad de Ciencias Exactas de la UNLP (11/X971) y la ANPCyT (PICT-2018-4355 y PICT 2020-3746) por el apoyo financiero. Con más fuerza aún, este agradecimiento, en un contexto de país donde la democracia se ve amenazada. Gracias a las entidades públicas nacionales por apoyar y financiar nuestra formación y nuestros trabajos científicos para y en pos de un país en desarrollo.

Síntesis, caracterización y evaluación de la actividad biológica de un nuevo complejo de VO (IV) flavonoide.

*Alexandra Velásquez Bravo.
Becaria y Tesista Doctoral*

*Directora: Patricia Williams
Directora: Luciana Naso.*

Introducción: Las especies reactivas de oxígeno (EROs) son moléculas inestables generadas en el metabolismo celular, e incluyen el radical superóxido, radical hidroxilo, oxígeno singlete y peróxido de hidrógeno. Éstas actúan como moléculas señalizadoras en procesos celulares como la homeostasis redox y respuesta al estrés. Sin embargo, el estrés oxidativo producto del desequilibrio redox es perjudicial y se encuentra relacionado con diferentes enfermedades degenerativas como el cáncer, el cual se caracteriza por la división y propagación descontrolada de células anormales. En el ámbito de la química medicinal es conocido el hecho que los compuestos a base de metales ofrecen ventajas terapéuticas sobre los compuestos convencionales a base de carbono. En este sentido, se ha demostrado mediante diversas investigaciones que la complejación de flavonoides con el catión oxidovanadio(IV), $V^{IV}O^{2+}$, mejora su actividad biológica con respecto a los flavonoides por sí solos (1). Por otro lado, se ha evidenciado que la troxerrutina es un flavonoide que elimina EROs y muestra propiedades antiinflamatorias, anticancerígenas y antidiabéticas, entre otras. En el presente trabajo se sintetizó, caracterizó y se evaluó la actividad biológica del complejo $[VO(trox)_2] \cdot 8H_2O$ para determinar su potencial como posible compuesto terapéutico contra el cáncer.

Parte experimental: Se realizó la síntesis en relación 2:1 (ligando:metal) del complejo $[VO(trox)_2] \cdot 8H_2O$. Posteriormente, se realizaron estudios en estado sólido y en solución a partir de diversas técnicas de caracterización fisicoquímicas, entre las que se incluye: espectroscopías FTIR, EPR, UV-Vis, análisis elemental (C, H, V), análisis de descomposición térmica (TGA) y conductividad molar. Una vez determinada la estructura del complejo se procedió a estudiar su capacidad antioxidante frente a los radicales hidroxilo, peroxilo y DPPH•. Finalmente, se evaluó su capacidad citotóxica *in vitro* frente a la línea celular de adenocarcinoma de pulmón humano A549 y sus posibles mecanismos de acción.

Resultados: Previo a la síntesis del complejo sólido se realizó un estudio por espectrofotometría UV-Vis en donde se encontró que la formación del complejo se produce a pH 7 eligiendo este valor de pH para su preparación. Por medio del análisis termogravimétrico (TGA) se detectaron 8 moléculas de agua de hidratación (% calc. 8.5; % exp. 8.3) y un residuo que corresponde a V_2O_5 (identificado por espectroscopía FTIR). El espectro FTIR mostró un corrimiento de la banda correspondiente al modo de estiramiento C=O a 1626 cm^{-1} lo que indica la coordinación del catión oxidovanadio

(IV) sobre este grupo. La modificación de los modos vibracionales de estiramiento C-O y de la deformación C-OH indica la interacción con el grupo C5-O⁻, y la formación de un quelato con coordinación C=O, C5-O⁻. Asimismo, a 983 cm⁻¹ aparece la banda correspondiente al estiramiento V=O el cual es similar a otros sistemas VO-flavonoides, con este modo de coordinación. A partir de los espectros de EPR se deduce la misma estructura para el complejo. Por medio del análisis de conductividad del complejo disuelto en H₂O, se observó que éste no presenta naturaleza electrolítica y que se mantiene estable en la solución durante 5 horas. El análisis de la actividad antioxidante del complejo mostró que la complejación mejora la capacidad de secuestrar los EROs, OH• y peroxilo ROO•. Sin embargo, la capacidad de secuestrar radicales DPPH• que no son EROs no mejora significativamente. Los análisis *in vitro* sobre la línea celular A549 indican que el complejo reduce la viabilidad celular de manera dosis-respuesta a 24 h de incubación. Asimismo, [VO(trox)₂].8H₂O induce generación de especies reactivas de oxígeno, reducción de la especie antioxidante GSH (glutati6n reducido) y de la relaci6n GSH/GSSG y disminuci6n del potencial de membrana mitocondrial. Estos resultados junto con los cambios morfol6gicos observados por microscopía 6ptica, sugieren que la vía intrínseca de apoptosis se encuentra involucrada en el mecanismo de muerte celular.

Conclusi6n: El nuevo complejo [VO(trox)₂].8H₂O presenta actividad secuestrante EROs e induce el estr6s oxidativo en la lÍnea de adenocarcinoma de pulm6n A549 por lo que se sugiere que podrÍa presentar propiedades terap6uticas.

Referencias

1. L.G. Naso, E.G. Ferrer, P.A.M. Williams, *Coord. Chem. Rev.*, **2023**, 492, 215271

Estudio y caracterización mineralógica y fisicoquímica de espodumeno de origen nacional como fuente de obtención de litio

Ana Paula Jové

Tesista de grado de la carrera de Geología de la Facultad de Cs. Naturales y Museo

Director: Vicente L. Barone

Codirector: Mario Tessone (INREMI) Instituto de Recursos Minerales (CIC-UNLP)

El presente trabajo de licenciatura de la carrera de Geología de la FCNyM, se enmarca en tareas que se vienen realizando para la obtención de litio a partir de minerales alternativos con mayores contenidos de éste elemento. Se trata de la caracterización mineralógica y fisicoquímica de material procedente del Yacimiento Las Tapias (Pcia. de Córdoba). Siendo éste de rocas pegmatíticas conteniendo litio y berilio. El trabajo consiste en el entrenamiento en la utilización de métodos fisicoquímicos para el estudio y caracterización de las muestras desde su estado natural (α -espodumeno), hasta su conversión a β -espodumeno. Para ello se dispone del equipamiento del CEQUINOR, como lupas, balanzas analíticas, molino de bolas, difractor de rayos x, espectrometría FTIR y eventualmente TGA.

Tradicionalmente el litio se produce a partir de dos fuentes: salmueras (salares) y roca ígnea (pegmatitas). En sus comienzos el litio se extrajo de la minería tradicional de roca sólida, pero durante las últimas décadas la extracción de depósitos de salmuera se ha vuelto cada vez más común porque, en general, esta fuente tiene menores costos de producción. Por otro lado, las rocas presentan una ventaja estratégica en el mercado del litio con respecto a los depósitos de salmueras. Ésta última involucra la evaporación solar de considerables cantidades de agua en grandes piletones en regiones con climas áridos y desérticos significando un dilema ambiental. Esta operación dura alrededor de un año o más. Por otra parte, poner en marcha un salar puede llevar hasta 10 años. La dependencia del proceso de los factores ambientales fuera del alcance de control de las industrias, provoca incertidumbre en cuanto a la estimación de la producción de litio en salares. Se estima que en los próximos años los depósitos de rocas duras cubrirán mayoritariamente la demanda de litio debido a varios factores: cortos tiempos de procesamiento utilizados, distribución homogénea de depósitos, la concentración de litio en pegmatitas es considerablemente más alta que en las salmueras y su independencia del clima para realizar la producción. Las rocas pegmatíticas son rocas duras, subvolcánicas conteniendo entre otros el mineral espodumeno ($\text{LiAlSi}_2\text{O}_6$) que es un piroxeno de litio con un contenido teórico de 3,73% de Li (8,03% como Li_2O). Si lo comparamos con el litio contenido en salares cuya ley varía entre 0,01% y 0,50% (en Atacama, Chile), en el caso de Argentina con 0,06% en el Salar del Hombre Muerto (Pcia. de Jujuy), vemos que la cantidad disponible es mayor en las rocas duras. Los salares además tienen, entre otros, altas concentraciones de impurezas de magnesio y boro que son difíciles de separar.

