TECNOLÓGICO NACIONAL DE MÉXICO

INSTITUTO TECNOLÓGICO DE NUEVO LEÓN

CENTRO DE INVESTIGACIÓN E INNOVACIÓN TECNOLÓGICA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

MAESTRÍA EN INGENIERÍA

“Síntesis de compuestos organofluorados con posible actividad biológica y desarrollo de membranas quimioluminiscentes para la adsorción de plomo en medio acuoso”

T E S I S

Para obtener el grado de maestría en ingeniería.

PRESENTA

I.A. Martha Cecilia Ibarra Hernández

DIRECCIÓN DE TESIS

Dr. José Luis Hernández García
Asesor

Guadalupe, Nuevo León, 04 de junio de 2024

Aceptación de documento de Tesis

Guadalupe Nuevo León, 28/MAYO/2024

DR. JOSÉ ISIDRO HERNÁNDEZ VEGA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ESTUDIOS
DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
PRESENTE:

La Comisión de Revisión de Tesis nos es grato comunicarle que, conforme a los lineamientos para la obtención del grado de Maestría en Ingeniería de este Instituto, y después de haber sometido a revisión académica el proyecto de Tesis titulado: **"SÍNTESIS DE COMPUESTOS ORGANOFLUORADOS CON POSIBLE ACTIVIDAD BIOLÓGICA Y DESARROLLO DE MEMBRANAS QUIMIOLUMINISCENTES PARA LA ADSORCIÓN DE PLOMO EN MEDIO ACUOSO",** realizado por la **ING. MARTHA CECILIA IBARRA HERNÁNDEZ,** No. De Control: **G17480885,** dirigida por el **DR. JOSÉ LUIS HERNÁNDEZ GARCÍA**, y habiendo realizado las correcciones que le fueron indicadas, acordamos **ACEPTAR** el documento final de proyecto de Tesis, así mismo le solicitamos tenga a bien extender el correspondiente oficio de autorización de impresión.

Sin otro particular, agradecemos la atención.

ATENTAMENTE
Excelencia en Educación Tecnológica®
"CIENCIA Y TECNOLOGÍA AL SERVICIO DEL HOMBRE"

DIRECTOR DE TESIS

DR. JOSÉ LUIS HERNÁNDEZ GARCÍA
DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS
CÉDULA: 09600053

REVISORES

DRA. DALIA ALEJANDRA MAZÓN MONTIJO
DOCTORADO EN CIENCIA E INGENIERÍA DE MATERIALES
CÉDULA: 10156216

DR. MIGUEL ANGEL REYES GONZÁLEZ
DOCTORADO EN CIENCIAS
CÉDULA: 10880895

C.c.p.- Roberto Ramirez Cortes -Coordinador de la Maestria en Ingeniería
C.c.p.- Expediente

Guadalupe Nuevo León, 29/mayo/2024
MEMORANDUM: DEPI-1.2.11-110-2024

ING. MARTHA CECILIA IBARRA HERNÁNDEZ
CANDIDATA A OBTENER EL GRADO DE
MAESTRÍA EN INGENIERÍA
PRESENTE

Después de haber atendido las recomendaciones sugeridas por la Comisión del Consejo de Posgrado de Ingeniería, en relación a su trabajo de Proyecto de Tesis, cuyo título es: **"SÍNTESIS DE COMPUESTOS ORGANOFLUORADOS CON POSIBLE ACTIVIDAD BIOLÓGICA Y DESARROLLO DE MEMBRANAS QUIMIOLUMINISCENTES PARA LA ADSORCIÓN DE PLOMO EN MEDIO ACUOSO"**, me permito comunicarle que, conforme a los **Lineamientos para la Operación de los Estudios de Posgrado,** se le concede la autorización para que proceda con la impresión de su proyecto de Tesis.

Sin otro particular, agradecemos la atención.

A T E N T A M E N T E
Excelencia en Educación Tecnológica
"CIENCIA Y TECNOLOGÍA AL SERVICIO DEL HOMBRE"

JOSÉ ISIDRO HERNÁNDEZ VEGA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ESTUDIOS
DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

C.c.p.- Expediente

JIHV/Ross*

AUTORIZACIÓN PARA PRESENTAR EXAMEN DE GRADO DE MAESTRÍA

Guadalupe, Nuevo León, 29/MAYO/2024
MEMORANDUM: DEPI-1.2.11-111-2024

ING. MARTHA CECILIA IBARRA HERNÁNDEZ
PRESENTE:

Por medio del presente me es grato comunicarle que **SE AUTORIZA** la presentación del examen de grado de **Maestría en Ingeniería,** toda vez que ha cubiertos los requisitos necesarios.

Aprovecho la ocasión para desearle el mejor de los éxitos en su examen, así como en su vida profesional, y agradecerle la confianza depositada en nuestra institución para la realización de sus estudios de Posgrado.

A T E N T A M E N T E
Excelencia en Educación Tecnológica®
"CIENCIA Y TECNOLOGÍA AL SERVICIO DEL HOMBRE"

MIGUEL ÁNGEL OCHOA VILLEGAS
SUBDIRECTOR ACADÉMICO

EDUCACIÓN
TECNOLÓGICO NACIONAL DE MÉXICO
INSTITUTO TECNOLÓGICO DE NUEVO LEÓN
SUBDIRECCIÓN ACADÉMICA

C.c.p. Expediente

JHVIRGF

JOHNSON CONTROLS ENTERPRISES MEXICO S. DE R.L. DE C.V.
David Alfaro Siqueiros # 104 Col. Valle Oriente
San Pedro Garza García, Nuevo León, C.P. 66278
T. 52 (81) 8329-9500
F. 52 (81) 8329-9563

CLARIOS

29 enero 2024

A QUIEN CORRESPONDA
INSTITUTO TECNOLOGICO DE NUEVO LEON

Asunto: apoyo a ciencia ambiental del ITNL

Por medio de la presente, manifiesto mi apoyo a los proyectos de **"Desarrollo de membranas fluorescentes para la adsorción de plomo en medio acuoso"** de la alumna **Martha Cecilia Ibarra Hernández**, lo cual puede proporcionar alternativas para la gestión de residuos y descargas de plomo en el agua para las industrias relacionadas con dicho metal.

Desde años atrás hemos tenido una estrecha comunicación y deseos de colaboración con esta institución académica en proyectos de desarrollo e investigación de temas ambientales de mutuo interés tanto para nuestra empresa como para la sociedad en general. Esta iniciativa demuestra nuestro interés en contribuir al bienestar de la comunidad en la que operamos y en apoyar propuestas de instituciones educativas como el Instituto Tecnológico de Nuevo León. Clarios es una empresa que desarrolla y comercializa baterías plomo-acido para la industria automotriz.

Felicitamos a la institución por el crecimiento y desarrollo de su oferta académica y capacidad tecnológica, así como también por la futura formación de programas académicos profesionales, postgrados y programas especializados en temas automotrices de gran impacto en la industria.

Sin otro particular de momento, quedo de ustedes

Atentamente,

Dr. Vladimir Garcia Hernandez
Materials Enginer Sr.
Vladimir.garcia@clarios.com
Tel. 8112193129
Clarios (Johnson Controls Enterprises Mx)

Guadalupe Nuevo León, 30/mayo/2024
Asunto: Cesión de derechos.

ING. PEDRO ROSALES GUTIÉRREZ
DIRECTOR
TECNM / INSTITUTO TECNOLÓGICO DE NUEVO LEÓN
PRESENTE

En cumplimiento a los requisitos de obtención de grado que señala el numeral 2.15.5 de los Lineamientos para la Operación de los Estudios de Posgrado - 2019 del Tecnológico Nacional de México, hago manifiesta la

CESIÓN DE DERECHOS

Al **INSTITUTO TECNOLÓGICO DE NUEVO LEÓN** como único titular de los derechos de propiedad intelectual de la tesis **"SÍNTESIS DE COMPUESTOS ORGANOFLUORADOS CON POSIBLE ACTIVIDAD BIOLÓGICA Y DESARROLLO DE MEMBRANAS QUIMIOLUMINISCENTES PARA LA ADSORCIÓN DE PLOMO EN MEDIO ACUOSO"** que fue dirigida por el **Dr. José Luis Hernández García.** Declaro que el presente trabajo es fruto de mi autoría, que no ha sido previamente publicado ni presentado para ningún grado o calificación, ni previamente publicado o escrito por otra persona, excepto aquellos materiales o ideas que, por ser de otras personas, les he dado el debido reconocimiento y los he citado debidamente en la sección de bibliografía o referencias del presente documento.

ATENTAMENTE
Excelencia en Educación Tecnológica®

Martha Cecilia Ibarra Hernández
CANDIDATO AL GRADO DE MAESTRO EN INGENIERÍA
PROGRAMA MAESTRÍA EN INGENIERÍA - ITNL

ccp. Archivo DEPI

Guadalupe Nuevo León, 30/mayo/2024.

DR. JOSÉ ISIDRO HERNÁNDEZ VEGA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
M.C. ROBERTO RAMÍREZ CORTES
COORDINADOR DE LA MAESTRÍA EN INGENIERÍA
PRESENTES

Por medio de la presente hago de su conocimiento que el trabajo de tesis titulado **"SÍNTESIS DE COMPUESTOS ORGANOFLUORADOS CON POSIBLE ACTIVIDAD BIOLÓGICA Y DESARROLLO DE MEMBRANAS QUIMIOLUMINISCENTES PARA LA ADSORCIÓN DE PLOMO EN MEDIO ACUOSO"** realizado por la estudiante **MARTHA CECILIA IBARRA HERNÁNDEZ** con **No. De Control G17480885** del programa de posgrado **MAESTRÍA EN INGENIERÍA** de esta institución, fue revisado a través de la herramienta **antiplagio Turnitin** (se anexa reporte). Los resultados de esta revisión arrojan un reporte de similitudes del **15% de similitud general**. Por lo tanto, se considera que el documento realizado por el estudiante es resultado de su esfuerzo personal siguiendo los protocolos de citación y referenciación en su desarrollo.

Sin más por el momento, me despido quedando a sus órdenes.

A T E N T A M E N T E
Excelencia en Educación Tecnológica®

DR. JOSÉ LUIS HERNÁNDEZ GARCÍA
DIRECTOR DE TESIS

ccp. Archivo DEPI
ccp. Estudiante

turnitin **Identificación de reporte de similitud:** oid:20755:357617277

NOMBRE DEL TRABAJO

Tesis de Maestría Cecilia Ibara con Revisiones realizadas (1).pdf

AUTOR

Martha Cecilia Ibarra Hernández

RECUENTO DE PALABRAS

20962 Words

RECUENTO DE CARACTERES

108363 Characters

RECUENTO DE PÁGINAS

100 Pages

TAMAÑO DEL ARCHIVO

2.1MB

FECHA DE ENTREGA

May 27, 2024 11:43 AM GMT-6

FECHA DEL INFORME

May 27, 2024 11:44 AM GMT-6

15% de similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos.

- 12% Base de datos de Internet
- 3% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de Crossref
- Base de datos de contenido publicado de Crossref
- 9% Base de datos de trabajos entregados

El presente trabajo de tesis, se llevo a cabo en el Centro de Investigación e Innovación Tecnológica (CIIT) del Instituto Tecnológico de Nuevo León, ubicado en el Parque de Investigación e Innovación Tecnológica (PIIT) en Apodaca, Nuevo León, México.

Bajo la dirección del Dr. José Luis Hernández García, agradeciendo la beca otorgada con el número (CVU/Becario): 1175416, por el Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT).

Dedicatoria.

A mi mamá y papá: gracias por todo, por la comida, por el café, por las pláticas, las risas, los llantos y los festejos. Los amo con todo mi corazón y las palabras que hoy escribo nunca serán suficientes para agradecerles que siempre estén para mí y me apoyen incondicionalmente, mis logros siempre son inspirados por ustedes.

A Esteban, mi novio: gracias por todo lo que haces por mi, por ser paciente, atento y ayudarme a estudiar mis presentaciones, te amo.

Agradecimientos.

A mi asesor , el Dr. José Luis: gracias infinitas por todo lo que me ha enseñado, desde el día 1 que entre a realizar el servicio social y no sabía ni siquiera realizar una TLC, gracias por regañarme por romper material, por olvidar realizar las cosas, por tirar flojera en el laboratorio, por estar en el celular, por creer que todo lo iba a acabar en un día, porque pensaba que los lunes eran vacaciones, y que los fines de semana no se circula, porque gracias a esos regaños logre ver un gran cambio en mí, como persona y como estudiante. Se que tal vez nadie lea estos agradecimientos, pero le digo hoy que me siento orgullosa de ser parte de su equipo de trabajo.

A mis amigos: gracias por preguntarme de mi trabajo, aunque en muchas ocasiones no lo entendieran, por siempre estar incluso aunque no nos veamos tan seguido como antes, la vida cambia, pero espero que mis amigos siempre sean los mismos, Mariel, Wero, Claudio, Eunice, Blanca y Daniela.

A Dios: por permitirme llegar hasta aquí, y cuidarme en mi camino, por poner gente maravillosa y brillante en el. Por lo bueno, lo malo y lo que tenga que venir.

A mis compañeros de laboratorio: gracias por las pláticas, las experiencias, las peleas por el material y por compartir conmigo sus conocimientos.

A mis revisores de tesis: La Dra. Dalia Mazón y el Dr. Miguel Ángel Reyes, por complementar mi proyecto de tesis con sus revisiones y comentarios.

Abreviaturas y símbolos.

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

AcOEt: Acetato de etilo.

Ag: Plata.

$BrCH_2Py$: Bromometil piridina.

BODIPY: 4-4-diflouro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno.

$BnNH_2$: Bencilamina.

$BF_3.Et_2O$: Trifluoruro de boro dietileterato.

Cd: Cadmio.

CFX: Ciprofloxacina.

CDI: 1,1-carbonildiimidazol.

CH_3CN: Acetonitrilo.

$ClCH_2Py$: 2-(clorometil) piridina.

DMF: *N*,*N*-dimetilformamida.

DCM, CH_2Cl_2: Diclorometano.

DMSO: Dimetilsulfóxido.

DBU: 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undeca-7-eno.

Hg: Mercurio.

^{1}H-RMN: Resonancia magnética nuclear de protón.

K_2CO_3: Carbonato de potasio.

KI: Yoduro de potasio.

kDa: Kilo Dalton.

K_2HPO_4: Fosfato de potasio dibásico.

$LiALH_4$: Hidruro de litio y aluminio.

MS: Espectrometría de masas.

mL: mililitros.

mg: miligramos.

mmol: milimol.

MeOH: Metanol.

NaOH: Hidróxido de sodio.

NaH: Hidruro de sodio.

$NaBH_4$: Borohidruro de sodio.

nm: nanómetros.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

DDQ: 2,3-Dicloro-5,6-Diciano-1,4-Benzoquinona.

DIBALH: Hidruro de diisobutilaluminio.

EtOH: Etanol.

Et_3N: Trietilamina.

FT-IR: Espectroscopía infrarrojo por transformada de Fourier.

g: gramos.

h: horas.

$NaHCO_3$: Bicarbonato de sodio.

H_3BO_3: Ácido bórico.

H_2SO_4: Ácido sulfúrico.

HCl: Ácido clorhídrico.

H_2O: Agua.

pH: Potencial de hidrogeno.

Py: Piridina.

Pb: Plomo.

Pb^{2+}: Plomo con estado de oxidación.

ppm: partes por millón.

rpm: repeticiones por minuto.

SiO_2: Óxido de silicio (silica).

TLC: Cromatografía en capa fina.

THF: Tetrahidrofurano.

t.a: temperatura ambiente.

v/v: volumen/volumen.

µg/dL: Microgramo por decilitro.

°C: Grados Celsius.

Resumen.

La síntesis química implica la creación de moléculas complejas a partir de componentes más simples, con el propósito de aplicarlas en campos específicos de la ciencia; en la presente tesis, se emplea este concepto para obtener moléculas con aplicaciones en los sectores ambiental y farmacéutico.

En el primer capítulo, se lleva a cabo la obtención de un compuesto clave para la obtención de un análogo de fluoroquinolona con modificaciones en las posiciones 1, 2 y 3 de la estructura general de la fluoroquinolona.

En el segundo capítulo, se reporta el desarrollo de un biocompósito a base de quitosano modificado mediante la introducción de un BODIPY (QyBPY-Az). Con el cual, gracias a un fenómeno de transferencia de carga interna, al interactuar con el ion Pb^{2+}, este material genera fluorescencia, posibilitando la detección inmediata de este metal en entornos acuosos.

Introducción general.

Hace un par de siglos la calidad de vida del ser humano era claramente diferente a la que tenemos hoy en día, ya que con el paso del tiempo se fueron creando avances en la ciencia que permitieron a los humanos aumentar la expectativa de vida; algunos de estos avances por ejemplo han tratado de contrarrestar enfermedades que pueden ser provocadas por contaminación, herencia genética, entre otras causas. Por tal motivo, una parte de la comunidad científica en la actualidad, sigue realizando investigación dirigida hacia la generación de nuevas sustancias (o mejorar las existentes) para que se pueda mejorar la vida de las personas y otros seres vivos.[1]

En este contexto, una ciencia como la química ("la ciencia de las moléculas") resulta fundamental. Esta se encuentra en todo lo que podemos observar a nuestro alrededor e incluso en aquello que no; la química sucede de manera constante en todo lo que realizamos, desde respirar, pensar, comer, etc. Existen diferentes ramas en la química, una de ellas es la química orgánica que se centra en estudiar la conformación y reactividad del átomo de carbono, justamente esta reactividad es la que permite que se pueda utilizar para diferentes procesos de síntesis química. La síntesis química se define como la generación de compuestos más complejos a partir de moléculas simples que ya se encuentran en la naturaleza.[2] La síntesis total según K.C. Nicolau, es la construcción planificada de moléculas mediante reacciones químicas, que traduciéndolo en palabras menos complejas sería: la síntesis total se puede relacionar con la construcción de una casa, en donde cada ladrillo es una molécula que será unida a otro ladrillo, para poder llegar a una estructura más compleja.

En este sentido, en este trabajo se aplica la síntesis química para crear nuevas moléculas con potencial para ser utilizadas en la mejora de la calidad de vida del ser humano. En el capítulo uno, a través de síntesis química se obtiene un compuesto organofluorado con posible aplicación en farmacéutica para dar soporte al tratamiento de diversas enfermedades. Por otro lado, en el capítulo dos, a partir de síntesis química se desarrolló una membrana de quitosano modificado que debido a su estructura química pueda interactuar con metales pesados en medio acuoso tal como el plomo, ofreciendo así una alternativa en la detección y remoción de este metal en el agua.[3]

Índice de contenido.

Capítulo 1

1. Introducción de capítulo 1. 1

2. Planteamiento del problema. 4

3. Justificación. 5

4. Hipótesis. 5

5. Objetivo general. 5

5.1 Objetivos específicos. 5

6. Marco teórico. 6

6.1 Enfermedades bacterianas. 6

6.2 Antibióticos. 6

6.3 Fluoroquinolonas. 7

6.4 Resistencia bacteriana. 9

6.5 Síntesis química. 10

6.5.1 Mecanismos de reacción. 13

7. Antecedentes. 16

8. Metodología. 21

8.1 Formación de anhídrido **17**. 21

8.2 Síntesis del compuesto **18**. 21

8.3 Adición de metil-piridina en el compuesto **18**. 21

8.4 Síntesis del compuesto **36**. 22

9. Resultados. 23

9.1 Adición de bencil amina al ácido antránilico. 23

9.2 Incorporación de grupo metil-piridina en el compuesto **18**. 26

10. Conclusiones. 34

11. Referencias. 35

Capítulo 2

1. Introducción de capítulo 2. 39

2. Planteamiento del problema. 40

3. Justificación. 41

4. Hipótesis. 42

5. Objetivo general. 42

5.1 Objetivos específicos. 42

6. Marco teórico. 43

6.1 Metales pesados. 43

6.1.2 Generalidades del plomo. 44

6.1.3 Efectos en la salud debido al plomo. 47

6.2 Biopolímeros (Quitosano). 48

6.3 Adsorción. 49

6.3.1 Cinéticas de adsorción 51

6.3.1.1 Modelo pseudo primer orden 53

6.3.1.2 Modelo pseudo segundo orden 53

6.3.2 Isotermas de adsorción. 53

6.3.2.1 Modelos de Langmuir. 54

6.3.2.2 Modelos de Freundlich. 54

6.3.2.3 Modelos de Temkin. 54

6.4 Luminiscencia (fluorescencia). 54

8. Antecedentes. 56

7. Metodología. 60

7.1 Síntesis de 4-aminobenzoato de metilo. 60

7.2 Síntesis del 4-aminobenzoato de etilo. 60

7.3 Síntesis de 4-(2-piridinilamino) benzoato de metilo. 60

7.4 Síntesis de 4-(2-piridinilamino) benzoato de etilo. 61
7.5 Síntesis de etil 4-(2-(tiolfen-2-il)acetamido)benzoato. 61
7.6 Síntesis de difluoro{2-[1-(3,5-dimethyl-2H-pyrrol-2-ylidene-N)ethyl]-3,5-dimethyl-1H-pyrrolato-N}boron. 61
7.7 Síntesis de 5,5-difluoro-1,3,7,9-tetramethyl-10-(pyridin-2-yl)-5H-4l4,5l4-dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinine (BPY-Py). 62
7.8 Síntesis de 4,4'-((1E,1'E)-(5,5-difluoro-1,9-dimetil-10-(piridin-2-il)-5H-4l4,5l4-dipirrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinina-3,7-diil)bis(eteno-2,1-diil))dibenzaldehído (BPY-Az). 62
7.9 Desarrollo de membranas de quitosano. 62
7.10 Desarrollo de membranas modificadas (QyBPY-Az). 63
9. Resultados. 64
9.1 Obtención del 4-aminobenzoato de metilo. 65
9.2 Obtención de 4-(2-piridinilamino) benzoato de metilo. 66
9.2.1 Reducción de ester metílico. 68
9.3 Obtención del 4-aminobenzoato de etilo. 69
9.4 Obtención de 4-(2-piridinilamino) benzoato de etilo. 70
9.5 Reducción de éster etílico a aldehído. 72
9.6 Reducción de 4-(2-piridinilamino) benzoato de etilo. 73
9.7 Obtención del 4-aminobenzoato de BODIPY. 74
9.8 Obtención del compuesto 60. 76
9.9 Obtención del compuesto 64. 78
9.10 Obtención del compuesto 65. 79
9.11 Obtención de BPY-Az. 82
9.12 Obtención de QyBPY-Az. 84
9.13 Cinéticas de adsorción. 88
9.13.1 Isotermas de adsorción. 91

9.14 Pruebas de fluorescencia. 93

10. Conclusiones. 99

11. Referencias. 100

Índice de figuras.

Capítulo 1

Figura 1. Estructura química de la ciprofloxacina. 3

Figura 2. Anillo de quinolina (2 a) en la estructura general de fluoroquinolona 8

Figura 3. Estructura química de algunos grupos funcionales. 12

Figura 4. Quiralidad en compuestos orgánicos. 13

Figura 5. Ejemplos de iones nucleofílicos. 14

Figura 6. Compuesto sintetizado para realizar pruebas biológicas. 17

Figura 7. Compuesto *N*-3-etil guanidina quinazolina-2,4-diona. 18

Capítulo 2

Figura 8. Posición del plomo en la tabla periódica. 43

Figura 9. Diagrama de orbitales del plomo. 45

Figura 10. Los camarones como fuente de quitina. 48

Figura 11. Posibilidades de procesar la quitina y el quitosano. 49

Figura 12. Diferencia entre adsorción y absorción. 50

Figura 13. Sistema de adsorción discontinua tipo Batch. 52

Figura 14. Compuesto KBAHgR-1. 57

Figura 15. Estructura química de benceno (61) y tolueno (62). 77

Figura 16. Quitosano modificado con BPY-Az y quitosano normal bajo luz UV, respectivamente. 84

Figura 17. Membranas desarrolladas con la metodología de Lozano-Montante. 85

Figura 18. Membrana de 30 mg seca. 87

Figura 19. Membrana con 7 mg y 30 mg de BPY-Az respectivamente. 88

Figura 20. Membranas con metodología de Cheng (B) y de Lozano-Montante (A) respectivamente. 88

Figura 21. Pruebas de fluorescencia de QyBPY-Az 7mg con 5 ppm. 94
Figura 22. Pruebas de fluorescencia de QyBPY-Az 7mg con 10 ppm. 95
Figura 23. Pruebas de fluorescencia de QyBPY-Az 7mg con 15 ppm. 95
Figura 24. Pruebas de fluorescencia de QyBPY-Az 7mg con 50 ppm. 96
Figura 25. Pruebas de fluorescencia de QyBPY-Az 7mg con 100 ppm. 96
Figura 26. Pruebas de fluorescencia de QyBPY-Az 30mg con 5 ppm. 97
Figura 27. Pruebas de fluorescencia de QyBPY-Az 30mg con 15 ppm. 98
Figura 28. Pruebas de fluorescencia de QyBPY-Az 30mg con 50 ppm. 98
Figura 29. Pruebas de fluorescencia de QyBPY-Az 30mg con 100 ppm. 98

Índice de esquemas.

Capítulo 1

Esquema 1. Mecanismo de acción de fluoroquinolona en la bacteria. 9

Esquema 2. Ejemplo de mecanismo de reacción (sustitución nucleofílica de segundo orden). 15

Esquema 3. Estructuras hibridas de ciprofloxacina. 16

Esquema 4. Estructura de la ciprofloxacina y quinolina con actividad antimicrobiana. 18

Esquema 5. Síntesis de derivados de ciprofloxacina-1,3,4-oxadiazole. 19

Esquema 6. Comparación entre estructura de quinolona y quinazolindiona. 20

Esquema 7.- Primer propuesta de síntesis de fluoroquinolona. 23

Esquema 8. Formación de anhídrido 17. 24

Esquema 9. Síntesis de compuesto 18 en un solo paso (one pot). 25

Esquema 10. Incorporación de grupo piridina. 27

Esquema 11. Segunda propuesta de síntesis a partir de urea. 29

Esquema 12. Reacción propuesta por Boughaba en 2021. 30

Esquema 13. Reacción para obtener el compuesto 33. 30

Esquema 14. Reacción propuesta por Prabhakar en 2016. 31

Esquema 15. Reacción para obtener el compuesto 36. 31

Capítulo 2

Esquema 16. Obtención de quitosano a través de la desacetilación parcial de la quitina. 49

Esquema 17. Propuesta de Peng sobre la interacción del sensor fluorescente (42-Cd^{2+}) con las moléculas de cadmio en la célula. 56

Esquema 18. Esquema propuesto por Lozano-Montante para la remoción de plomo. 58

Esquema 19. Compuestos sintetizados para remover mercurio y hierro. 58

Esquema 20. Síntesis de fibras de celulosa. 59

Esquema 21. Síntesis general del fluoróforo. 64

Esquema 22. Reacción para obtener el 4- aminobenzoato de metilo. 65

Esquema 23. Reacción para adicionar piridina. 66

Esquema 24. Reducción de ester metílico. 68

Esquema 25. Reacción para obtener 4- aminobenzoato de etilo. 69

Esquema 26. Adición de piridina en el ester etílico. 70

Esquema 27. Propuesta de reducción de éster etílico mono sustituido a aldehído 51. 73

Esquema 28. Reacción para obtener el BODIPY 58. 74

Esquema 29. Reacción para obtener compuesto 60. 76

Esquema 30. Reacción para obtener compuesto 64. 78

Esquema 31. Reacción para obtener compuesto 65. 79

Esquema 32. Nueva ruta convergente para obtener los compuestos 56 y 68. 81

Esquema 33. Reacción para obtener el compuesto 67. 82

Esquema 34. Obtención de membranas BPY-Az. 86

Índice de espectros.

Capítulo 1

Espectro 1. a) Comparación de espectro de ácido antránilico 15 (rojo) y anhídrido 17 (negro), b) señales características en el espectro de anhídrido 17. 24

Espectro 2. a) Comparación de espectro de anhídrido 17 (negro) y compuesto 18 (azul), b) señales características en el espectro del compuesto 18. 25

Espectro 3. ^{1}H-RMN de compuesto 18. 26

Espectro 4. a) Comparación de espectro de compuesto 18 (azul) y compuesto 20 morado), b) señales características en el espectro del compuesto 20. 27

Espectro 5. ^{1}H-RMN de compuesto 20. 28

Espectro 6. a) Comparación de espectro de compuesto 18 (azul) y compuesto 36 (celeste), b) señales características en el espectro del compuesto 36. 32

Espectro 7. ^{1}H-RMN del compuesto 36. 33

Capítulo 2

Espectro 8. FT-IR de 4-aminobenzoato de metilo. 65

Espectro 9. Comparación entre 4-aminobenzoato de metilo (negro) y 4-(2-piridinilamino) benzoato de metilo (rojo). 67

Espectro 10. ^{1}HRMN de 4-(2-piridinilamino) benzoato de metilo. 68

Espectro 11. a) Comparación de espectro de compuesto de ácido amino benzoico (rojo) y compuesto 49 (negro), b) señales características en el espectro del compuesto 49. 70

Espectro 12. a) Comparación de espectro de compuesto 49 (negro) y compuesto 50 (azul), b) señales características en el espectro del compuesto 50. 71

Espectro 13. ^{1}HRMN del 4-(2-piridinilamino) benzoato de etilo. 72

Espectro 14. Análisis de FT-IR del compuesto 51. 74

Espectro 15. a) Comparación de espectro de compuesto 58 (rojo) y compuesto BODIPY aldrich (amarillo), b) señales características en el espectro del compuesto 58. 75

Espectro 16. H-RMN de BODIPY 58. 76

Espectro 17. a) Comparación de espectro de compuesto 58 (rojo) y compuesto 60 (verde), b) señales características en el espectro del compuesto 60. 78

Espectro 18. a) Comparación de espectro de compuesto 58 (rojo) y compuesto 65 (rosa), b) señales características en el espectro del compuesto 65. 79

Espectro 19. ^{1}H-RMN del compuesto 65. 80

Espectro 20. FT-IR compuesto 67. 83

Espectro 21. 1H-NMR compuesto 67. 83

Espectro 22. FT-IR de quitosano modificado con metodología Lozano[16] 85

Espectro 23. FT-IR de quitosano modificado con la metodología de Cheng. 87

Índice de tablas.

Capítulo 1

Tabla 1. Clasificación de antibióticos. 7

Tabla 2. Experimentos realizados para adición de metil piridina en urea. 29

Capítulo 2

Tabla 3. Propiedades físicas y químicas del plomo. 44

Tabla 4. Concentración de plomo en diversos medios ambientales. 46

Tabla 5. Afectaciones por plomo en el cuerpo humano. 47

Tabla 6. Experimentos realizados para la reducción del ester etílico. 73

Tabla 7. Alícuotas de 1.5 mL en sus respectivos tiempos. 89

Índice de Graficas.

Capítulo 2

Grafica 1. Comparación de capacidad de adsorción de membranas modificadas y quitosano sin modificar. 90

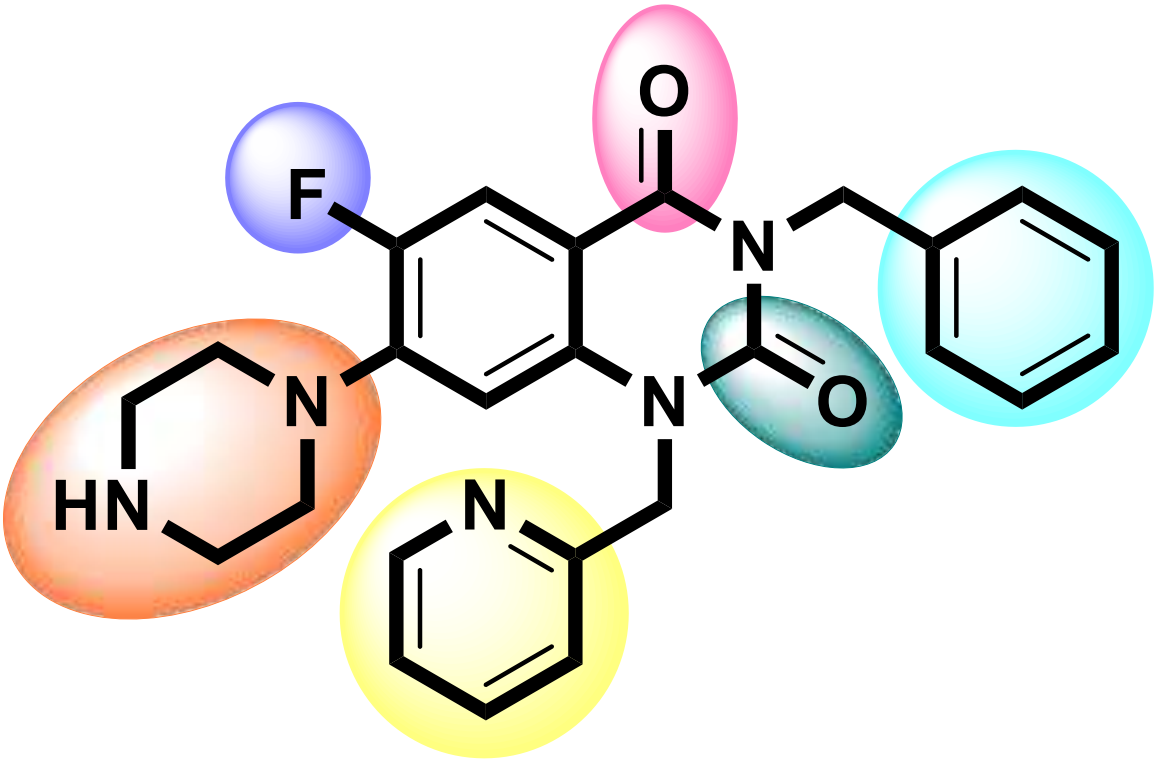
Grafica 2. Remoción de plomo. 91

Grafica 3. Isotermas de Langmuir, Freundlich y Temkin de QyBPY-Az 7 mg. 92

Grafica 4. Isotermas de Langmuir, Freundlich y Temkin de QyBPY-Az 30 mg. 92

Grafica 5. Ajustes de pseudo primero y segundo orden para las membranas de quitosano modificado. 93

Capítulo 1: Síntesis de compuestos organofluorados con posible actividad biológica.

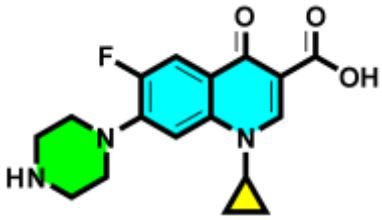


1. Introducción de capítulo 1.

Antes del siglo XIX, la idea que tenía el ser humano sobre las enfermedades era vaga y confusa, incluso existía una teoría denominada teoría miasmática de la enfermedad, propuesta por Thomas Sydenham y Giovanni María Lancisi, los cuales decían que las enfermedades eran causadas por miasmas (conjunto de emanaciones fétidas del suelo y aguas impuras). Esta teoría trataba de explicar por qué enfermedades como cólera o viruela, eran muy comunes en pueblos sucios o pobres, sin embargo, con el avance científico este tipo de teorías quedaron obsoletas, ya que se fue descubriendo que muchas enfermedades ocurren cuando se interactúa con microorganismos o tienen origen en la constitución genética del cuerpo humano.[4]

Ahora comprendemos que varios microorganismos son responsables de muchas enfermedades, teniendo las bacterias un lugar especial en este sentido. Las bacterias pueden ser clasificadas según su forma, su capacidad para producir esporas, su respuesta a la tinción de Gram, sus requerimientos de oxígeno, su patogenicidad, entre otras características. La tarea de categorizarlas se torna desafiante en la actualidad debido a su evolución constante y la continua identificación de nuevas especies. Las bacterias patógenas, en particular, son aquellas capaces de causar enfermedades en los seres humanos; entre ellas se destacan especies como *Escherichia coli* (*E. coli*), *Mycobacterium tuberculosis*, *Neisseria gonorrhoeae*, y muchas otras, que causan enfermedades muy peligrosas para el ser humano tales como infecciones en el tracto urinario, tuberculosis y gonorrea, respectivamente. Atacar estas enfermedades bacterianas ha representado un desafío para la ciencia durante décadas lo que llevó a diseñar diversos fármacos denominados antibióticos.[5]

Existen diferentes clases de antibióticos, entre los más utilizados se encuentran la familia de las fluoroquinolonas, las cuales son fármacos antibióticos sintéticos utilizados para el tratamiento de infecciones bacterianas. Dentro de esta familia la ciprofloxacina es la más utilizada (**Figura 1**). La ciprofloxacina es considerada como un antibiótico de amplio espectro, es decir, que ataca a bacterias gram(-) y gram(+),[6] sin embargo, por su uso excesivo, así como de otros medicamentos similares, están quedando obsoletos por la resistencia que están generando las bacterias contra ellos.



1

Figura 1. Estructura química de la ciprofloxacina.

Esta reportado que cuando se sintetiza un nuevo antibiótico, solo es cuestión de tiempo para que las bacterias generen resistencia. Algunos estudios afirman que para el año 2050 la resistencia a antibióticos será la principal causa de muerte a nivel mundial.[7] Por ese motivo, es muy importante mantener activo el campo científico relacionado con el desarrollo de compuestos que tengan posibilidad de actuar en la generación de nuevos antibióticos o mejora de los existentes. En este capítulo se sintetizó un compuesto clave en la síntesis de análogo de fluoroquinolona, el cual contiene en su estructura grupos ricos en electrones (bencilo, piridina, carbonilo), esta molécula no ha sido sintetizada anteriormente y, por lo tanto, se espera que tenga una mejor capacidad antibacteriana a comparación de otras moléculas que actualmente se utilizan en diferentes fármacos para el tratamiento de enfermedades.

2. Planteamiento del problema.

Desde los años 50, el uso de fármacos antibacterianos ha ido en aumento debido a varios factores, entre ellos la comercialización de los mismos, la migración de las poblaciones que trae como consecuencia una mayor propagación de enfermedades, etc. Sin embargo, el uso inapropiado de estos fármacos puede tener consecuencias graves como la resistencia generada por las bacterias hacia ellos. La penicilina y sulfamidas, pioneras en este ámbito, enfrentan actualmente amenazas a su eficacia debido a la resistencia que diversos patógenos han desarrollado y se requieren dosis elevadas, generando efectos secundarios en la salud de los humanos.[5] Se cree que, para un futuro, van a existir 10 veces más cantidad de bacterias resistentes, [7] esto provocaría, una dificultad en el tratamiento de enfermedades que el día de hoy son comunes, como las infecciones estomacales, trayendo como consecuencia un aumento en la tasa de mortalidad y mayor costo en atención médica. En resumen, se tiene que abordar el problema desde hoy, tomando medidas como promocionar el uso responsable de antibióticos y seguir innovando e investigando en la comunidad científica para desarrollar nuevos compuestos bioactivos que sean más eficientes para el tratamiento de enfermedades.

3. Justificación.

Las bacterias son microorganismos que, debido a su naturaleza, con el paso del tiempo han generado resistencia a los medicamentos, esto ha provocado que los tratamientos de enfermedades bacterianas sean más prolongados y bajo dosis altas de fármacos, por tal motivo muchas veces los pacientes no cumplen con los tratamientos establecidos, lo cual lleva a un incremento del problema sobre la resistencia a los fármacos como por ejemplo la ciprofloxacina por parte de algunas bacterias patógenas. Entonces, sintetizar compuestos químicos análogos a las fluoroquinolonas, que sirven como base para el desarrollo de medicamentos capaces de combatir bacterias resistentes a los fármacos actuales, es un tema de salud pública a nivel mundial. Este enfoque permite un mayor control sobre las dosis administradas, lo que puede ser crucial para optimizar el tratamiento y reducir los riesgos asociados con el uso inapropiado de antibacterianos.[8]

4. Hipótesis.

Para abordar la resistencia bacteriana inducida por la mala administración de medicamentos, se postula que la síntesis de compuestos análogos de fluoroquinolonas, como las quinazolindionas funcionalizadas con el grupo picolilo en N1 y el grupo bencilo en N3, podrían representar una nueva clase de agentes antibacteriano eficaces, cuya efectividad deberá ser validada mediante pruebas biológicas subsiguientes.

5. Objetivo general.

Sintetizar un nuevo compuesto organofluorado de quinazolindiona, con modificaciones en N1 con picolilo y en N3 con bencilo.

5.1 Objetivos específicos.

-Sintetizar el anhídrido 4,5-difluoroisatoico, para posteriormente incorporar el grupo bencilo.

-Incorporar en el grupo amino del 2-Amino-4,5-difluoro-*N*-(fenilmetil) benzamida la bromometilpiridina.

-Realizar la ciclación del compuesto *N*-bencil-4,5-difluoro-2-((piridin-2-ilmetil) amino) benzamida.

-Realizar caracterización por medio de espectroscopia infrarrojo por transformada de Fourier (FT-IR) y resonancia magnética nuclear (^{1}H-RMN).

6. Marco teórico.

6.1 Enfermedades bacterianas.

Las enfermedades bacterianas como su nombre lo dice, son aquellas ocasionadas por bacterias patógenas, las cuales pueden afectar a animales, humanos e incluso otros organismos. Estas enfermedades pueden llegar al ser humano a través del medio aéreo, contacto directo al consumir agua o alimentos contaminados e incluso por contacto sexual.

Una vez que la enfermedad bacteriana se encuentra en el cuerpo humano, y estando en las condiciones óptimas (por ejemplo, de temperatura, pH, disponibilidad de oxígeno, entre otras, condiciones que varían dependiendo de la bacteria), la bacteria se multiplica. Muchas bacterias tienen la capacidad de evitar el sistema inmunológico, ya sea a través de cambios en su superficie celular, producción de toxinas, entre otras estrategias que las bacterias utilizan para evadir este sistema encargado de identificar y combatir a los agentes patógenos que se encuentren en contacto con el cuerpo humano, el sistema inmunológico, al no identificar a la bacteria, le permite seguir propagándose en el cuerpo humano y generar enfermedades.

Entre estas enfermedades podemos encontrar algunas infecciones respiratorias, ya que su propagación es relativamente sencilla (de persona a persona al toser, hablar, saludarse e incluso por respirar) o algunas enfermedades de transmisión sexual.[5] Algunos ejemplos de enfermedades bacterianas son la tuberculosis, la cual es un problema de salud pública mundial al no existir un tratamiento rápido y efectivo, ya que las dosis de medicamentos son muy altas, además el tratamiento es prolongado[5] y la gonorrea (enfermedad que se propaga principalmente a través del contacto sexual y en casos menos comunes de madre a hijo mediante el parto natural cuando no se tiene la prevención adecuada). Por ejemplo, los antibióticos para tratar la gonorrea consisten en una combinación de ceftriaxona y azitromicina, sin embargo, con el tiempo la bacteria *Neisseria gonorrhoeae* ha generado cepas resistentes a los medicamentos mencionados. Así como este, existen varios ejemplos de la resistencia que varias bacterias presentan ante los antibióticos.

6.2 Antibióticos.

Los antibióticos son un tipo de medicamento utilizado para tratar diversas enfermedades ocasionadas por bacterias. Existen diferentes características para su clasificación,

dependiendo de su mecanismo de acción, espectro de actividad, origen o su estructura química (**Tabla 1**).

Tabla 1. Clasificación de antibióticos.

Clasificación	Descripción
Mecanismo de acción	Inhibidores de la síntesis de la pared celular, inhibidores de la síntesis de proteínas, inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos e inhibidores de la membrana celular.
Espectro de actividad	Antibióticos de amplio espectro o antibióticos de espectro reducido o estrecho.
Origen	Naturales o sintéticos.
Estructura química (principales grupos)	Penicilinas, cefalosporinas, tetraciclinas, aminoglucósidos, macrólidos, quinolonas, sulfonamidas, glicopéptidos, polimixinas, rifamicinas, entre otros.

Los antibióticos se desarrollaron debido a que a través de los años los seres humanos han buscado diferentes maneras de garantizar su supervivencia, ya sea a través de descubrir que es lo que genera las enfermedades, así como la solución a ellas. En esta búsqueda se hicieron grandes aportaciones como el descubrimiento de la penicilina (contiene una estructura de anillo beta-lactámico en su composición, el cual es el encargado de la actividad antimicrobiana), la cual es uno de los primeros antibióticos generados, y fue descubierto por Fleming en 1928. Debido a esto se comenzó a tener un auge en la producción de antibióticos y así se redujeron en gran medida las muertes ocasionadas por infecciones que no podían ser tratadas.[9]

6.3 Fluoroquinolonas.

Las fluoroquinolonas son antibióticos de primera elección utilizadas para atender varias enfermedades infecciosas, son considerados antibióticos de amplio espectro.[10] Tienen como base en su estructura molecular a las quinolonas, una molécula que contiene un anillo de quinolina (**Figura 2a**). El término “quinolona” se usa en sentido genérico para referirse a la clase de antibióticos inhibidores de la síntesis del ADN bacteriano (inhibe a las enzimas

involucradas en la replicación de este ADN) donde también entran: las naftiridonas, el isotiazol, quinazolinas, por mencionar algunos.[12,11]

Las fluoroquinolonas pueden ser clasificadas en 4 grupos diferentes, dependiendo de la posición del N en su molécula **(Figura 2):**

1.- Naftiridinas: con un átomo de nitrógeno en la posición 1 y 8.

2.- Cinolinas: con un átomo de nitrógeno en la posición 1 y 2.

3.- Quinolinas: solo un átomo de nitrógeno en posición 1.

4.- Piridopirimidonas: átomos de nitrógeno en posición 1, 6 y 8.

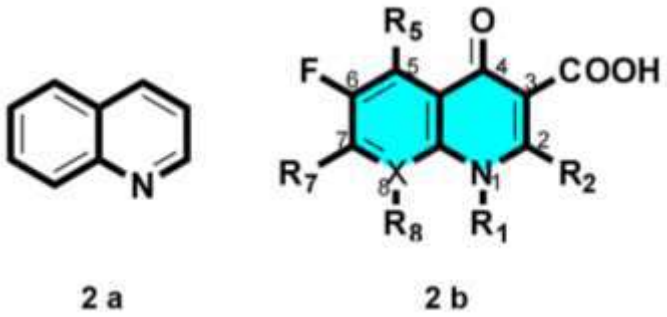
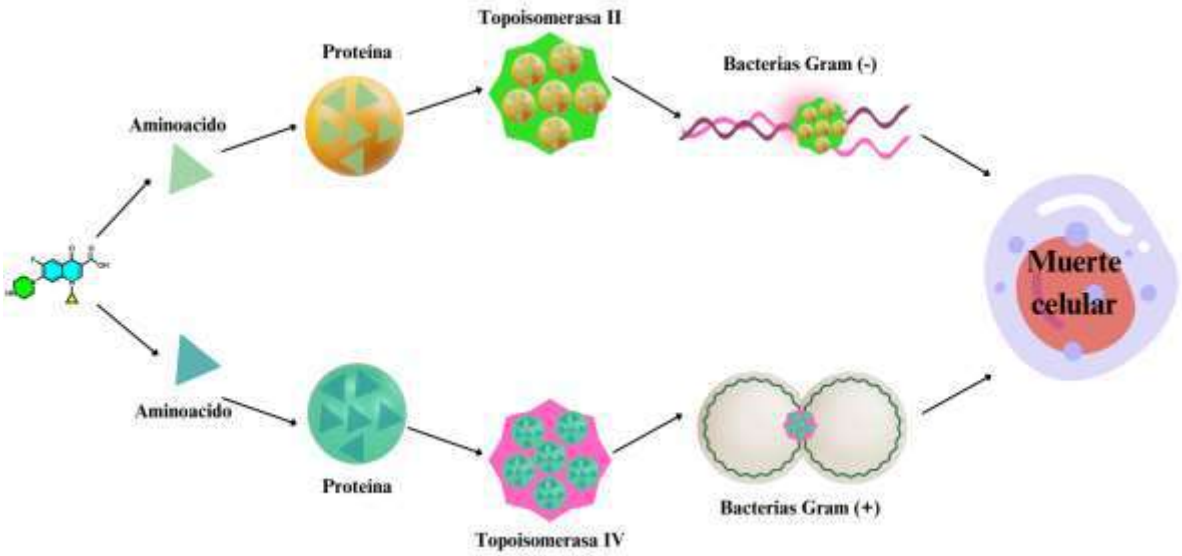


Figura 2. Anillo de quinolina (2a) en la estructura general de fluoroquinolona con la numeración comúnmente asignada (2b).

Desde la incorporación de un átomo de flúor en la posición 6 de la estructura común de las quinolonas, su efectividad mejoró. Las quinolonas pueden ser utilizadas en enfermedades del tracto urinario, enfermedades de transmisión sexual, osteomielitis crónica, infecciones en el tracto respiratorio, infecciones sistémicas graves, entre otras más.[13] Este tipo de antibiótico se absorbe rápido y tiene una biodisponibilidad excelente, esto quiere decir que la fluoroquinolona se distribuye de manera amplia por todo el cuerpo y presenta pocos efectos secundarios, ya que se eliminan mayoritariamente por vía renal después de haber cumplido con su función en el organismo.

El mecanismo de acción de las fluoroquinolonas es complejo, estas actúan en la replicación de las células bacterianas a través de la inhibición de las enzimas topoisomerasa II en la mayoría de las bacterias gram(-) y la topoisomerasa IV en las bacterias gram(+), lo cual da como resultado la muerte de estas células en ambos casos (**Esquema 1**). Esto es muy

importante, ya que las fluoroquinolonas al poder ocasionar la muerte celular de bacterias gram(-) y gram(+), las convierte en agentes específicos y bactericidas.[13] La topoisomerasa II y IV son responsables de mantener el desenrollamiento del ADN, y así facilitar su replicación y su transcripción. Entonces, cuando ocurre el proceso de inhibición de estas enzimas por la fluoroquinolona, se forma un complejo estable entre la parte reactiva de la fluoroquinolona y el sitio activo de la enzima (aminoácidos en la proteína), con lo cual se impide la replicación celular, causando la muerte de la bacteria.



Esquema 1. Mecanismo de acción de fluoroquinolona en la bacteria.

6.4 Resistencia bacteriana.

Todos los seres vivos tenemos la necesidad de adaptarnos a los cambios para sobrevivir, las bacterias no son una excepción. Cuando una bacteria se ve amenazada, esta puede generar la capacidad de resistir los efectos que un antibiótico provoca en la misma a través de estrategias genéticas como mutaciones genéticas asociadas con el mecanismo de acción de un compuesto antibacteriano y adquisición de ADN extranjero el cual codifica determinantes de resistencia a través de la transferencia horizontal de genes.[14] Existen diferentes tipos de resistencia, los cuales se catalogan en dos clases: natural y de transformación. La primera se subclasifica en innata, inducida y adquirida, a continuación, se menciona un poco sobre ellas:

Resistencia innata: aquella que se genera por ciertas bacterias sin haber estado en contacto con un antibiótico. Esta resistencia se debe a características genéticas o estructurales específicas de la bacteria que la vuelven insensible a dichos antibióticos desde el inicio de

su administración. Un ejemplo de ello es la resistencia de *Escherichia coli* a vancomicina, la cual es un antibiótico de la clase de glicopéptidos.

Resistencia inducida: es aquella que se genera cuando las bacterias han tenido exposición previa a los antibióticos. Este tipo de resistencia es una de las más preocupantes, ya que la bacteria sobrevive al medicamento, ya sea por mutaciones genéticas o por intercambio de material genético con otras bacterias y esto conlleva a que las bacterias resistentes se multipliquen y su población en el ambiente aumente, causando mayor contagio de enfermedades.

Resistencia adquirida: puede ocurrir a través de dos procesos diferentes, ya sea por una mutación en el ADN bacteriano durante la replicación celular o por descendencia directa, es decir, las cepas mutantes transfieren dicha información a las células bacterianas hijas.

Por otro lado, en la resistencia por transformación, la bacteria toma ADN extracelular, en la transposición el ADN donante empaquetado en un bacteriófago infecta a la bacteria receptora y por último en la conjugación, la bacteria donante transfiere ADN a la receptora mediante apareamiento.[15]

En resumen, una bacteria puede generar resistencia a través de: eliminación activa del antibiótico de la célula, modificaciones enzimáticas del antibiótico, modificaciones de componentes celulares que son el objetivo del antibiótico, sobreexpresión de una enzima inactivada por el antibiótico, un cambio en la permeabilidad de las membranas celulares bacterianas, producción de una vía metabólica alternativa, un aumento en la concentración de un metabolito que es un antagonista del antibiótico, una reducción en la cantidad o actividad de una enzima que activa el precursor del antibiótico, modificaciones en sistemas de regulación no asociados con el mecanismo directo de acción del antibiótico, o una reducción en la demanda del producto de la vía metabólica inhibida.[14]

6.5 Síntesis química.

La síntesis química es la generación o modificación de compuestos complejos a partir de compuestos más simples de una manera planificada, buscando que la nueva molécula tenga propiedades diferentes y que puedan ser aplicadas en diferentes ramas de la química.

Para la generación de moléculas se debe realizar un análisis sobre las condiciones específicas y controladas de reacción, algunos ejemplos son la relación estequiométrica, temperatura, presión, pH, tiempo de reacción, etc. Existen diferentes tipos de síntesis química, dependiendo de cuáles son los compuestos que se buscan crear y que objetivo se persigue con ellos, una de las más importantes es la síntesis química de moléculas que contienen carbono, es decir, la síntesis química orgánica. Las moléculas que contienen carbono también son conocidas como "carbógenos o moléculas orgánicas, el estudio de estas moléculas ha sido un tema de interés entre la comunidad científica desde hace ya mucho tiempo, aun así, solo una pequeña fracción de estas moléculas han sido estudiadas a profundidad. Todo lo que podemos observar, en su mayoría, contienen carbógenos como por ejemplo los plásticos, alimentos, combustibles (fósiles), medicamentos, plantas, entre muchas cosas más.

Durante la síntesis química se tienen que comprender las raíces de lo que se busca realizar para facilitar en cierta medida el proceso. Entre algunos factores que destacan se encuentran:

-El tamaño molecular, ya que las moléculas más grandes tienden a tener una mayor complejidad estructural, es decir, contienen más átomos, enlaces y grupos funcionales que dificultan la síntesis, por ejemplo, cuando las reacciones tienen que proceder en un lugar específico de la molécula, además por el tamaño grande seguramente contendrá más espacios reactivos que pueden generar una mayor cantidad de subproductos no deseados al proceder la reacción y, por lo tanto, tener una economía atómica muy baja, es decir que el total de átomos de los reactivos no está presente en el producto final y hay desperdicio.[16]

-El contenido de grupos funcionales que, como se sabe, estos son moléculas de un grupo específico de átomos que tienen propiedades y características diferentes, entre ellos podemos encontrar a los aldehídos, ácidos carboxílicos, esteres, éteres, alcoholes, aminas, amidas, cetonas, nitrilos, carbonilo, etc.; en la **Figura 3** se muestra la representación de sus moléculas. Los grupos funcionales determinan en gran medida las reacciones químicas que pueden experimentar las moléculas que los contienen, ya que su reactividad es muy variada.

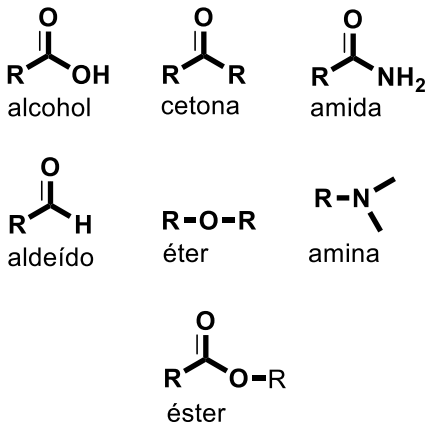


Figura 3. Estructura química de algunos grupos funcionales.

-En la síntesis orgánica es muy importante que entre las moléculas que van a reaccionar exista una compatibilidad, un ejemplo sería una reacción en la cual una amina altamente nucleofílica ataque a un carbonilo altamente electrofílico. En muchas ocasiones la molécula puede tener más de un sitio reactivo, por lo cual es necesario proteger dicha parte para no obtener moléculas indeseadas.

-La conectividad cíclica, lo que se refiere a la presencia de anillos o estructuras cíclicas en la molécula, los cuales influyen de manera significativa debido a que afectan la estabilidad de la molécula, por ejemplo, por provocar tensión angular o impedimento estérico lo que lleva a considerar especiales condiciones de reacción o diferentes estrategias de síntesis para formar la molécula deseada.

-El contenido de estereocentros, que son átomos de carbono completamente sustituidos por sustituyentes diferentes entre sí y, por lo tanto, esto les confiere la capacidad de existir en dos configuraciones enantioméricas. La molécula al contener estereocentros requiere una selectividad en la formación de enlaces, lo cual hace más difícil la síntesis por no tener un control sobre la quiralidad en la reacción (**Figura 4**) y puede llevar a obtener compuestos indeseados.

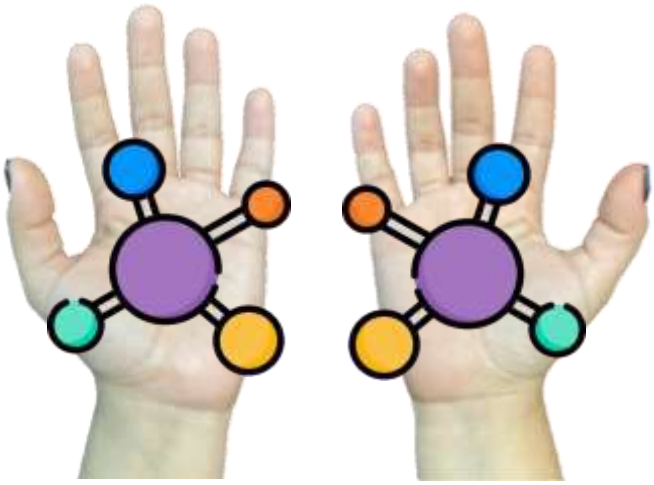


Figura 4. Quiralidad en compuestos orgánicos.

-La reactividad química: influye directamente en la velocidad de la reacción y, por lo tanto, en la eficiencia de la síntesis. Un punto muy importante para considerar es que se debe buscar que los compuestos intermediarios que se formen en el transcurso de la reacción no afecten de manera significativa la reacción como tal ni su rendimiento.

-La inestabilidad estructural, se refiere a la tendencia que tienen ciertas moléculas a adoptar una conformación o estructura menos estable y que en algunos casos puede ser más reactiva, dando como resultado una molécula diferente a la deseada.[17]

6.5.1 Mecanismos de reacción.

La mayoría de las reacciones se catalogan de manera general en reacciones de sustitución, de adición, eliminación, reordenamiento o reacciones oxido-reducción, entre otras, en todas ellas se tienen reactivos que interaccionan entre sí para generar productos. Los científicos especializados en este tipo de procesos, para comprender mejor estas transformaciones de la materia, deben especializarse en temas como *los mecanismos de reacción*, un mecanismo de reacción explica de manera detallada y grafica los pasos que tuvieron que ocurrir en la reacción para que se formaran los productos. En los mecanismos de reacción están involucrados el rompimiento de enlaces y la formación de nuevos enlaces, etc. Estos enlaces que se ven "rotos" pueden romperse de dos maneras diferentes, ya sea de manera homolítica o heterolítica, el rompimiento homolítico consiste en que el enlace se rompe de manera que cada átomo originalmente unido recibe un electrón del par de electrones compartidos en el enlace, mientras que en la ruptura de enlace heterolítica, el enlace se rompe dando lugar a

que uno de los átomos originalmente unidos reciba ambos electrones del enlace compartido, dando como resultado la formación de iones.[18]

Sin embargo, para poder ilustrar los mecanismos de reacción de manera correcta, existen reglas establecidas que son utilizadas en la mayoría de los trabajos de investigación, por ejemplo, en un rompimiento de enlace, se utilizan flechas curvas que simbolicen el movimiento de los electrones. Además, en la mayoría de los mecanismos de reacción, por ejemplo, de este trabajo, se observa que estos ocurren de una manera similar, a través de ataques nucleofílicos. Estos términos se pueden entender mejor si comparamos los sitios activos en una molécula, simplemente con cargas positivas y negativas. En la molécula podemos encontrar átomos electronegativos o electropositivos (recordando que la electronegatividad es la capacidad que tienen ciertos átomos de atraer electrones hacia ellos), en los cuales las cargas iguales se repelen y las diferentes se atraen.[19]

Un nucleófilo es un ion o un compuesto que es capaz de donar un par de electrones, mientras que un electrófilo es aquel que acepta este par de electrones. Algunos ejemplos de iones nucleofílicos son los siguientes:

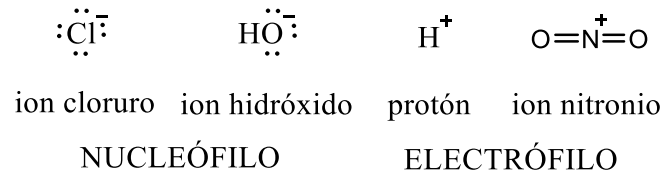
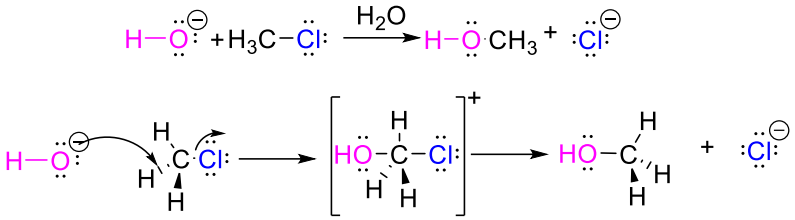


Figura 5. Ejemplos de iones nucleofílicos y electrofílicos.

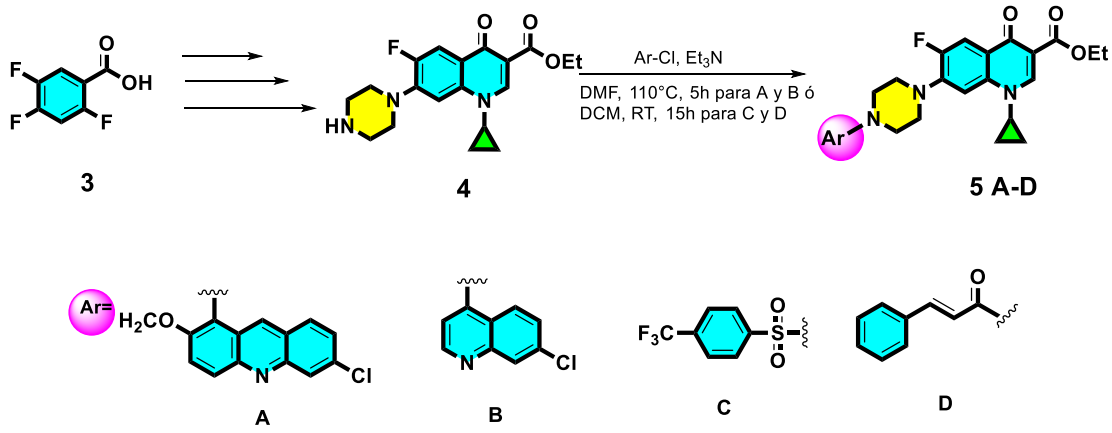
Un ejemplo de mecanismo de reacción es la sustitución nucleofílica que se muestra en el **Esquema 2**.[18] Este mecanismo de reacción nos indica lo siguiente: en la parte posterior se puede observar la ecuación general que se lleva a cabo, sin embargo, para explicar los pasos ocurridos durante la reacción para llegar al producto final, se utiliza el mecanismo de reacción en la parte inferior, en este caso el ion hidroxilo OH^- (grupo nucleofílico) ataca al carbono electrofílico del $ClCH_3$, esto traer como consecuencia el rompimiento del enlace C-Cl (el Cl es nucleófugo) esto se puede observar mediante las flechas curvas que indican el movimiento de electrones, esto pasa por un estado de transición (formación y rompimiento de enlaces) que se indica entre corchetes, y como paso final de la reacción hay un rompimiento del enlace entre el carbono y cloro, en el cual el cloro se lleva los dos electrones debido a que es más electronegativo.



Esquema 2. Ejemplo de mecanismo de reacción (sustitución nucleofílica de segundo orden).

7. Antecedentes.

Antecedente 1. Existen diferentes reportes enfocados en realizar modificaciones en las fluoroquinolonas, por ejemplo, uno de ellos es el trabajo de D. Srikanta y colaboradores en 2020, donde reportan la síntesis de un compuesto que presentó mejor eficacia contra la malaria. En el **Esquema 3** se presenta la secuencia de reacciones llevadas a cabo para la síntesis de **5 A-D**, donde se observa que el éster etílico de la ciprofloxacina **4** (1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(piperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo) es obtenido a partir del ácido trifluorobenzoico **3**. Posteriormente, el éster de la ciprofloxacina **4** fue tratado con trietil amina y diferentes cloruros de arilo utilizando DMF como disolvente a 110 °C, para obtener los productos de sustitución **5A** o **5B**, o bien, utilizar como disolvente DCM a temperatura ambiente por 15 horas para obtener los productos de sustitución **5C** o **5D**. Con estas condiciones se generaron 4 nuevos fármacos híbridos, ya que en la estructura contienen 2 farmacóforo (parte de la molécula que es receptora, es decir el sitio activo), los cuales pueden actuar contra dos objetivos específicos dentro de la célula bacteriana. Estas moléculas fueron más hidrofóbicas que su fármaco precursor CFX. Este aumento en la lipofilia podría ayudar a la molécula híbrida a atravesar la membrana del parásito y llegar a los sitios biológicos, entendiendo como sitio bilógico a una ubicación específica dentro del organismo donde ocurren procesos biológicos particulares.[20] Este trabajo fue de particular interés debido a las modificaciones realizadas en las posiciones 1 y 3 debido a las similitudes en el presente trabajo, además en este artículo se menciona una mejor eficacia contra la malaria, atribuyendo ésta mejora a los cambios realizados a la molécula.



Esquema 3. Estructuras hibridas de ciprofloxacina.

Antecedente 2. En el 2012 U. Holzgrabe y colaboradores, realizaron la síntesis de una biblioteca de nuevas quinolonas, para demostrar actividad contra *Tripanosoma Brucei*

causante de la enfermedad Tripanosomiasis Africana. En su síntesis, se tomó como estructura base la ciprofloxacina con la incorporación de bencilamida en el grupo carbonilo de la posición 3 o incorporación de aminas cíclicas en la posición 7, las cuales exhibieron una alta actividad antitripanosómica. Así, se seleccionó el compuesto **6** (N-bencil-1-butil-6-fluoro-7-morfolino-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida) que se muestra en la **Figura 6**, como el de mejor actividad antibacteriana, además de presentar la menor toxicidad contra los macrófagos (células especializadas en realizar la destrucción de bacterias y otros organismos dañinos).[21] Este trabajo, fue de particular interés debido a la modificación en la posición 3 con la bencilamida, ya que en el presente trabajo se pretende realizar dicha modificación en la misma posición antes mencionada.

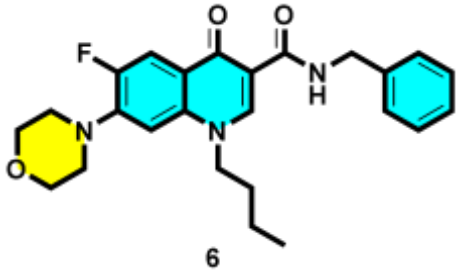
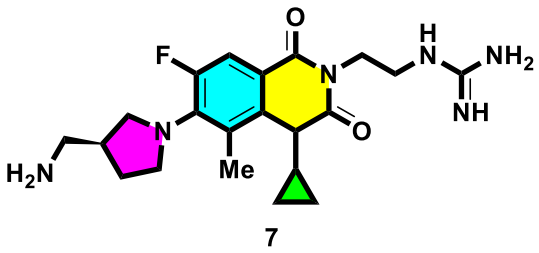


Figura 6. Compuesto sintetizado para realizar pruebas biológicas.

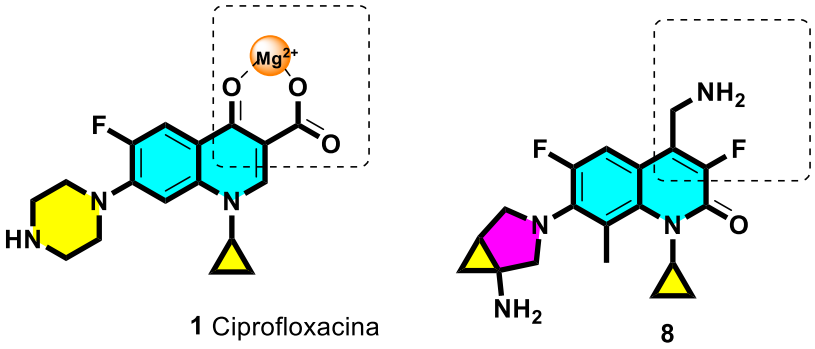
Antecedente 3. R. J. Kerns y colaboradores en el año 2020, realizaron la síntesis de 9 compuestos análogos a las fluoroquinolonas con diversas modificaciones para encontrar nuevos sitios de vinculación entre en análogo y la topoisomerasa de la bacteria. En la **Figura 7**, se muestra el compuesto N-3-etil guanidina quinazolina-2,4-dionas, el cual mostró una buena inhibición contra la girasa de la bacteria, los compuestos sintetizados fueron analizados mediante rayos X, y concluyeron que, si bien no cuentan con evidencia para afirmar que estos compuestos inactivan la ADN girasa, actúan como un inhibidor catalítico de la misma, es decir, interfiere con su función normal lo que resulta en la inhibición del crecimiento bacteriano.[22] Este artículo confirma que incluso aunque no haya un puente agua-metal el cual es esencial para la acción bactericida, existe una interacción entre la fluoroquinolona y la enzima, que permite la inhibición del crecimiento bacteriano.



7

Figura 7. Compuesto *N*-3-etil guanidina quinazolina-2,4-diona.

Antecedente 4. Skepper y colaboradores en el año 2020, inspirados en la estructura de la ciprofloxacina, sintetizaron nuevos análogos similares (**Esquema 4**) pero con modificaciones en diferentes posiciones, por ejemplo, en la posición 3 y 4 tiene la incorporación de un átomo de flúor y una amina respectivamente, estos compuestos modificados demostraron gran actividad antimicrobiana a pesar de no contener los grupos carbonilo que están documentados como los medios de interacción con la enzima. De los compuestos obtenidos, el **8** fue el que mostró mejores resultados inhibiendo la ADN girasa y topoisomerasa IV bacterianas, además de mostrar una gran actividad contra patógenos gram(-) que son resistentes a la ciprofloxacina.[23]



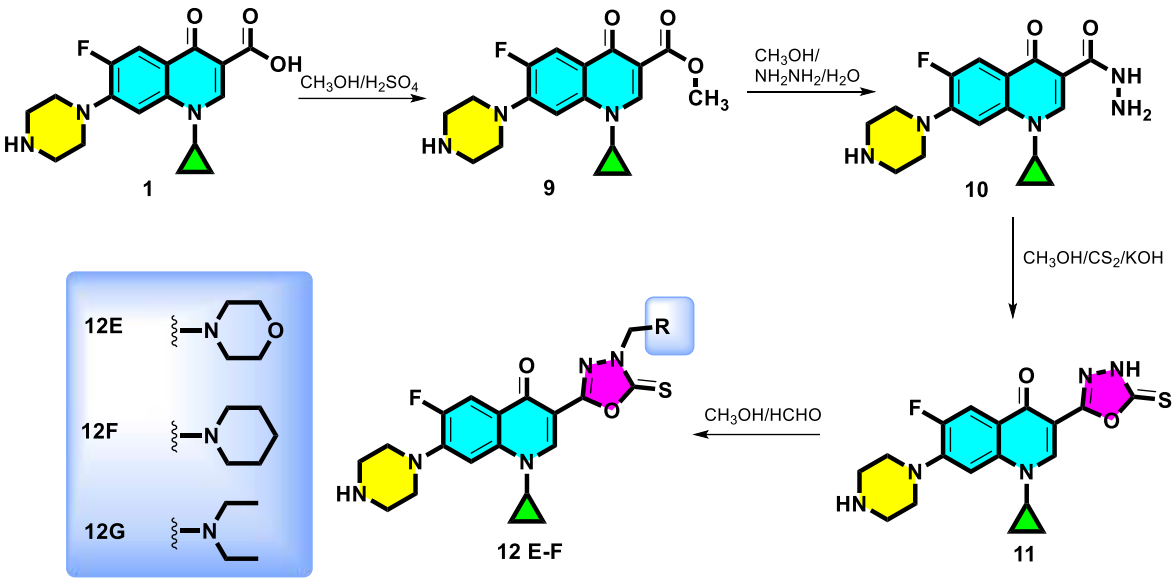
1 Ciprofloxacina

8

Esquema 4. Estructura de la ciprofloxacina y quinolina con actividad antimicrobiana.

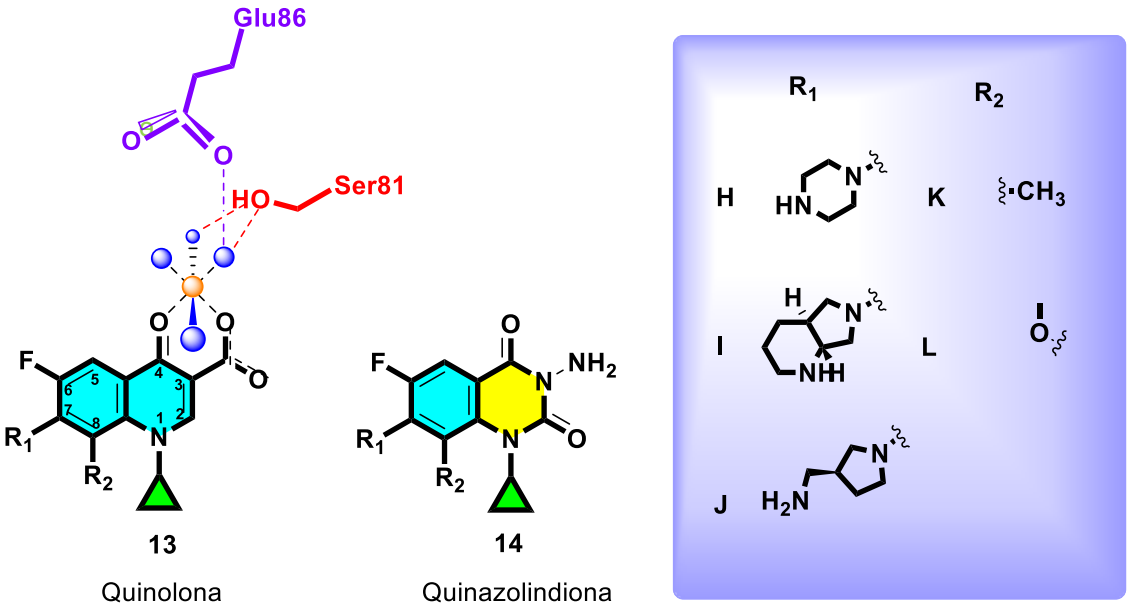
Antecedente 5. En el artículo reportado por Singhai y colaboradores en el año 2019, se realizan análogos de fluoroquinolonas a partir de la ciprofloxacina, en donde utilizando metanol en condiciones acidas, se obtiene el éster **9**, el cual a su vez es tratado con hidrazina en medio acuoso para generar el compuesto **10**, este compuesto cuando es tratado con disulfuro de carbono y una base, se genera el compuesto 1, 3, 4-oxidiazol, por último, a este compuesto se le realizan modificaciones en el nuevo anillo generado, para obtener una biblioteca de moléculas, ellos mencionan que los compuestos que mostraron mejor actividad

antimicrobiana fueron **12E**, **12F** y **12G**, los cuales mostraron una mejor eficacia contra bacterias gram(+) y gram(-) a comparación de la ciprofloxacina.[24]



Esquema 5. Síntesis de derivados de ciprofloxacina-1,3,4-oxadiazole.

Antecedente 6. En el trabajo reportado por Osheroff y colaboradores en el año 2013, se menciona la síntesis de compuestos tomando como estructura base quinazolinodiona y quinolonas que contenían piperazinil, dizabiciclononil o pirrolidinil en la posición del carbono 7 (**Esquema 6**). Como resultados se obtuvo que las quinolonas modificadas tienen una gran actividad contra la topoisomerasa IV de *B. antracis***,** debido a que tienen una buena interacción mediante el puente agua-metal que se ilustra en el compuesto **13**, en donde se aprecia en color azul las moléculas de agua, el Mg^{2+} se muestra en color naranja, y los fragmentos de la coordinación de serina y ácido glutáminico se muestran en rojo y morado respectivamente, esta interacción es esencial para la topoisomerasa IV. En comparación las quinazolindiona **14** que fueron modificadas, mostraron poca actividad contra la topoisomerasa IV, debido a que carecen de la más importante interacción mediante el puente agua-metal que es esencial para la acción bactericida.[25]



Esquema 6. Comparación entre estructura de quinolona y quinazolindiona.

8. Metodología.

8.1 Formación de anhídrido 17.

En un matraz redondo de dos bocas de 100 mL se colocan 0.5 g (3.64 mmol) de ácido antránilico **15** y 0.561 g (3.46 mmol) de 1,1-carbonildiimidazol (CDI) **16**, la reacción se deja en agitación por una hora a temperatura ambiente utilizando como disolvente diclorometano (CH_2Cl_2). Después del tiempo transcurrido se realiza un análisis por cromatografía en capa fina (TLC) en un sistema 1:1 hexano/acetato de etilo para verificar el anhídrido.

8.2 Síntesis del compuesto 18.

Al anhídrido obtenido **17**, se le adicionan 0.61 g de bencilamina (0.63 mL, 5.77 mmol), la reacción se deja a temperatura ambiente en agitación por 12 horas en CH_2Cl_2. La reacción se monitorea por TLC en un sistema (1:1) hexano/acetato de etilo, para verificar si se llevó a cabo. Se añaden 5 mL de agua para finalizar la reacción, se realiza una extracción líquido-líquido utilizando CH_2Cl_2 (3 x 100 mL) y se concentra a presión reducida. A continuación, se muestra información del compuesto que es arrojada por mediciones de ^{1}H-RMN: 2-amino-N-bencil-4,5-difluorobenzamida (**18**). El rendimiento fue de: 70% sólido color beige claro, ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.37 (m, 5H), 7.16 (c , *J* = 1H), 6.48 (c, *J* = 1H), 6.19 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.6 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H).

8.3 Adición de metil-piridina en el compuesto 18.

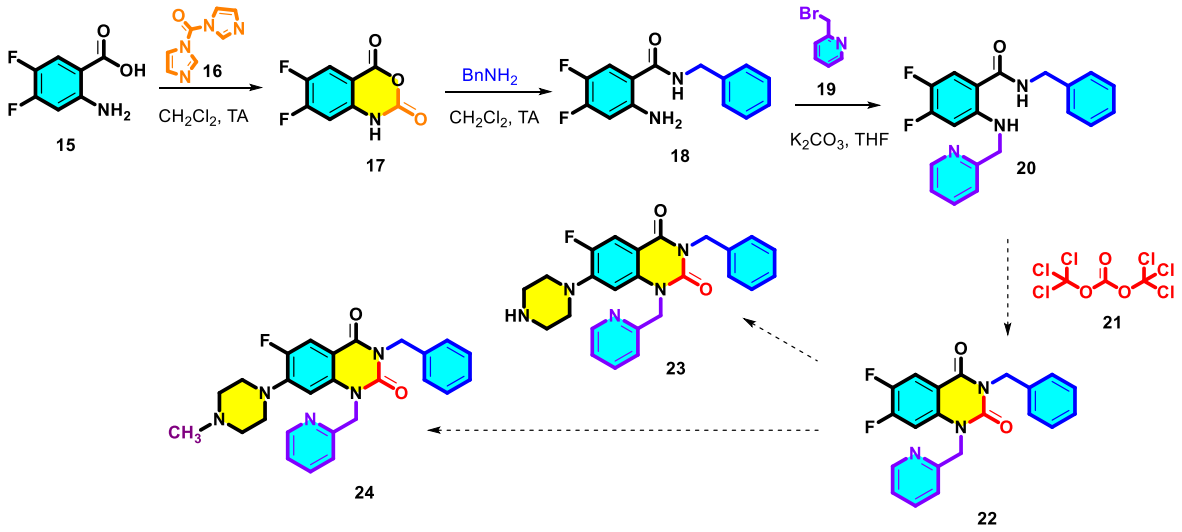
En un matraz redondo de dos bocas de 50 mL, se añaden 0.06 g (0.22 mmol) del compuesto **18** con 0.047 g (0.34 mmol) de carbonato de potasio (K_2CO_3), 0.062 mL (0.44 mmol) de trietilamina (Et_3N) y 0.075 g (0.296 mmol) de bromo-metil piridina ($BrCH_2Py$) **19**, utilizando tetrahidrofurano seco (THF) como disolvente. La reacción se coloca en una parrilla de calentamiento a 80 °C con atmósfera inerte de nitrógeno y se deja en agitación durante 12 horas. Posteriormente se adiciona 5 mL de agua y se hace una extracción líquido-líquido, el residuo es evaporado a presión reducida. A continuación, se muestra información del compuesto que es arrojada por mediciones de ^{1}H-RMN: N-bencil-4,5-difluoro-2-((piridin-2-ilmetil)amino)benzamida (**20**). El rendimiento fue de: 50 % sólido color café claro, ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.58 (m, 1H), 8.33 (s , 1H), 7.65 (m, 1H), 7.36 (m, 6H), 7.20 (m, 2H), 6.38 (c, *J* = Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.6 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.4 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H).