La extracción a partir de rocas ígneas ya es importante en países como Australia. Allí se obtiene el litio de espodumeno proveniente de pegmatitas, lo que le permite absorber los aumentos en la demanda rápidamente dado que el proceso productivo, aunque más costoso, es más rápido que el que se puede realizar en una geografía donde predominan los salares.

Se han sugerido muchos métodos diferentes para recuperar el litio de sus minerales, pero el método más utilizado es el proceso digestión de β -espodumeno con de ácido sulfúrico. El espodumeno natural (α -espodumeno) tiene una estructura monoclinica y en una primera etapa se debe convertir en β -espodumeno (que tiene una red cristalina tetragonal). La transformación de la fase α a β asegura la disponibilidad del litio al ocupar un sitio de coordinación octaédrica de fácil extracción mediante la calcinación de α -espodumeno en un horno a 1050 °C para provocar la transformación de fase. El tratamiento térmico hace que la red cristalina se expanda, disminuyendo la densidad del mineral y de esta forma el litio puede ser extraído químicamente. Después de la conversión a β -espodumeno, se sigue un tratamiento químico con la finalidad de obtener grados de carbonato de litio de hasta el 99,3%, pero para el grado de batería (99,6% Li_2CO_3) se requiere un procesamiento adicional, como la bicarbonatación.

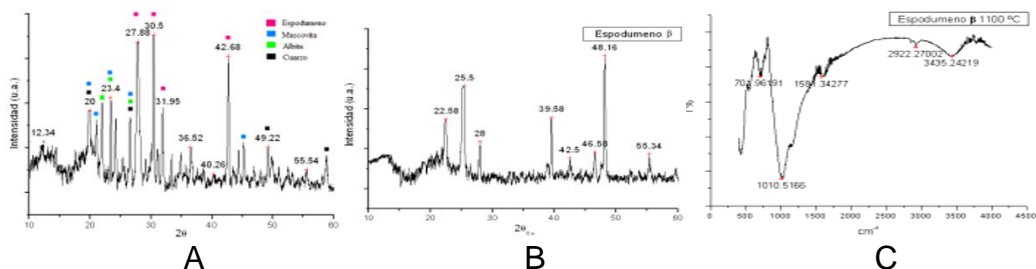


Fig.A. Difractograma de α -espodumeno. **Fig.B.** Difractograma de β -espodumeno. **Fig.C.** Espectroscopia infrarroja del β -espodumeno

Referencias:

- 1) "Aprovechamiento de Minerales de Litio". Botto I.L., Tesis doctoral. Director Prof.Dr.T.G. Krenkel, Fac.Cs.Exactas, UNLP, 1972.
- 2) "Extracción de litio de β -espodumeno mediante tratamiento térmico con cloruro de calcio", Barbosa L. y otros, El litio en la Argentina: visiones y aportes multidisciplinarios desde la UNLP, F. J. Díaz (Coordinador), ISBN 978-987-8348-83-4, 2021.
- 3) "Litio: un Recurso natural estratégico desde los depósitos minerales a las aplicaciones Tecnológicas", Baran, Enrique José. ANCEF - Academia Nacional de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, 2017. (Publicaciones científicas; 12)

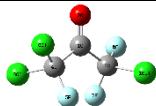
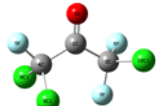
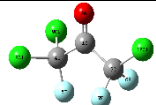
Estudio experimental y teórico del equilibrio conformacional y evolución fotoquímica de la 1,1,3-tricloro-3,3,1-trifluoroacetona

Diego Fernando Castillo Ortiz
Becario y Tesista Doctoral

Directora: Rosana Mariel Romano

En este trabajo se presenta, como parte de un estudio general del comportamiento de acetonas halogenadas, la investigación del equilibrio conformacional y evolución fotoquímica del 1,1,3-tricloro-3,3,1-trifluoroacetona (TCTFA). A pesar de ser un compuesto comercial, existen muy pocos estudios en la literatura sobre las propiedades de esta especie. Uno de ellos corresponde a la determinación del espectro fotoelectrónico (1) y en otra publicación se describe la fotólisis de este compuesto, proponiendo un mecanismo radicalario (2).

En primer lugar se calculó la superficie de energía potencial del TCTFA por variación simultánea de dos ángulos de torsión con el modelo B3LYP/6-31+G(d), con el objetivo de determinar los conformeros estables. Los mínimos de la superficie fueron posteriormente optimizados y se calcularon los espectros vibracionales. Se encontraron 3 conformeros, cuyas energías relativas se presentan en la Tabla 1.

Confórmero	Estructura	ΔE°	ΔG°	Población
I		0,00	0,00	0,67
II		0,58	0,62	0,24
III		0,88	0,77	0,09

Se midieron espectros FTIR del TCTFA en fase vapor y aislado en matrices de Ar a temperaturas criogénicas. A partir del análisis de los espectros experimentales, y comparándolos con las predicciones teóricas, puede concluirse que los mismos pueden ser interpretados teniendo en cuenta un equilibrio conformacional entre las estructuras I y II. Como puede observarse en la Figura 1, el acuerdo entre los espectros experimentales y los simulados es muy bueno. Son varias las absorciones que permiten distinguir la existencia de los dos conformeros de menor energía, en particular la banda correspondiente al estiramiento carbonílico, que se predice teóricamente con una diferencia de aproximadamente 4 cm^{-1} , en coincidencia con la diferencia observada en el espectro de matriz.

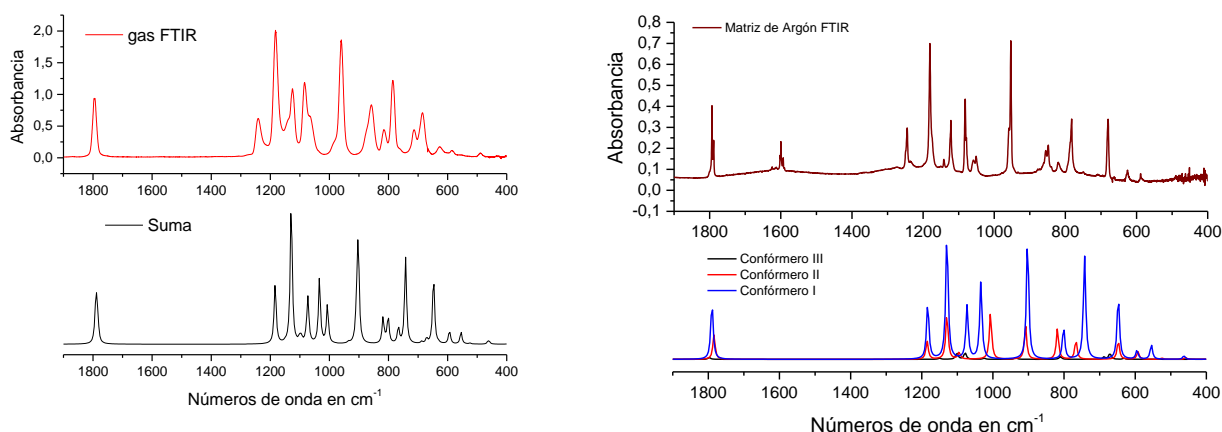


Figura 1. Espectros IR del TCTFA. Izquierda: FTIR en fase gaseosa (arriba) y simulado (abajo). Derecha: FTIR aislado en matriz de Ar (arriba) y simulada para cada uno de los conformeros (abajo).