8.4 Síntesis del compuesto 36.

En un matraz de 50 mL se agrega 1 mol del compuesto 18 y 1.5 moles de urea grado reactivo y en ausencia de disolvente y atmosfera inerte se coloca en calentamiento a 180 °C durante 3 horas. La reacción es monitoreada por TLC hasta consumirse la materia prima y se neutraliza con una solución de NaOH [1N]. Posteriormente se extrae con AcOEt (3x 40 mL) y se purifica por cromatografía de columna en un sistema 2:1 hexano/acetato de etilo. Se obtiene un sólido blanco en un rendimiento del 75%. A continuación, se muestra información del compuesto que es arrojada por mediciones de ^{1}H-RMN: 3-bencil-6,7-difluoroquinazolina-2,4(1H,3H)-diona (**36**). El rendimiento fue de: 75% sólido color beige, ^{1}H-NMR (400 MHz, MeOD): δ 7.91 (dd, *J* = 1H), 7.4 (m , 2H), 7.28 (m, 3H), 7.08 (dd, *J* = 1H), 5.19 (s, 2H), 4.65 (s, 1H).

9. Resultados.

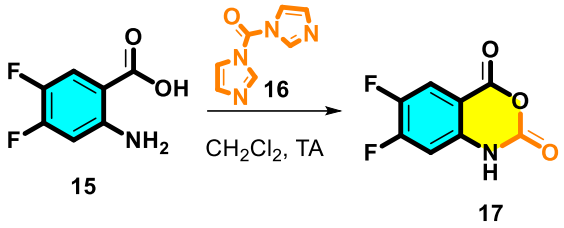
Se planteó generar un nuevo compuesto análogo a la fluoroquinolona que presumiblemente actué como agente antibacteriano, incorporando el grupo bencilo en N3 que podría sustituir al acido carboxílico presente en la ciprofloxacina, esto debido a la densidad electrónica que el anillo aromático representa y así mismo, la sustitución del ciclo propilo por la metil piridina, ya que no se han evaluado grupos ricos en electrones en la posición N1 (estructura **23** y **24**). Para esto se siguió la metodología descrita en el esquema general de síntesis (**Esquema 7)**.



Esquema 7.- Primer propuesta de síntesis de fluoroquinolona.

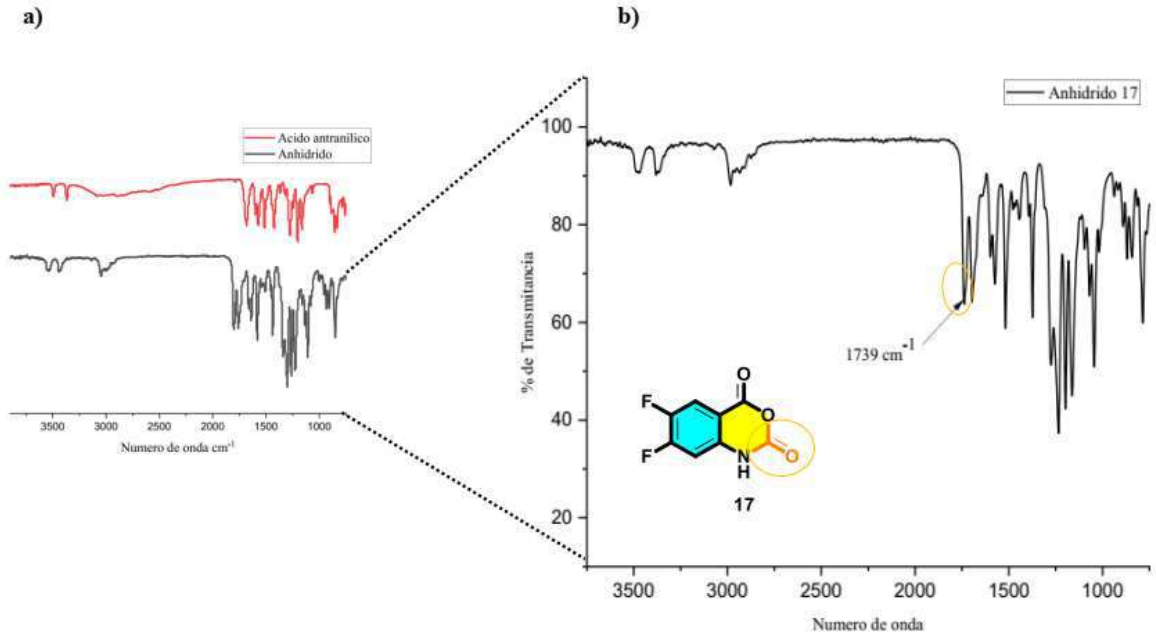
9.1 Adición de bencil amina al ácido antránilico.

Para realizar la incorporación de la bencil amina al ácido antránilico, se probaron dos diferentes bases para favorecer la formación del anhídrido **17**. Se evaluó el carbonato de potasio (K_2CO_3) o Trietilamina (Et_3N), usando como disolvente diclorometano (CH_2Cl_2), para posteriormente añadir 1,1-carbonildiimidazol (CDI), sin embargo, los resultados no eran los esperados debido al bajo rendimiento obtenido. Continuando con la experimentación se decidió utilizar solamente CDI, con el ácido antránilico para sintetizar el anhídrido (**Esquema 8**).



Esquema 8. Formación de anhídrido 17.

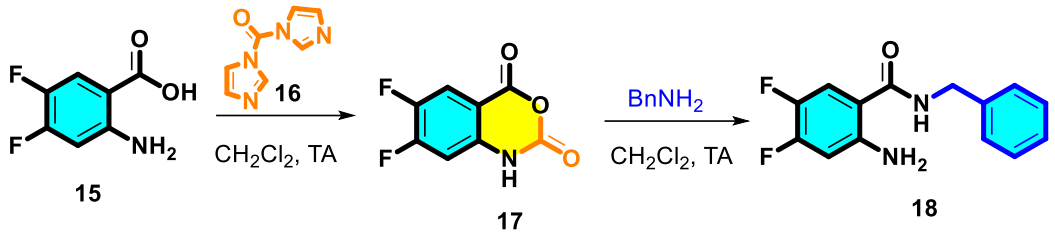
El anhídrido fue corroborado mediante espectroscopia infrarroja por Transformada de Fourier (FT-IR), la cual es una técnica espectroscópica que se basa en incidir energía en la escala del infrarrojo del espectro electromagnético en una muestra determinada, provocando la vibración de los enlaces moleculares, estas vibraciones se traducen a señales que se pueden analizar en el equipo,[26] en este caso, se muestran señales características del anhídrido, una de ellas es el nuevo grupo carbonilo en 1739 cm^{-1} (**Espectro 1**).



Espectro 1. a) Comparación de espectro de ácido antránilico 15 (rojo) y anhídrido 17 (negro), b) señales características en el espectro de anhídrido 17.

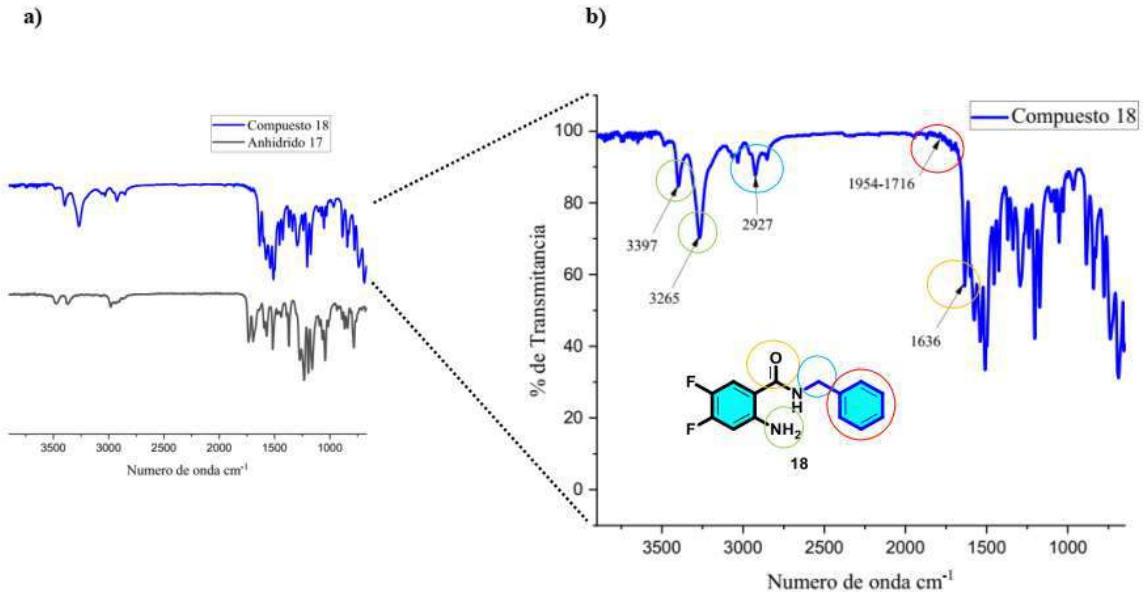
Después de corroborar la formación del anhídrido, se realizó una extracción líquido-líquido, sin embargo, la consistencia del producto no permitió realizarla de forma adecuada, en las siguientes reacciones se decidió utilizar un embudo de vidrio poroso para filtrar los subproductos de la reacción y después realizar la extracción liquido-liquido, sin embargo, los rendimientos eran del 30-40%. Por esta razón, se decidió que la síntesis del compuesto **18**,

se realizara en un solo paso al añadir de manera inmediata la bencil amina ($BnNH_2$), obteniendo el compuesto **18** en un 70% de rendimiento. (**Esquema 9**).



Esquema 9. Síntesis de compuesto 18 en un solo paso.

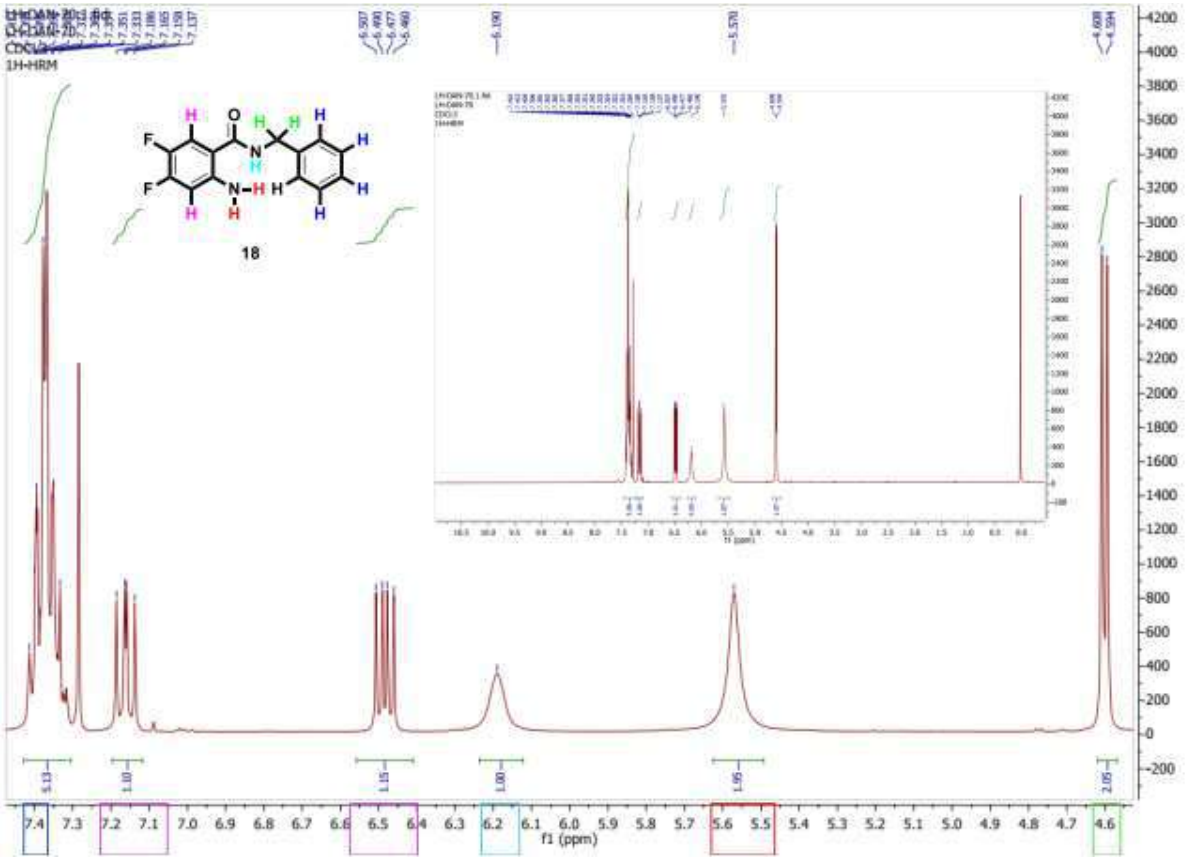
Para confirmar la obtención del compuesto **18**, se realizó un análisis mediante espectroscopia de FT-IR (**Espectro 2**), en donde se observan las señales características de los anillos aromáticos en 1945-1716 cm^{-1}, así como solo una señal del grupo carbonilo en 1636 cm^{-1} y en 2927 cm^{-1} las señales de dobles enlaces. Es importante mencionar las señales de las aminas presentes en 3397 cm^{-1} y 3265 cm^{-1}.



Espectro 2. a) Comparación de espectro de anhídrido 17 (negro) y compuesto 18 (azul), b) señales características en el espectro del compuesto 18.

Después del análisis de FT-IR al compuesto se le realizó un análisis por ^{1}H-RMN, esta es una técnica espectroscópica muy importante, su fundamento se basa en incidir un campo magnético en muestras, para analizar átomos que contengan masa atómica impar, por este motivo el átomo más analizado es el átomo de hidrógeno (isótopo ^{1}H), ya que con esto se

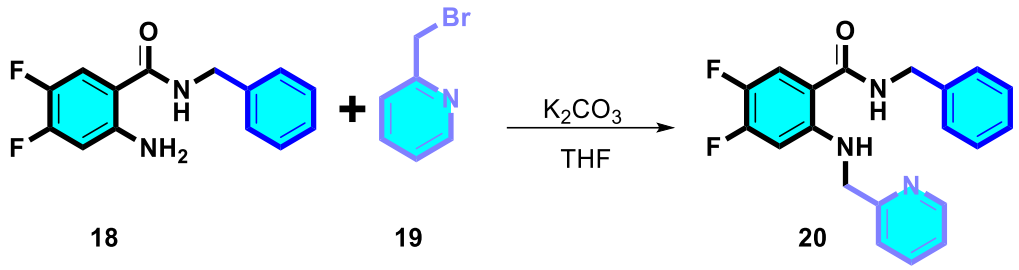
puede obtener información acerca del ambiente químico de los protones, abundancia relativa de los mismos y con ello predecir si se tiene la molécula deseada, en el **Espectro 3**, se observan los hidrógenos aromáticos cercanos al átomo de flúor en 6.45 ppm y 7.26 ppm (rosa), los hidrógenos del metileno (CH_2) en 4.58 ppm (verde), así como los hidrógenos de las aminas en 6.16 ppm y 5.55 ppm (celeste y rojo).



Espectro 3. ^{1}H-RMN de compuesto 18.

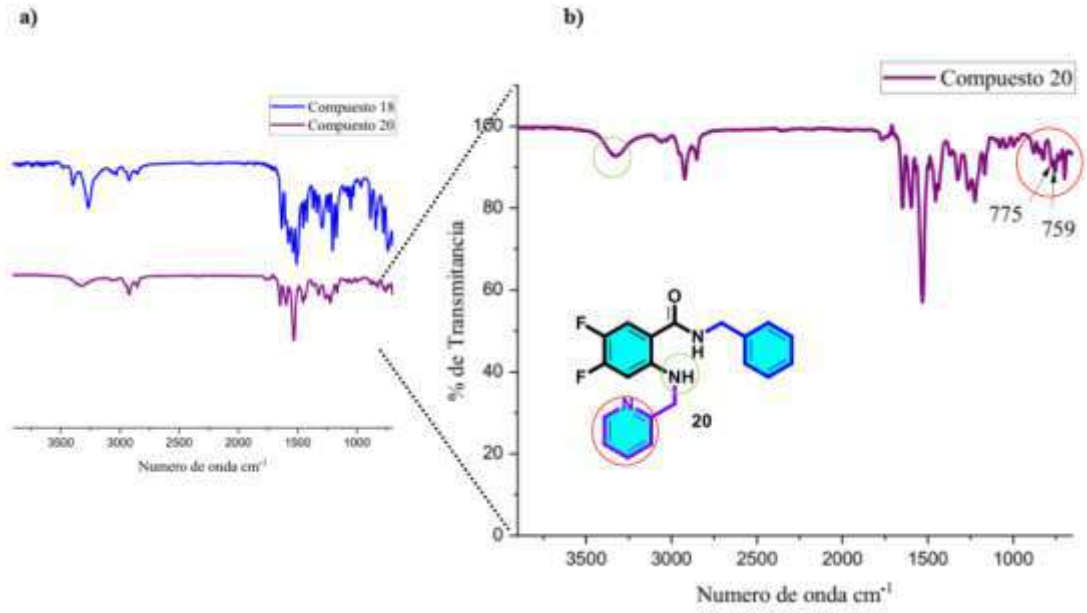
9.2 Incorporación de grupo metil-piridina en el compuesto 18.

Para realizar la adición de la metil piridina en el compuesto **18** (**Esquema 10**), se siguieron diferentes metodologías y el mejor resultado se obtuvo al utilizar K_2CO_3, Et_3N, en THF a 80 °C por 24 horas, pero el rendimiento logrado fue de 30%. Al seguir por este camino y tratando de mejorar los rendimientos, nos dimos cuenta que al incrementar la temperatura a 120 °C, obteníamos la formación de otro compuesto similar al buscado, a este compuesto se le realizaron análisis de FT-IR y H^1-RMN, con los cuales concluimos que ocurría una reacción compleja, que hasta el momento representa una incógnita para el presente trabajo.



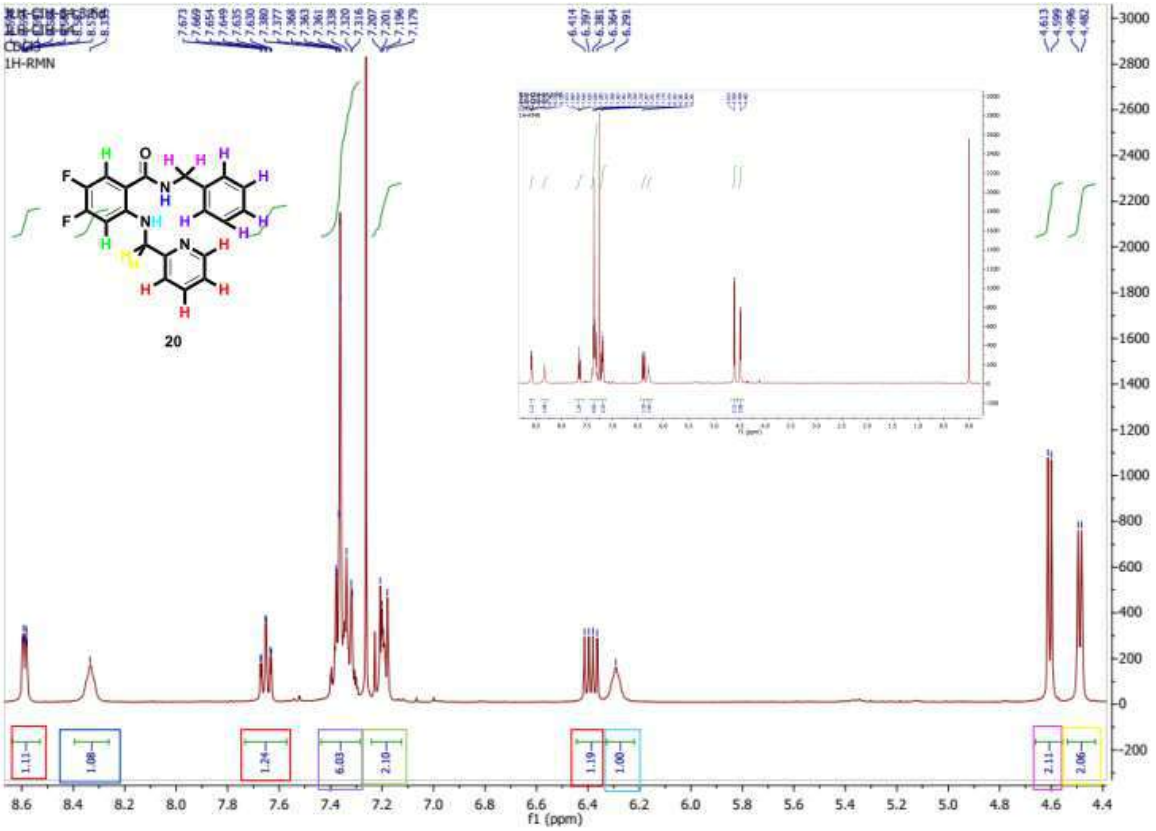
Esquema 10. Incorporación de grupo piridina.

Se decidió modificar la cantidad de equivalentes utilizados y se mantuvieron condiciones de reacción inertes con disolvente seco del mismo día, con esto se logró obtener el compuesto **20** en un rendimiento del 40%. Se realizó un análisis mediante FT-IR en donde se pueden observar las señales características de la piridina en 759 cm^{-1} y 775 cm^{-1}, así como la señal de la amina en la región de 3250-3500 cm^{-1} (**Espectro 4**).



Espectro 4. a) Comparación de espectro de compuesto 18 (azul) y compuesto 20 morado), b) señales características en el espectro del compuesto 20.

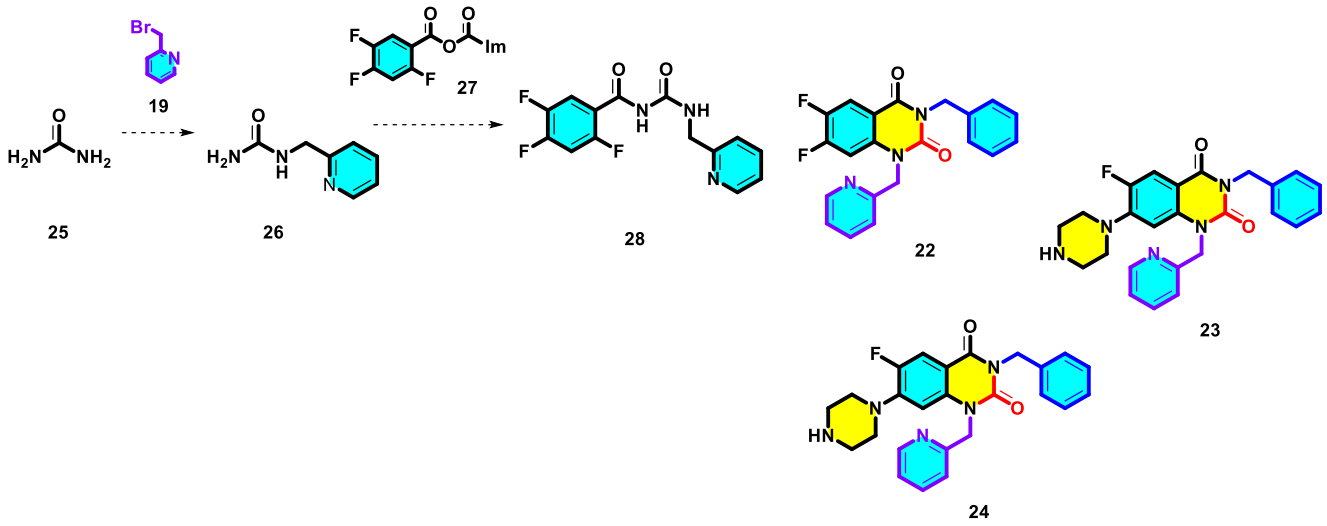
Después de realizar el análisis de FT-IR, al compuesto **20** se le realizó un análisis por ^{1}H-RMN (**Espectro 5**) en donde se pueden observar las señales del hidrógeno de la amida en 8.33 ppm (amarillo) y el hidrógeno de la amina en 6.36 ppm (verde), así como las señales de los dos CH_2 en 4.48 ppm para los hidrógenos en posición alfa a la piridina (rosa) y 4.60 ppm para los hidrógenos bencílicos (azul).



Espectro 5. ^{1}H-RMN de compuesto 20.

Sin embargo, a pesar de que se obtuvo el compuesto deseado (**20**), los rendimientos fueron solamente del 40%, por tal motivo se planteó seguir otra ruta de síntesis que se muestra en el **Esquema 11.**

Teniendo como estructura base el compuesto **28**, este podría seguir la ruta clásica de la síntesis de fluoroquinolonas, para acceder a el se tendría que modificar la urea como se muestra en el **Esquema 11**. Aunque son pocas las referencias que se reporta el uso de urea como agente nucleófilico, encontramos la referencia reportada por Telvekar en el 2018, y por lo tanto, se decidió evaluar la eficacia de esta estrategia. El primer paso para obtener el compuesto clave **28** fue realizar la sustitución de la urea.[27]



Esquema 11. Segunda propuesta de síntesis a partir de urea.

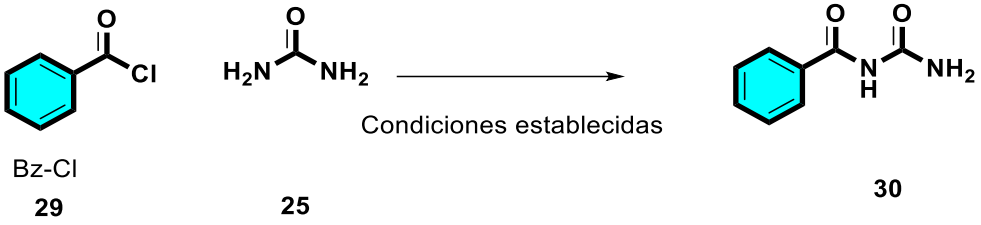
Siguiendo esta nueva estrategia en la cual se utilizó ácido trufluorbenzoico en lugar de ácido antranílico, se hizo reaccionar la urea **25** en presencia de bromo metil piridina, utilizando como disolvente THF, sin embargo, no se logró obtener el producto deseado debido a que la urea no actuó como nucleófilo, por tal motivo se decidió utilizar diferentes bases, que se muestran en la **Tabla 2,** monitoreando las reacciones por TLC se logró observar un avance, debido a que nunca se consumió la materia prima, por lo tanto, se replanteo otra estrategia.

Tabla 2. Experimentos realizados para adición de metil piridina en urea.

Experimento	Base	Disolvente	Temperatura °C	Tiempo (h)
1	K_2CO_3, Et_3N	CH_2Cl	ta	24
2	K_2CO_3	CH_3CN	ta	18
3	DBU	CH_3CN	ta	18
4	DBU	CH_3CN	ta	18
5	DBU	CH_3CN	ta	Toda la noche
6	DBU	CH_3CN	100	48
7	Et_3N	CH_3CN	80	96
8	Et_3N, NaOH	CH_3CN	80	3
9	NaOH	H_2O	ta	24
10	NaH	CH_3CN	ta-80	48
11	NaH	CH_3CN	ta-80	Toda la noche
12	NaH	CH_3CN	ta	Toda la noche
13	NaH	CH_3CN	ta-80	Toda la noche

Para esta estrategia, se analizaron más artículos en los cuales la urea actuaba de manera nucleofílica, como por ejemplo el trabajo reportado por Boughaba[28] y su grupo de investigación en el año 2021, que al hacer reaccionar cloruro de benzoilo con urea y

utilizando ácido hexamolibdofosforico, se obtenía el producto de sustitución, debido a que el nitrógeno de la urea ataca nucleofilicamente el carbonilo del cloruro de benzoilo como se muestra en el **Esquema 12**.



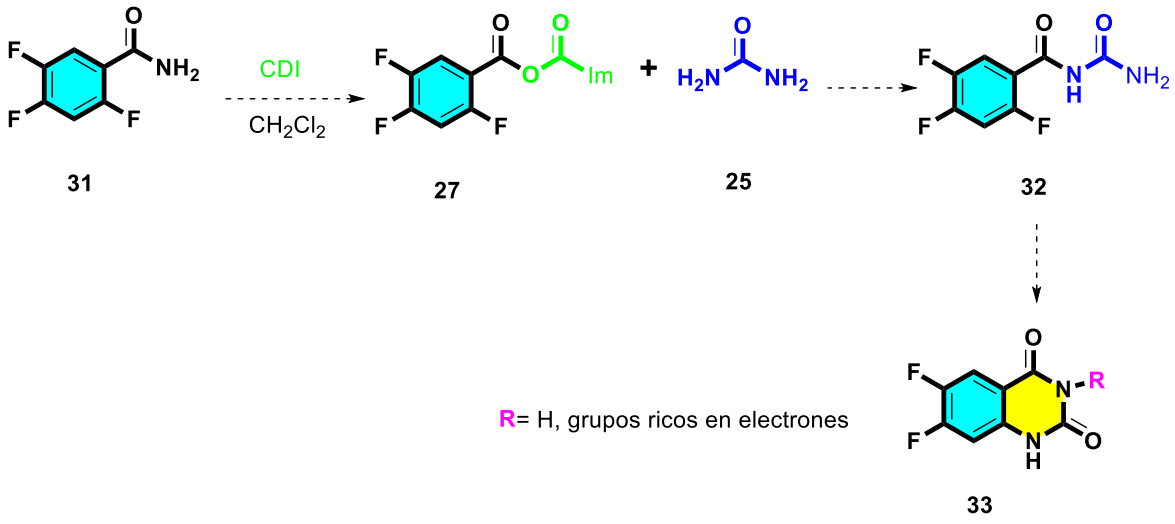
Bz-Cl
29

25

30

Esquema 12. Reacción propuesta por Boughaba en 2021.

Con base en este antecedente, se planteó la ruta de síntesis que se muestra en el **Esquema 12**, en donde a partir del ácido trifluorobenzoico, en presencia de 1,1-carbonildiimidazol (CDI) y usando como solvente CH_2Cl_2, adicionando urea, se planteaba obtener el compuesto **32,** para posteriormente realizar una reacción de ciclación, sin embargo, no fue posible obtener este compuesto debido a que la urea nunca se comportó como nucleófilo, esto se le atribuye a que tal vez los electrones de los grupos NH_2 en la urea, están comprometidos en resonancia con el carbonilo. Esta ruta fue planteada con el objetivo de obtener el compuesto **33**, el cual tendría en su estructura un hidrógeno disponible para realizar reacciones de adición de diversos grupos ricos en electrones.



31

27

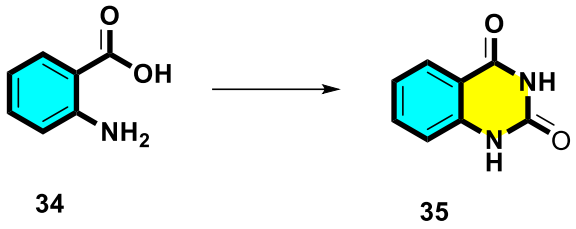
25

32

33

Esquema 13. Reacción para obtener el compuesto 33.

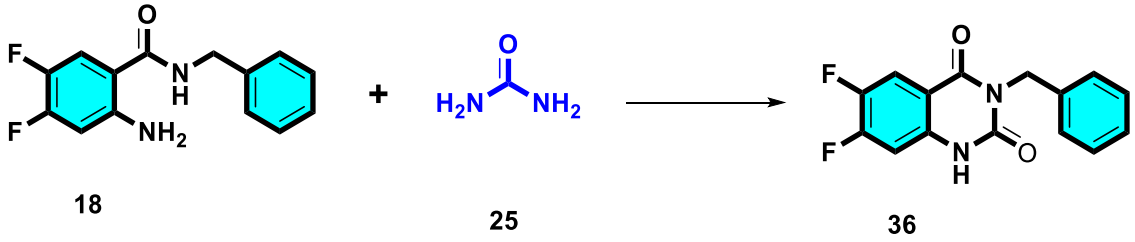
Con estos resultados, se buscó analizar nuevas condiciones de reacción en donde la urea pudiera interactuar con ácido antranílico. En la búsqueda de información, se encontró que, en el año 2016, Prabhakar[29] y su grupo de trabajo, reportaron la reacción que se muestra en el **Esquema 14**, en donde una mezcla de ácido *o*-amino benzoico con urea se hizo reaccionar al colocar dicha reacción a 180 °C por 3 horas, buscando la fusión de estos compuestos, obteniendo el compuesto **35** en un rendimiento de 60%.



34 35

Esquema 14. Reacción propuesta por Prabhakar en 2016.

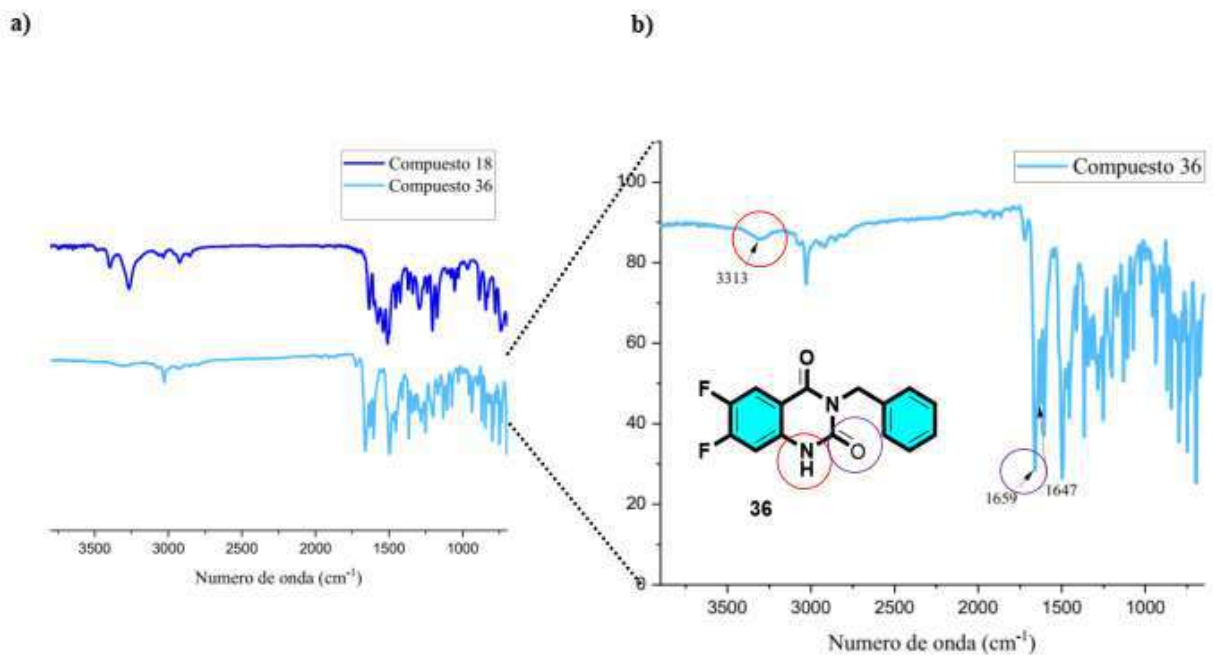
Con base en este antecedente, se decidió realizar una reacción que se muestra en el **Esquema 15**, en donde la urea ataca de manera nucleofílica al carbonilo de la 2-amino-N-bencil-4,5-difluorobenzamida, para obtener el compuesto **36**.



18 25 36

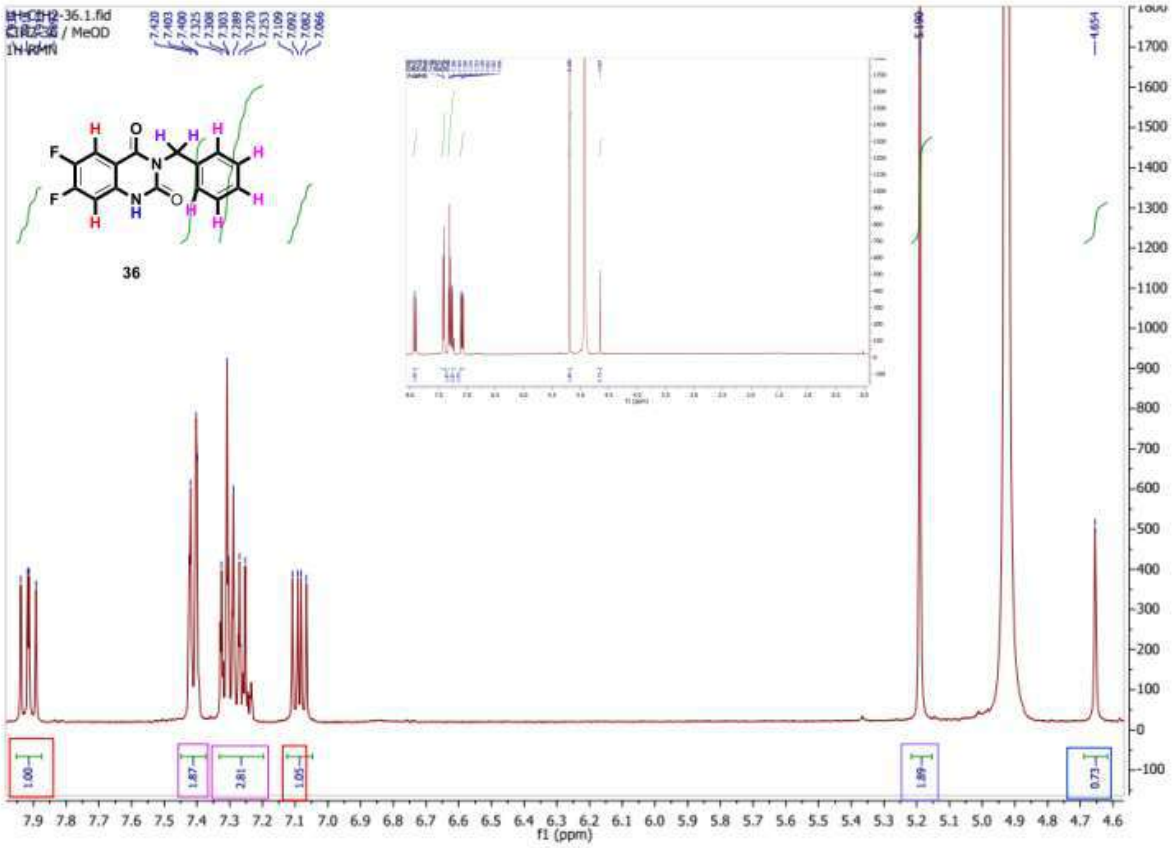
Esquema 15. Reacción para obtener el compuesto 36.

Este compuesto fue analizado mediante FT-IR, el cual se muestra en el **Espectro 6**, en donde se pueden observar las señales pertenecientes al hidrógeno del grupo amino en 3333 cm^{-1} (circulo color rojo), así mismo se observa la señal del carbonilo en 1647 cm^{-1} y la señal de la nueva incorporación de un carbonilo en la estructura en 1659 cm^{-1} (circulo color morado).



Espectro 6. a) Comparación de espectro de compuesto 18 (azul) y compuesto 36 (celeste), b) señales características en el espectro del compuesto 36.

Una vez que se ratificó mediante el FT-IR que el compuesto analizado era el buscado, se le realizó un análisis de ^{1}H-RMN, que se muestra en el **Espectro 7**, en donde se pueden observar las señales pertenecientes a los hidrógenos del anillo aromático que se encuentran cerca al flúor en color azul, así como las señales del anillo aromático en color rosa, en color verde podemos observar la señal perteneciente al CH_2 y en rojo la señal característica del hidrógeno del grupo amino. Sin embargo, previamente a partir de 2-amino-N-bencil-4,5-difluorobenzamida, intentamos ciclar con trifosgeno utilizando como disolvente *N*,*N*-dimetilformamida (DMF), pero los espectros de ^{1}H-RMN son diferentes.



Espectro 7. ^{1}H-RMN del compuesto 36.

10. Conclusiones.

Este capítulo de tesis se vio obstaculizado por diversos contratiempos, como lo fue la restricción de la importación de la materia prima indispensable, hasta las complicaciones propias del trabajo de síntesis química. A pesar de esto, es crucial destacar que se lograron importantes avances que marcan un hito significativo en la investigación.

Uno de los logros más destacados fue la generación de condiciones optimizadas para obtener la estructura clave de la síntesis del compuesto **20** con rendimientos notablemente mejorados. Esta hazaña representa un paso adelante significativo en la comprensión de la síntesis de este compuesto. La capacidad de producir esta molécula con eficiencia y consistencia abre nuevas puertas para investigaciones futuras y aplicaciones potenciales.

Aunque el proyecto no alcanzó su objetivo planteado debido a las circunstancias adversas, el progreso significativo que se alcanzo es importante. El trabajo proporciona una base sólida sobre la cual futuros investigadores pueden construir, explorar y expandir. Además, los conocimientos adquiridos y las técnicas desarrolladas durante este proyecto representan valiosos activos que seguramente encontrarán aplicación en trabajos futuros en este campo.

Las bases de síntesis planteadas y avances realizados sentarán las bases para terminar la investigación en un trabajo futuro y contribuirán de manera significativa al avance del conocimiento en nuestro campo de estudio.

11. Referencias.

(1). Clayden, J; Greeves,N; Warren, S. *Organic Chemistry*. Oxford **2012**. 2nd edición.

(2). Corey, E. *The logic of Chemical Synthesis*. Wiley-Interscience, **1990.**

(3). Marianai, F; Pérez-Barahona, A; Raffin, N. Life expectancy and the environment, *JEDC*, **2010**, *34*, 798-815.

(4). Mckeowmn, T; Los orígenes de las enfermedades humanas. Universidad Nacional de la Plata. **1990**, https://www.trabajosocial.unlp.edu.ar/uploads/docs/mc_keown__el_origen_de_las_enfermedades_humanas.pdf

(5). Madigan, M; Bender, K; Buckley D; Stahl, D. Brook. *Biología de los microorganismos*, Pearson **2015**, 14th edición.

(6). Perrer, N; Desai, B; De Oliveira, E; Wen, J; Tomlin, J; Gupton, F. A Consolidated and Continuous Synthesis of Ciprofloxacin from a Vinylogous Cyclopropyl Amide. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 3370-3376.

(7). Gil, J; Jiménez, V. Superbacterias resistentes a antibióticos: ¿qué podemos hacer contra "la pandemia silenciosa"?. Unidad de Cultura Científica y de la Innovación. Universidad Complutense de Madrid. **2021.**

(8). Manjarrez, E; Serrano, V; Cano, G; Verduzco, E; Escandon, C; Escobedo J. Principales causas de abandono de tratamiento contra la tuberculosis pulmonar. *Gaceta medica de México.* **1993**, *129*, 57-62.

(9). Belloso, W. H. Historia de los antibióticos. *Rev Hosp Ital B Aires*, **2009**, *29*, 102-11.

(10). Yu, J.L.; Grinius, L.; Hooper, Fluoroquinolonas. Mecanismos de acción y resistencia, estructura, síntesis y reacciones fisicoquímicas importantes para propiedades medicinales, *D.C. J. Bacteriol*. **2002**, *184*, 1370-1377.

(11). Valencia, Y. *Síntesis y actividad antimicrobiana de nuevos derivados de fluoroquinolona sustituídos en la posición 7*, Tesis Doctoral, Universidad Michoacana de San Nicolas de Hidalgo, **2010**.

(12). Álvarez-Hernández, D. A., Garza-Mayén, G. S., & Vázquez-López, R. Quinolonas: Perspectivas actuales y mecanismos de resistencia. *Revista chilena de infectología*, **2015**, *32*, *5*, 499-504.

(13). Alós, J. I. Quinolonas. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica, *Formación médica continuada*. **2003**, *21*, *5*, 261-268.

(14). Urban-Chmiel R, Marek A, Stępień-Pyśniak D, Wieczorek K, Dec M, Nowaczek A, Osek J. Antibiotic Resistance in Bacteria-A Review. *Antibiotics*. **2022**.

(15). Biondo, C; Gerace, E; Midiri, A; Mancuso, G. Bacterial Antibiotic Resistance: The Most Critical Pathogens, *Pathogens.* **2021**, *10*, 1310.

(16). Trost, B. The Atom Economy A Search for Synthetic Efficiency. *Science*. **1991.**

(17). Corey, E.J; Chelg, X. *The logic of chemical synthesis*. Wiley, **1989.**

(18). Groutas, W; *Mecanismos de reacción en química orgánica*. McGrawHill, **2000.**

(19). Klein D., L. G. *Organic Chemistry*; Pearson, **2012.** 4th edicion.

(20). Dana, S; Valissery, P; Kumar, S; Kumar, Su; Mondal, N; Kumar Dhar, y S; Mukhopadhay, Synthesis of novel Ciprofloxacin-based hybrid molecules toward potent Antimalarial activity, *ACS Med.Chem.Lett,*, **2020**, *11*, 1450-1456.

(21). Hiltensperger, G; Jones, N; Niedermeier, S; Stich, A; Kaiser, M; Jung, J, Puhl, S; Damme, A; Braunschweig, H; Meinel, L; Engstler, y M; Holzgrabe, U. Synthesis and Structure-Activity Relationships of New QuinoloneType Molecules against Trypanosoma brucei, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 2538-2548.

(22). Kerns, R; Aguirre, A; Chheda, P; Letz, S; Held, H; Groves, N; Hiasa, H. Identification of an ethyl 5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]quinazoline-1-carboxylate as a catalytic inhibitor of DNA gyrase. *Bioorg. Med. Chem*. **2020**, *28*, 115439.

(23). Skepper, C. et al. Topoisomerase Inhibitors Addressing Fluoroquinolone Resistance in Gram-Negative Bacteria, *J. Med. Chem.* **2020**, *14*, 7773–7816**.**

(24). Singhai, A; Gupta, M. Synthesis, characterization and biological evaluation of substituted 1,3,4-oxadiazole derivative: derived from ciprofloxacin , *Asian J Pharm Clin Res*, **2019**, *9*, 205-209.

(25). Aldred, K; Schwanz, H; Li, G; McPherson, S; Turnbough, C; Jr, T; Kerns, R; y Neil, O. Overcoming Target-Mediated Quinolone Resistance inTopoisomerase IV by Introducing Metal-Ion-Independent Drug- Enzyme Interactions. *ACS Chem. Biol.* **2013**, *8*, 2660-2668.

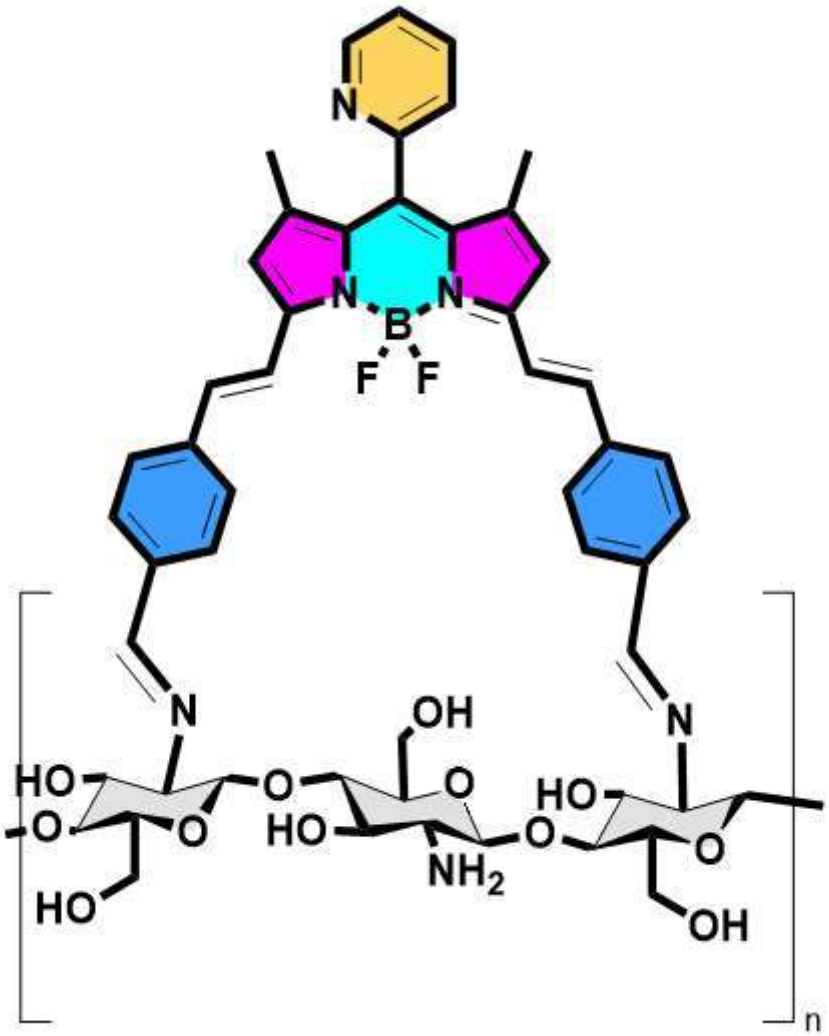
(26). Silverstein, R; Webster, F. Spectrometric Identification of Organic Compounds. Wiley, **1998,** 6th edicion.

(27). Telvekar, N; Nagarkar, A. L-Proline Catalyzed Synthesis of Various N-substituted Urea and Unsymmetrical N,N'-disubstituted Urea. *Letters in Organic Chemistry*, **2018**, *15*, 926-930.

(28). Boughaba, S; Aouf, Z; Zerrouki, R; Aouf, N. N,O-Benzyl Protection of Structurally VariedAmines and Phenols Using Wells-Dawson Heteropolyacid Catalyst. *Org. Prep. Proced. Int.* **2021**, *3*, 301-310.

(29). Prabhakar, V; Sudhakar, S; Ravindranath, L; Venkateswarlu, B. Synthesis, Characterisation and Biological Evaluation of Quinazoline Derivatives as Novel Anti-Microbial Agents. *Org.Chem.Curr.Ress.* **2016**, *5*, 1000174.

Capítulo 2: Desarrollo de membranas fluorescentes para la adsorción de plomo en medio acuoso.



1. Introducción de capítulo 2.

Encontrar soluciones a problemas ambientales que nos afectan en la actualidad es un tema muy importante. Con la sobreexplotación de los recursos naturales se generan diversos tipos de contaminación, desde la contaminación de agua, aire, suelo, e incluso afectaciones a la salud de los seres humanos y otras especies, además del daño al equilibrio de los ecosistemas. Uno de los principales temas de contaminación hoy en día, es el referente a los metales, ya que estos han estado presentes desde el inicio de nuestra historia, el cobre y el hierro eran de los más utilizados, ya que se encontraban en mayor abundancia comparados con el cobalto, el cromo o el plomo. Algunos metales son catalogados como metales pesados como el plomo y se utilizaban para elaborar artefactos e incluso recipientes para almacenar alimentos, sin embargo, aún no se sabía el daño que estos podían generar en la salud.[1] El plomo es un metal catalogado como tóxico tanto para los seres humanos como para los animales y el ambiente. La contaminación y los riesgos tóxicos que este metal desarrolla dependen de su comportamiento químico, persistencia y la tendencia a ser bioacumulable. En la actualidad la química y las tecnologías ambientales han estudiado la destrucción de diversos tipos de contaminantes de origen orgánico o microbiológico. El hecho de transformar los iones metálicos del plomo a iones menos tóxicos y que sean más fáciles de remover, presenta cierto grado de dificultad, ya que no es biodegradable y tienen un tiempo de vida infinito, es decir, que, si no se encuentra un método para que estos sean removidos de la naturaleza, permanecerán en ella dañando significativamente el ecosistema.

La contaminación por metales pesados en México va en aumento, esto debido principalmente a la actividad industrial y a la minería, las cuales son algunas de las fuentes de contaminación, ya que se hace uso del suelo y subsuelo de manera temporal, pero intensamente. Además de afectar directamente a éste, afecta también la calidad del aire y agua, y es muy difícil que las áreas en donde se realice minería sean rehabilitadas.[2]

El tratamiento de las aguas y el avance de la tecnología han permitido desarrollar diversos métodos como: precipitación, oxido-reducción, intercambio iónico, filtración, tratamiento electroquímico, tecnologías de membrana y recuperación por evaporación y adsorción. La adsorción es uno de los más utilizados debido a la facilidad de recuperación del adsorbato y adsorbente utilizado y tiene un bajo costo, además de presentar niveles altos de remoción.

2. Planteamiento del problema.

El agua es un recurso fundamental no solo para la supervivencia de todos los organismos vivos, sino también para el desarrollo de actividades económicas. La contaminación de este recurso vital puede ser causada tanto por actividades industriales como por fenómenos naturales. En la actualidad, es común encontrar en el agua contaminantes como desechos sólidos, colorantes y metales pesados. Por esta razón, la eliminación de estos contaminantes es un área de investigación prioritaria, especialmente en el caso de los metales pesados, que son sustancias bioacumulables y no degradables.

El plomo es uno de estos metales que causa problemas al ecosistema, este al estar en contacto con la naturaleza, puede generar cambios en la cadena trófica e incluso llegar hasta el ser humano, sin embargo, no es la única vía de acceso a nosotros, ya que, el plomo se encuentra en productos de uso común como forros de cable, pinturas, pilas, etc. El plomo en medio acuoso (Pb^{2+}) es imperceptible y si se encuentra en agua destinada a consumo humano puede generar daños graves de salud, como anemia e incluso cáncer.

La identificación de plomo, se realiza por técnicas especializadas como adsorción o emisión atómica, técnicas que requieren tiempo para su análisis y en ocasiones es necesario tener un resultado en tiempo real, que ayude a tomar decisiones acertadas sobre su identificación. En respuesta a esta necesidad, la investigación e innovación en sensores ha ido avanzando, estos desarrollos tienen el potencial de transformar la manera en la que se monitorea el agua.

En este estudio, se propone desarrollar un biocomposito basado en quitosano modificado con un sensor fluorescente previamente sintetizado. Este biocomposito tendrá la capacidad de adsorber plomo presente en el agua y, además, permitirá la fácil detección de su presencia gracias al fenómeno de fluorescencia.

3. Justificación.

En la actualidad, la contaminación del agua, ya sea por causas antropogénicas o naturales, resulta de actividades industriales, mineras e incluso de procesos naturales, como la presencia de metales en las rocas. Este es un problema global que afecta a millones de personas en todo el mundo, por tal motivo encontrar alternativas eficaces para eliminar contaminantes del agua, especialmente los metales pesados, es crucial tanto para la preservación de los ecosistemas como para la salud humana, ya que se ha documentado que incluso pequeñas dosis de plomo pueden causar enfermedades mortales como cáncer. Una de las soluciones con gran potencial para abordar este desafío reside en la utilización de biomateriales para la adsorción de contaminantes. En este estudio de investigación, se ha desarrollado un biocomposito compuesto principalmente de quitosano modificado. Esta composición muestra una eficacia en la remoción de iones de plomo (Pb^{2+}) presentes en el agua, un contaminante preocupante debido a su toxicidad y su impacto en la naturaleza.

4. Hipótesis.

La síntesis de un biocomposito a base de quitosano modificado con un fluoróforo, generará fluorescencia al adsorber Pb^{2+} en medio acuoso, con lo cual se ofrecerá una alternativa eficaz y sencilla para monitorear y remover este metal del agua.

5. Objetivo general.

Generar la metodología para la síntesis de un BODIPY que contenga al menos un grupo aldehído, para el acoplamiento con quitosano, y formar membranas que serán evaluadas como detectores fluorescentes de Pb en medio acuoso.

5.1 Objetivos específicos.

-Sintetizar el BODIPY con la incorporación de un fluoróforo.

-Modificar la estructura del quitosano al incorporar el fluoróforo.

-Generar membranas con el quitosano modificado.

-Realizar caracterización por medio de FT-IR y ^{1}H-RMN.

-Realizar experimentos de adsorción de plomo en medio acuoso.

-Realizar experimentos de fluorescencia de las membranas generadas.

6. Marco teórico.

6.1 Metales pesados.

Los metales pesados son un grupo de elementos químicos que tienen diferentes maneras o clasificaciones para ser denominados como tal. Una de las diferentes maneras de catalogar a un metal pesado es cuando se encuentra entre 63.55 y 200.59 g/mol en su peso atómico, o bien a los elementos que tienen una densidad entre 4 hasta 7 g/cm^3. Por definición se les llama metal pesado a aquellos que en su mayoría se encuentran ubicados en los grupos del 3 al 16, y en periodos superiores a 4.[3] En la **Figura 8** se muestra la posición del Pb en la tabla periódica.

Figura 8. Posición del plomo en la tabla periódica.

Es importante mencionar que aunque los metales se encuentren de manera natural en rocas o en el suelo, e incluso algunos de ellos sean necesarios en bajas concentraciones en el organismo, ya que forman parte de sistemas enzimáticos como el zinc o el hierro que se encuentran en la hemoglobina, el problema radica en que debido a las actividades humanas empezó a haber una mayor concentración de ellos en los ecosistemas, esto debido al desarrollo tecnológico, el consumismo y la producción de desechos, lo cual generó que los metales se encuentren presentes en el suelo, agua o aire, ocasionando problemas graves en los seres vivos y en el equilibrio de los ecosistemas. El mercurio, plomo, cadmio, cobre, zinc, arsénico o cromo son algunos de los más comunes encontrados en la actualidad como problemas de contaminación latentes, algunos de ellos se pueden encontrar incluso en forma sólida.

Para entender mejor como afectan los metales pesados en la cadena trófica, es necesario saber la diferencia entre bioacumulación y biomagnificación. La **bioacumulación** es aquella que se da en los organismos vivos al estar en contacto con algún agente tóxico y que como la palabra lo dice, consiste básicamente en la acumulación en este caso del metal en el organismo. La **biomagnificación** se da cuando el proceso de bioacumulación se traslada a una cadena alimentaria en la cual sucede un aumento de los contaminantes conforme va aumentando el nivel trófico en el que se encuentre.[4]

6.1.2 Generalidades del plomo.

El plomo es un metal conocido hace muchos años, los primeros en conocerlo fueron los egipcios, los cuales empezaron a utilizarlo de manera simultánea con la plata. El plomo es un metal de color gris azulado y maleable, posee una gran densidad y punto de fusión bajo además de ser muy bajo conductor de electricidad comparado con otros metales como el cobre o la plata, y además es resistente a la corrosión debido a su capacidad para crear una capa protectora de oxido y sulfato en la superficie. Entre las principales propiedades físicas y químicas del plomo podemos encontrar las que se muestran en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Propiedades físicas y químicas del plomo.

Número atómico	82
Masa atómica	207.19 g/mol
Densidad	11.4 g/mL, el plomo es uno de los metales pesados de uso cotidiano con más densidad, exceptuando a los metales preciosos.
Abundancia de isótopos	208: 52.3% 206: 23.6% 207: 22.6% 204: 1.4%
Punto de fusión	326.9 °C
Estados de oxidación	+2 y +4

En el suelo, el plomo tiende a bioacumularse, lo cual puede llegar a afectar directamente los organismos acuáticos, el plomo en el suelo está ligado en su mayoría a tres principales factores: la adsorción específica en varias fases sólidas, precipitación y la formación de compuestos o quelatos relativamente estables. Químicamente el plomo tiene una configuración basada en el diagrama de Moeller= $1s^2\ 2s^2\ 2p^6\ 3s^2\ 3p^6\ 4s^2\ 3d^{10}\ 4p^6\ 5s^2\ 4d^{10}\ 5p^6$

$6s^2\ 4f^{14}\ 5d^{10}\ 6p^2$, esta configuración coloca al plomo en la tabla periódica en el periodo 6 y en el grupo 4 **(Figura 9).**

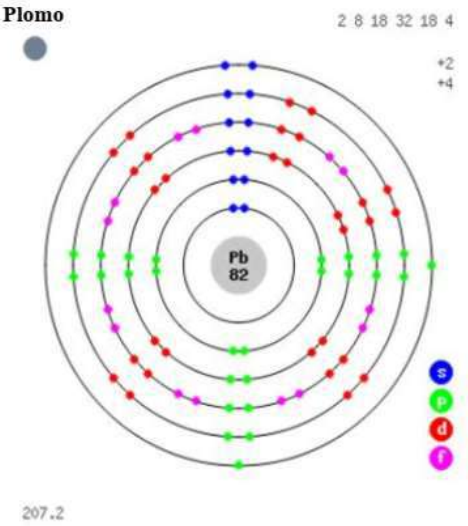


Figura 9. Diagrama de orbitales del plomo.

El estado de oxidación (II) del plomo, es el más común que podemos encontrar en diversos compuestos en la naturaleza, esto debido a su configuración electrónica y propiedades físicas, ya que suele perder electrones de valencia para alcanzar su configuración más estable, el Pb^{2+} es común encontrarlo en medio acuoso a pH menores a 7; es un catión incoloro, que impide transiciones electrónicas en longitudes de onda del espectro visible, esto quiere decir que el plomo (II) carece de colores visibles debido a su configuración electrónica que impide transiciones electrónicas en el espectro visible. Esta configuración estable se debe a los electrones en niveles de energía específicos que no pueden realizar dichas transiciones, esto debido a que los electrones en este estado de oxidación ocupan orbitales específicos que no pueden absorber o emitir luz en la región visible del espectro electromagnético, es decir, que la energía necesaria para excitar estos electrones tiene que ser muy alta. Además, el plomo (II) posee un orbital *d* vacío en su capa de valencia, lo que le permite aceptar electrones adicionales y formar complejos con otros compuestos.

Estos complejos modifican la distribución electrónica y su energía, lo que altera las transiciones electrónicas posibles. Como resultado, algunos compuestos de plomo (II) pueden manifestar colores específicos o bloquear ciertas longitudes de onda en el espectro visible, haciéndolos opacos. Esto se debe a la interacción entre los electrones del plomo (II) y la luz incidente, lo que cambia la absorción y reflexión de la luz visible.[5]

El plomo juega un papel muy importante en la economía de las industrias. Se utiliza en baterías, pigmentos, forros para cables, aditivos de gasolina, entre otras cosas, incluso muchos pesticidas contienen plomo, estando en contacto directo con el ambiente, debido a esto países como Estados Unidos, Austria y Alemania han optado por prohibir su uso, pero siguen siendo usados en otros países con leyes menos estrictas. Esto quiere decir que el plomo se encuentra en productos de uso común y de contacto directo con los seres humanos además de entrar en contacto a través del aire y la exposición al polvo, aunado a que puede ser ingerido por medio de la comida o agua. El plomo es un metal que se encuentra de manera natural en la corteza de la Tierra, y la obtención del proviene principalmente de la fundición del mineral como se muestra en la **Tabla 4**, se encuentra mayoritariamente en países como Canadá, Estados Unidos, Australia y la Unión Soviética. Latinoamérica, produce alrededor del 14% de la producción minera anual que son 3,300,000 toneladas, siendo Perú y México los dos más importantes productores.[6]

Tabla 4. Concentración de plomo en diversos medios ambientales.

Valores comunes de concentraciones de Pb (ppm) en algunos medios ambientales.	
Material	**Concentración media**
Rocas ígneas	15
Arenisca	7
Caliza	9
Roca de esquisto	20
Carbón	16
Ceniza suspendida en el aire	170
Lodos depurados	1832
Suelos agrícolas	-
Agua dulce	3
Agua de mar	0.03

Debido a que en los últimos años la población se ha incrementado, esto ha dado lugar a una mayor producción y consumo de plomo en América Latina, aumentando así el riesgo de enfermedades y daño al medio ambiente debido a la exposición directa o indirecta con este metal pesado.[6] Algunos de los efectos eco toxicológicos del plomo se deben a que actúa como una toxina no específica, la cual inhibe muchas actividades enzimáticas, además de afectar el sistema nervioso central y la función de reproducción de los organismos. Una de las características principales del plomo es que es anfótero, es decir que actúa como ácido o como base dependiendo de la sustancia con la que esté interactuando, forma sales solubles

que son las que más contaminan las aguas. A pesar de que con el paso de los años se han creado rigurosas Normas en México como la NOM-127-SSA1-2021 para tener establecidos los niveles permisibles de plomo que puede tener el agua destinada a consumo humano y así tratar de evitar efectos a corto o largo plazo en la salud, los niveles máximos permisibles siguen siendo superados.[7]

6.1.3 Efectos en la salud debido al plomo.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud la contaminación por plomo es un problema de salud pública a escala mundial, según datos de 2019, la exposición al plomo causó alrededor de un millón de muertes (OMS, 2021), siendo los niños la población más vulnerable, ya que solo se necesita 10 µg/dL de plomo para que requieran hospitalización inmediata.[8]

El metal puede entrar al organismo a través de diferentes vías como la vía respiratoria, al ser ingerido, o absorbido mediante la piel, cabe mencionar que los daños al organismo varían dependiendo de la concentración de plomo a la que se esté expuesto y pueden generar diversas enfermedades como las que se muestran en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Afectaciones por plomo en el cuerpo humano.

Sistema	Afectaciones
Sistema renal	Alteraciones de la función tubular proximal, las exposiciones continuas al Pb pueden conducir a nefropatía crónica.
Sistema cardiovascular	Riesgo de hipertensión arterial y enfermedad cerebrovascular.
Sistema sanguíneo	La presencia de plomo disminuye la producción del núcleo heme, lo que afecta la habilidad del organismo de producir hemoglobina causando anemia.
Aparato gastrointestinal	El plomo afecta la fibra del músculo liso intestinal, dando lugar a un cuadro clínico que puede llegar a ser muy severo en cuanto al dolor que genera (cólico saturnino).

Otros efectos con respecto al plomo son los siguientes: abortos y abortos sutiles, perturbación del sistema nervioso, daño al cerebro, disminución de la fertilidad del hombre a través del daño en el esperma, disminución de las habilidades de aprendizaje de los niños, perturbación en el comportamiento de los niños, como agresión, comportamiento impulsivo e hipersensibilidad.[9]

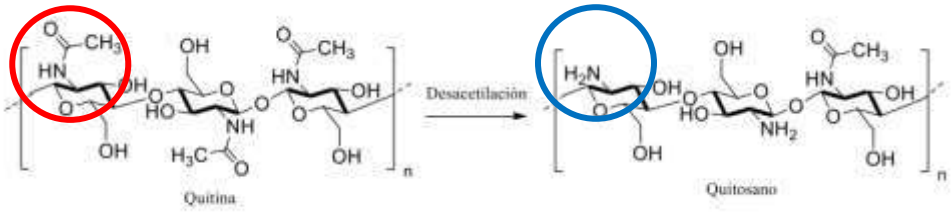
6.2 Quitosano.

El quitosano es un polímero biodegradable no tóxico, es un polvo sólido de color blanco o blanco rojizo, dependiendo de las condiciones del proceso en el que se haya realizado, y es insoluble en soluciones acuosas por encima de un pH de 7, este biopolímero es de un alto peso molecular muy similar a la celulosa, el cual dependiendo de su proceso de preparación puede variar entre 300 a más de 1000 kDa (kilo Dalton).
Es importante mencionar que es el segundo biopolímero más abundante, solo después de la celulosa, y se obtiene a partir de la desacetilación parcial o completa de la quitina, la cual se encuentra presente en el exoesqueleto y la estructura interna de los invertebrados (**Figura 10**), en la mayoría de los casos es relacionado con los camarones e incluso con las cucarachas.
El quitosano cuenta con excelentes propiedades entre las cuales se encuentran las siguientes:

*Biodegradabilidad (debido a que es obtenido a partir de organismos y con el paso del tiempo se incorpora nuevamente a la naturaleza).
*Naturaleza no tóxica.
*Actividad antimicrobiana (en la estructura contiene cargas positivas que permiten interactuar con las membranas celulares de algunos microrganismos).

Figura 10. Los camarones como fuente de quitina.

El quitosano es fácilmente obtenido a partir de la quitina mediante un tratamiento a pH básico, favoreciendo la desacetilación y, por lo tanto, la formación del grupo amino (circulo azul).



37 **38**

Esquema 16. Obtención de quitosano a través de la desacetilación parcial de la quitina.

Debido a las propiedades mencionadas anteriormente, el quitosano es uno de los biopolímeros de más interés para aplicarse en nuevas tecnologías para el tratamiento de aguas y la remoción de metales, sus aplicaciones pueden variar para generar diversos biomateriales como los demostrados en la **Figura 11**.[10]

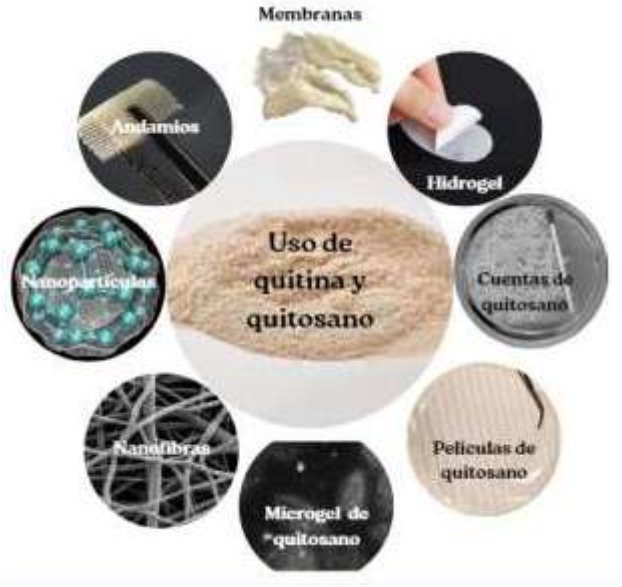


Figura 11. Posibilidades de procesar la quitina y el quitosano.

6.3 Método de Adsorción.

La adsorción es uno de los métodos que se están utilizando mayoritariamente en los últimos años en el tratamiento del agua para remover contaminantes que provienen de fuentes naturales o antropogénicas. Este método es un proceso muy prometedor debido a las ventajas que posee sobre otros métodos utilizados, entre ellas se encuentran: fácil uso, ya que no requiere equipos muy complejos, bajo uso de energía, tiene un bajo costo debido al tipo de

materiales que se utilizan en la mayoría de los casos (muchos de ellos de tipo natural), la implementación es sencilla y hay una capacidad de regeneración alta, además se tiene una fácil recuperación de los metales que hayan sido removidos a través de diferentes métodos como desorciones y así darles un segundo uso y tiene un alto porcentaje de remoción. Es necesario mencionar que estas ventajas dependen también del material que se vaya a utilizar como adsorbente y de las propiedades físicas y químicas del contaminante a remover.

A pesar de que el carbón activado es conocido como el adsorbente universal, en la actualidad se están modificando diversos materiales para analizar su capacidad de adsorción como materiales biológicos, materiales poliméricos, adsorbentes a base de grafeno o arcillas.[10] Es fundamental conocer las diferencias entre absorción y adsorción para poder comprender este proceso. La absorción involucra todo el volumen del material mientras que la adsorción es un fenómeno físico de superficie.

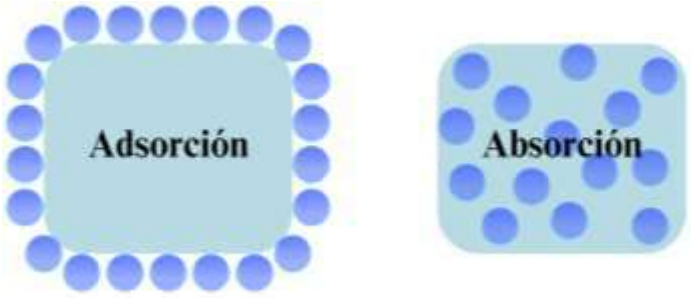


Figura 12. Diferencia entre adsorción y absorción.

Pero, ¿qué es la adsorción y cómo funciona? la adsorción es un fenómeno de superficie que describe cómo interactúan dos fases diferentes, formando una capa de interfaz debido a la atracción entre una molécula de una fase líquida o gaseosa (sustrato) a la fase sólida (adsorbente).

Existen diferentes sistemas de adsorción, los cuales son líquido-gas, líquido-líquido, sólido-líquido o sólido-gas, estas fases como se mencionaba anteriormente, al interaccionar entre sí, forman una capa de interfaz, esta capa brinda información acerca del equilibrio que existe entre el adsorbente y la fase que actúa como sustrato, esta capa está compuesta por dos regiones, la primera de ellas es en donde se encuentra la unión del sustrato en la superficie del adsorbente y la segunda es la capa superficial del adsorbente. El mecanismo de adsorción

de la capa de interfaz se puede explicar de dos maneras: por adsorción física (fisisorción) o adsorción química (quimisorción).

En la adsorción física, la interacción entre las fases forma enlaces débiles que se atribuyen a las fuerzas de Van der Walls, además ninguna de las fases presenta cambios químicos en su estructura. En la adsorción química, la interacción entre las fases forma enlaces iónicos o covalentes, lo cual tiene como resultado un intercambio de electrones entre las dos fases, haciendo este tipo de adsorción la más fuerte. Si bien, ambos modelos sirven para explicar el mecanismo de adsorción, para determinar el modelo adecuado para un sistema en particular, se tienen que realizar métodos experimentales como por ejemplo estudios termodinámicos, isotermas de adsorción, y análisis cinéticos o de adsorción en el equilibrio.

Los estudios termodinámicos o los isotermas de adsorción se realizan analizando el grado de cobertura, mientras que los estudios cinéticos o de adsorción en el equilibrio se utilizan para explicar el mecanismo de adsorción y sus características. Todos estos estudios son capaces de distinguir el tipo de adsorción, ya sea física o química y además de esto, los resultados brindan información referente al efecto de la temperatura, saturación de la capa de interfaz, etc.

6.3.1 Cinéticas de adsorción

Las cinéticas de adsorción son estudios muy utilizados en el área química, procesos, catálisis, entre otras. En este trabajo es de suma importancia debido a que se pretende analizar la velocidad, capacidad y proceso mediante el cual los solutos (Pb^{2+}) se adhieren a la superficie del adsorbente utilizado (membranas de quitosano y de quitosano modificado con la incorporación de un fluoróforo). Las cinéticas de adsorción describen como cambia la concentración con el tiempo, del soluto en la fase líquida al ser puesto en contacto con el adsorbente.

Existen diversas opciones de materiales que pueden desempeñar el papel de adsorbentes. Idealmente, un adsorbente efectivo debe cumplir una serie de requisitos clave: ser económico, fácilmente accesible, altamente eficiente y poseer una amplia área superficial en comparación con otros adsorbentes. Además, debe exhibir estabilidad mecánica, química y térmica para garantizar su durabilidad y funcionalidad a lo largo del tiempo. La capacidad de desorción también es crucial, ya que facilita la recuperación y reutilización del adsorbente. Asimismo, una cinética de adsorción eficaz es esencial para garantizar la rapidez y la

eficiencia del proceso. Sin embargo, el atributo principal que define a un adsorbente destacado es su capacidad de adsorción, que debe ser significativamente alta (más del 60%) para garantizar una eliminación efectiva de los contaminantes o compuestos no deseados del medio ambiente o de una solución. Además, en el estudio de la cinética de adsorción, se emplean diversos modelos matemáticos, como el modelo de pseudo primer orden, el modelo de pseudo segundo orden, y el modelo de difusión intrapartícula, entre otros. Estos modelos son herramientas fundamentales para analizar experimentalmente los datos de adsorción, permitiendo la comprensión de los mecanismos subyacentes y las velocidades involucradas en los procesos de adsorción.

En la **Figura 13,** se presenta un sistema de adsorción discontinua (Batch), donde el adsorbato reduce su concentración en la fase líquida a medida que se transfiere a la superficie del adsorbente. Este proceso continúa hasta que se alcanza el equilibrio entre el adsorbato disuelto y los sitios activos del adsorbente. Dado que la cantidad de adsorbato es constante, el balance global de masa se puede expresar matemáticamente, como se ilustra en la ecuación 1.

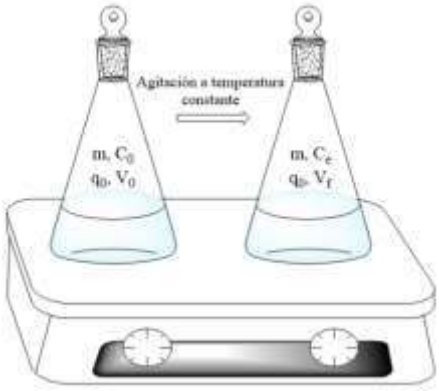


Figura 13. Sistema de adsorción discontinua tipo Batch.

Ecuación 1: $$C_0V_0 + q_0m = C_eV_f + q_tm$$

Donde: C_0 y V_0 corresponden a la concentración inicial del adsorbato y el volumen inicial, respectivamente, q_0 es la cantidad inicial adsorbato en el adsorbente, m es la masa de adsorbente, q_t es la capacidad de adsorción en el tiempo, C_e y V_f corresponde a la concentración del adsorbato en el equilibrio y el volumen final y q_e es la cantidad final del adsorbato en el adsorbente. Debido a que q_0 es igual a 0, la ecuación se simplifica de la siguiente manera:

Ecuación 2: $$q_t = \frac{C_0 V_0 - C_e V_f}{m}$$

6.3.1.1 Modelo pseudo primer orden

Este concepto fue propuesto por Lagergren en 1898. Este modelo se fundamenta en la descripción lineal del comportamiento de la capacidad de adsorción de sólidos mediante fisiosorción. Se determina mediante la siguiente ecuación:

Ecuación 3: $$ln(q_e - q_t) = lnq_e - k_1 t$$

Donde: q_t y q_e representan la capacidad de adsorción en el tiempo y en el equilibrio, respectivamente, k_1 corresponde a la constante cinética de pseudo primer orden y ***t*** corresponde al tiempo.

6.3.1.2 Modelo pseudo segundo orden

Este modelo fue descrito por Ho y McKay en el año 2000, en el cual se describen los procesos de adsorción de iones metálicos e indica que el fenómeno es quimisorción, ya que esta adsorción se realiza por los grupos funcionales de los adsorbentes. Se determina mediante la siguiente ecuación:

Ecuación 4: $$\frac{t}{q_t} = \frac{1}{k_2 q_e^2} + \frac{t}{q_e}$$

Donde: q_t y q_e representan la capacidad de absorción en el tiempo y en el equilibrio, respectivamente, k_2 corresponde a la constante cinética de pseudo segundo orden y ***t*** corresponde al tiempo.

6.3.2 Isotermas de adsorción.

Los detalles del equilibrio durante el proceso, son conocidos como isotermas de adsorción, estos describen la interacción entre el adsorbato y el adsorbente, y brindan información sobre la capacidad de adsorción de dicho adsorbente. En este capítulo de tesis, se utilizan 3 modelos para describir los isotermas de adsorción, los cuales son los siguientes:

6.3.2.1 Modelos de Langmuir.

Modelo teórico ampliamente utilizado para describir la adsorción de una capa mono molecular sobre una superficie homogénea. Este modelo se aplica a sistemas donde las moléculas se adhieren a sitios específicos e idénticos en la superficie, y donde la interacción entre las moléculas es despreciable.

6.3.2.2 Modelos de Freundlich.

Este modelo se basa en una ecuación empírica que no asume homogeneidad en la energía de los sitios en la superficie y sin un límite en la carga máxima de adsorción, además muestra una consistencia de una distribución exponencial de centros activos característicos de una superficie heterogénea.

6.3.2.3 Modelos de Temkin.

Este modelo está caracterizado por una distribución uniforme en la energía de unión, hasta llegar a una máxima energía de unión. En este modelo se introducen las constantes cuyos valores dependen del calor de adsorción inicial y supone una disminución lineal del calor de adsorción con el grado de recubrimiento.