La matriz de Ar del TCTFA se irradió con luz de amplio espectro. En primer lugar se observó la interconversión conformacional, como se ha descrito anteriormente en varios ejemplos estudiados por el grupo de investigación. Estos resultados constituyen una herramienta importante para la asignación del espectro a los diferentes conformeros. Posteriormente, y a medida que aumenta el tiempo de fotólisis, se observa la aparición de nuevas bandas IR, particularmente en la zona carbonílica. Teniendo en cuenta la comparación de los valores de estas absorciones con datos reportados en la literatura para especies similares, se está investigando la posible formación de compuestos de fórmula $FC(O)X$ y $ClC(O)X$, con $X = CCl_2F$, $CClF_2$. Para ello se compararán las predicciones teóricas para los espectros vibracionales de estas moléculas, con las nuevas señales IR que aparecen como consecuencia de la irradiación, así también como su comportamiento cinético.

Agradecimientos

Al CONICET (PUE-17-BD20170173CO), a la UNLP (UNLP 11/X971) y a la ANPCyT (PICT 2020-3746) por el apoyo financiero.

Referencias

- 1) V.Y. Young, K. L. Cheng. *The Journal of Chemical and Physics*, 1976, 65, 3187-3195.
 R. Bowles, J. R. Majer, J. C. Robb. *Nature*, 1960, 187, 314-316.

8-oxyquinolate-platinum(II)-loaded nanostructured lipid carriers targeted with riboflavin for anti-colorectal cancer activity.

Tugce Boztepe
Becaria Posdoctoral

Director: Germán A. Islan. Laboratorio de Nanobiomateriales, CINDEFI—Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata-CONICET, La Plata B1900, Argentina.

Codirector: Ignacio E. León

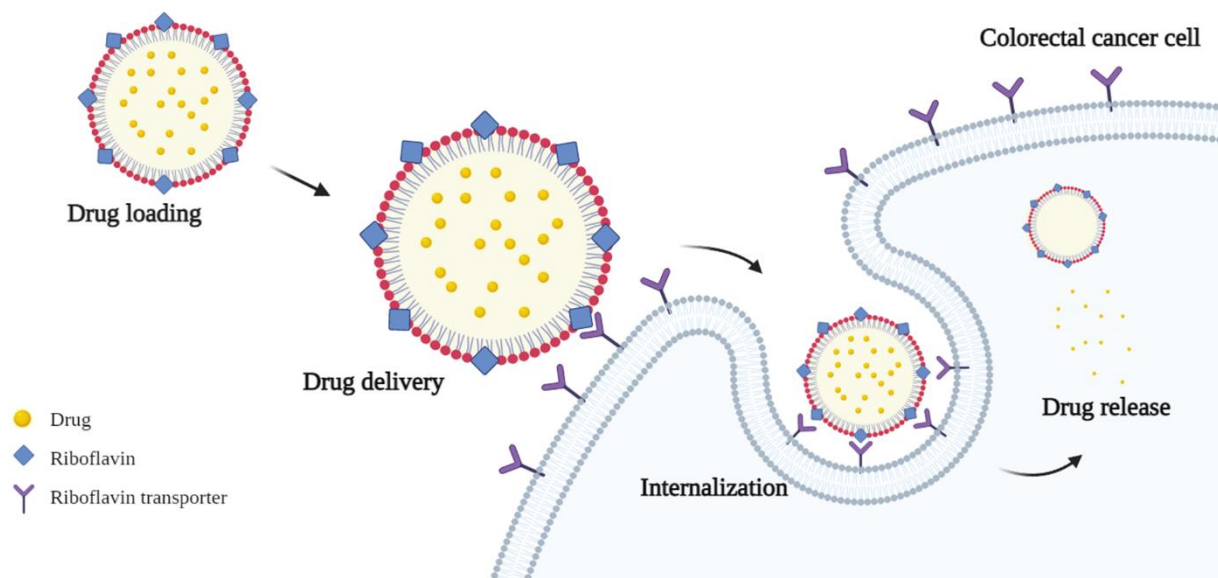


Figure 1: Riboflavin-targeted NLC drug delivery system against colorectal cancer.

Despite the widespread use of platinum-based drugs for the treatment of various solid tumors, their effectiveness against colorectal cancer is limited owing to several mechanisms causing toxicity and drug resistance (1). Nanostructured lipid carriers (NLC) are second-generation lipid nanoparticles that enhance drug solubility owing to their hydrophobic core and provide drug stability and controlled drug release. Moreover, drug resistance and possible dose-limiting adverse effects can be prevented (2).

Riboflavin (7,8-dimethyl-10-ribityl-isoalloxazine, RFV) is a member of the B vitamin family and plays an essential role in facilitating cellular development, sustaining enzyme activity, and promoting energy production in the body (3). Numerous tumors, including breast cancer, hepatocellular carcinoma, prostate cancer, and colorectal cancer, were found to have elevated levels of carrier proteins and transporters that are associated with the RFV uptake pathway. RFV has the potential to act as a highly effective ligand for delivering drugs specifically to tumors; therefore, RFV-targeted

liposomes, polymer conjugates, and dendrimers have been reported (4).

Three different RFV-functionalized drug-loaded NLC formulations were synthesized by ultrasonication technique. Although the same amount of RFV was used in all three formulations, riboflavin was added in different phases of the formulations during synthesis. The anticancer and antimetastatic activities of the formulations were compared with those of the free drug in both 2D and 3D models of HCT116 colon cancer cells.

Cell cytotoxicity by MTT assay showed that only formulation R1-NLC showed greater cytotoxicity at 2.5 and 5.0 μM as compared to the free drug among the formulations. The cytotoxicity assay and the cellular uptake findings were associated. R1-NLC exhibited higher cellular uptake than the other formulations. Both the R1-NLC formulation and the free drug caused a concentration-dependent increase in the number of late apoptotic cells in the treated cells.

The liquid overlay method was utilized for the formation of the spheroids. The 3D cell culture's cell viability was evaluated using the resazurin reduction test. R1-NLC exhibited superior anticancer efficacy in this 3D multicellular model compared to the free drug, as seen in the 2D monolayer model. Cell migration is associated with the capacity of the metastasis of the cancer cell (5). R1-NLC had a better inhibitory effect on cell migration than the free drug.

In conclusion, it has been shown that NLCs targeted by RFV have the potential to be tumor-specific drug delivery systems. Compared to the free drug, R-NLCs demonstrated better anticancer and antimetastatic activity, which makes this nanosystem very promising.