6.4 Luminiscencia (fluorescencia).

La luminiscencia es un fenómeno que se da en ciertos materiales, donde una o varias moléculas tienen la capacidad de emitir luz al absorber radiación, este fenómeno suele conocerse como luz fría, debido a que no produce calor al generar la luz. Existen muchos tipos de luminiscencia, sin embargo, aquella que depende de la duración de la luz emitida, se clasifica en fluorescencia o fosforescencia. Si un material absorbe luz, y la emite en un periodo de tiempo corto (nanosegundos), se le llama fluorescencia, mientras que la fosforescencia es aquella en que el efecto tiene más duración. [12]

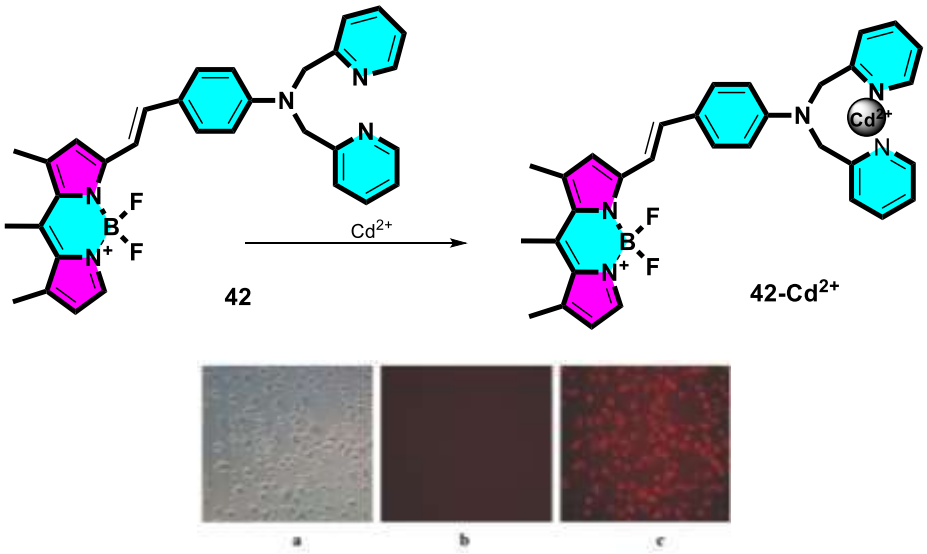
La luminiscencia en estos procesos se debe a que ocurre un proceso de relajación en la molécula, y para que este proceso se lleve a cabo existen 3 etapas importantes las cuales son; la excitación del material (varía la fuente de energía), la absorción de la energía por parte de las moléculas del material y por último la relajación del material al emitir la energía en forma de luz. Aunque el proceso de fluorescencia tiene un tiempo de vida más corto, es más utilizada en el análisis químico. En resumen, se puede decir que la fluorescencia es aquella en la que el proceso de emisión de luz se realiza de manera inmediata una vez que el material

es excitado y la fosforescencia implica la liberación de la energía en un tiempo más prolongado, incluso después de que la fuente de energía haya sido interrumpida.[13]

En este tema de investigación, el concepto de fluorescencia es muy importante, para determinar el tiempo de emisión de energía fluorescente se deben de tomar en cuenta diversos factores, entre los cuales se encuentran la estructura de la molécula sintetizada, el entorno donde se encuentra y las condiciones experimentales.[14]

8. Antecedentes.

Antecedente 1: En el año 2006, Peng reportó la síntesis de un sensor para detectar Cd^{2+} intracelularmente, basado en el mecanismo de transferencia de carga interna, en el cual se utilizó boradiazaindaceno como fluoróforo y *N, N*-bis (piridin-2-ilmetil) bencenamina como receptor. La síntesis del BODIPY, usó la anilina como materia prima en presencia de 2 equivalentes de $ClCH_2Py$ y posteriormente se realizó la incorporación del fluoróforo con BODIPY. En este artículo, se utilizaron células PCL_2, las cuales fueron lavadas 3 veces y después incubadas con 5 micromol de Cd^{2+}. Como se puede observar en la imagen **a** del **Esquema 18**, las células incubadas sin la presencia de Cd^{+2} al ser irradiadas con una longitud de onda de 510-570 nm no mostraron fluorescencia, mientras que en la figura **c** del **Esquema 17**, las células ya se habían encontrado expuestas al cadmio, por lo tanto, mostraron fluorescencia al ser irradiadas.[15] Este artículo fue de particular interés debido a que el fluoróforo utilizado contiene en su estructura piridina, la cual es la que interactúa con el ion de cadmio debido a los electrones disponibles en el átomo de nitrógeno y con esto generar la fluorescencia.



Esquema 17. Propuesta de Peng sobre la interacción del sensor fluorescente (42-Cd^{2+}) con las moléculas de cadmio en la célula.

Antecedente 2: En el año 2015, Hiruta reportó la síntesis de dos compuestos que mostraron fluorescencia, KBHR-1 para el pH y KBAHgR-1 que se muestra en la **Figura 14**, para Ag^{+} y Hg^{2+}, ambos compuestos sintetizados mostraron una respuesta en la región cercana al infrarrojo, los resultados obtenidos en el trabajo de Hiruta, indican que este tipo de estructuras

pueden tener diferentes aplicaciones en el campo químico y biológico, adaptando el dialquilamino de la estructura para diferentes tipos de iones, y no solo limitándose a protones o Ag^{+} y Hg^{2+}.[16]

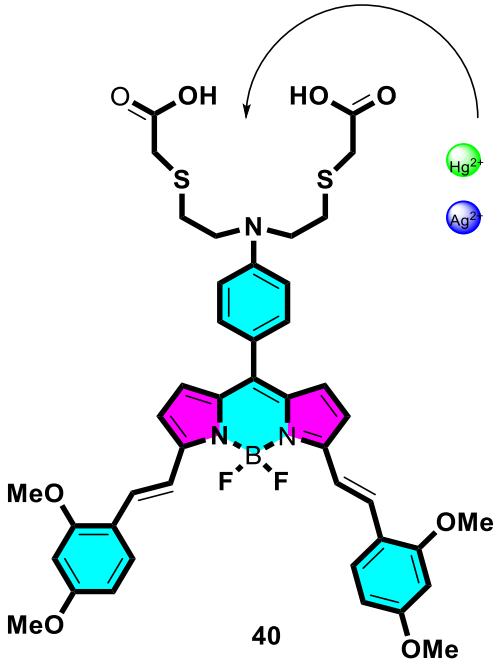
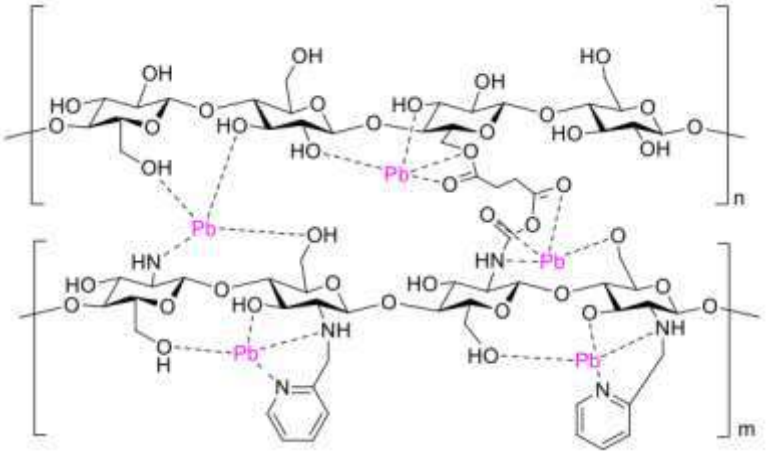


Figura 14. Compuesto KBAHgR-1.

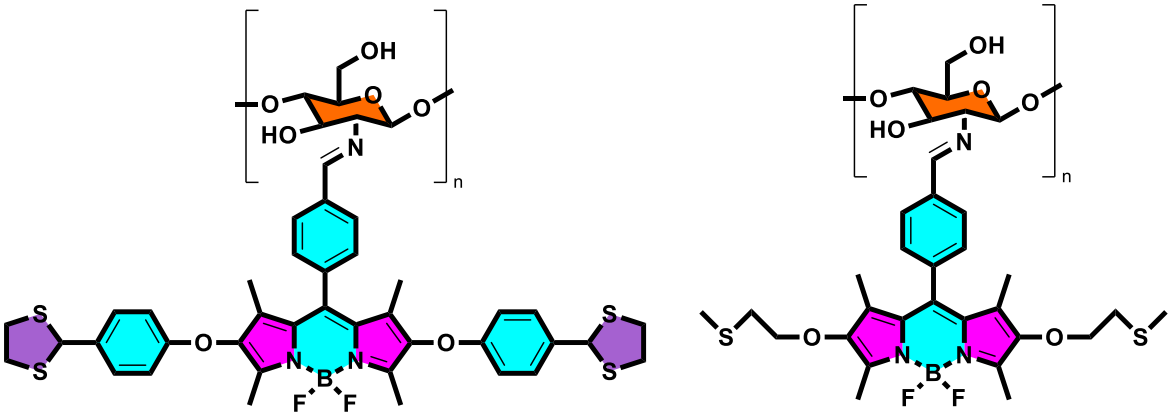
Antecedente 3: Montante reporto en el año 2021, la modificación al quitosano con 2-metilpiridina. Dicho quitosano modificado fue entrecruzado con la celulosa utilizando anhídrido succínico-CDI. Los análisis realizados para la determinación de la concentración de iones Pb^{2+} muestran una capacidad de adsorción del composito celulosa-quitosano-piridina, de 80.26 mg/g lo que significa que se incrementó 4 veces más la capacidad de adsorción de la celulosa. En el **Esquema 18** se muestra el mecanismo propuesto para la remoción de iones Pb^{2+} y como interactúa con el composito desarrollado. Como se muestra en el esquema, los iones Pb^{2+} interactúan con los electrones de la molécula al quedar atrapados en el composito.[17] Este artículo es importante, ya que al incorporar piridina en el quitosano, se obtuvieron mejores resultados en la adsorción de Pb^{2+}.



41

Esquema 18. Esquema propuesto por Lozano-Montante para la remoción de plomo.

Antecedente 4: En el artículo reportado por Cheng y su grupo de trabajo en el año 2021, se sintetizaron 3 sensores macromoleculares fluorescentes, al introducir el fluoróforo con BODIPY al quitosano. Estos sensores mostraron ser eficientes para identificar iones de mercurio y de hierro. Ellos reportaron que los sensores sintetizados tienen una buena estabilidad térmica y estructural. El quitosano fluorescente del sensor CS-43 fue capaz de adsorber 109 mg/g de mercurio en soluciones controladas.



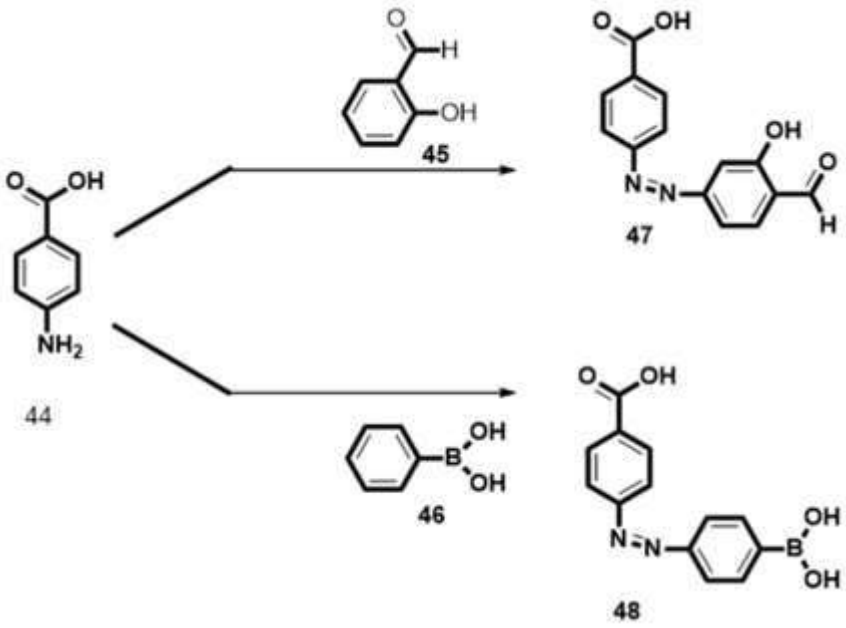
CS-42 CS-43

Esquema 19. Compuestos sintetizados para remover mercurio y hierro.

Este trabajo fue de particular interés, debido a que se realiza la incorporación de un fluoróforo a un polímero natural, cabe resaltar que este trabajo es el primero en el que se incorpora un fluoróforo con BODIPY al quitosano, sin embargo, en el grupo de trabajo ya se había

iniciado con el desarrollo de membranas con la incorporación del fluoróforo sintetizado, además en este trabajo se propone generar membranas a diferencia del trabajo anterior.[18]

Antecedente 5: Isaad Jalal y El Achari, reportan en el año 2011 la síntesis de dos sensores que fueron incorporados en las fibras de la celulosa para estudiar sus propiedades ópticas, los cuales se muestran en el **Esquema 20**. Al analizar la inmersión de la celulosa modificada presentó un cambio de color que se puede utilizar para la detección del anión de cianuro en medio acuoso. Este trabajo fue de particular interés debido a que se incorpora un sensor en la celulosa, utilizando un grupo azo en la estructura del material.[19]



Esquema 20. Síntesis de fibras de celulosa.

7. Metodología.

7.1 Síntesis de 4-aminobenzoato de metilo.

En un matraz de 50 mL se añaden 1.5 g (9.92 mmol) de ácido amino benzoico ($C_7H_7NO_2$), se agregan 44 mL de metanol (MeOH) y por último 5.86 mL (10 moles) de ácido sulfúrico (H_2SO_4) concentrado. La reacción se deja a reflujo (110 °C) por 3 horas. La reacción se monitorea por cromatografía en capa fina (TLC), hasta consumirse la materia prima. Se neutraliza la reacción con una disolución de NaOH [5N]. Una vez neutro, se evapora el MeOH y la mayor parte del agua, se realiza una extracción líquido-líquido utilizando acetato de etilo (AcOEt) (40 mL x 3 veces). El compuesto es purificado por cromatografía de columna (SiO_2, Hexano/AcOEt 2:1), obteniendo un sólido color amarillo claro con un rendimiento del 98 %.

7.2 Síntesis del 4-aminobenzoato de etilo.

En un matraz de 50 mL se añaden 1.5 g (9.08 mmol) de ácido amino benzoico, se agregan 44 mL de etanol (EtOH) y por último 5.86 mL (10 moles) de H_2SO_4 concentrado. La reacción se deja a reflujo (110 °C) por 3 horas. La reacción se monitorea por TLC, hasta consumirse la materia prima. Se neutraliza la reacción con una disolución de NaOH [5N]. Una vez neutro, se evapora el EtOH y la mayor parte del agua, se realiza una extracción líquido-líquido utilizando AcOEt (40 mL x 3 veces). El compuesto es purificado por cromatografía de columna (SiO_2, Hexano/AcOEt 2:1), obteniendo un sólido color amarillo claro con un rendimiento del 98 %.

7.3 Síntesis de 4-(2-piridinilamino) benzoato de metilo.

A una solución de 0.05 g (0.33 mmol) del metil-*p*-aminobenzoato en 10 mL de tetrahidrofurano (THF) anhidro, se agregan 231 mg de 2-bromometil-piridina ($BrCH_2Py$) , 633 mg de fosfato de potasio dibásico (K_2HPO_4) y 320 mg de ioduro de potasio (KI) bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura de reflujo de 110 °C toda la noche. Para detener la reacción se adicionaron 10 mL de agua y se realiza una extracción líquido-líquido con AcOEt, la fase orgánica se evapora y posteriormente se realiza una purificación por cromatografía de columna (SiO_2, Hexano/AcOEt 4:1), obteniendo un sólido color café con un rendimiento del 60%.

7.4 Síntesis de 4-(2-piridinilamino) benzoato de etilo.

En un matraz de 10 mL de se añaden 0.198 g (2 mol) de clorhidrato de 2-(clorometil) piridina ($ClCH_2Py$) con 0.2 mL de agua destilada, después agitar 5 minutos a temperatura ambiente se agregan 0.1 g (1 mol) del éster con etilo y por último se adicionan 0.536 mL de una disolución de NaOH [5N]. La reacción se deja agitando a 101 °C por 4 horas, se neutraliza con una solución de H_2SO_4 [1N]. El compuesto es purificado en una cromatografía de columna (SiO_2, hexano/AcOEt 2:1), se obtiene un compuesto líquido en color amarillo en un rendimiento de 60%.

7.5 Síntesis de etil 4-(2-(tiolfen-2-il)acetamido)benzoato.

En un matraz de 25 mL se añaden 50 mg (0.3026 mmol) de 4-aminobenzoato de etilo disueltos en 2 mL de THF, posteriormente se agregan 0.111 mL (0.6053 mmol) de cloruro de acetilo de tiofenilo. La reacción se deja en agitación con atmosfera inerte de argón por 3 horas a 90 °C. Para detener la reacción se adicionaron 10 mL de agua des ionizada y se realizó posteriormente una extracción líquido-líquido con AcOEt, la fase orgánica se evapora por presión reducida y posteriormente se realiza una purificación por cromatografía de columna (SiO_2, Hexano/AcOEt 5:1), obteniendo un sólido color café claro. A continuación, se muestra información del compuesto que es arrojada por mediciones de ^{1}H-RMN: 4-((piridin-2-ilmetil)amino)benzoato de etilo (50). El rendimiento fue de: 90% solido color cafe claro**,** ^{1}H-RMN (400MHz, CDCl3): δ 8.58 (m, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.64 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 5.42 (s, 1H), 4.49 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.31 (dd, *J* =, 2H), 1.35 (t, *J* = , 3H)

7.6 Síntesis de difluoro{2-[1-(3,5-dimethyl-2H-pyrrol-2-ylidene-N)ethyl]-3,5-dimethyl-1H-pyrrolato-N}boron.

En un matraz de 50 mL de dos bocas, se agregan 10 mL de CH_2Cl_2, posteriormente se agregan 0.6 mL (5.82 mmol) de 2,4-dimetilpirrol y 0.2 mL (2.80 mmol) de cloruro de acetilo. La reacción se deja a reflujo a 50 °C por 2 horas. Se realiza un monitoreo por TLC y una vez que la materia prima se consumió, la reacción se coloca en un baño de hielo hasta llegar a temperatura ambiente, posteriormente se agregan 1.96 mL (13.9 mmol) de Et_3N y 1.72 mL (13.9 mmol) de $BF_3{\cdot}Et_2O$. La reacción se deja en agitación por 30 minutos. Se detiene la reacción al agregar HCl al 10% y posteriormente se realiza una extracción líquido-líquido

con AcOEt-agua. La reacción se purifica por cromatografía de columna (SiO_2, Hexano/AcOEt 8:1), obteniendo un sólido color rojo oscuro en un rendimiento del 80%.

7.7 Síntesis de 5,5-difluoro-1,3,7,9-tetramethyl-10-(pyridin-2-yl)-5H-4l4,5l4-dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinine (BPY-Py).

En un matraz de 50 mL de dos bocas se agrega CH_2Cl_2 y posteriormente se añaden 0.238 mL de 2,4-Dimethylpyrrole (2.31 mmol) y 0.1 mL (1.045 mmol) de 2-piridinacarboxaldehído, agregar una gota de ácido trifluoroacético y dejar agitando la reacción a temperatura ambiente por 3 horas. La reacción se monitorea por TLC. Después del tiempo transcurrido, a la reacción se le agregan 0.474 g (2.088 mmol) de DDQ (2,3-Dicloro-5,6-Diciano-1,4-Benzoquinona) disueltos en CH_2Cl_2. La reacción se deja agitando a t.a por 30 minutos más y se coloca en un baño de hielo para agregar 1.24 mL (8.83 mmol) de Et_3N y 1.24 mL (8.83 mmol) de BF_3OEt. Se deja la reacción en agitación por 30 minutos a t.a. La reacción se detiene al agregar $NaHCO_3$ acuoso. Se realiza una extracción líquido-líquido con AcOEt-agua. La reacción se purifica por cromatografía de columna (SiO_2, Hexano/AcOEt 3:1), obteniendo un sólido color rojo tornasol. A continuación, se muestra información del compuesto que es arrojada por mediciones de ^{1}H-RMN: 5,5-difluoro-1,3,7,9-tetrametil-10-(piridin-2-il)-5H-dipirrolo[1,2-c:2',1' f][1,3,2]diazaborinina-4-ilo. (65). El rendimiento fue de: 60% solido color rojo, ^{1}H-RMN (400 MHz, CDCl3): δ 8.78 (d, *J* = 3.6Hz, 1H), 7.837 (t, J= Hz, 1H), 7.426 (m, 2H), 5.982 (s, 2H), 2.5 (s, 6H), 1.314 (s, 6H).

7.8 Síntesis de 4,4'-((1E,1'E)-(5,5-difluoro-1,9-dimetil-10-(piridin-2-il)-5H-4l4,5l4-dipirrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinina-3,7-diil)bis(eteno-2,1-diil))dibenzaldehído (BPY-Az).

En un matraz de 100 mL de dos bocas se agregan 0.64 g de BPY-Py con 0.052 g de tereptaldehido y media espátula de ácido p-toluenosulfónico. A la reacción se le agregan 15 mL de tolueno y 0.37 mL de piperidina. Se deja la reacción en agitación por 15 minutos con temperatura de 130 °C, posteriormente se agregan 0.052 g de tereptaldehido y se deja la reacción agitando a reflujo de 140 °C por 5 horas. La reacción se detiene al agregar 5 mL de agua y se realiza una extracción líquido-líquido con CH_2Cl_2-agua. La reacción se purifica por cromatografía de columna (SiO_2, Hexano/AcOEt 4:1, 3:1, 2:1, 1:1), obteniendo un sólido color azul, con un rendimiento de 30%.

7.9 Desarrollo de membranas de quitosano.

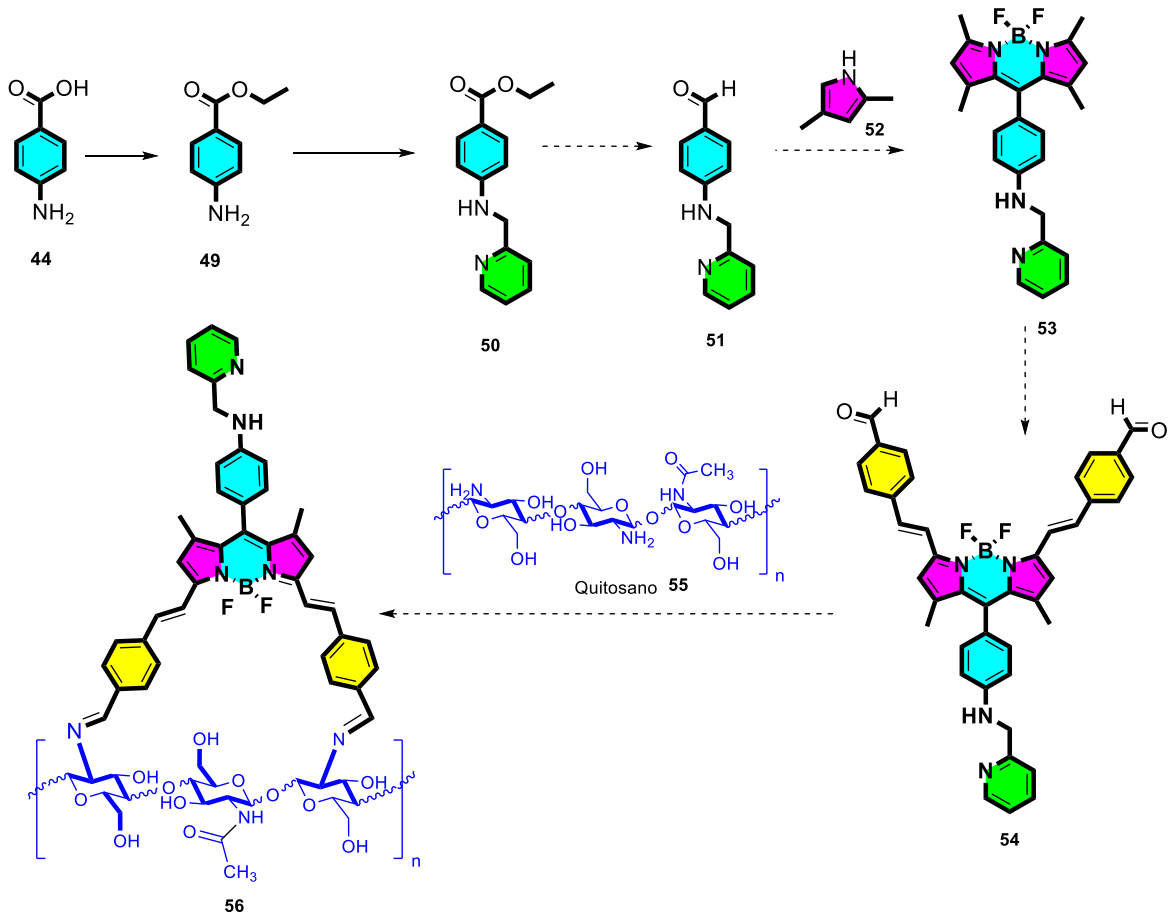
En un vaso de precipitado de 1000 mL se colocan, 100 mL de una solución al 3% v/v de ácido acético/agua desionizada, se agrega 1 g (0.65 mmol) de quitosano, y se coloca en agitación a 360 rpm a 60 °C hasta solubilizar el quitosano. Posteriormente se agrega 2 g de óxido de silicio (SiO_2) a la solución y se deja por 60 minutos más la agitación. Una vez suspendido el óxido de sílice en la solución de quitosano, la temperatura se disminuye a 50 °C, se añaden 2 mL de glicerol y se agita durante 30 minutos más, finalmente 20 mililitritos de solución es depositada en una caja Petri y se deja secar a 40 °C por 4 horas. Después del secado fueron lavadas las membranas en una solución [5N] de hidróxido de sodio (NaOH), 150 mL por cada membrana durante 24 horas en agitación a 65 °C. Finalmente se enjuagan con 50 mL de agua destilada 3 veces y secadas a temperatura ambiente.[17]

7.10 Desarrollo de membranas modificadas (QyBPY-Az).

En un vaso de precipitado de 1000 mL, se colocan 100 mL de una solución al 1% v/v de ácido acético/agua desionizada, se agrega 1 g (0.65 mmol) de quitosano, y se coloca en agitación a 360 rpm a 60 °C hasta solubilizar el quitosano. Posteriormente se agregan 28-30 mg de BPY-Az disueltos en 2 mL de THF, se deja agitando por 30 minutos más y posteriormente se agrega 2 g de óxido de silicio (SiO_2) a la solución y se deja por 60 minutos más la agitación. Una vez suspendido el óxido de sílice en la solución de quitosano-fluoróforo, se quita la temperatura y se añaden 2 mL de glicerol y se agita por 30 minutos más, finalmente 25 mL de solución se depositan en una caja Petri y se dejan secar a 40 °C por 4 horas. Después del secado las membranas fueron lavadas en una solución [8N] de hidróxido de sodio (NaOH), 150 mL por cada membrana durante 24 horas en agitación. Posteriormente se enjuagan con 50 mL de agua desionizada 3 veces y se secan a temperatura ambiente. Una vez que las membranas estén secas se realiza un lavado con una mezcla 1:1 (EtOH/AcOEt) para remover el exceso de fluoróforo que no reaccionó, se secan a 40 °C por una hora y se enjuagan en una solución [5N] por 10 minutos, finalmente se enjuagan nuevamente con agua desionizada y se secan a temperatura ambiente.

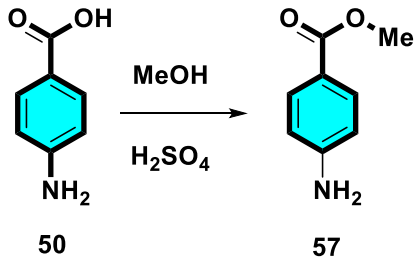
9. Resultados.

Tomando como base artículos científicos[15-19] en donde se sintetizan diferentes fluoróforos con BODIPY y aplicando este conocimiento al tema de investigación, se planteó obtener un fluoróforo siguiendo la síntesis que se muestra en el **Esquema 21.**



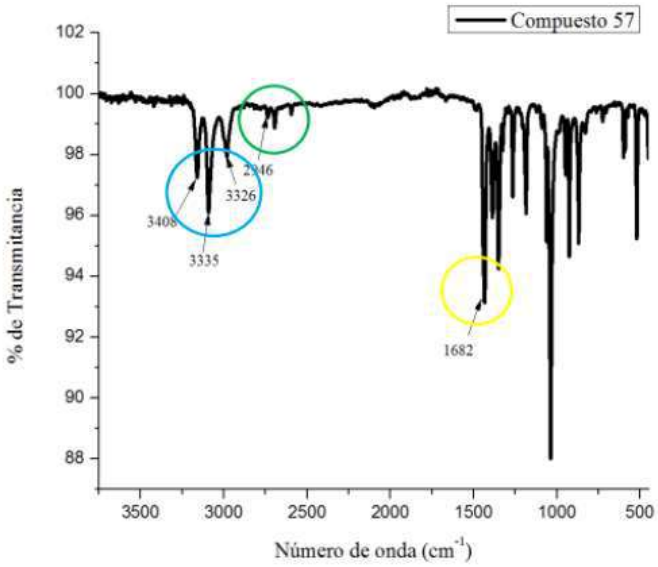
Esquema 21. Síntesis general del fluoróforo.

9.1 Obtención del 4-aminobenzoato de metilo.



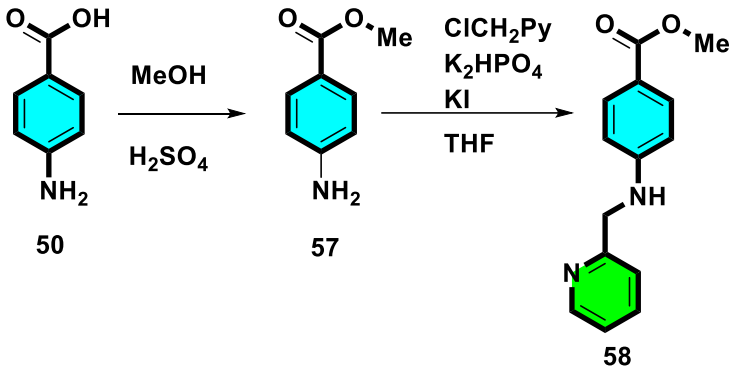
Esquema 22. Reacción para obtener el 4- aminobenzoato de metilo.

Iniciamos con la esterificación del ácido amino benzoico **44**, utilizando metanol y ácido sulfúrico concentrado y dejando la reacción con agitación a una temperatura de reflujo, monitoreando cada hora mediante TLC en un sistema 2:1 hexano y acetato de etilo, al transcurrir 2 horas se puede observar el consumo total de la materia prima, por lo que se procede a neutralizar la reacción con hidróxido de sodio [5N]. Una vez neutralizado se remueve el metanol a presión reducida y se realiza una extracción líquido-líquido con acetato de etilo, y al sólido obtenido se le realizó un análisis de FT-IR que se muestra en el **Espectro 8**, en donde se observan las señales pertenecientes al grupo amino señaladas en el círculo azul en 3408-3226 cm^{-1}, las señales de los alcanos incorporados debido al grupo metilo en 2946 cm^{-1} (circulo verde), y las señales pertenecientes al grupo carbonilo en 1682 cm^{-1} (circulo amarillo).



Espectro 8. FT-IR de 4-aminobenzoato de metilo.

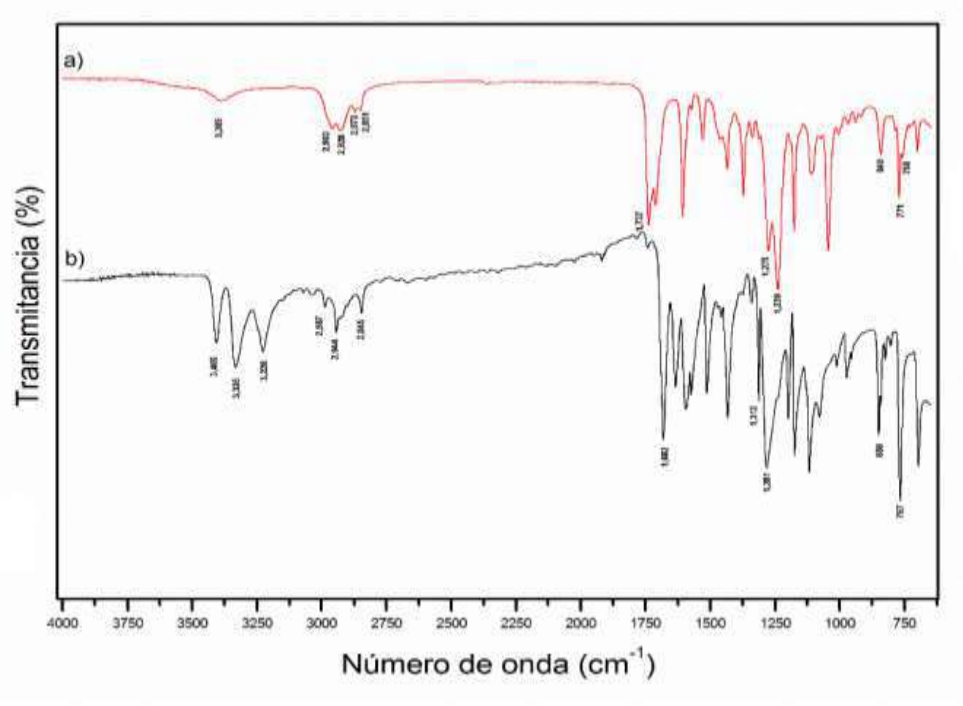
9.2 Obtención de 4-(2-piridinilamino) benzoato de metilo.



Esquema 23. Reacción para adicionar piridina.

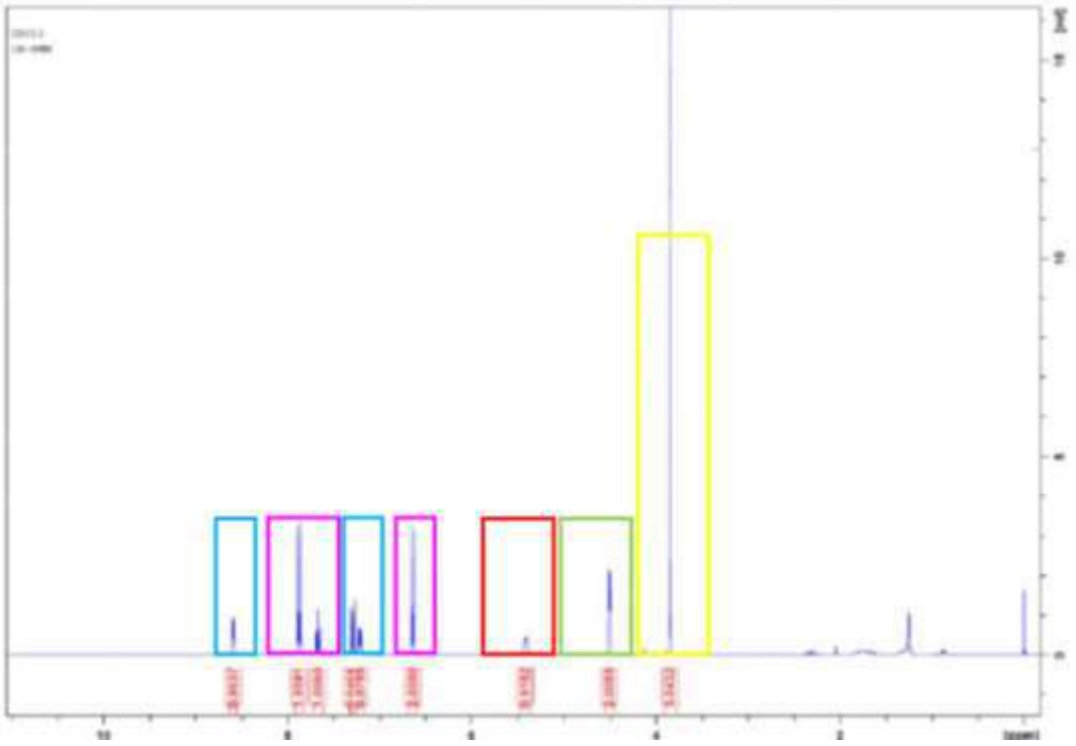
Cuando se corroboró que efectivamente se obtuvo el éster metil 4-aminobenzoato **57** en un rendimiento de 60%, se continuó con la estrategia de síntesis planteada al realizar una reacción de sustitución en el grupo amino del éster metílico e incorporar metil piridina, en un inicio se buscaba una disustitución, ya que la amina primaria del éster aparentemente es fácil de reaccionar, sin embargo, solo se obtuvo el compuesto monosustituido en un rendimiento del 80%, esto se atribuye a que la amina primaria del ester incorpora el par de electrones disponible al anillo aromático, sin embargo, sigue siendo altamente reactiva, en cambio una vez que ocurrió la monosustitución y ahora se tiene una amina secundaria, trae como consecuencia una disminución en la reactividad nucleofílica.

El compuesto obtenido fue analizando mediante FT-IR, en el **Espectro 9**, se realiza una comparación entre el éster metil 4-aminobenzoato (negro) y el compuesto monosustituido (rojo), en donde podemos observar la desaparición parcial de las señales del grupo amino, debido a la monosustitución con el grupo metil piridina en 3385 cm^{-1}, se observan las señales de los alcanos en 2980-2851 cm^{-1}, el grupo carbonilo en 1737 cm^{-1}, y la señal característica de la incorporación de piridina en 758 cm^{-1}, esta señal clara de la piridina ya ha sido documentada en diferentes artículos, en donde se menciona la señal aparece normalmente en 766 cm^{-1}.



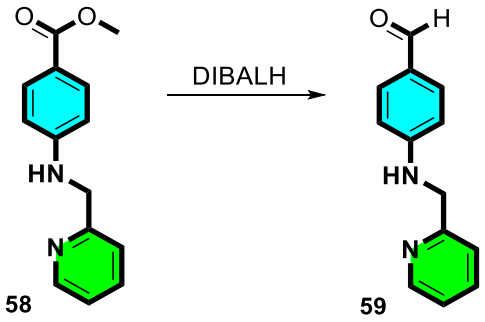
Espectro 9. Comparación entre 4-aminobenzoato de metilo (negro) y 4-(2-piridinilamino) benzoato de metilo (rojo).

Al analizar el espectro de FT-IR se llegó a la conclusión de que era el compuesto deseado, se realizó un análisis de ^{1}H-RMN, el cual se muestra en el **Espectro 10**, en donde se pueden observar las señales pertenecientes a los hidrógenos del grupo metilo (color amarillo) que integra para 3, también se pueden observar las señales pertenecientes a los hidrógenos del CH_2, (color verde) que integra para dos, así como en color rojo una señal que integra para 1, siendo el hidrógeno del grupo amino que es conocido por ser una señal muy característica y también se pueden observar las señales pertenecientes a los hidrógenos del anillo aromático (color rosa) y del grupo piridina en la estructura (color azul).



Espectro 10. ^{1}H-RMN de 4-(2-piridinilamino) benzoato de metilo.

9.2.1 Reducción de ester metílico.



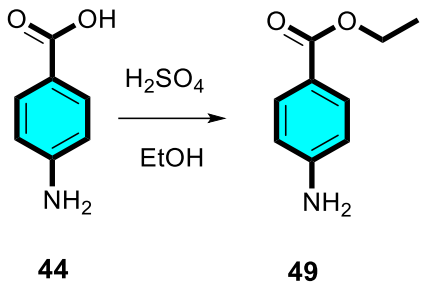
Esquema 24. Reducción de ester metílico.

Al obtener el compuesto **58** se decidió realizar una reacción de reducción para obtener el aldehído **59** utilizando DIBALH. Debido a que este agente reductor es empleado para este tipo de estrategias, se llegó a la conclusión de que sería una reacción relativamente fácil, sin embargo, los rendimientos obtenidos eran muy bajos. Se analizó información en una variedad de artículos y se concluyó que realizar una reducción con un éster etílico es más favorable, debido al tamaño y a la polaridad del grupo etilo comparado con el grupo metilo, es decir que la cadena del grupo etilo es más grande y por lo tanto tiene una mayor cantidad de electrones que ayudan a estabilizar las cargas que se generan en la reacción, además el

volumen del grupo etilo es más grande que el grupo metilo, y los efectos estéricos son favorables.

Al replantear la estrategia que se tenía al comenzar con la síntesis del BODIPY-fluoróforo, se siguió la misma ruta y se realizaron cambios mínimos, solamente al realizar un ester etílico que se muestra en el **Esquema 26**.

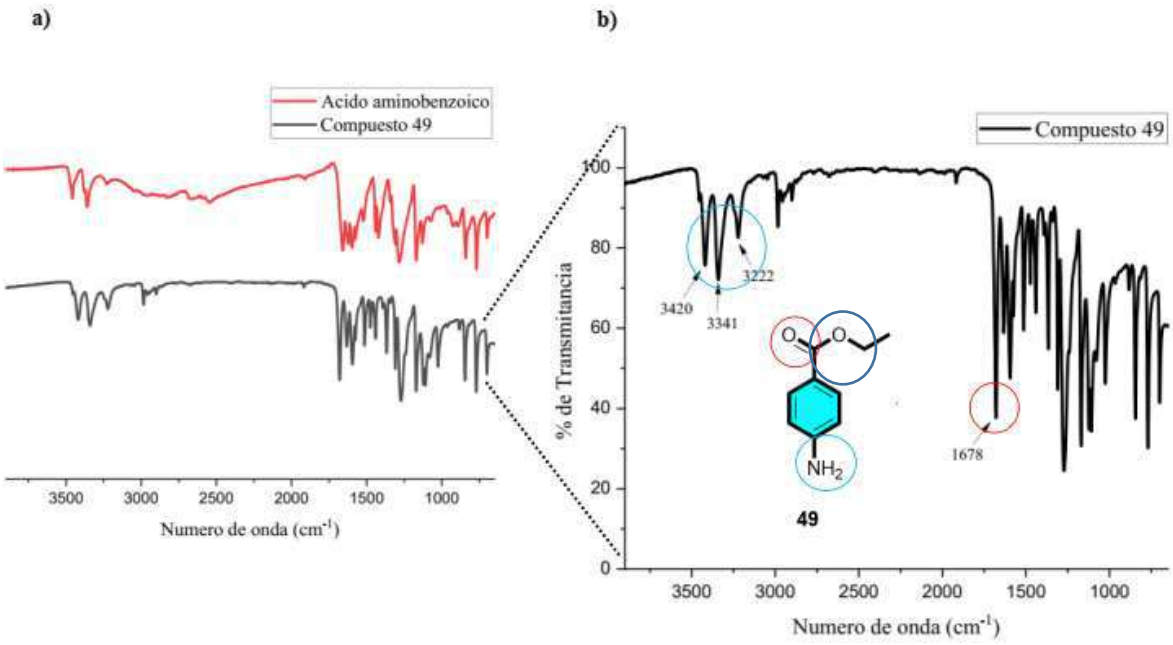
9.3 Obtención del 4-aminobenzoato de etilo.