References

- 1) Boztepe T, Scioli-Montoto S, Ruiz ME, Alvarez VA, Castro GR, León IE. *New Journal of Chemistry*. 2021;45(2):821–30.
- 2) Sato M, da Silva P, de Souza R, dos Santos K, Chorilli M. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2015;15(4):287–97.
- 3) Riboflavin. *Monograph*. 2008 Dec;13(4):334–40.
- 4) Boztepe T, Scioli-Montoto S, Gambaro RC, Ruiz ME, Cabrera S, Alemán J, et al. *Pharmaceutics*. 2023 Mar 22;15(3):1021.
- 5) Justus CR, Leffler N, Ruiz-Echevarria M, Yang L V. 2014 Jun 1;(88):1–8.

Contaminantes emergentes. Detección de Microplásticos en Cuencas Hídricas. Caso de estudio Matanza Riachuelo.

Gustavo Navarro

Becario del Programa de Becas Formativas de la Secretaría de Asuntos Estudiantiles, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata

Director: Lucas S. Rodríguez Pirani

Codirectora: A. Lorena Picone

Introducción: La producción y el uso de los polímeros plásticos ha presentado un crecimiento exponencial durante las últimas décadas debido fundamentalmente a su capacidad para moldearse, así como también a su bajo costo, alcanzando una producción anual de 367 millones de toneladas en el año 2020 [1]. Este crecimiento ha conducido a la generación de una enorme cantidad de residuos plásticos que en parte ingresan a los ríos, mares y océanos. Se estima que entre 4,8 y 12,7 millones de toneladas de residuos plásticos terminan cada año en mares y océanos, y su acumulación podría alcanzar los 270 mil millones de toneladas [2]. Estos materiales al ser expuestos a la radiación solar, la abrasión y el tiempo se degradan en fragmentos cada vez más pequeños denominados microplásticos (fragmentos menores a 5 mm) [3]. Si bien su presencia en el medioambiente no es nueva constituyen un contaminante emergente ya que sí lo es su detección y los riesgos que su presencia implican.

El objetivo del presente trabajo es estudiar la presencia y composición de microplásticos en muestras de agua superficial provenientes de la cuenca Matanza-Riachuelo (Figura 1).



Figura 1. Ubicación geográfica de la cuenca Matanza-Riachuelo

Parte Experimental

Con el objetivo de realizar un estudio exhaustivo de la presencia de microplásticos en la cuenca Matanza-Riachuelo se decidió proceder a la toma de agua en diferentes sitios (Figura 2). Para ello, se siguió un protocolo estandarizado y se evitó el uso de

botellas plásticas. Las muestras colectadas fueron refrigeradas y transportadas al laboratorio. Luego, se procedió a realizar diferentes tratamientos según el contenido de materia orgánica: tamizado, tratamientos digestivos empleando soluciones de KOH 10 % o agua oxigenada y posterior filtrado empleando un embudo Büchner y papel de filtro de celulosa de 47 micrones.

Una vez realizado el filtrado se procedió a examinar bajo el microscopio la presencia de posibles microplásticos. Posteriormente, se realizó una selección de diferentes ítems con el objetivo de determinar la composición química a través de técnicas espectroscópicas: espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR) y espectroscopia micro-Raman dependiendo del tamaño de los mismos. Para aquellos ítems mayores a 1 mm se empleó generalmente un accesorio de Reflectancia Total Atenuada acoplado al espectrómetro FTIR (ATR-FTIR, Thermo Nicolet 6700, cristal de diamante). Para ítems de menor tamaño se utilizó un microespectrómetro Raman confocal (Horiba Jobin T6400) que posee una resolución espacial de aproximadamente un micrón.



Figura 2. Sitio de monitoreo 1, Río Matanza, altura puente Autopista Gral. Ricchieri, límite entre Ezeiza y E. Echeverría. (Coordenadas: 34.747654 S, 58.521887 O)

Resultados y Perspectivas:

Hasta el momento se procedió a la toma de muestras de uno de los sitios seleccionados y a su posterior procesamiento. Los resultados obtenidos son preliminares observándose la presencia fundamentalmente de fibras de origen antrópico. Actualmente se está trabajando en el análisis de la composición de las mismas.

Agradecimientos

Facultad de Ciencias Exactas (FCE) de la Universidad Nacional de La Plata (UNLP), CONICET y Agencia I+D+i (PICT 2021-I-INVI-00882) por el apoyo financiero. Al personal del Instituto Nacional del Agua (INA) por la asistencia en la toma de muestras y a la Secretaría de Asuntos Estudiantiles de la FCE (UNLP) por la beca del Programa de Becas Formativas.

Referencias

- 1) Plastics Europe. Plastics-the facts 2020: an analysis of European plastics production, demand and waste data. <http://www.plasticseurope.org>.
- 2) J. R. Jambeck *et al.* *Science*, **2015**, *347*, 768-771.
- 3) C.B. Crawford, B. Quinn *Microplastic Pollutants*. Editorial Elsevier, **2017**.

Clasificación de modos de unión de inhibidores en base a la dinámica de las interacciones con el blanco

*Leandro Martínez Heredia
Tesisista y Becario Doctoral*

Director 1: Reinaldo Pis Díez

Director 2: María Virginia Mirífico

Introducción

Los modos de unión describen la relación espacial y las interacciones químicas entre un ligando y la proteína, incluyendo aspectos como la orientación relativa, los enlaces químicos, las fuerzas de atracción y repulsión, como los puentes de hidrógeno, las interacciones hidrofóbicas, las interacciones catión- π , entre otras. La correcta identificación de un modo de unión es importante debido a que permite establecer el mecanismo de acción de un compuesto, y facilitar el diseño y optimización de líderes en campañas de diseño de drogas.

Generalmente la caracterización de modos de unión se realiza a través de la inspección visual o utilizando herramientas de análisis de los complejos ligandos-proteína que identifiquen interacciones específicas, como puentes de hidrógeno, contactos hidrofóbicos, interacciones catión- π , entre otras.

Nuestra estrategia consiste en emplear los modos de unión de inhibidores previamente identificados como referencia para descubrir y analizar los modos de unión de nuevos ligandos. Esta metodología tiene en cuenta la naturaleza dinámica de las interacciones al hacer uso de la distribución de energías de interacción durante una simulación de Dinámica Molecular.

Cada interacción se representa mediante una función gaussiana con una media y desviación estándar correspondientes a las de las energías observadas. La similitud entre dos interacciones ligando-proteína aumentará a medida que las curvas gaussianas correspondientes se superpongan. Finalmente, la similitud global entre dos ligandos se calculará como el promedio de estas similitudes individuales. Un alto valor de similitud sugerirá un modo de unión similar.

Estudio de la actividad antitumoral y mecanismos de acción de un complejo de cobre (II) con acilhidrazona en modelos *in vitro* e *in vivo* de osteosarcoma humano.

Lucía Balsa
Becaria postdoctoral

Director: Ignacio León

Codirector: Juan Garona, Universidad Nacional de Quilmes.

El osteosarcoma (OSA) es el tumor maligno de hueso más común, que afecta principalmente a niños y adultos jóvenes (1). Actualmente, la estrategia terapéutica en el tratamiento del OSA implica cirugía y quimioterapia pre y postoperatoria. Estos regímenes incluyen una combinación de metotrexato, doxorubicina y cisplatino (CDDP), o etopósido además de ifosfamida (2). Sin embargo, a pesar del uso de la terapia combinada, aproximadamente el 40% de los pacientes con OSA desarrollan recurrencias locales o metástasis, lo que se traduce en tasas de mortalidad elevadas (3). Es por esto que existe la necesidad de desarrollar nuevas alternativas terapéuticas para el tratamiento del OSA. En este sentido, los compuestos de cobre han demostrado ser potencialmente efectivos como agentes antitumorales, atrayendo un interés creciente como alternativas a los medicamentos derivados del platino generalmente empleados (4,5).