44 **49**

Esquema 25. Reacción para obtener 4- aminobenzoato de etilo.

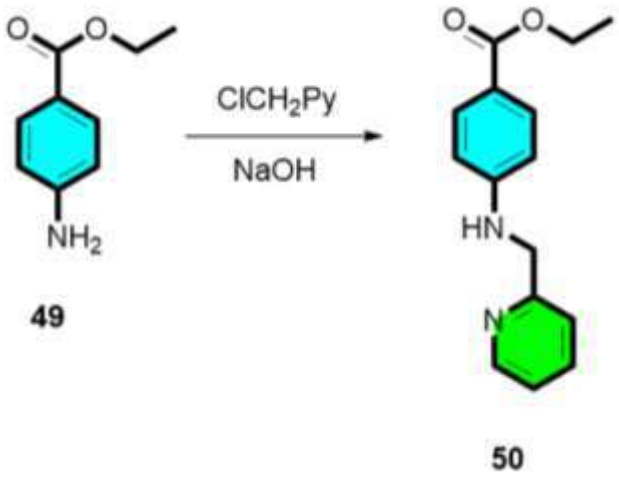
Para obtener el éster etílico, se utilizó etanol en las mismas condiciones de esterificación mencionadas anteriormente, obteniendo un rendimiento del 95%, este compuesto fue analizado mediante FT-IR, y se pudieron observar señales que fueron analizadas en el **Espectro 11**. En ente espectro se observó en 1678 cm^{-1} la señale perteneciente al grupo carbonilo (circulo color rojo), así como las señales del grupo amino en 3420-3222 cm^{-1} (circulo color celeste). Se realizó una comparación con el espectro del ácido amino benzoico y se observaron los cambios que hacen referencia a la desaparición del alcohol en la estructura debido a que la banda de absorción ancha que aparece en 3250 cm^{-1} a 2000 cm^{-1} (rojo) se ve disminuida.



Espectro 11. a) Comparación de espectro de compuesto de ácido amino benzoico (rojo) y compuesto 49 (negro), b) señales características en el espectro del compuesto 49.

Debido a que las señales observadas en FT-IR, eran muy claras acerca del compuesto buscado, se decidió seguir con la experimentación al realizar una sustitución en el grupo amino e incorporar metil piridina.

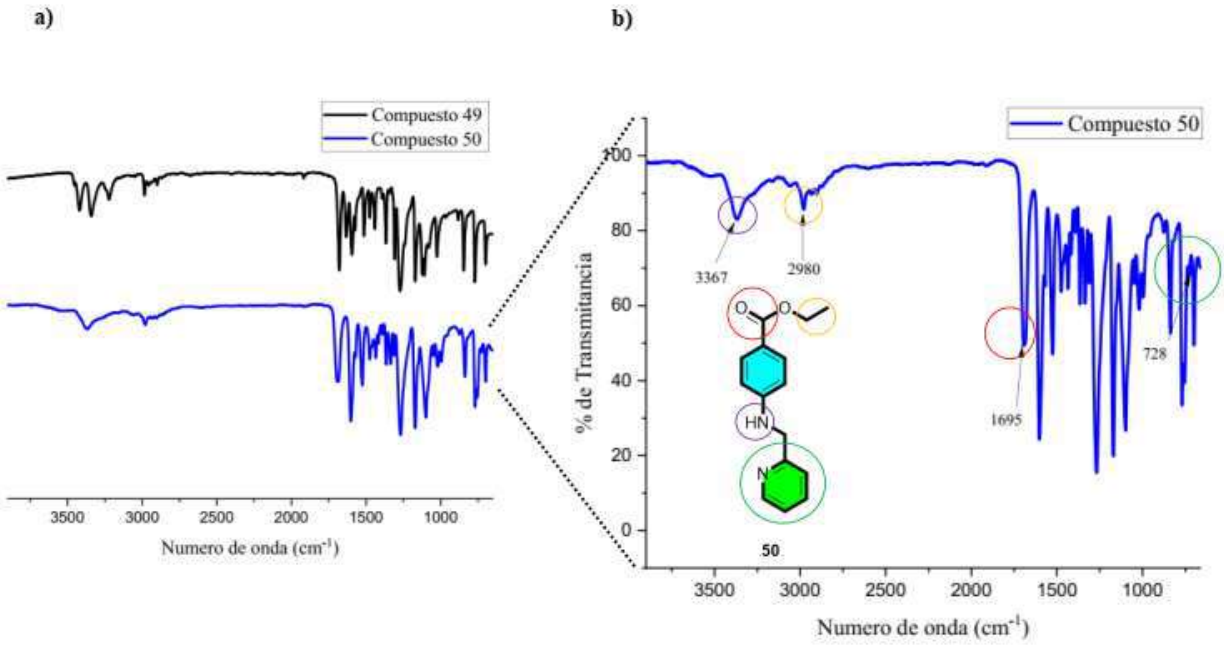
9.4 Obtención de 4-(2-piridinilamino) benzoato de etilo.



Esquema 26. Adición de piridina en el ester etílico.

Esta reacción se llevó a cabo siguiendo condiciones ya reportadas por Peng en el año 2007.[14] Aplicando esta metodología a la síntesis, se decidió iniciar con cantidades del compuesto que iban desde 15 a 30 mg para analizar varios factores, como la temperatura, disolvente, base y el tiempo de reacción. Se llegó a la conclusión de utilizar NaOH [5N] y la materia prima disuelta en Cl_2CH_2, en un matraz de 25 mL y sin el uso de atmosfera de nitrógeno, dejando en agitación por 4 horas a 110 °C. Consumida la materia prima, se neutraliza la reacción con una solución de H_2SO_4 [1N], y posteriormente se realiza una extracción líquido-líquido utilizando acetato de etilo.

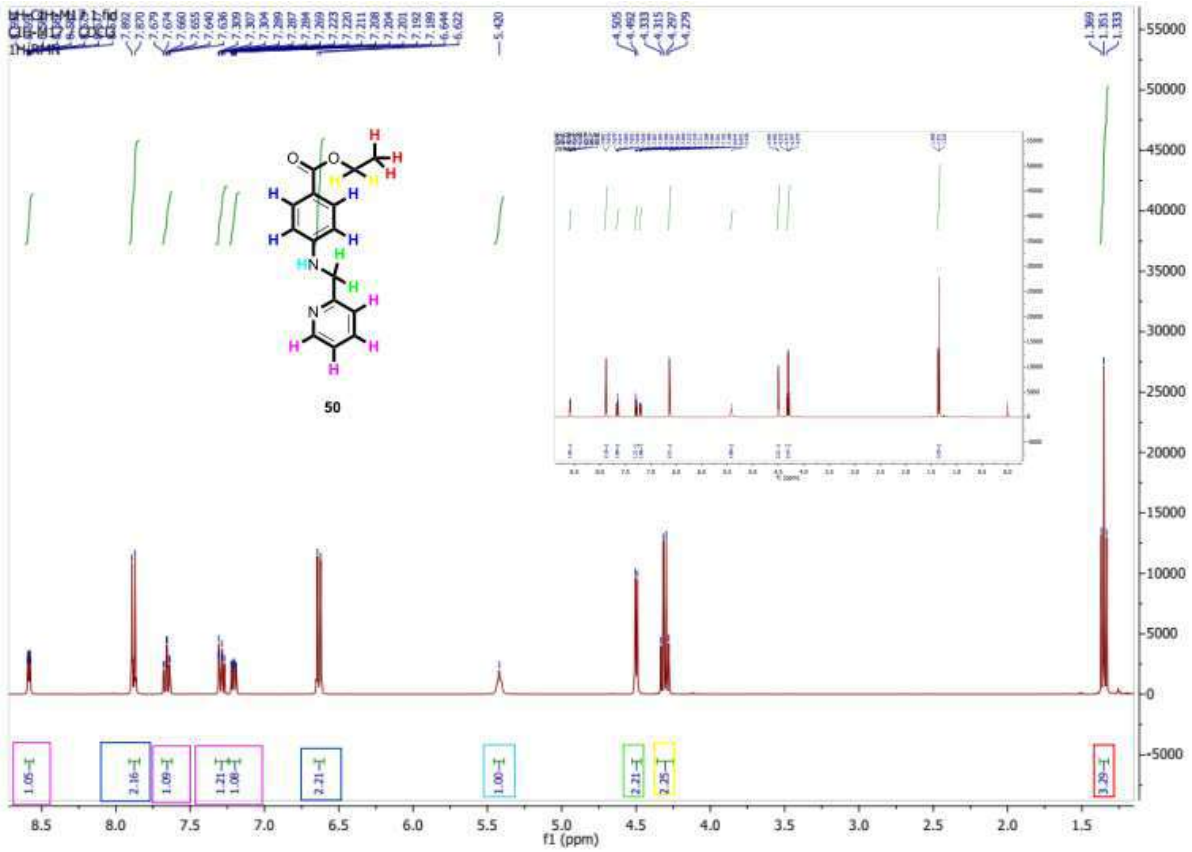
Posterior a su purificación se obtuvo un compuesto líquido color amarillo con un rendimiento del 60%, se realizó un análisis de FT-IR, que se muestra en el **Espectro 12**, en donde se puede observar la disminución de la señal perteneciente al grupo amino en 3367 cm^{-1}, debido a la sustitución con el grupo metil piridina, así como la señal del carbonilo en 1695 cm^{-1}, las señales de los alcanos en 2980 cm^{-1}, y la señal característica a la incorporación de la piridina en 728 cm^{-1}.



Espectro 12. a) Comparación de espectro de compuesto 49 (negro) y compuesto 50 (azul), b) señales características en el espectro del compuesto 50.

Al obtener este compuesto, se realizó un análisis de ^{1}H-RMN, que se muestra en el **Espectro 13**, en donde se puede observar la señal del grupo metil que integra para 3 (color rojo), las

señales de los CH_2 en color verde y amarillo, la señal característica del grupo amina (color celeste) y las señales del anillo aromático y la piridina en azul y rosa respectivamente.

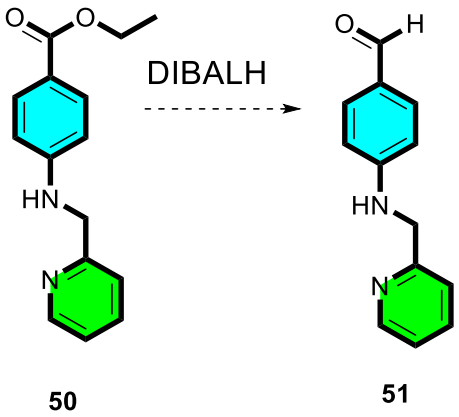


Espectro 13. ^{1}HRMN del 4-(2-piridinilamino) benzoato de etilo.

9.5 Reducción de éster etílico a aldehído.

Se realizó una investigación bibliográfica referente a los agentes reductores más utilizados en síntesis química, si bien existen agentes reductores como el hidruro de litio y aluminio (LiAlH), el cual esta reportado como unos de los más utilizados en la reducción de ésteres, por el momento solo se cuenta en el laboratorio con DIBALH (Hidruro de diisobutilaluminio) para la experimentación. Para manipular este compuesto son necesarias condiciones de reacción muy específicas que se comentan en las siguientes secciones.

9.6 Reducción de 4-(2-piridinilamino) benzoato de etilo.



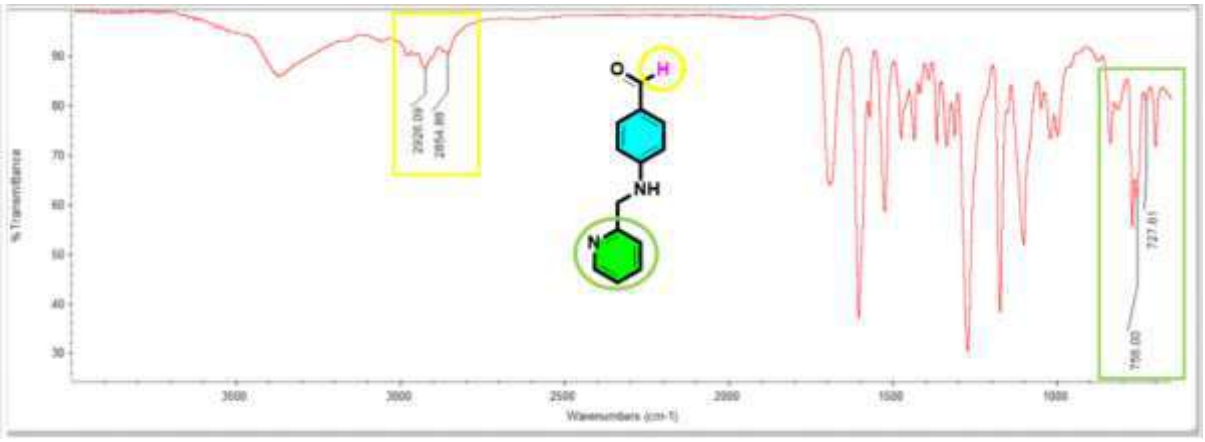
Esquema 27. Propuesta de reducción de éster etílico mono sustituido a aldehído 51.

El DIBALH que es utilizado en las reacciones que se muestran en la **Tabla 6**, se encuentra en THF, para la reacción se decidió utilizar diferentes disolventes como CH_2Cl_2, THF y Tolueno, todos estos disolventes se utilizaron anhidros, además de que son previamente reportados como los más utilizados.

Tabla 6. Experimentos realizados para la reducción del ester etílico.

Clave	Disolvente	Temperatura	Tiempo	Rendimiento
CIH-M32 A	CH_2Cl_2	-78 °C	24 horas	0%
CIH-M32 B	THF	-78 °C	24 horas	0%
CIH-M32 C	Tolueno	-78 °C	24 horas	30%

La reacción que mostró mejores resultados fue en la que se utilizó como disolvente tolueno, el producto de esta reacción se extrajo con AcOEt y se purificó en un sistema 2:1 (Hexano:AcOEt). El producto obtenido se aisló y se realizó un análisis de FT-IR que se muestra en el **Espectro 14**.



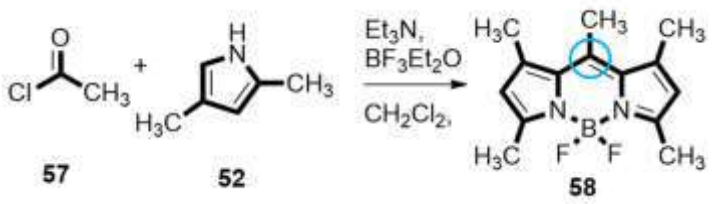
Espectro 14. Análisis de FT-IR del compuesto 51.

En el **Espectro 14** de FT-IR se pudieron observar las señales características del grupo piridina en 727 y 756 cm^{-1}, que ya se habían corroborado anteriormente, se observó en 2926 y 2854 cm^{-1} una señal doble en el rango de aparición de aldehídos.

Se decidió realizar un experimento para conocer si era necesario utilizar disolvente ya que el DIBALH se encuentra en THF anhidro y los disolventes utilizados pueden representar un factor de error. Por tal motivo, se realizó el mismo procedimiento, sin embargo, solo por 4 horas y media, manteniendo una temperatura constante de -78°C. Al monitorear la reacción se pudo observar que se obtiene el mismo producto que ya se había obtenido anteriormente en mejor rendimiento.

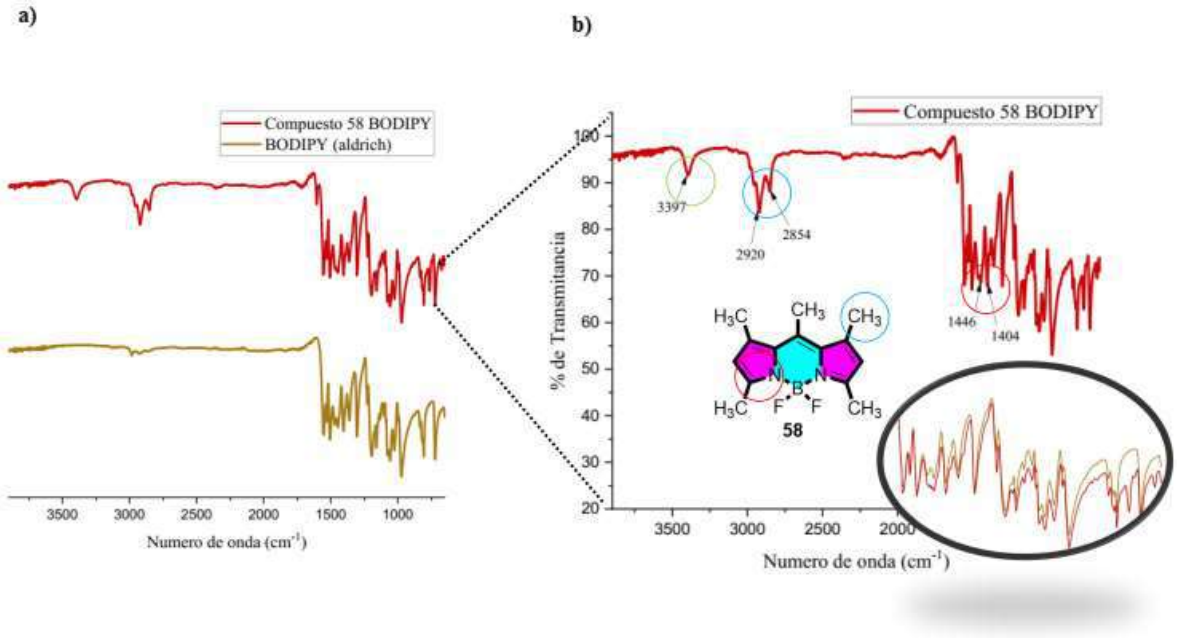
9.7 Obtención del 4-aminobenzoato de BODIPY.

Continuando con el trabajo de síntesis, se decidió realizar diversos experimentos en donde se utilizará un aldehído para las modificaciones en la posición *meso* (circulo azul) del BODIPY. Se inició con la síntesis de difluoro{2-[1-(3,5-dimethyl-2H-pyrrol-2-ylidene-N)ethyl]-3,5-dimethyl-1H-pyrrolato-N}boron (BODIPY) siguiendo la metodología reportada por Ortiz, M. en el año 2013.[20] Como se muestra en el **Esquema 28.**



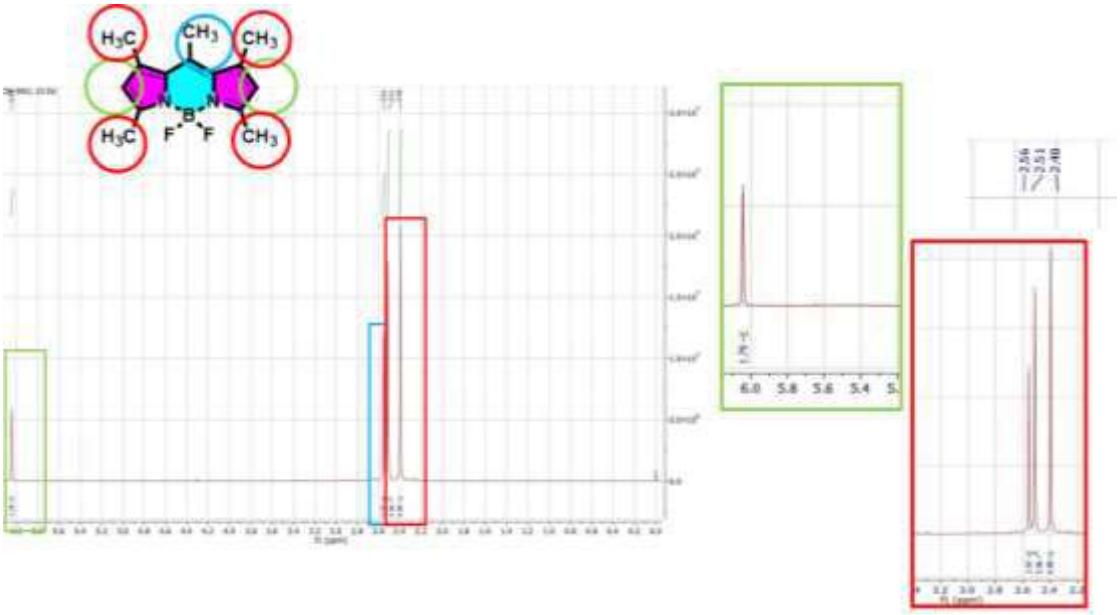
Esquema 28. Reacción para obtener el BODIPY 58.

Este compuesto se obtuvo en un rendimiento del 80%. Una vez purificado, el BODIPY se analizó mediante FT-IR, realizando una comparación con el BODIPY aldrich como se muestra en el **Espectro 15**. Se pueden observar las señales características de los grupos alcano CH_3 en 2920 cm^{-1} y 2854 cm^{-1} (azul), así mismo se observan las señales pertenecientes a la tensión C-N del 2,4-dimetilpirrol en 1446 y 1404 cm^{-1}. Con base en el mecanismo de reacción se concluyó que la señal en 3397 cm^{-1} pertenece a la protonación del N. En el zoom se puede observar las señales idénticas de la región de huella dactilar en el FT-IR.



Espectro 15. a) Comparación de espectro de compuesto 58 (rojo) y compuesto BODIPY aldrich (amarillo), b) señales características en el espectro del compuesto 58.

En el espectro de FT-IR se pueden observar señales referentes a las vibraciones moleculares, brindando información de los grupos funcionales presentes en dicha molécula. Si bien, la información proporcionada en el espectro es útil, se necesitan más análisis para comparar y asegurar el compuesto. Por tal motivo, se realizó un análisis de ^{1}H-RMN al compuesto **58**, que se muestra en el **Espectro 16.**

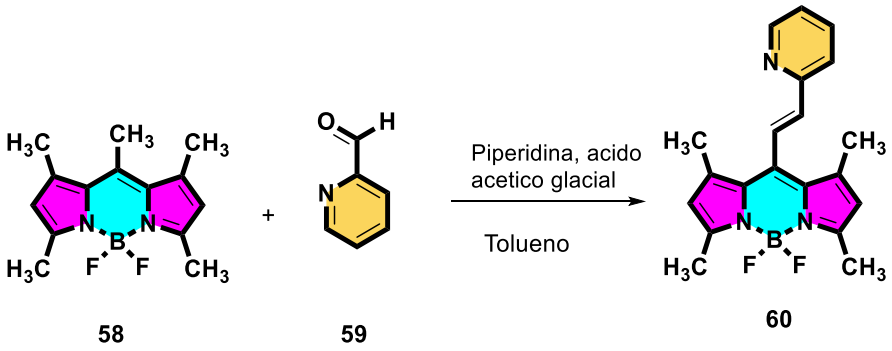


Espectro 16. H-RMN de BODIPY 58.

En el **Espectro 20** se puede observar un singulete, con una integral de 2 hidrógenos en campo bajo, la cual se atribuye a los CH del pirrol en 6.06 ppm (verde), en 2.56 ppm observarnos una señal simple que integra para 3 hidrógenos propios del metilo (azul), y en 2.51 ppm y 2.40 ppm, observamos los grupos metilos de la γ y α respectivamente (rojo).

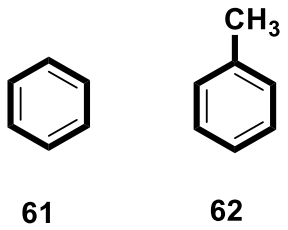
9.8 Obtención del compuesto 60.

Continuando con la síntesis del fluoróforo en la cual se busca saber la reactividad de los aldehídos en el BODIPY sintetizado, se decidió realizar una reacción con base en el artículo reportado por Ortiz, M;[20] en el cual se utilizan diferentes moléculas que reaccionan de manera selectiva con el grupo metilo ubicado en la posición *meso* del BODIPY, en este caso se utilizó 2-piridinacarboxaldehído como se muestra en el **Esquema 29.**



Esquema 29. Reacción para obtener compuesto 60.

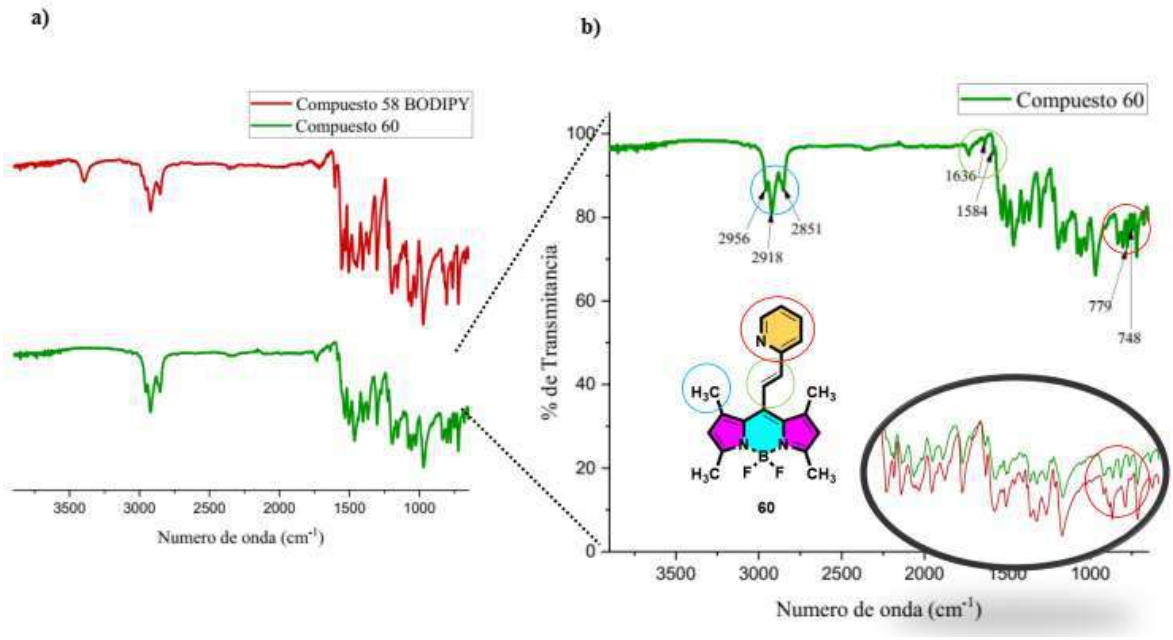
Si bien en los artículos consultados se utiliza benceno (**61**) como disolvente, en este trabajo de tesis se decidió utilizar tolueno (**62**) ya que con base en la estructura molecular de cada uno de los disolventes que se muestran en la **Figura 15**, al ser ambos disolventes aromáticos la reactividad es prácticamente la misma y el tolueno no es tan tóxico como el benceno.



61 62

Figura 15. Estructura química de benceno (61) y tolueno (62).

La reacción del **Esquema 29** se dejó por 14 horas a temperatura ambiente, manteniendo un monitoreo por TLC. Sin embargo, se obtuvieron 5 subproductos no deseados, atribuyendo esto a la reactividad de los grupos metilos presentes, este resultado también lo observa Ortiz al reportar bajos rendimientos por reacciones de competición. A pesar de que el compuesto **60** fue obtenido en bajos rendimientos (20%) fue analizado mediante FT-IR, en el **Espectro 17** se muestran las señales pertenecientes a los alcanos de los grupo metil en un rango de 2851-2956 cm^{-1} (azul), también se observan las señales pertenecientes a los alquenos en 1585-1636 cm^{-1} (verde) y las señales características de la incorporación de la piridina en 779 y 748 cm^{-1} (círculo rojo en el zoom).

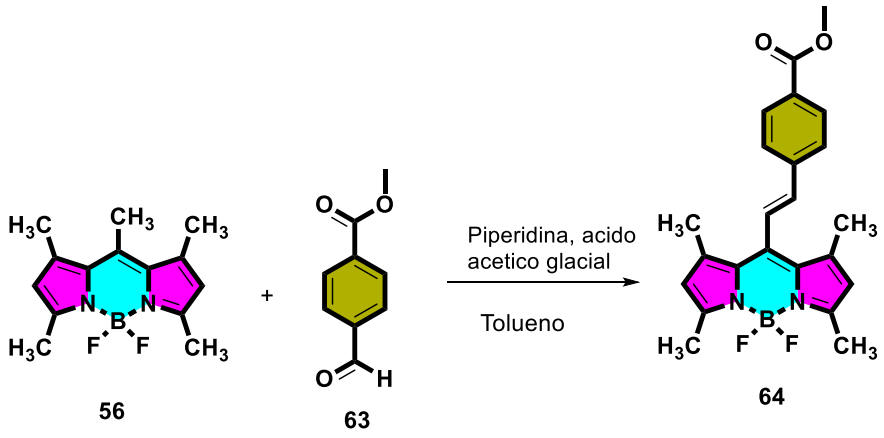


Espectro 17. a) Comparación de espectro de compuesto 58 (rojo) y compuesto 60 (verde), b) señales características en el espectro del compuesto 60.

9.9 Obtención del compuesto 64.

Se decidió experimentar con diferentes reactivos siguiendo la misma metodología para conocer las condiciones óptimas de reacción entre el BODIPY y aldehídos, esto con el fin de que el aldehído se incorpore en las mejores condiciones posibles, entre los cuales se encuentran: 4-formilbenzoato de metilo y tereptalaldehído.

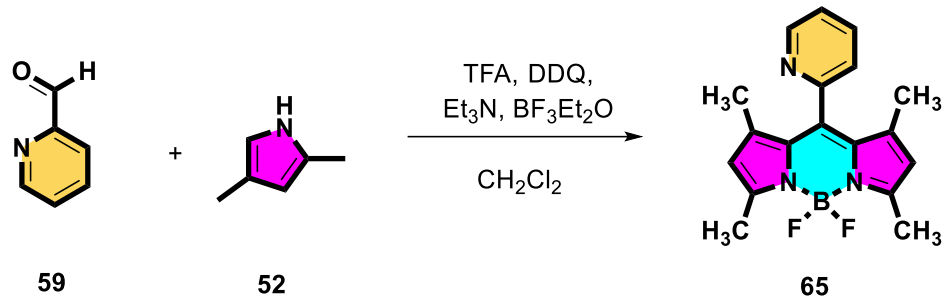
Los primeros experimentos se realizaron con 4-formilbenzoato de metilo, esta reacción se muestra en el **Esquema 30**. El rendimiento de la reacción fue de 30%.



Esquema 30. Reacción para obtener compuesto 64.

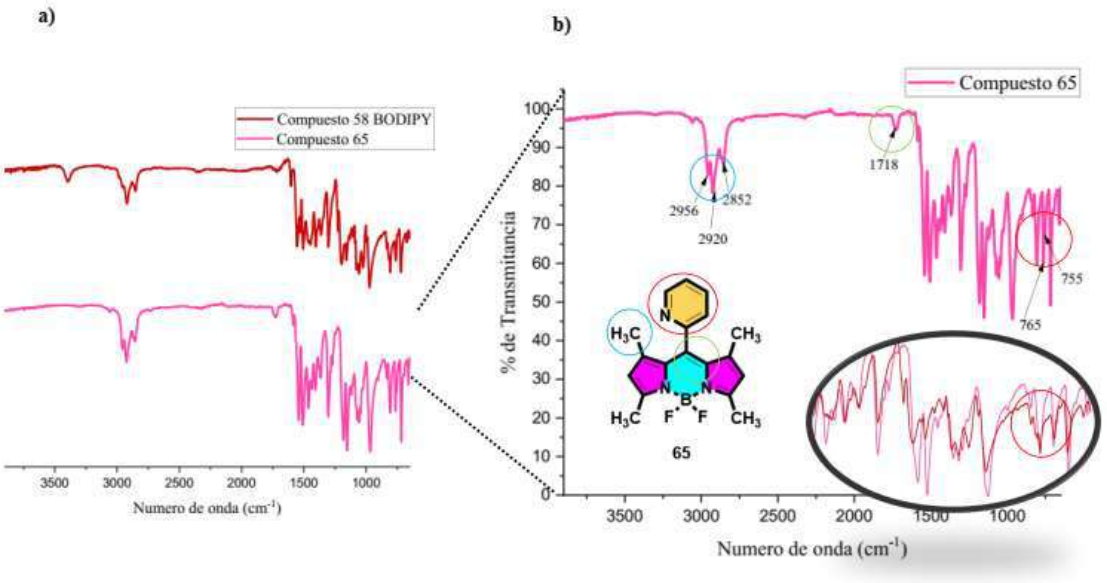
9.10 Obtención del compuesto 65.

Siguiendo con la experimentación de la piridina, se buscó más información y artículos relacionados al tema de trabajo, se analizó el artículo reportado por Hiruta en el año 2015,[16] en el cual se sintetiza en un solo paso el BODIPY con la incorporación de otra molécula que funcione como un receptor del ion metálico. Con base en esto se propuso la reacción del **esquema 31.**



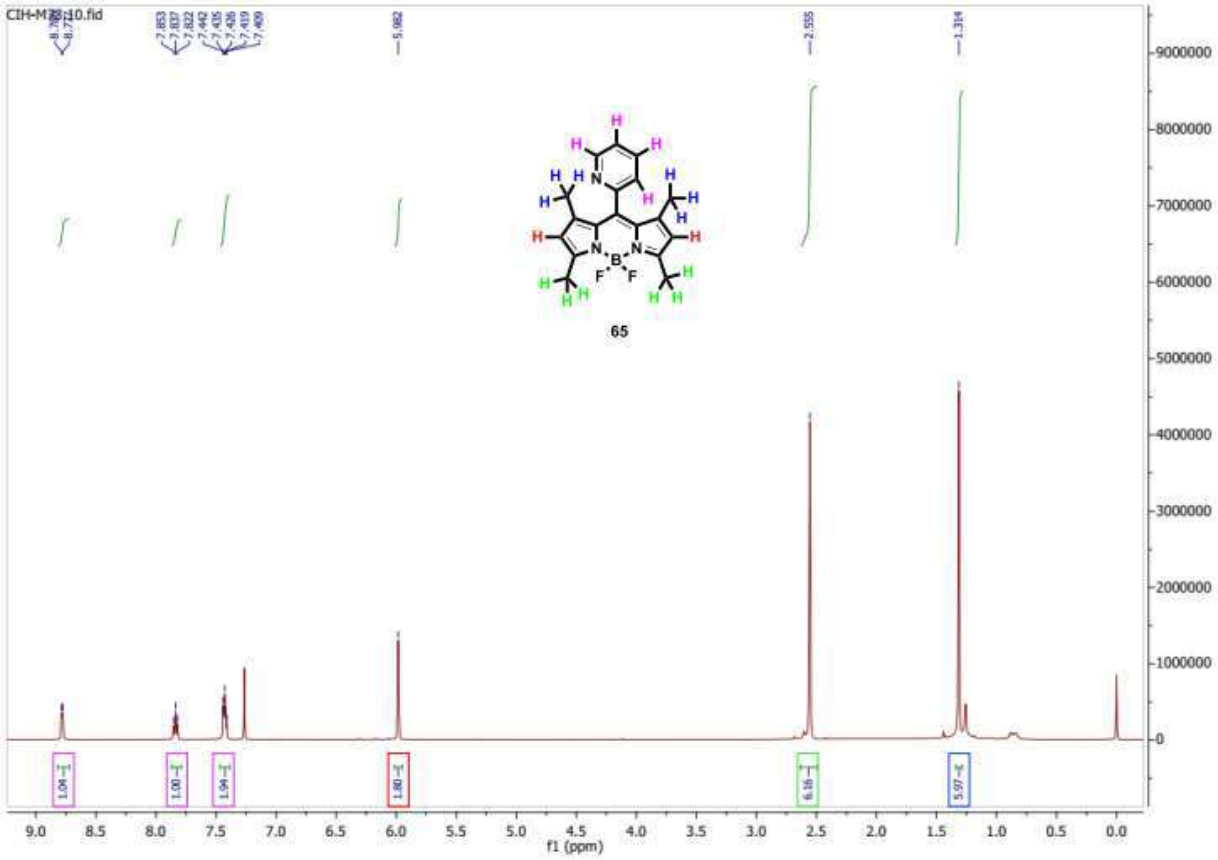
Esquema 31. Reacción para obtener compuesto 65.

Este compuesto fue obtenido en un rendimiento del 60% , se aisló y se analizó mediante FT-IR, que se muestra en el **Espectro 18**. Donde podemos observar las señales pertenecientes a la piridina en 765 y 755 cm^{-1} (círculo rojo en el zoom), además se observan en un rango de 2852 a 2956 cm^{-1} las señales de los grupos alcanos CH_3 (azul), así como los alquenos en 1718 cm^{-1} (verde).



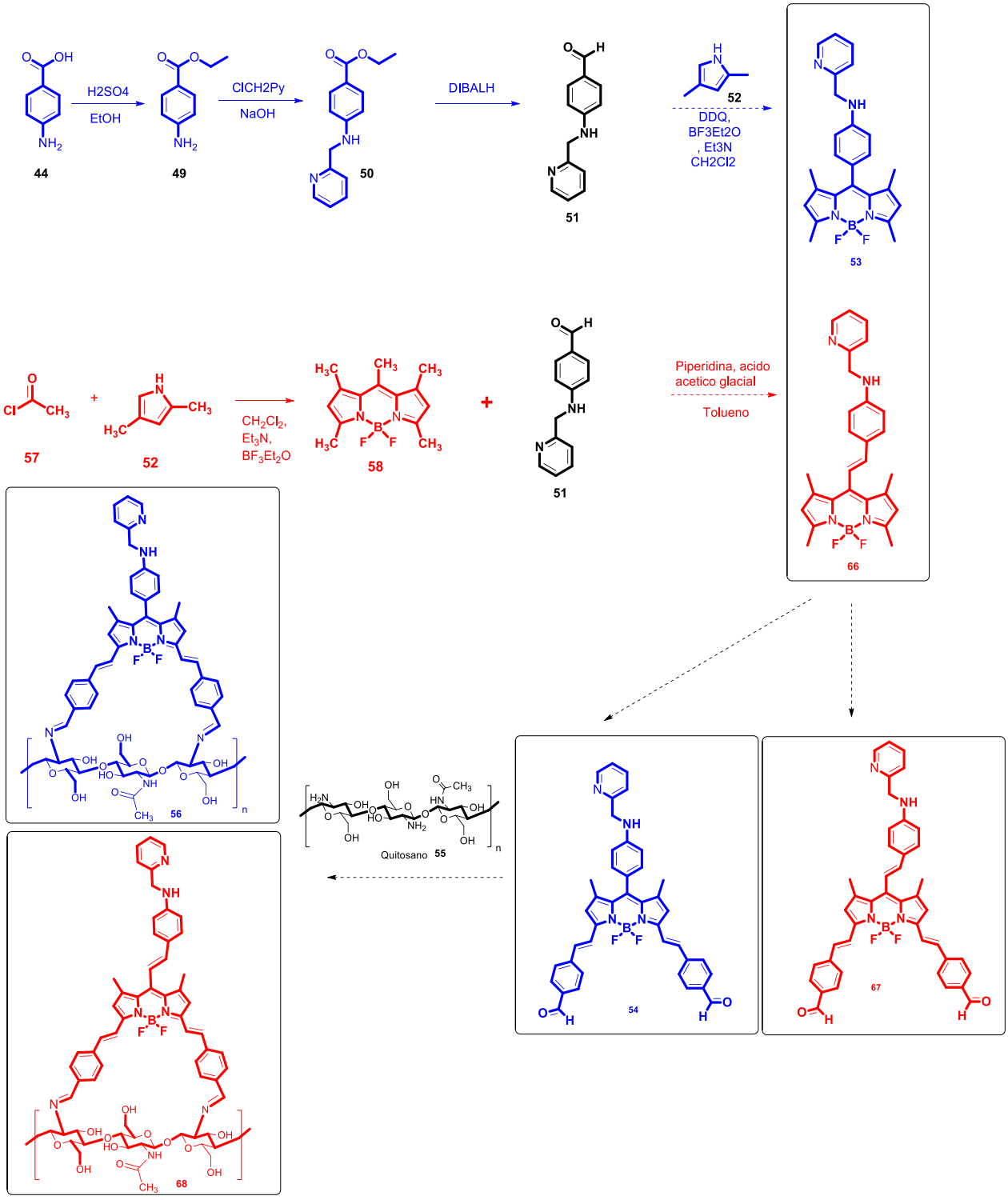
Espectro 18. a) Comparación de espectro de compuesto 58 (rojo) y compuesto 65 (rosa), b) señales características en el espectro del compuesto 65.