El objetivo de este trabajo es evaluar la actividad antitumoral *in vitro* e *in vivo* y dilucidar mecanismos de acción y blancos moleculares de un complejo catiónico de Cu(II) que contiene un ligando hidrazona tridentado, CuHL, contra las células humanas de OSA, MG-63.

La actividad citotóxica en la línea celular MG-63 se evaluó en modelos 2D (monocapa) y 3D (esferoides). CuHL redujo significativamente la viabilidad celular después de 24 horas de tratamiento en ambos modelos (IC₅₀ 2D: 2,1 ± 0,3 µM; 3D: 9,1 ± 1,0 µM) (p<0,001). Estudios adicionales demostraron que el compuesto de cobre inhibe la proliferación celular y lleva a las células a la apoptosis, según se determinó mediante citometría de flujo. CuHL mostró una gran genotoxicidad, evaluada mediante el ensayo del cometa. El análisis proteómico mediante espectrometría de masas Orbitrap identificó 27 proteínas diferencialmente expresadas en las células MG-63 después del tratamiento con CuHL. Los análisis funcionales y bioinformáticos de los resultados demostraron que CuHL genera una sobreexpresión de proteínas relacionadas el estrés de RE y la UPR. Además, se observa un incremento en proteínas relacionadas con la síntesis de ATP, al igual que una disminución de proteínas mitocondriales, lo cual podría indicar una alteración de las actividades mitocondriales.

Finalmente, se evaluó la actividad anticancerígena *in vivo* en animales que portaban xenoinjertos subcutáneos de OSA en crecimiento. El tratamiento durante 4 semanas con CuHL (2 mg/kg i.p. tres veces por semana) marcó una disminución notable en la progresión del tumor, aumentando la necrosis y reduciendo la tasa de crecimiento tumoral y el índice mitótico (p<0,01). El tratamiento con una dosis baja equivalente de

la droga de referencia CDDP (2 mg/kg i.p. tres veces por semana) no logró inhibir el crecimiento del tumor. Es importante destacar que el tratamiento con CuHL no generó signos importantes de toxicidad, ni alteraciones significativas de los parámetros bioquímicos, demostrando su buena tolerabilidad.

En resumen, estos resultados muestran que CuHL tiene una actividad anticancerígena prometedora contra modelos de OSA *in vitro* e *in vivo*. Estos datos alentadores sugieren que el complejo CuHL es un potencial candidato para ser estudiado *in vivo* en un modelo singeneico de OSA, donde se puedan abordar aspectos inmunológicos de la ya probada actividad antitumoral del mismo.

Referencias

- 1) R. Gorlick, C. Khanna, *J. Bone Miner. Res*, **2010**, 25, 683–691.
- 2) R.S. Benjamin, *Adv. Exp. Med. Biol*, **2020**, 1257, 1–10.
- 3) C. Meazza, P. Scanagatta, *Expert Rev. Anticancer Ther*, **2016**, 16, 543–556.
- 4) M. Pellei, V. Gandin, L. Marchio, C. Marzano, L. Bagnarelli, C. Santini, *Molecules*, **2019**, 24, 1–18.
- 5) C. Santini, M. Pellei, V. Gandin, M. Porchia, F. Tisato, C. Marzano, *Chemical Reviews*, **2014**, 114, 815-862.

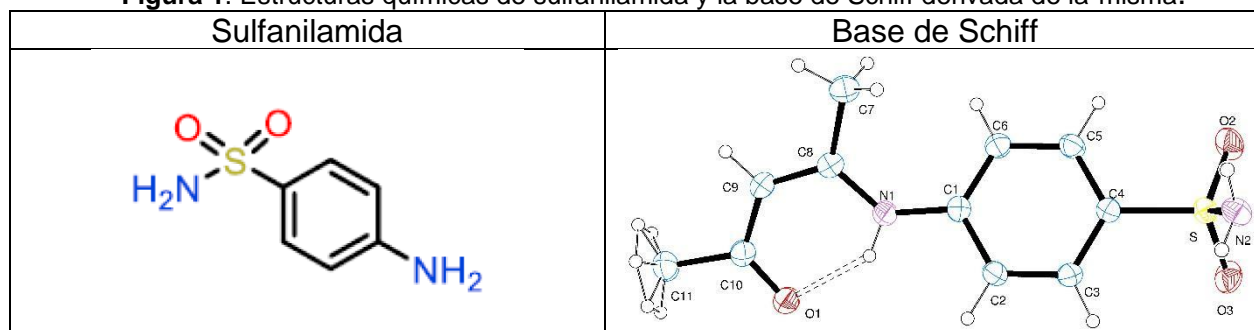
Base de Schiff derivada de sulfonamida: preparación y caracterización

Yamila B. Antonena
 Becaria Manuel Belgrano

Directora: Evelina G. Ferrer

Introducción: El descubrimiento de nuevas entidades químicas con bioactividades y funcionalidades mejoradas para superar la resistencia mostrada por ciertos antibióticos y más aún el tratamiento de enfermedades emergentes, es un área relevante dentro del campo farmacéutico. Las sulfonamidas básicas son farmacóforos versátiles que se utilizan activamente en muchas aplicaciones, incluidas antifúngicas, analgésicas, antiinflamatorio, antiviral, antitumoral, antibacteriano, entre otras. Con el objetivo de explorar nuevos compuestos y potenciales fármacos con estas funcionalidades, nuestro grupo de trabajo preparó y caracterizó una base de Schiff (BS) (fórmula química: $C_{11}H_{14}N_2O_3S$) derivada del fármaco antitiroideo/anticancerígeno (1) (Figura 1).

Figura 1. Estructuras químicas de sulfanilamida y la base de Schiff derivada de la misma.



Parte Experimental: Se sintetizó BS por mezcla de sulfanilamida (1mmol) con acetilacetona (4 mL) en reflujo hasta lograr una solución nítida que se deja enfriar hasta la aparición de un sólido amarillo. El sólido obtenido, se filtra y lava reiteradas veces con acetilacetona y se caracteriza cristalográficamente y por FTIR (Figura 1). Para analizar el espectro FTIR se realizaron cálculos computacionales. Como estructura de partida se utilizó la estructura experimental de la base de Schiff (Z)-4-(4-oxopent-2-en-2-ylamino)benzenesulfonamide obtenida por difracción de rayos X (2). La superficie de energía potencial mínima y la geometría optimizada del compuesto se obtuvieron utilizando el paquete de software Gaussian 16 y la Teoría del Funcional de Densidad (DFT). La geometría se calculó utilizando el método híbrido B3LYP y se empleó el conjunto de bases 6-31g(d,p) y posteriormente 6-311(2d,p) (3,4). Una vez obtenida la estructura de energía mínima, se calcularon las frecuencias vibratorias en las regiones infrarroja para realizar el análisis vibracional y asignar los modos normales.

Resultados: En la Figura 2 se observan los espectros FTIR de sulfanilamida y la base de Schiff. En la Tabla 1 se presentan las asignaciones realizadas.

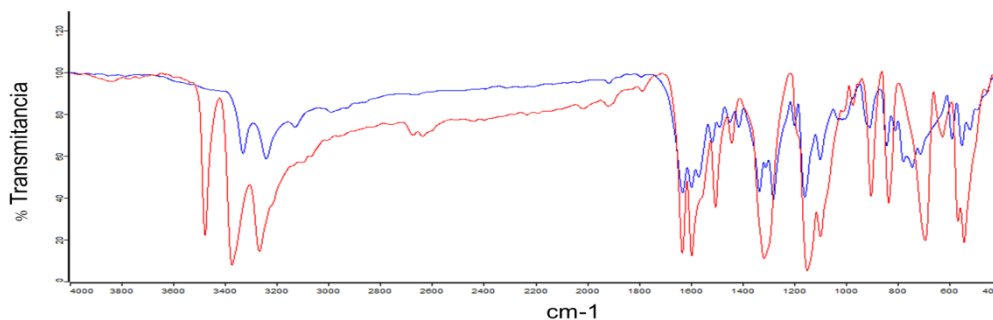


Figura 2. Espectro Infrarrojo Sulfanilamida (Rojo) y BS (Azul)

Los cambios más remarcables son:

- (i) Desaparición de los estiramientos asimétricos y simétricos del grupo amino correspondientes al resto anilina de sulfanilamida cuando se forma BS.
- (ii) La formación de la BS produce un corrimiento de las frecuencias de estiramiento ν SO. El estiramiento asimétrico se presenta a mayor número de onda mientras que el simétrico disminuye su número de onda respecto a sulfanilamida.

Tabla 1. Asignaciones tabla de asignaciones de FTIR para Sulfanilamida y BS

Espectro Infrarrojo (cm ⁻¹)			
Sulfanilamida	Asignaciones	Base de Schiff (BS)	Asignaciones
3474 (m)	$\nu_{as}NH_2$ (anilina)	3240 (m)	$\nu_{as}NH_2$ (sulfonamida)
3375 (m)	ν_sNH_2 (anilina)	3229(m)	ν_sNH_2 (sulfonamida)
3266 (m)	νNH_2 (sulfonamida)	3128(m)	$\nu CH + \nu NH$
1629 (f)	δHNH (anilina) + δHNC	1629 (f)	$\delta NH + \nu CC$ (acetato) + νCO (acetato)
1315 (f)	$\nu_{as}SO + \delta HNS$	1331(f)	$\nu_{as}SO + \delta NH + \nu CC$ (ring) + νCC (acetato)
1146 (m)	$\nu_sSO + \nu CC + \nu SC + \delta CCH$	1032(m)	$\nu_sSO + \delta NH + \nu CC$ (ring)

Conclusiones:

- (1) La estrategia de síntesis permitió la obtención de la BS con buen rendimiento.
- (2) Los estudios de espectroscopia FTIR permitieron la asignación de las bandas características para este compuesto.

Referencias

- 1) W. Zafar, S.H. Sumrra, A.U. Hassan, Z.H. Chohan. *J. Coord. Chem.* **2023**, 76, 546-580.
- 2) M.M. Ghorab, M.S. Alsaid, H.A. Ghabbour, A.A. Al-Mishari. *Z. Kristallogr. NCS* **2016**; 231, 867-869.
- 3) A.D. Becke, *Phys. Rev. A* **1988** 38, 3098.
- 4) M.J. Frisch, J.A. People, J.S. Binkley. *J. Chem. Phys.* **1984**, 80, 3265-3269.

Base de Schiff derivada de sulfonamida como inhibidor de Fosfatasa alcalina intestinal: *actividad in vitro*

Gisela M. Gaddi
Becario Posdoctoral (CONICET)

Directora: Evelina G Ferrer

Introducción

La fosfatasa alcalina (FAL) es un enzima capaz de hidrolizar enlaces fosfato de diversos sustratos con el fin de controlar la bioseñalización celular (1). Una sobreexpresión de FAL involucra una desregulación de la desfosforilación en diversos tejidos generando cristales de hidroxapatita en riñón, vasos sanguíneos y la calcificación de tumores. Se conoce que diversos fármacos como sulfonamidas cíclicas se comportan como inhibidoras de la FAL (2). Nuestro grupo de investigación se encuentra estudiando la inhibición de la actividad fosfatasa empleando una base de Schiff (BS) (fórmula química: $C_{11}H_{14}N_2O_3S$) derivada del fármaco antitiroideo/anticancerígeno sulfanilamida.

Parte Experimental

Se evaluó la actividad fosfatasa en presencia y/o ausencia de BS mediante el seguimiento de la reacción de desfosforilación de p-Nitrofenilfosfato y la aparición de p-Nitrofenol midiendo la absorbancia de su banda característica a 405 nm durante una hora. Se empleó un rango creciente de concentración del ligando (0-100 μ M) en presencia de la enzima (1 μ M) y el sustrato (300 μ M).

Una vez conocido el CI_{50} , se estudió la cinética de la inhibición considerando el Modelo de Michaelis-Menten. Para ello se trabajó a la concentración del CI_{50} de la BS, 1 μ M de enzima y se varió la concentración del sustrato (100-300 μ M).

Los ensayos permitieron el cálculo de los parámetros cinéticos característicos de FAL (K_m y V_{max}) así como la eficiencia catalítica empleando la ecuación de Michaelis-Menten.

Resultados

(1) Se determinó si BS y la sulfanilamida presentaban capacidad inhibitoria sobre la FAL. Se pudo establecer que la sulfanilamida no inhibe la enzima mientras que BS es capaz de inhibirla obteniéndose un valor de CI_{50} (Figura 1).

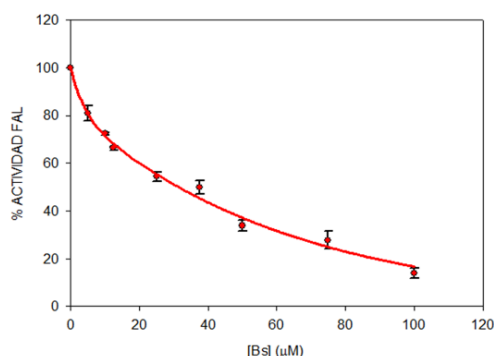


Figura 1. Efecto de la BS (0-100 µM) sobre la actividad de fosfatasa alcalina intestinal (1 µM) en presencia de sustrato (300 µM)

(2) Se determinaron los parámetros cinéticos para BS (Tabla 1):

Tabla 1. Parámetros cinéticos para FAL y FAL en presencia de BS.

	K_m (M)	V_m (M/Min)	K_{cat} / K_m (Min/M)
FAL	$3,0 \times 10^{-3}$	$1,2 \times 10^{-4}$	121
FAL-BS	$1,1 \times 10^{-4}$	$8,0 \times 10^{-6}$	8

La eficiencia catalítica (K_{cat}/K_M) de FAL es 121 min/M en ausencia BS mientras que en presencia de la misma es 8 min/M, lo cual indica un marcado decrecimiento de la actividad fosfatasa.

Conclusiones:

- (1) Bs inhibe a FAL ya que la eficiencia catalítica disminuye 15 veces en comparación al enzima sin el ligando analizado.
- (2) La capacidad inhibitoria probablemente sea debida al resto acetilacetato de BS dado que sulfanilamida sola no inhibe la enzima.

Referencias

- 1) K M. Holtz, B. Stec, J.K. Meyers, S.M. Antonelli, T.S. Widlanski, E.R. Kantrowitz. *Protein Science* **2000**, 9, 907-915.
- 2) H.A. Bhatti, M. Khatoun, M. al-Rashida, H. Bano, N. Iqbal, Zaib-un-Nisa, S. Yousuf, K.M. Khan, A. Hameed, J. Iqbal, *Bioorg. Chem.* **2017**, 71, 10-18.