Cuando se confirmó por FT-IR que era el compuesto **65**, se realizó un análisis de ^{1}H-RMN que se muestra en el **Espectro 19**. En donde se pueden observar las señales pertenecientes a los hidrógenos de la piridina en 8.7, 7.84 y 7.43 ppm en campo bajo (color rosa), además se observa una señal simple en 5.98 ppm que integra para dos hidrógenos pertenecientes a los alquenos en la molécula de pirrol (color verde). En campo alto se pueden observar en color azul y rojo, las señales de los grupos metilo en 2.95 y 1.30 ppm, concluyendo que aparecen más desplazados hacia la izquierda, los hidrógenos cercanos a la molécula de Boro y Flúor, debido a su ambiente químico.



Espectro 19. ^{1}H-RMN del compuesto 65.

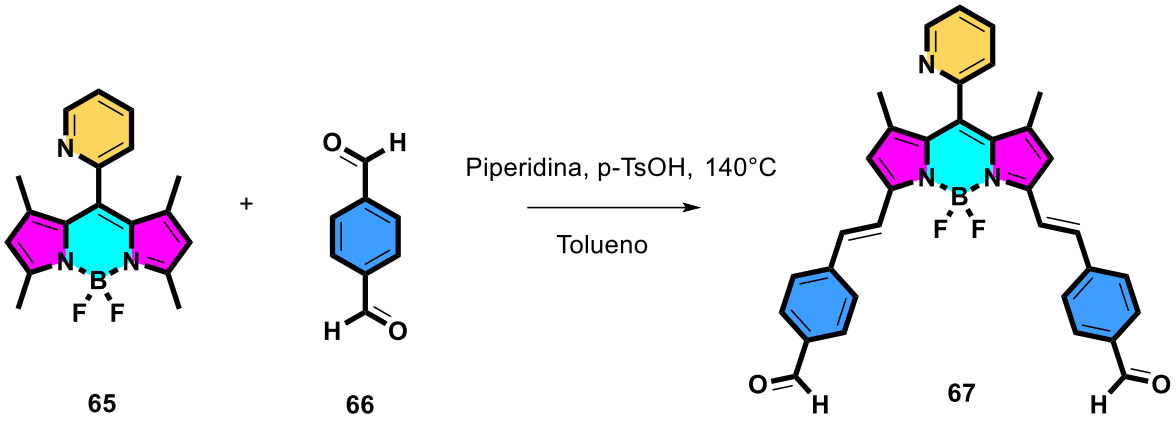
Con este avance en la investigación se ha concluido que la reactividad de moléculas que en su estructura contengan un grupo aldehído, reaccionan favorablemente con el BODIPY. Por tal motivo estas estrategias de síntesis son la base para formular una nueva estrategia convergente, en la cual, se estarán siguiendo dos rutas de síntesis para obtener el fluoróforo **54** y **67**, los cuales posteriormente serán incorporados a la estructura del quitosano que se observa en el **Esquema 32**.



Esquema 32. Nueva ruta convergente para obtener los compuestos 56 y 68.

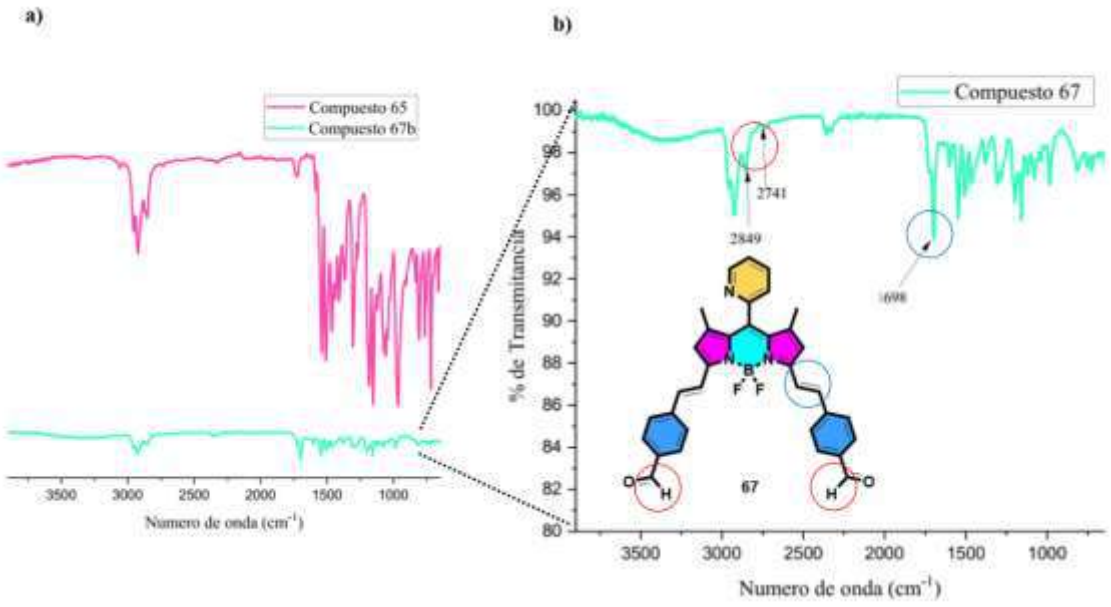
9.11 Obtención de BPY-Az.

Se realizaron diversas reacciones para lograr la reducción del compuesto **50** y obtener el compuesto **51**, ya que este aldehído era necesario para acoplarse con el quitosano, sin embargo, siguiendo diferentes metodologías reportadas en la literatura, no se logró tener evidencia de este compuesto. El agente reductor utilizado es DIBALH, este agente reductor es conocido en la síntesis orgánica debido a que es un reactivo extremadamente cuidadoso y una mínima cantidad de oxígeno presente en la reacción puede alterar el producto deseado. Por tal motivo, se optó por continuar con la síntesis para obtener un BODIPY modificado con aldehídos a partir del compuesto **65** que ya había sido sintetizado en buenos rendimientos.



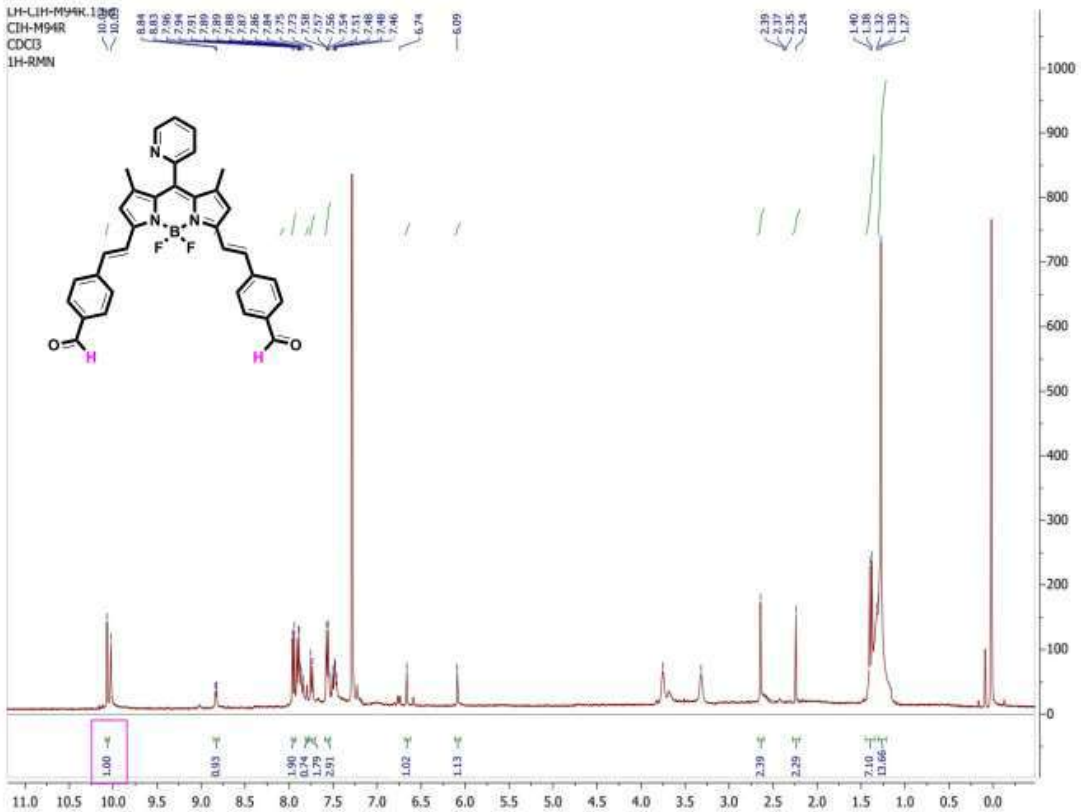
Esquema 33. Reacción para obtener el compuesto 67.

Como se muestra en el **Esquema 33**, se siguió la metodología reportada por Suzuki en el año 2015, en la cual a partir del compuesto **65** utilizando tolueno como disolvente, tereptaldehido **66**, acido *p*-toluenosulfónico y piperidina a una temperatura de 140 °C, se obtuvo el compuesto **67**, en un rendimiento del 20%. El compuesto **67** fue analizado mediante FT-IR como se muestra en el **Espectro 20** y se pudo observar una vibración en 2849 cm^{-1}, característica de los grupos carbonilo del aldehído, además en 1698 cm-1 se observan las señales pertenecientes al incremento de alquenos.



Espectro 20. FT-IR compuesto 67.

Además, se analizó mediante ^{1}H-RMN, como se muestra en el **Espectro 21**, y se logró observar un grupo aldehído en 10 ppm, el cual fue el necesario para corroborar el compuesto ya que las señales del compuesto **65** también se presentan en este espectro.



Espectro 21. 1H-NMR compuesto 67.

9.12 Obtención de QyBPY-Az.

Con este compuesto, buscamos las condiciones para incorporarlo al quitosano, y de esta manera obtener un quitosano con propiedades fluorescentes, ya que la molécula sintetizada **67** ya era capaz de generar fluorescencia debido al grupo BODIPY, además tiene el grupo piridina el cual se asume es el responsable de interactuar con el ion Pb^{2+} y los aldehídos son los encargados de realizar el entrecruzamiento con el quitosano.

Para la incorporación del compuesto **67** al quitosano, primero se siguió la metodología desarrollada por Lozano-Montante[17], la cual consiste en disolver 250 mg de quitosano utilizando como disolvente piridina y adicionando un electrófilo como el cloruro de picolilo. En este caso, el BPY-Az **67** actuó como electrófilo y se agregaron 7 mg de este compuesto debido a que es lo reportado en metodologías mencionadas en la bibliografía como por ejemplo la reportada por Cheng en el año 2022, estos 7 mg se adicionaron en 250 mg de quitosano**,** asumiendo que ocurriría una deprotonación del grupo amino del quitosano que promoviera el entrecruzamiento con el aldehído de BPY-Az.

Se realizó la reacción a reflujo por 12 horas, una vez transcurrido el tiempo, el quitosano obtenido fue lavado con diferentes disolventes para asegurar que el BPY-Az no se encontrara solo superficialmente. El quitosano presentaba una coloración roja bajo luz UV como se puede observar en la **Figura 16**.

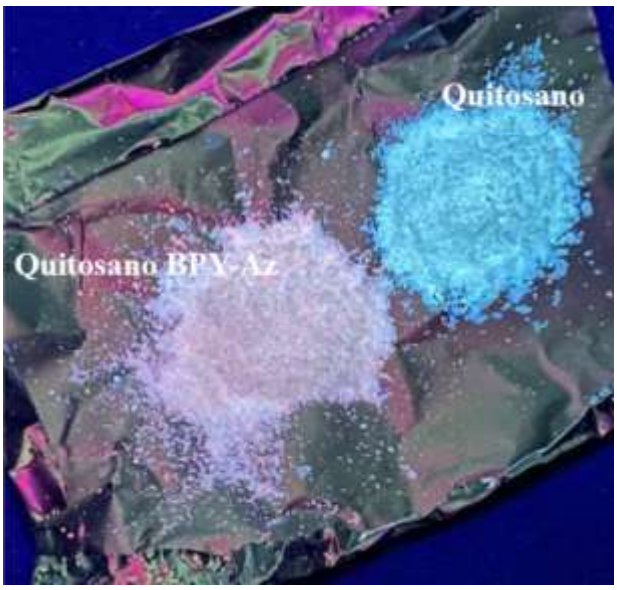
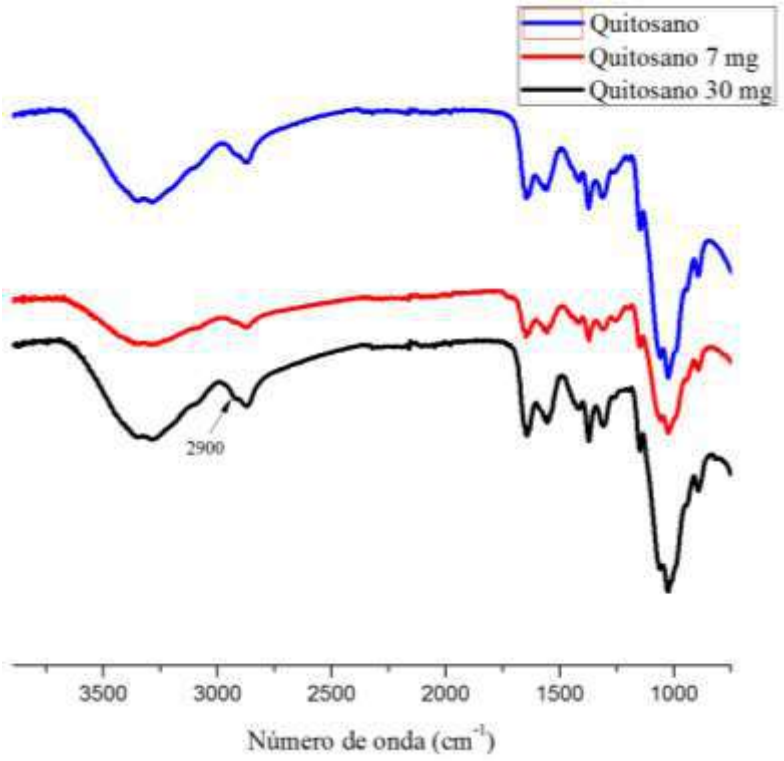


Figura 16. Quitosano modificado con BPY-Az y quitosano normal bajo luz UV, respectivamente.

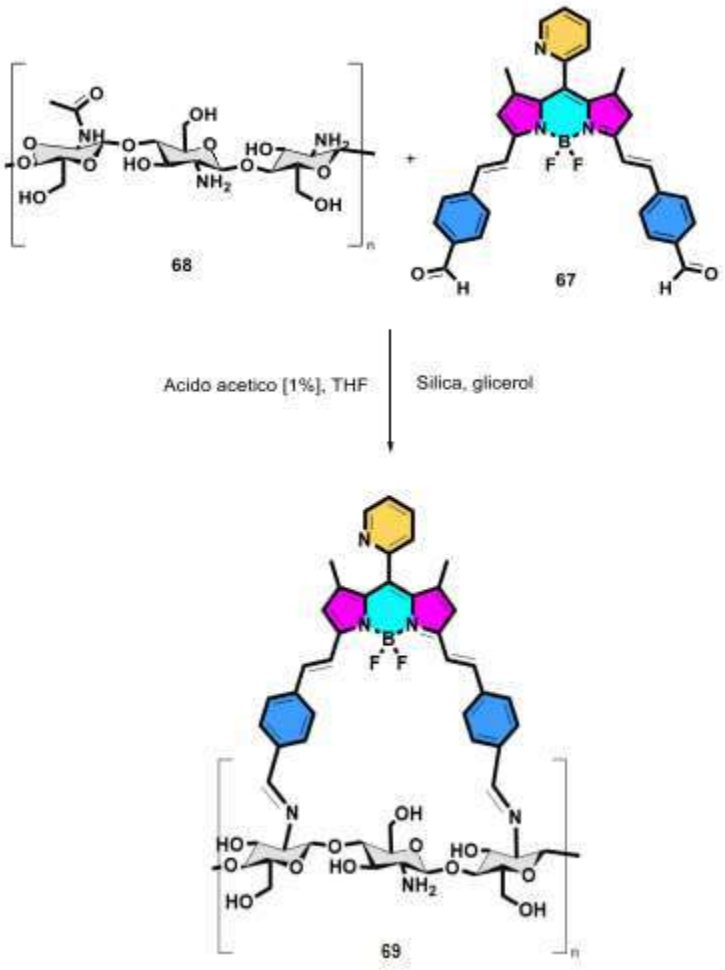
Debido a los cambios en la apariencia, se asume que el quitosano fue modificado, sin embargo, se realizó un análisis de FT-IR que se muestra en color rojo en el **Espectro 22**, en donde se logró observar cambios menores en la estructura del quitosano, debido a la incertidumbre que esto presentaba en los resultados, se decidió aumentar la concentración de BPY-Az a 30 mg, esto se realizó en las mismas condiciones previamente mencionadas. El color, como era de esperarse se intensificó y se analizó el quitosano obtenido mediante FT-IR logrando observar un mayor cambio en las vibraciones al observar una señal en 2900 cm^{-1}, la cual indica la presencia de aldehídos. Al realizar membranas con este quitosano modificado se obtuvieron membranas con poca coloración como se muestra en la **Figura 17**.



Espectro 22. FT-IR de quitosano modificado con metodología Lozano[16].

Figura 17. Membranas desarrolladas con la metodología de Lozano-Montante.

Estas membranas se colocaron en diferentes concentraciones de plomo bajo radiación ultravioleta para observar si presentaban fluorescencia, sin embargo, no se observó un cambio significativo en los resultados. Por tal motivo, analizando metodologías en las cuales se reporta fluorescencia significativa, se siguió la metodología reportada por Cheng en el año 2022, y se realizó la síntesis que se presenta en el **Esquema 34**, en la cual se disolvieron 250 mg de quitosano en ácido acético al 1% a 60 °C durante 30 minutos, una vez disuelto el quitosano, se adicionaron 7 mg de BPY-Az disuelto en THF y posteriormente se agregó sílice y glicerol para mejorar la capacidad de adsorción.

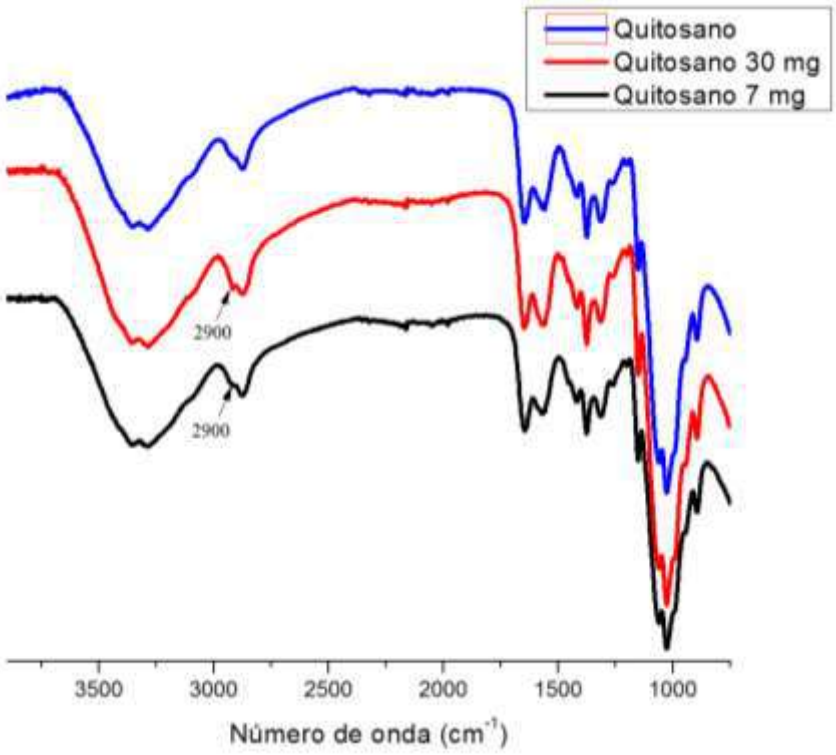


Esquema 34. Obtención de membranas BPY-Az.

Como las señales presentes en el FT-IR eran poco significativas, se realizó otra membrana siguiendo la misma metodología, pero agregando 30 mg de BPY-Az, obteniendo un resultado visiblemente mejor (en cuanto que se observa claramente el color característico del BPY-Az) como se muestra en la **Figura 18**.

Figura 18. Membrana de 30 mg seca.

Estas membranas fueron analizadas mediante FT-IR y se logró observar un incremento en las señales de los aldehídos en 2900 cm^{-1} como se muestra en el **Espectro 23**.



Espectro 23. FT-IR de quitosano modificado con la metodología de Cheng.

Debido a la metodología seguida, se asumió que las condiciones no eran lo suficientemente fuertes para lograr un entrecruzamiento, por lo cual una vez que las membranas estaban secas, estas fueron adicionadas en una solución de NaOH [8N] por 24 horas para remover la silica adicionada, una vez transcurrido el tiempo se neutralizan y se dejan secar a temperatura ambiente o por 4 horas a 50 °C, estas membranas son lavadas con una mezcla de EtOH/AcOEt para retirar el BPY-Az que no reaccionó y se colocan por 10 minutos en una solución de NaOH [5N], se neutralizan y se secan a temperatura ambiente. Después de

realizar el proceso, se obtuvieron membranas en diferentes coloraciones como se muestra a continuación:

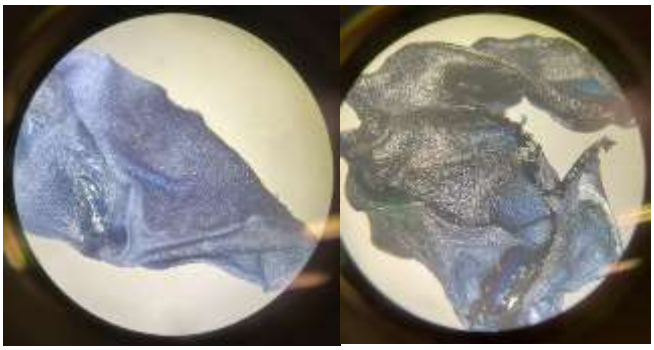


Figura 19. Membrana con 7 mg y 30 mg de BPY-Az respectivamente.

Finalmente, se obtuvieron 2 metodologías para realizar las membranas que se muestran en la **Figura 20**, la metodología A, la cual consistió en el tratamiento de quitosano con el BPY-Az en presencia de piridina como disolvente (metodología Lozano-Montante) y la metodología B que consiste en el tratamiento del quitosano con BPY-Az disuelto en THF (Cheng), obteniéndose dos tipos de membranas las cuales fueron evaluadas su fluorescencia en una solución de 100 ppm de plomo, observándose una mejor respuesta en las membranas tipo B, por esta razón las membranas QyBPY-Az 7 mg y QyBPY-Az 30 mg **Figura 18**, fueron evaluadas para conocer su capacidad de adsorción.

Figura 20. Membranas con metodología de Cheng (B) y de Lozano-Montante (A) respectivamente.

9.13 Cinéticas de adsorción.

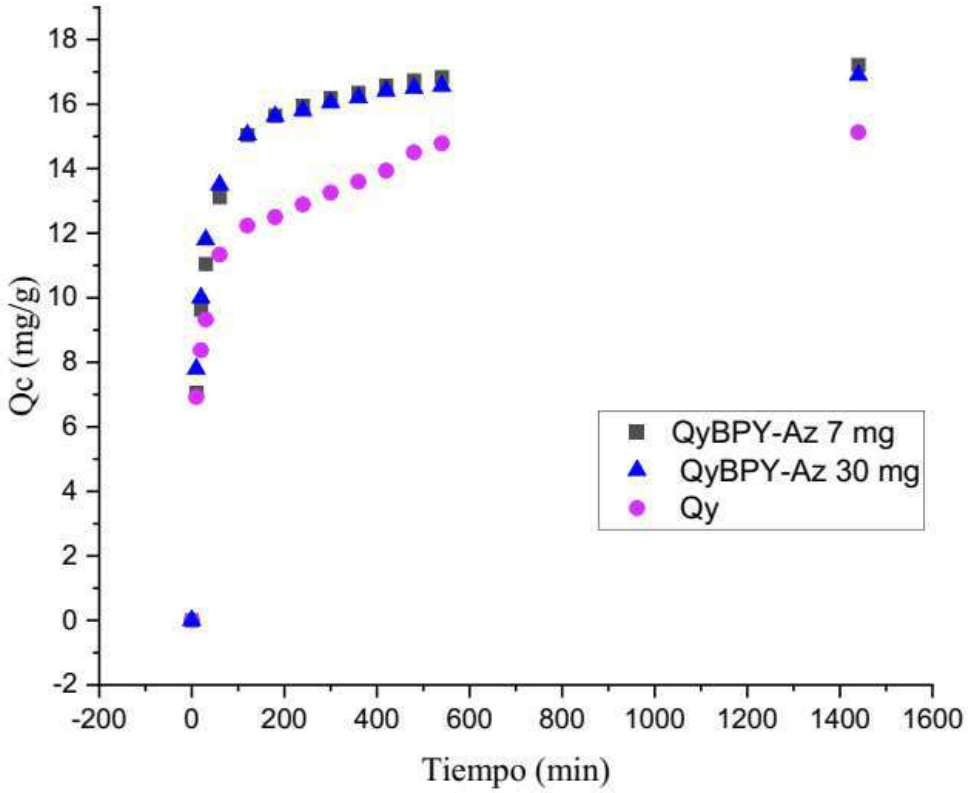
Se realizaron las cinéticas de adsorción con la metodología de Lozano-Montante, la cual consiste en agregar una cantidad específica de membrana en 45 mL de una solución de plomo a 100 ppm. Estas cinéticas se tienen en agitación a 100 rpm por un lapso de 24 horas, en las cuales se toman alícuotas de 1.5 mL en diferentes tiempos como se muestra en la **Tabla 7**.

Tabla 7. Alícuotas de 1.5 mL en sus respectivos tiempos.

Muestra 1	Tiempo 0
Muestra 2	10 minutos
Muestra 3	20 minutos
Muestra 4	30 minutos
Muestra 5	1 hora
Muestra 6	2 horas
Muestra 7	3 horas
Muestra 8	4 horas
Muestra 9	5 horas
Muestra 10	6 horas
Muestra 11	7 horas
Muestra 12	8 horas
Muestra 13	24 horas

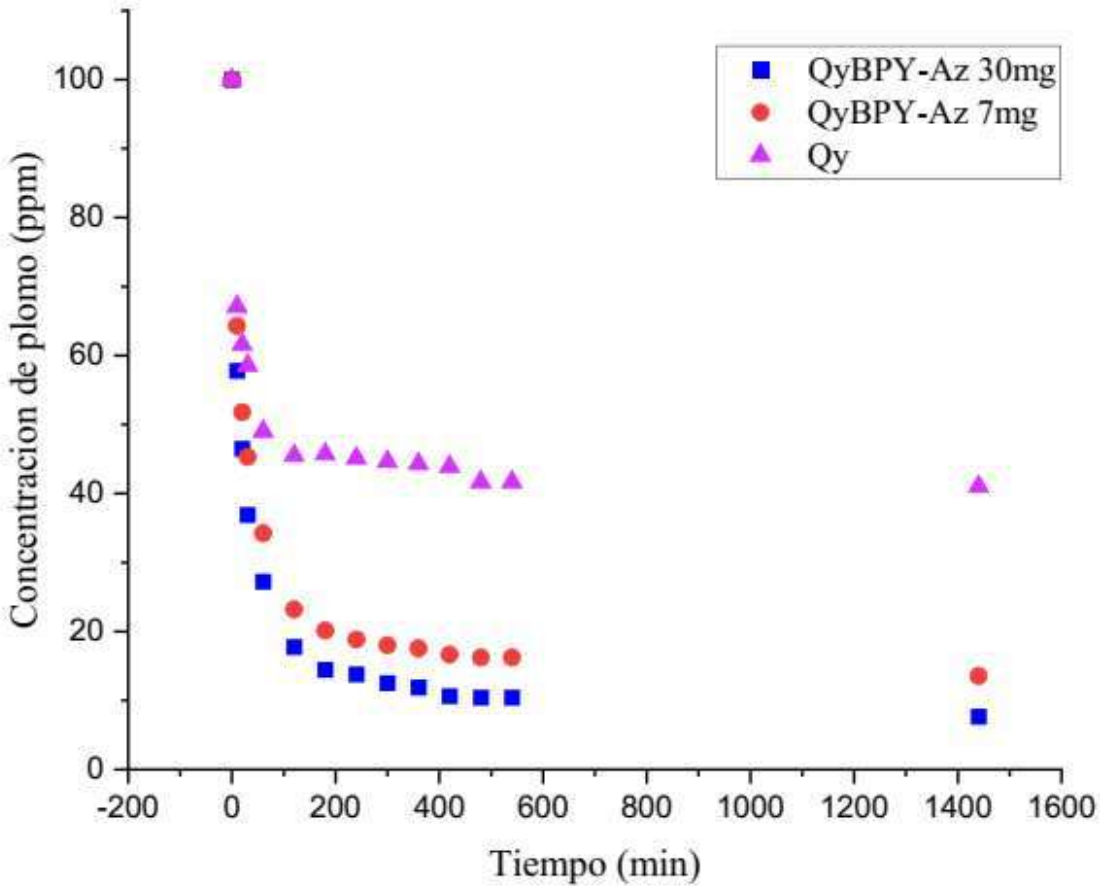
Estas alícuotas fueron analizadas en el equipo MP-AES 4100 (Microwave plasma atomic emission spectrometry) espectrómetro de emisión atómica. El objetivo de realizar las cinéticas de adsorción de las membranas con diferentes concentraciones de BPY-Az es evaluar cuál de estas dos membranas tiene una mejor capacidad de adsorción.

Para realizar las cinéticas de adsorción, se realizaron membranas de quitosano sin modificar como referencia, y estas mostraron una capacidad de adsorción de 15.12 mg/g. Estas fueron comparadas con los resultados de las cinéticas de adsorción de la membrana Qy-BPY-Az con 7 mg y la membrana Qy-BPY-Az con 30 mg, los resultados se muestran en la **Gráfica 1**, esto nos indica que la membrana QyBPY-Az con 7 mg tiene una capacidad de adsorción de 17.21 mg/g a comparación de la membrana QyBPY-Az con 30 mg, en la cual la capacidad de adsorción fue de 16.9 mg/g, estos resultados nos indicarían que la capacidad de adsorción de las membranas Qy-BPY 7 mg es mejor.



Grafica 1. Comparación de capacidad de adsorción de membranas modificadas y quitosano sin modificar.

Sin embargo, aunque la capacidad de adsorción es de 16-18 mg/g debido a los gramos utilizados de adsorbato, la remoción de plomo de la solución fue exitosa, como se puede observar en la **Gráfica 2**, las membranas de quitosano modificado QyBPY-Az 30 mg, lograron bajar la concentración de plomo de 100 ppm a 13-17 ppm, a comparación de la membrana de quitosano, en la cual la solución final tenía una concentración de 40 ppm.

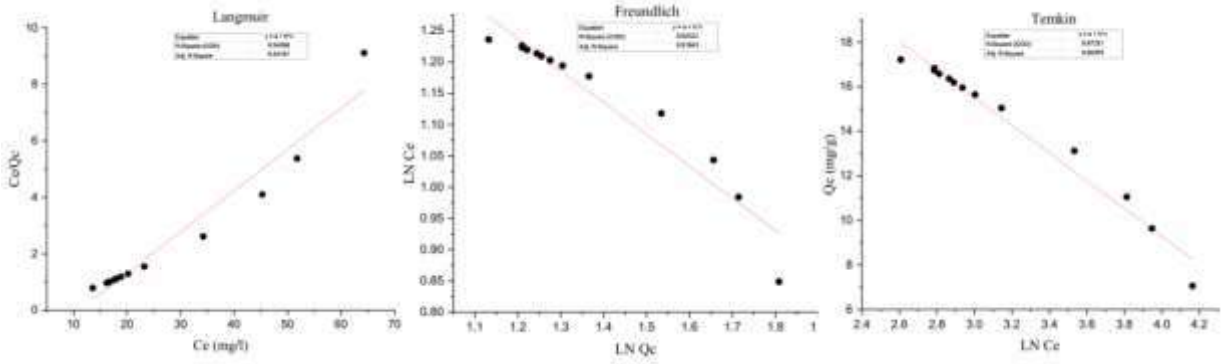


Grafica 2. Remoción de plomo.

9.13.1 Isotermas de adsorción.

Con base en estos resultados se realizaron isotermas de adsorción, estos nos permiten estimar la cantidad de adsorbente requerido, la capacidad máxima de adsorción del adsorbente y el comportamiento del adsorbato en la superficie del adsorbente. Para realizar este análisis se analizaron diferentes modelos reportados en la literatura como los más utilizados.

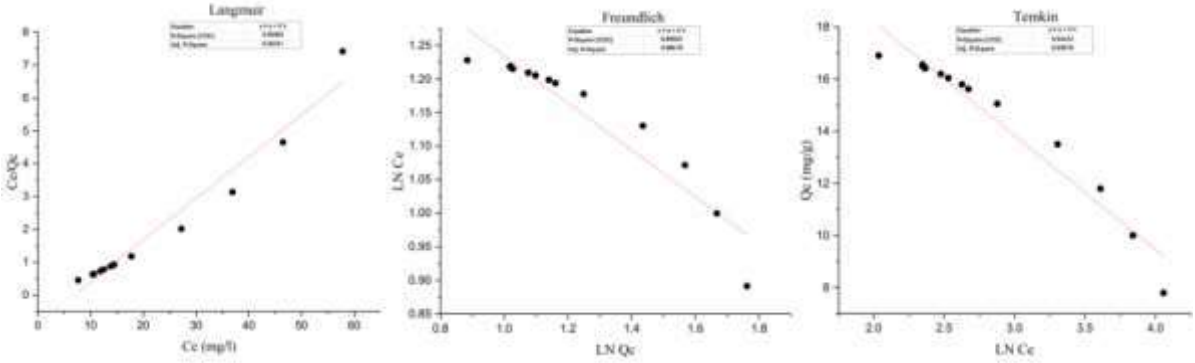
Primero se evaluó la membrana QyBPY-Az 7 mg con los modelos de Langmuir, Freundlich y Temkin como se muestra en la **Gráfica 3**, donde el modelo que se ajustó mejor a los datos obtenidos fue el modelo de Temkin.



Grafica 3. Isotermas de Langmuir, Freundlich y Temkin de QyBPY-Az 7 mg.

El modelo de Temkin tiene como fundamento que el adsorbato al llegar a los sitios activos del adsorbente, este se comporta como mono capa en una parte de la superficie del adsorbente y en otra parte de la superficie tiene un comportamiento de adsorción de bicapa.

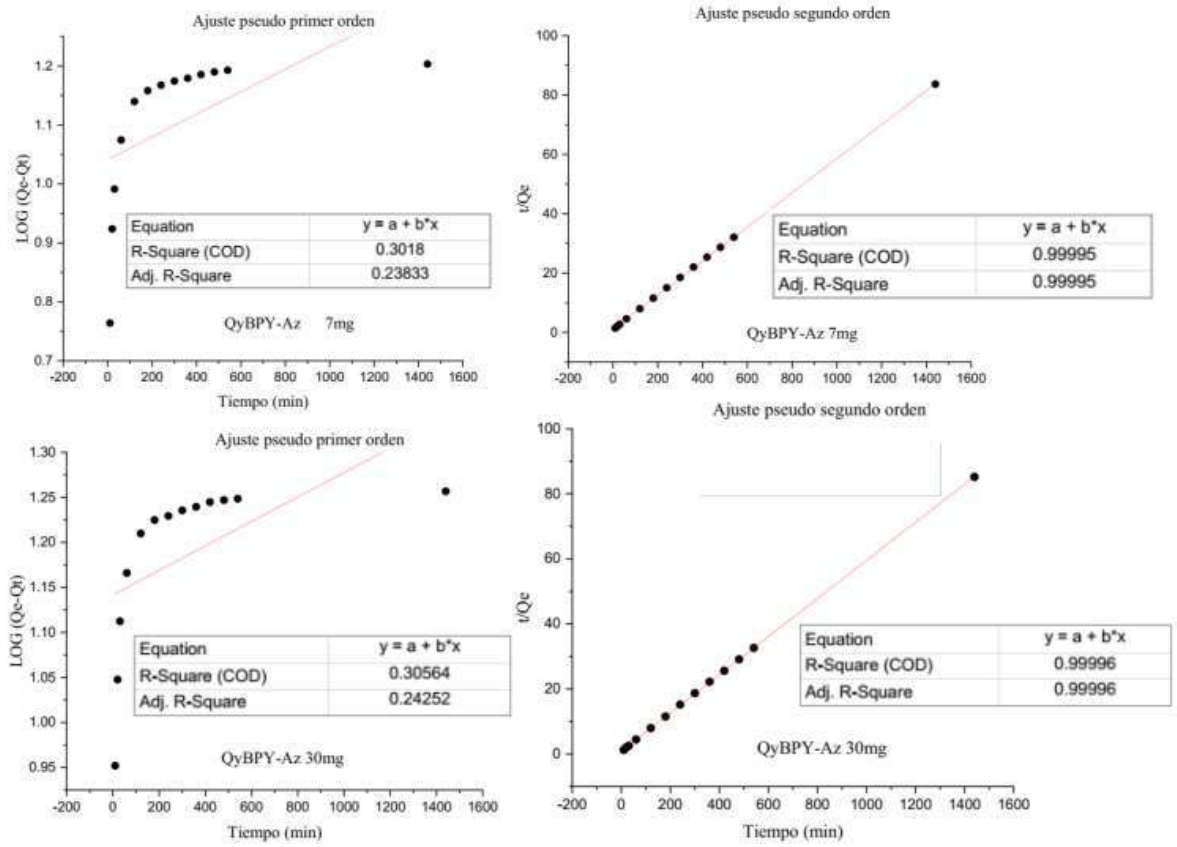
Para evaluar la membrana QyBPY-Az 30 mg se utilizaron los mismos modelos, dando como resultado lo mostrado en la **Gráfica 4**, en donde el modelo que se ajustó mejor a los datos en este caso fue Langmuir.



Grafica 4. Isotermas de Langmuir, Freundlich y Temkin de QyBPY-Az 30 mg.

Por último para verificar si el fenómeno de adsorción que se presenta en las membranas es fisisorción o quimisorción, se realizan los modelos de pseudo primer orden y pseudo segundo orden de cada una de ellas que se muestran en la **Gráfica 5**, al realizar este análisis se obtuvo que el QyBPY-Az 7 mg con la correlación de los datos en pseudo primer orden no existió una linealidad, sin embargo esta relación existió en el ajuste de pseudo segundo orden, esto indica que el enlace que hay entre adsorbato y el adsorbente es fuerte, tratándose de una quimisorción.

De igual manera se pueden observar los ajustes de pseudo primer y segundo orden para QyBPY- 30 mg, en la cual sucedió lo mismo, es decir se trata de una quimisorción en ambos casos.



Grafica 5. Ajustes de pseudo primero y segundo orden para las membranas de quitosano modificado.

9.14 Pruebas cualitativas de fluorescencia.

Una vez que se obtuvieron los datos referentes a la adsorción de las membranas, otra parte importante del segundo capítulo de tesis, hace referencia a la fluorescencia que se pretende que genere el BPY-Az una vez que haya atrapado plomo, por tal motivo se realizaron diferentes pruebas utilizando 10-15 mg de membrana QyBPY-Az 7mg y 30 mg así como diferentes concentraciones de plomo, que fueron desde 5 hasta 100 ppm.

Experimentos con membrana QyBPY-Az 7mg y QyBPY-Az 30mg

En diferentes eppendorf de 50 mL se agregaron diferentes concentraciones de Pb^{2+}, que varían de 5 a 100 ppm. Los experimentos se llevaron a cabo de la siguiente manera:

Paso 1: Dos recipientes iniciales, uno de ellos con 5 mL de solución de Pb^{2+}, y el segundo con 5 mL de agua desionizada.

Paso 2: Agregar en cada recipiente 10-15 mg de QyBPY-Az 7 mg o 30 mg.

Paso 3: Agitar por 3 minutos.

Paso 4: Analizar las muestras bajo luz UV.

Paso 5: Sacar las membranas de la solución y del agua desionizada y agregarlas a otros dos recipientes con una solución de EtOH/AcOEt y agitar.

Paso 6: Observar las muestras bajo luz UV.