Aislamiento de complejos de van der Waals $\text{CS}_2 \cdots \text{CHBr}_3$: Estudio de la naturaleza de la interacción $\text{S} \cdots \text{H}$ mediante espectroscopia FTIR y cálculos DFT.

Agustina Piccolini
Tesista de Grado

Directora: Rosana M. Romano
Tutora: Michelle T. Custodio Castro

Introducción: Los objetivos de este trabajo abarcan desde el aislamiento de complejos moleculares de van der Waals entre CS_2 y CHBr_3 en matrices criogénicas de Ar hasta su estudio estructural mediante espectroscopia FTIR. El CS_2 puede descomponerse fácilmente mediante radiación ultravioleta, lo que le permite reaccionar con otras moléculas para producir especies químicas que afectan la distribución del ozono, y alteran el equilibrio energético, químico y físico en la atmósfera (1). El bromoformo (CHBr_3) es un compuesto que se emite desde fuentes naturales, y con una importante contribución de fuentes de emisión antropogénicas. El CHBr_3 es una fuente importante de bromo estratosférico y también contribuye al agotamiento químico del O_3 (2).

En este trabajo se estudiaron los sistemas formados por matrices de las mezclas $\text{CHBr}_3:\text{CS}_2:\text{Ar}$ y $\text{CDBr}_3:\text{CS}_2:\text{Ar}$, ambas en las proporciones 1:1:200, 1:2:200 y 2:1:200. Se incorporó de manera adicional el modelado con métodos ab initio y de la Teoría de los Funcionales de la Densidad (DFT), con el objetivo de lograr una mejor interpretación de los resultados experimentales.

Técnicas experimentales: El aislamiento en matrices criogénicas de argón consiste en aislar una o más especies químicas en una matriz rígida. Para ello se requieren de muy bajas temperaturas (~ 10 K) que permitan formar la matriz de gas inerte sólido, reduciendo la difusión y rotación de las especies en estudio. Adicionalmente se realiza la técnica de “*annealing*” que consiste en aumentar la temperatura de la matriz en un intervalo de tiempo específico para favorecer la difusión de las especies, incrementando la interacción intermolecular de las mismas y favoreciendo la formación del complejo molecular. La técnica de aislamiento en matrices criogénicas de Ar fue acoplada a la espectroscopia FTIR como método de caracterización de las especies químicas en estudio.

Resultados: En cada experiencia se realizaron un total de cuatro depósitos sobre la ventana enfriada a aproximadamente 10 K, donde se observó la formación de un complejo de van der Waals mediante espectroscopia FTIR. Sobre el cuarto depósito se elevó la temperatura de la matriz a 30 K (*annealing 1*) y 35 K (*annealing 2*), donde se comprueba que las bandas asignadas a la formación del complejo aumentan en intensidad (Figura 1 y 2).

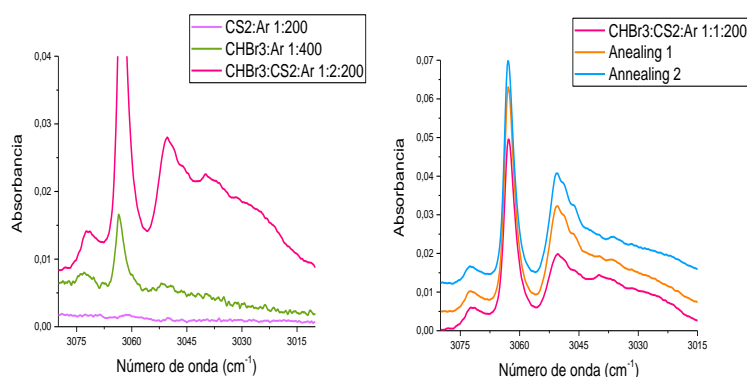


Figura 1: Espectro IR en la región correspondiente al estiramiento simétrico del enlace C—H del bromoformo (ν_s C—H) del sistema en estudio antes (izquierda) y después (derecha) de la técnica de *annealing*.

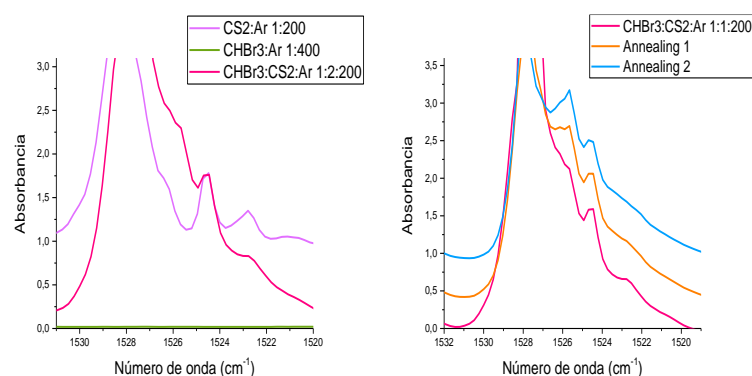


Figura 2: Espectro IR en la región correspondiente al estiramiento antisimétrico del disulfuro de carbono ($\nu_{as}(\text{CS}_2)$) de la matriz formada antes (izquierda) y después (derecha) de la técnica *annealing*.

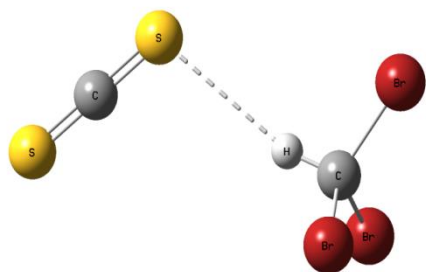


Figura 3: Geometría optimizada por el método DFT, B3LYP/6-311G++(d,p) del complejo de menor energía entre el CS_2 y CHBr_3 .

Conclusión: En los espectros FTIR obtenidos experimentalmente se observaron nuevas bandas con respecto a los espectros de los monómeros, las que fueron atribuidas a interacciones moleculares entre las especies CS_2 y CHBr_3 . Dichas bandas incrementaron su intensidad con la técnica de *annealing*, lo que aporta evidencia experimental sobre la formación del complejo.

Del análisis computacional se obtuvo la geometría optimizada de la estructura de menor energía del complejo $\text{CHBr}_3 \cdots \text{CS}_2$ (Figura 3) junto con el espectro IR teórico, el cual concuerda ampliamente con los resultados experimentales.

Agradecimientos: Al CONICET (PUE-17-BD20170173CO), la UNLP (UNLP 11/X971) y la ANPCyT (PICT 2020-3746) por el apoyo financiero.

Referencias:

- 1) J. Gao, M. Li, H. Zhao, Y. Wu, Q. Gao, X. Wu, Y. Zhang, Y. Zhanf, *J. Environ. Chem. Eng.*, **2023**, *11*, 110815.
- 2) Y. Jia, J. Hahn, B. Quack, E. Jones, M. Brehon, S. Tegtmeier, *Geophys. Res. Lett.*, **2023**, *50*.

Actividad antitumoral de complejos de cobre(II) con fenantrolina y dipéptidos en células de cáncer de mama en cultivo

Katherine Seneth Muñoz Garzón
Becaria y Tesista Doctoral

Directora: Ana Laura Di Virgilio
Codirectora: Beatriz Soria

Introducción:

A nivel mundial, para el año 2020 el cáncer de mama se ha convertido en el cáncer más diagnosticado superando al de pulmón y próstata con una incidencia del 47,8% por 100.000 habitantes para ambos sexos. El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente entre las mujeres con una incidencia en Argentina de 15.509 casos por 100.000 habitantes, de acuerdo al reporte de Globocan. (1) Para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer, la industria farmacológica ha realizado múltiples investigaciones sobre el uso de complejos metálicos incluyendo los de platino, cobre, zinc, paladio, galio, entre otros, demostrando actividades antitumorales *in vitro* e *in vivo*. El cobre ha sido uno de los elementos más estudiados en la rama de la farmacología por ser un ion metálico de gran importancia en procesos bioquímicos de los seres vivos. Por otro lado, la fenantrolina, un compuesto orgánico heterocíclico nitrogenado es uno de los ligandos más utilizados para los metales de transición debido a la estabilización del quelato, no es tóxico y es de fácil acceso económico. Por otro lado es conocido el hecho que la inclusión de moléculas esenciales como aminoácidos en un complejo metálico puede mejorar la selectividad o disminuir sus efectos secundarios, lo que permite el desarrollo de terapias anticancerígenas no tóxicas. (2-3)

En este trabajo, se estudió la actividad tumoral de dos complejos de Cu(II) con 1,10 fenantrolina (phen) como ligando principal. El complejo $[CuCl_2(phen)]$ (**1**) fue estudiado en comparación a su homólogo con un dipéptido (Ala-Phe) como ligando auxiliar $[Cu(L-Ala-Phe)(phen)] \cdot 4 H_2O$ (**2**) en la línea celular de cáncer de mama humano MCF-7.

Parte experimental:

Se realizó un análisis experimental en la línea celular de cáncer de mama MCF-7, se evaluó la viabilidad celular mediante el método de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolio (MTT), la eficiencia de clonado se determinó mediante el ensayo clonogénico. La inducción de especies reactivas de oxígeno se midió mediante espectrofotometría de fluorescencia con sondas como la dihidrorodamina 123 (DHR123) y dihidroetidio (DHE). Para medir daño en las cadenas del ADN en células individuales, se utilizó el ensayo de cometa y para identificar el tipo de muerte celular programada se utilizó la tinción con Anexina V-FITC y yoduro de propidio (PI) con citometría de flujo.

Resultados: el análisis funcional mostró que los complejos **1** y **2** provocan efectos

antiproliferativos con IC₅₀ a 24 horas de 5.82 μ M y 6.74 μ M e IC₅₀ de 48 horas de 1,38 μ M y 4,90 μ M respectivamente. Producen inhibición de clones a partir de una concentración de 2,5 μ M y ninguno de ellos presentó aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno (EROs). Por otro lado, el fenómeno de muerte celular inducido por **1** ocurre a través del proceso de necrosis, mientras que **2** provoca la inducción de apoptosis temprana. Asimismo, solo a bajas concentraciones de **2** (1 μ M) se encontró quiebres dobles y simples del ADN.

Discusión :

Ambos complejos reducen la viabilidad de las células tratadas. Con una exposición de 48 h, muestran un efecto más fuerte que el cisplatino (cisPt) en células MCF-7 (IC₅₀ cisPt 19.3 +/- 2.1 μ M), siendo **1** y **2** casi 14 y 4 veces menor que el cisplatino, respectivamente (4). La acción de estos complejos también se observó en la eficiencia clonogénica, ya que este efecto es evidente a concentraciones más bajas que la encontrada para el ensayo de citotoxicidad (5 μ M) resultando más sensible que el ensayo MTT. Además, no inducen el aumento de los niveles de EROs en MCF-7 lo que indica que el estrés oxidativo no es el mecanismo de acción de estos complejos. Sin embargo, la literatura indica que el complejo de cobre(I) [Cu(phen)₂]¹⁺ es capaz de dañar oxidativamente el ADN, actuando, como una nucleasa artificial, como se observó en el complejo **2** a 1 μ M que ejerce un efecto genotóxico comparable al control positivo. (5) El complejo **1** mostró actividad necrótica y posiblemente no activa vía de la apoptosis, sino que podría activar vías como la oncosis por la destrucción masiva del material genético. (6) Mientras que el complejo **2** reveló su capacidad de inducir apoptosis. Estudios de metalodrogas con aminoácidos indican una alta frecuencia de muerte celular por este mecanismo, posiblemente por la acción del aminoácido en el interior de la célula, que es capaz de internalizarse y producir inestabilidad genómica.(7)

Conclusión

Los dos complejos inducen menores IC₅₀ que el cisPt. Asimismo, **1** demostró alterar la capacidad clonogénica de manera más pronunciada que **2**. Ninguno de los complejos demostró aumentar los niveles de EROs estudiados con dos sondas diferentes. Por su parte, **2** provocó un aumento de los quiebres simples y dobles en el ADN, demostrado a través del ensayo Cometa y una inducción de apoptosis, lo que resulta de gran importancia para futuros estudios *in vivo* a fin de descubrir nuevos compuestos para emplear en terapias contra el cáncer.

Agradecimientos : este trabajo fue financiado por la UNLP (PID 2020/2023 X899), CONICET (PIP 0235), ANPCyT (2021-GRF-TII-00090).

Referencias

- 1) Global Cancer Statistics 2020. GLOBOCAN [Internet], **2020**,1-2.
- 2) Mc Givern. [PhD Thesis]. **2016**,1-152.
- 3) Prihantono, Irfandi R, Raya I, Warsinggih. *Ann Med Surg.* **2020**, 60396-402.
- 4) Balsa LM, et al. *J Inorg Biochem.* **2020**, 204, 110975.
- 5) Sigman DS, Graham DR, D'Aurora V, Stern AM. *J Biol Chem.***1979**, 24,12269-72
- 6) Ortega-Forte, et al. *Cell Mol Life Sci.* **2022**, 79, 510.
- 7) Lima AP, et al. *PLoS One.* **2014**,10, e105865.

Explorando el dominio FERM como blanco molecular: análisis y perspectivas computacionales

*Patricia A. Quispe Castillo
Becaria Doctoral*

*Director 1: Martín Lavecchia
Director 2: Ignacio León*

La Quinasa de Adhesión Focal (FAK) representa una pieza clave en los procesos de invasión y metástasis en el cáncer. Esta proteína está conformada por tres dominios: FERM, FAT y quinasa. En la actualidad, FAK se ha convertido en un blanco molecular prometedor en el desarrollo de terapias contra el cáncer. Aunque la estrategia tradicional se centraba en la inhibición de su sitio de unión al ATP con compuestos de baja masa molecular, en años recientes, el dominio FERM ha ganado relevancia al regular la activación de FAK mediante el bloqueo de la autofosforilación de Tyr397. Como resultado, computacionalmente se han diseñado inhibidores, identificando dos posibles sitios de unión: uno cerca de Tyr397 y otro entre los subdominios de FERM. Una de las problemáticas surgidas en torno a este dominio es la carencia de información experimental que valide la existencia de los sitios de unión propuestos en literatura. Es por esto que la interacción precisa entre estos inhibidores y el dominio FERM todavía no es clara. En este trabajo, presentamos los resultados de un estudio computacional en el que evaluamos la accesibilidad farmacológica del dominio FERM, utilizamos un nuevo enfoque para explorar sus sitios druggables y destacamos las perspectivas de investigación experimental que han surgido en colaboración con el grupo del Dr. Lietha (CSIC, Madrid).