QyBPY-Az 7mg prueba con 5 ppm.

En la **Figura 21** se puede observar que después de realizar el procedimiento de experimentación mencionado anteriormente, la membrana con 5 ppm de plomo mostró una fluorescencia perceptible. Esto es favorable, ya que lo que se busca obtener es un QyBPY-Az que sea sensible y capaz de detectar el plomo aun en concentraciones bajas.

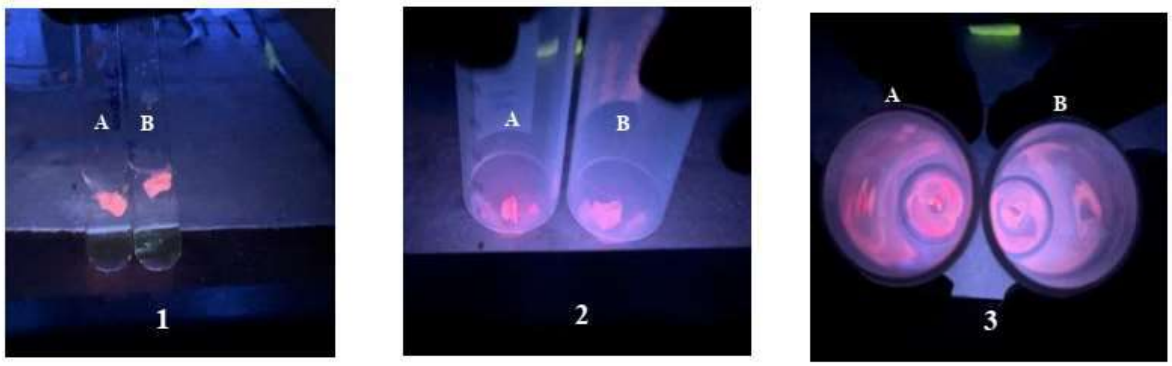


Figura 21. Pruebas de fluorescencia de QyBPY-Az 7mg con 5 ppm, 1. A: membrana con Pb^{2+} en agua, B: membrana sin Pb^{2+} en agua. 2. A: membrana con Pb^{2+} en EtOH/AcOEt, B: membrana sin Pb^{2+} en EtOH/AcOEt. 3. A: membrana con Pb^{2+} en EtOH/AcOEt vista superior, B: membrana sin Pb^{2+} en EtOH/AcOEt vista superior.

QyBPY-Az 7mg prueba con 10 ppm.

Siguiendo con las pruebas de concentración, realizamos el mismo experimento con 10 ppm y pudimos observar un aumento modesto en la fluorescencia, como se puede observar en la **Figura 22**.

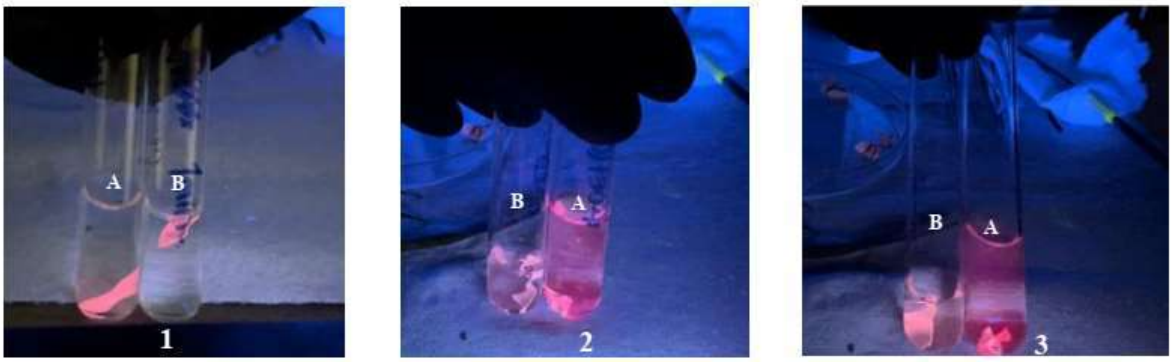


Figura 22. Pruebas de fluorescencia de QyBPY-Az 7mg con 10 ppm, 1. A: membrana con Pb^{2+} en agua, B: membrana sin Pb^{2+} en agua. 2. A: membrana con Pb^{2+} en EtOH/AcOEt, B: membrana sin Pb^{2+} en EtOH/AcOEt. 3. A: membrana con Pb^{2+} en EtOH/AcOEt vista inferior, B: membrana sin $Pb^{(2+)}$ en EtOH/AcOEt vista inferior.

QyBPY-Az 7mg prueba con 15 ppm.

Posteriormente se realizaron pruebas con 15 ppm, en las cuales se logró observar un cambio notorio en la coloración de la membrana (izquierda) que fue sumergida en agua con plomo.

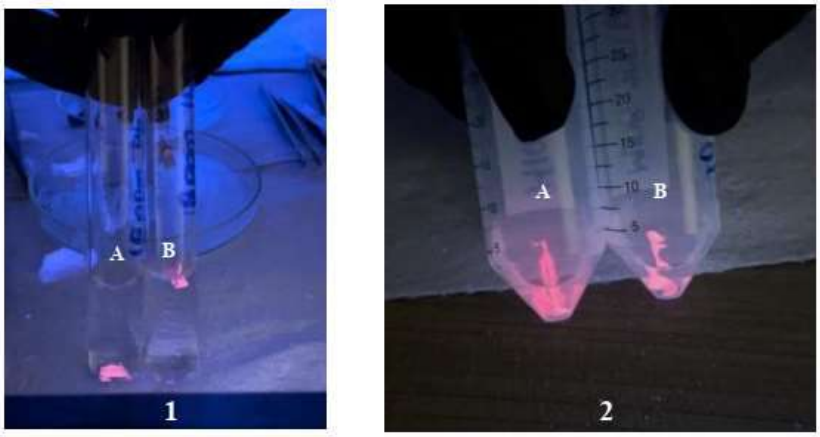


Figura 23. Pruebas de fluorescencia de QyBPY-Az 7mg con 15 ppm, 1. A: membrana con Pb^{2+} en agua, B: membrana sin Pb^{2+} en agua. 2. A: membrana con Pb^{2+} en EtOH/AcOEt, B: membrana sin Pb^{2+} en EtOH/AcOEt.

QyBPY-Az 7mg prueba con 50 ppm.

Al realizar la prueba con 50 ppm la fluorescencia observada fue notoria como se puede observar en las imágenes, la membrana que muestra coloración roja-rosa, es la membrana que fue sumergida en agua con plomo.

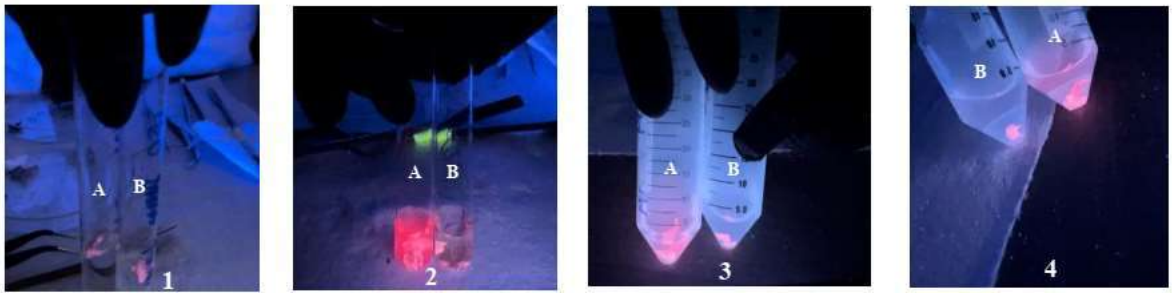


Figura 24. Pruebas de fluorescencia de QyBPY-Az 7mg con 50 ppm, 1. A: membrana con Pb^{2+} en agua, B: membrana sin Pb^{2+} en agua. 2. A: membrana con Pb^{2+} en EtOH/AcOEt, B: membrana sin Pb^{2+} en EtOH/AcOEt. 3. A: membrana con Pb^{2+} en EtOH/AcOEt, B: membrana sin Pb^{2+} en EtOH/AcOEt. 4. A: membrana con Pb^{2+} en EtOH/AcOEt vista lateral, B: membrana sin Pb^{2+} en EtOH/AcOEt vista lateral.

<u>QyBPY-Az 7mg prueba con 100 ppm.</u>

Por último, se analizó la membrana en una concentración de 100 ppm y se observó una diferencia notoria.

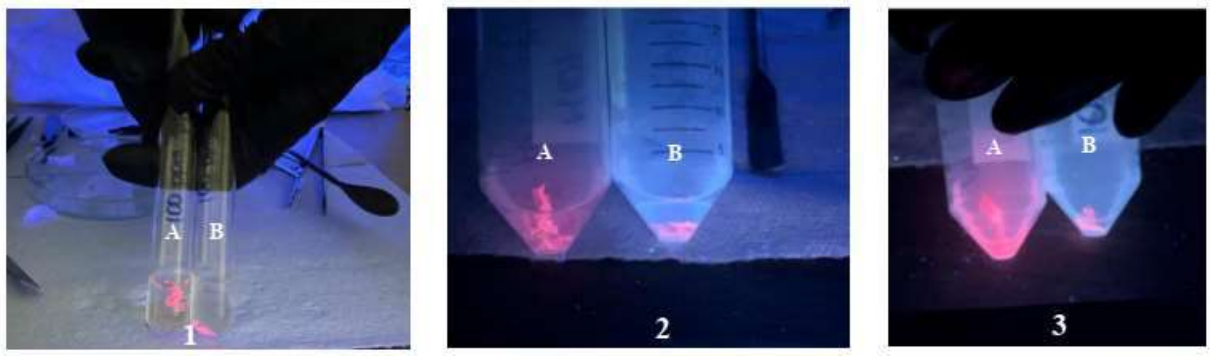


Figura 25. Pruebas de fluorescencia de QyBPY-Az 7mg con 100 ppm, 1. A: membrana con Pb^{2+} en agua, B: membrana sin Pb^{2+} en agua. 2. A: membrana con Pb^{2+} en EtOH/AcOEt, B: membrana sin Pb^{2+} en EtOH/AcOEt. 3. A: membrana con Pb^{2+} en EtOH/AcOEt vista cercana, B: membrana sin Pb^{2+} en EtOH/AcOEt vista cercana.

Con esto se concluye que la membrana QyBPY-Az 7 mg, aun con una concentración baja de BPY-Az logra detectar desde 5 ppm en un tiempo estimado de 1 a 3 minutos.

Con estos resultados, ahora evaluamos la membrana QyBPY-Az 30 mg para evaluar si debido a que la concentración de BPY-Az es mayor, la fluorescencia que se obtendría seria mayor.

QyBPY-Az 30mg prueba con 5 ppm.

En la **Figura 26** se puede observar que después de realizar el procedimiento mencionado anteriormente, la membrana en una disolución de 5 ppm de plomo mostró una fluorescencia perceptible.

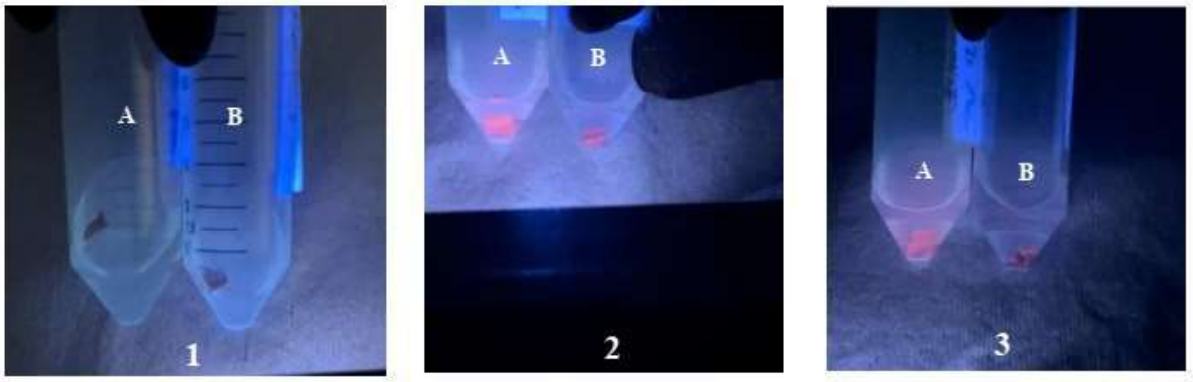


Figura 26. Pruebas de fluorescencia de QyBPY-Az 30mg con 5 ppm, 1. A: membrana con Pb^{2+} en agua, B: membrana sin Pb^{2+} en agua. 2. A: membrana con Pb^{2+} en EtOH/AcOEt, B: membrana sin Pb^{2+} en EtOH/AcOEt. 3. A: membrana con Pb^{2+} en EtOH/AcOEt vista inferior, B: membrana sin Pb^{2+} en EtOH/AcOEt vista inferior.

QyBPY-Az 30mg prueba con 15 ppm.

Siguiendo con la experimentación, se realizaron pruebas con una disolución de 15 ppm, en donde la fluorescencia por un incremento de la presencia de plomo fue claramente notoria como se puede observar en la **Figura 27**.

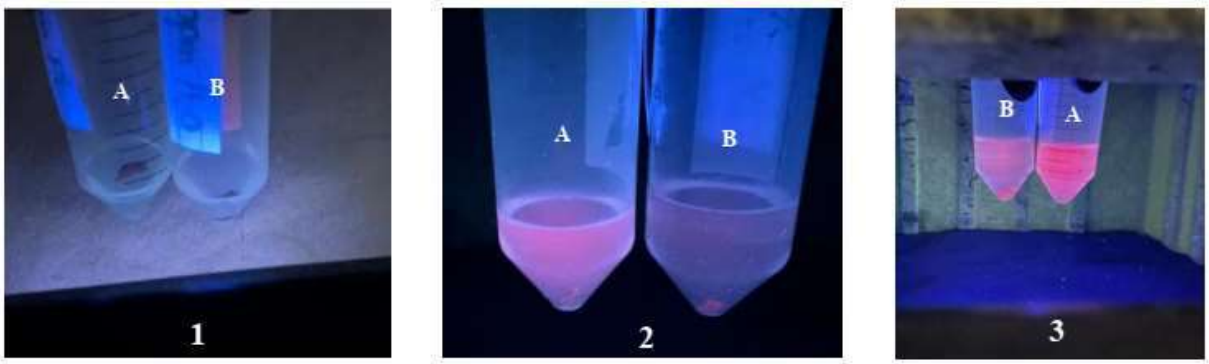


Figura 27. Pruebas de fluorescencia de QyBPY-Az 30mg con 15 ppm. 1. A: membrana con Pb^{2+} en agua, B: membrana sin Pb^{2+} en agua. 2. A: membrana con Pb^{2+} en EtOH/AcOEt, B: membrana sin Pb^{2+} en EtOH/AcOEt. 3. A: membrana con Pb^{2+} en EtOH/AcOEt vista frontal, B: membrana sin Pb^{2+} en EtOH/AcOEt vista frontal.

QyBPY-Az 30mg prueba con 50 ppm.

Al analizar con una solución de 50 ppm de plomo, se observó una clara diferencia en la fluorescencia.

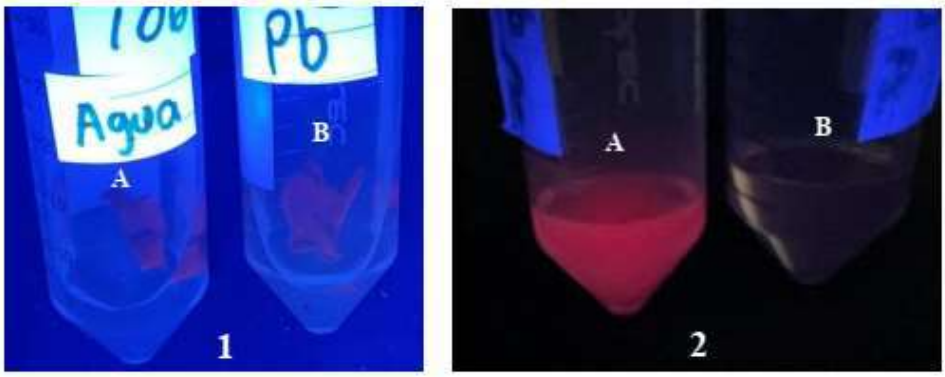


Figura 28. Pruebas de fluorescencia de QyBPY-Az 30mg con 50 ppm, 1. A: membrana con Pb^{2+} en agua, B: membrana sin Pb^{2+} en agua. 2. A: membrana con Pb^{2+} en EtOH/AcOEt, B: membrana sin Pb^{2+} en EtOH/AcOEt.

QyBPY-Az 30mg prueba con 100 ppm.

Por último, se analizó la membrana en una solución de plomo a 100 ppm, dando como resultado una mayor fluorescencia a comparación de la primera membrana.

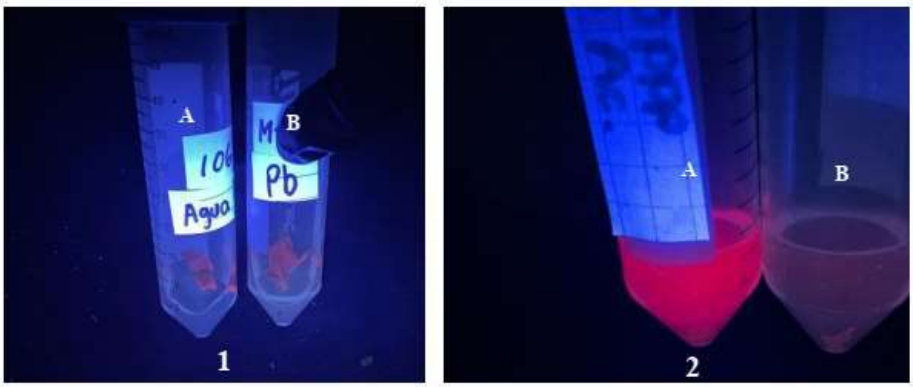


Figura 29. Pruebas de fluorescencia de QyBPY-Az 30mg con 100 ppm, 1. A: membrana con Pb^{2+} en agua, B: membrana sin Pb^{2+} en agua. 2. A: membrana con Pb^{2+} en EtOH/AcOEt, B: membrana sin Pb^{2+} en EtOH/AcOEt.

10. Conclusiones.

Se propuso generar una membrana con propiedades fluorescentes y que fuera capaz de adsorber plomo. A pesar de los ajustes necesarios en el proyecto debido a los resultados obtenidos durante la síntesis, particularmente la dificultad encontrada en la reducción del grupo éster al aldehído requerido, se logró superar este desafío reajustando la estrategia para sintetizar otro compuesto más accesible sintéticamente. Al final, el objetivo de obtener un BODIPY modificado se logró con éxito.

Para la obtención de una membrana con respuesta fluorescente a lo largo del trabajo, se logró materializar este objetivo mediante la síntesis de un BODIPY modificado con un grupo piridina, seguido de una cuidadosa modificación con tereptaldehído para conferirle un grupo enlazante al BODIPY.

Una vez obtenido este compuesto, se implementaron diversas estrategias para incorporarlo al quitosano, un proceso que resultó exitoso según los cambios físicos observados en los polvos de quitosano y los análisis de espectroscopía de FTIR. La formación de membranas con el BODIPY incorporado es la parte medular en el proyecto. Estas membranas exhibieron una mejora notable en la capacidad de adsorción en comparación con el quitosano sin modificar.

Además, el aspecto más destacado del presente trabajo fue la generación exitosa de luminiscencia en las membranas modificadas cuando interactuaron con plomo, como lo evidencian las imágenes presentadas en este mismo. Estos resultados confirman el logro de del objetivo principal y demuestran el potencial de las membranas para aplicaciones futuras en la detección y remoción de contaminantes.

En resumen, este capítulo se realizó de manera satisfactoria. Se sentaron las bases para investigaciones futuras en este campo prometedor y se demostrado el impacto positivo de la investigación en el desarrollo de nuevas tecnologías para abordar desafíos ambientales y de salud pública.

11. Referencias.

(1). Ravi, R. *Metallurgy for the Non-Metallurgist*, **1998**; *31*.

(2). Coll-Hurtado, A; Sánchez-Salazar, M;. Morales, J. *La Minería En México*, Pavón, M.; UNAM: México, D.F., **2002** 1era edición.

(3). Walker, S. What Is a "Heavy Metal." *Manuf. Eng*. **2009**, *142*, 97331

(4). Grefen, K.; Heinz, J.; Helber, J.; Peters, F. Heavy Metals in the Environment. **1985**, *45*.

(5) Arribas Jimeno, S; Hernández Méndez, J; Lucena Conde, F. *Química Analítica Cualitativa*, **2006**. 18th edición.

(6). Gamero Esparza, C. Contaminación Por Plomo. *Vivat Acad*. **2003**, *34*, 7-60.

(7). NORMA Oficial Mexicana NOM-127-SSA1-2021, 02/05/2020 https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5650705&fecha=02/05/2022#gsc.tab=0

(8). Salas-Marcial, C; Garduño-Ayala, M; Mendiola-Ortiz, P; VencesGarcía, J; Zetina-Román, V; Martínez-Ramírez, O; Ramos-García, M;. Fuentes de Contaminación Por Plomo En Alimentos, Efectos En La Salud y Estrategias de Prevención. *Iberoam. Tecnol. Postcosecha* **2019**, 20.

(9). Campos Serrano, C. Los Contaminantes Acuíferos y Sus Efectos Nocivos En La Salud Humana. *Rev. Del Posgrado en Derecho la UNAM* **2019,** *5*, 28.

(10). Jeklin, A. *Chitosan Based Biomaterials*; Woodhead Publishing, **2016**, 1era edicion.

(11). Bonilla-Petriciolet, A.; Mendoza-Castillo, D. I.; Reynel-Ávila, H. E. *Adsorption Processes for Water Treatment and Purification*; Spinger, **2017**, 1era edicion.

(12). Correcher, V; García-Guinea, *Técnicas luminiscentes*. Análisis químico mediante técnicas espectroscópicas moleculares. **2015.**

(13). Marroquín, F; Romero, L; Colorado, R; Hernández, D. Los compuestos químicos y los seres vivos: ¿Cómo se origina la luminiscencia? *CIENCIA UANL*. **2022.**

(14). Holler, F; Crouch, S; West, D; Skoog, D. *Fundamentos de química analítica*. **2015**, 9na edición.

(15). Peng, X; Du, J; Fan, J; Wang, J; Wu, Y; Zhao, J; Sun, S; Xu, T. A Selective Fluorescent Sensor for Imaging Cd2+ in Living Cells. *J. Am. Chem.* Soc. **2007**, *129*, 1500-1501.

(16). Hiruta, Y; Koiso, H; Ozawa, H; Sato, H; Hamada, K; Yabushita, S; Citterio, D; Suzuki, K. Near IR Emitting Red-Shifting Ratiometric Fluorophores Based on Borondipyrromethene. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 12, 3022-3025.

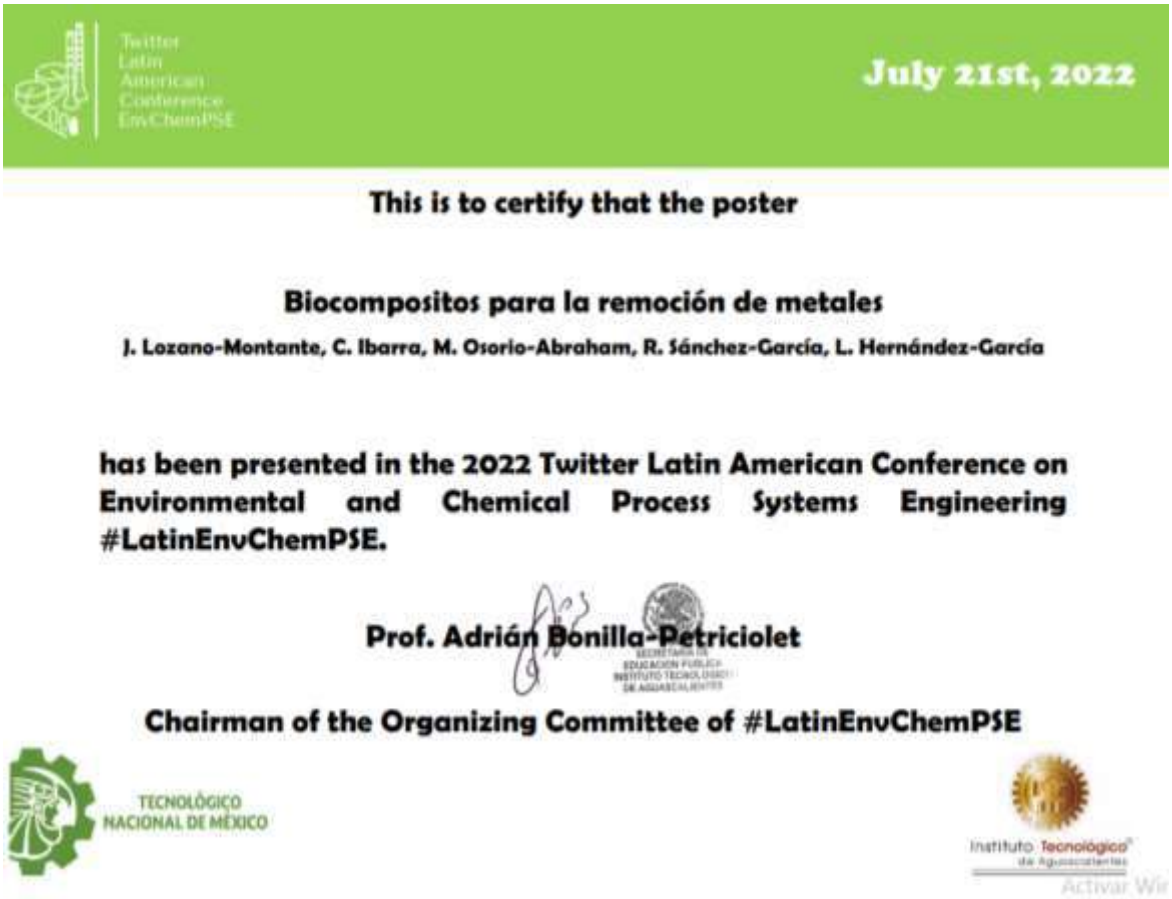
(17). Lozano-montante, J.; Garza-Hernandez, R.; Mario, S.; Moran-palacio, E.; Niño-medina, Almada, M.; Hernandez-Garcia, L. Chitosan functionalized with 2-methylpyridine cross-linker cellulose to adsorb Pb(II) from water, *Polymers*, **2021**, *13* (1), 3166.

(18). Wang, D; Marin, L; Cheng, X. Fluorescent chitosan-BODIPY macromolecular chemosensors for detection and removal of Hg2+ and Fe3+ ions . *Int. J. Biol. Macromol.* **2021**, *198*, 194-203.

(19). Isaad, J; El Achari, A. Colorimetric sensing of cyanide anions in aqueous media based on functional surface modification of natural cellulose materials. *Tetrahedron*. **2011**, *67*, 4939-4947.

(20). Ortiz, M; Armesto, D; Lopez, I; Arbeloa, T; Bañuelos, J; Agarrabeitia, A; Palao, E. 8-Functionalization of Alkyl-Substituted3,8-Dimethyl BODIPYs by Knoevenagel Condensation. *Org. Lett*. **2013**, *15* (17) 4454-4457.

Anexos.



Twitter Latin American Conference EnvChemPSE

July 21st, 2022

This is to certify that the poster

Biocompositos para la remoción de metales

J. Lozano-Montante, C. Ibarra, M. Osorio-Abraham, R. Sánchez-García, L. Hernández-García

has been presented in the 2022 Twitter Latin American Conference on Environmental and Chemical Process Systems Engineering #LatinEnvChemPSE.

Prof. Adrián Bonilla-Petriciolet

Chairman of the Organizing Committee of #LatinEnvChemPSE

TECNOLÓGICO NACIONAL DE MÉXICO

Instituto Tecnológico de Aguascalientes

Latin XChem

This is to certify that

Cecilia Ibarra-Hernández, Jorge Lozano-Montante, Beatriz Eugenia Moreno Martínez, Rodolfo Nájera Sánchez, Luis Hernández-García.

participated in the #LatinXChem Twitter Conference 2023 on October 16 and 17, with the poster entitled:

Modified chitosan membranes with a fluorophore for lead detection.

Gabriel Merino

On behalf of the
#LatinXChem Organizing Committee

Florent Louis

On behalf of the
#LatinXChemEnv category

Universidad Politécnica Metropolitana de Hidalgo

ACADEMIA JOURNALS

PYSEIP CENTRO DE INVESTIGACIÓN

Congreso Internacional de Investigación de
Academia Journals Hidalgo 2022

CERTIFICADO

otorgado a

Ing. Martha Cecilia Ibarra Hernández
Dr. J. Luis Hernández-García
Fátima Alonso-Rojas
Dr. Miguel Angel Reyes-González
MC Roberto Sánchez-García

por su artículo titulado

Analisis y Mejora de la Incoiración de Ácido Cítrico a la Celulosa

(Artículo No. HHH163)

La ponencia correspondiente fue presentada en el congreso desarrollado los días 19, 20, y 21 de octubre de 2022, teniendo como sede las magníficas instalaciones de la Universidad Politécnica Metropolitana de Hidalgo. El artículo está incluido en las siguientes publicaciones: (1) en el portal de Internet AcademiaJournals.com, con ISSN 1946-5351 online, Vol. 14, No. 08, 2022 e indexación en la base de datos Fuente Académica Plus de EBSCOHOST, Massachusetts, Estados Unidos y (2) en el libro digital ebook titulado *Investigación para el Fortalecimiento de la Sociedad – Hidalgo 2022* con ISBN 978-1-939982-78-0 online.

Los organizadores del congreso reconocen la participación de los autores en el congreso, agradeciendo sus contribuciones.

DR. RAFAEL MORAS, P.E.
Editor, Academia Journals

HHH163

Congreso Academia Journals Hidalgo 2022
https://www.academiajournals.com/Hidalgo

TECNOLÓGICO NACIONAL DE MÉXICO

ExpoCiencias 2022 Nuevo León

ExpoCNL-S-MA-37

Recipiente a base de hojas de maíz y aditivos no tóxicos.

Instituto Tecnológico de Nuevo León-CIIT

Equipo:
Yessica Jazmin Segura Montes.
Andrea Valeria Alanis Carranco.
Dania Lizbeth Herrera Mayorga.

Asesor: Dr. José Luis Hernández García.
Ing. Martha Cecilia Ibarra Hernández.

4 de Noviembre del 2022.

EDUCACIÓN
SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA

TECNOLÓGICO NACIONAL DE MÉXICO

EL TECNOLÓGICO NACIONAL DE MÉXICO
A TRAVÉS DEL INSTITUTO TECNOLÓGICO DE NUEVO LEÓN

OTORGA EL PRESENTE

RECONOCIMIENTO

A

MARTHA CECILIA IBARRA HERNANDEZ

POR SU VALIOSA PARTICIPACIÓN EN LA CUMBRE NACIONAL DE DESARROLLO TECNOLÓGICO, INNOVATECNM (ETAPA LOCAL)

PROYECTO

DETECT-METALS

CATEGORÍA

CAMBIO CLIMÁTICO

GUADALUPE, NUEVO LEÓN., A 25 DE MAYO DE 2023

EDUCACIÓN SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA
TECNOLÓGICO NACIONAL DE MÉXICO
INSTITUTO TECNOLÓGICO DE NUEVO LEÓN
DIRECCIÓN

PEDRO ROSALES GUTIÉRREZ
DIRECTOR DEL INSTITUTO TECNOLÓGICO DE NUEVO LEÓN

100% LIBRE DE PLÁSTICO

Innova TecNM 2023

COLOQUIO DE INVESTIGACIÓN MULTIDISCIPLINARIA

JOURNAL CIM – REVISTA DIGITAL
ISSN 2007 8102
Volumen 11. Núm. 1, Octubre 2023

REVISTA PERIÓDICA

latindex OpenAIRE

DIFUSIÓN VÍA RED DE CÓMPUTO
http://cim.orizaba.tecnm.mx/?page_id=161

 ISSN: 2007 8102

Modificación y generación de membranas de quitosano para adsorción de Pb (II) en medio acuoso.

Cecilia Ibarra-Hernández[1], Luis Hernández-García[*1], Jesús Martínez-Sanchez[1], Giovanny Gonzalez-Perez[1], Norma Vizcaino-Hernández[1].*
[1]Tecnologico Nacional de México/IT Nuevo León, Academia de Ingeniería Ambiental
***Área de participación**: Ingenieria Quimica (ambiental)*

Resumen

La contaminación por metales pesados es un problema actual, que genera daños al ambiente y a los seres humanos. En este trabajo se muestra la modificación química realizada al quitosano con cloruro de tiofenil acetilo, con la finalidad de incrementar los grupos ricos en electrones que puedan quelatar al átomo de plomo en medio acuoso. El quitosano modificado fue utilizado para realizar membranas porosas para evaluar su capacidad de adsorción, observando una mejora significativa del 30%.

***Palabras clave**: Quitosano, adsorción, plomo, contaminación ambiental.*

Abstract

Heavy metal contamination is a current problem, which causes damage to the environment and humans. In Monterrey, a city with many industries, with a population that is growing considerably and has very serious droughts, it is a latent problem. In this work, the chemical modification of chitosan with acetyl thiophenyl chloride is shown, with the purpose of increasing the electron-rich groups that can chelate lead atoms in water. Porous membranes were prepared using the modified chitosan to evaluate its adsorption capacity, resulting in a significant improvement of 30%.

***Key words**: Chitosan, lead, adsorption, environmental pollution.*

Introducción

Uno de los principales problemas a los que nos enfrentamos en la actualidad es la contaminación del agua por metales pesados [1]. Por mencionar algunos ejemplos de las principales fuentes de las que proviene esta contaminación encontramos: las aguas residuales de industrias como la metalúrgica, la minería, la fabricación de productos químicos y baterías entre otros, que contienen muchos tipos de iones metálicos tóxicos, por ejemplo, cadmio (Cd), cromo (Cr), cobre (Cu), estaño (Sn) y plomo (Pb) [2]. Se han estudiado ampliamente los metales pesados más comunes buscando encontrar una solución adecuada para eliminarlos. Los seres vivos al consumir alimentos que contengan metales pesados poniendo en riesgo su salud, [3]; por ejemplo el Plomo, que es objeto de estudio de la presente investigación, tiene un efecto negativo en el medio ambiente porque se acumula fácilmente en la flora y fauna. De ser ingerido, podría llegar a generar envenenamiento por plomo en los seres humanos, que daña gravemente los riñones, el sistema nervioso, el sistema reproductivo, el hígado y el cerebro [4-5]. Por lo tanto, la contaminación por plomo debe ser minimizada para reducir los posibles peligros al ser humano y al medio ambiente.

En la mayoría de las industrias se usa en gran medida el agua para distintos tipos de procesos que, al terminar las operaciones necesarias, el agua es retirada y desechada. Algunas empresas cuentan con los recursos para mantener un proceso de reutilización del agua como por ejemplo la osmosis inversa. Pero una gran cantidad de las empresas optan por pagar a proveedores externos para retirar el agua contaminada y posteriormente aplicar un tratamiento y poder desecharla, por lo tanto, la contaminación por plomo debe ser minimizada para reducir los posibles peligros al ser humano y al medio ambiente.

En las industrias se puede implementar el uso de las membranas de quitosano modificado debido a que es más económico. Con la ayuda de estas membranas se podrá disminuir la cantidad de plomo del agua contaminada y pueda recircular de nuevo al proceso cumpliendo las condiciones de la empresa. Existen diferentes normas con el fin de regular las concentraciones de plomo presentes en diferentes depósitos de agua de las empresas, se

ACADEMIA JOURNALS

OPUS PRO SCIENTIA ET STUDIUM

OCTUBRE 19, 20, Y 21, 2022

Universidad Politécnica Metropolitana de Hidalgo

PRODUCTOS Y SERVICIOS ESTRATÉGICOS PARA INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

PYSEIP

CENTRO DE INVESTIGACIÓN

Artículos del Congreso Internacional de Investigación Academia Journals Hidalgo 2022

ELIBRO ONLINE CON ISSN 1946-5351 | VOL. 14, NO. 8, 2022

© Academia Journals 2022

Analisis y Mejora de la Incoiración de Ácido Cítrico a la Celulosa

Martha Cecilia Ibarra-Hernández,[1] J. Luis Hernández-García[2]*,
Fátima Alonso-Rojas[3], Miguel Ángel Reyes-Gonzalez[4], Roberto Sánchez-García[5]

Resumen—Los problemas ambientales en los últimos años han generado un avance en nuevas tecnologías e innovaciones en metodologías convencionales, que ayuden a resolver estas problemáticas. Uno de los desafíos principales en la actualidad es la contaminación del agua por motivos antropogénicos o naturales, ya sea por actividades como la industrial, minería, e incluso por los metales contenidos en las rocas, que debido a las corrientes en los ríos son arrastrados. Encontrar alternativas para retirar contaminantes del agua, como los metales pesados, es importante para los ecosistemas y la salud de los humanos, por tal motivo en este trabajo de investigación se desarrolló un biocomposito a base de celulosa y ácido cítrico, capaz de remover Pb (II) del agua, el cual, al finalizar su objetivo, no será un problema para el medio ambiente debido a la utilización de polímeros naturales que se biodegradan con facilidad.

Palabras clave—Contaminación, plomo, adsorción, celulosa.

Introducción

Los metales pesados han estado presentes desde el inicio de la historia, por lo mismo existen épocas denominadas la "edad de cobre", la "edad de bronce" o la "edad de hierro", la cual en conjunto fue llamada la "edad de los metales". Al finalizar la edad de piedra, se favoreció la evolución de la sociedad humana y se dio en diferentes tiempos para cada región del planeta ya que depende de los recursos del lugar. La edad de los metales comprende el uso del cobre, bronce y hierro por el humano y recibe este nombre porque se inició con la fabricación de diversos tipos de herramientas que facilitaron sus actividades, como la caza y la agricultura. Por ejemplo, el plomo es un metal que describían como suave y fácil de manejar, debido a esto era utilizado para transportar líquidos (Ravi, R. 1998).

Los metales antes mencionados eran los más utilizados ya que se encontraban en mayor abundancia comparados con el cobalto, el cromo o el plomo. Se empleaba este tipo de metales para elaborar artefactos e incluso recipientes para almacenar alimentos, sin embargo, aún no se sabía el daño que estos podían generar en la salud (Ravi, R. 1998).

Los metales pesados son catalogados como tóxicos tanto para los seres humanos como para los animales y el ambiente. La contaminación y los riesgos tóxicos que estos metales desarrollan dependen de las características de cada uno de ellos, por ejemplo, de su comportamiento químico, persistencia y la tendencia a ser bioacumulables.

En la actualidad la química y las tecnologías ambientales han estudiado la destrucción de diversos tipos de contaminantes de origen orgánico o microbiológico. El hecho de transformar los iones metálicos a iones menos tóxicos y que sean más fáciles de remover, presenta cierto grado de dificultad ya que los metales no son biodegradables y tienen un tiempo de vida infinito, es decir, que, si no se encuentra un método para que estos sean removidos de la naturaleza, permanecerán en ella dañando significativamente el ecosistema. La contaminación por metales pesados en México va en aumento, esto debido principalmente a la actividad industrial y a la minería, las cuales son algunas de las fuentes de contaminación ya que se hace uso del suelo y subsuelo de manera temporal pero intensamente, además de afectar directamente a éste, afecta también la calidad del aire y agua y es muy difícil que las áreas en donde se realice minería sean rehabilitadas (Coll-Hurtado, A. 2003).

Los metales pesados presentes en el ambiente afectan de manera directa a la salud de los seres humanos ya que, si estos se encuentran en el agua, al momento de ser utilizada para riego o consumo humano, no es posible detectar de manera inmediata la cantidad de dichos metales. Estudios afirman la presencia de Zn, Pb, Al, As, Cu y Cr en alimentos de consumo humano como la fresa cosechada en Tenancingo en el estado de México (Dotor-López, G. et al. 2017).

[1] Ing. Martha Cecilia Ibarra-Hernández, estudiante de la Maestría en Ingeniería del TECNM/Nuevo León, ceciibarra@outlook.com
[2] Dr. J. Luis Hernández- García, profesor de Ing. Ambiental y posgrado en el TECNM/Nuevo León, México jose.hg@nuevoleon.tecnm.mx **(autor corresponsal)**
[3] Fátima Alonso-Rojas, estudiante de Ing. Ambiental TECNM/Nuevo León, México. Fatimmaaalinzooo2700@gmail.com
[4] Dr. Miguel Ángel Reyes González. Profesor Cátedras-CONACYT de Ing. Ambiental en el TECNM/Nuevo León, México. miguel.rg@nuevoleon.tecnm.mx
[5] MC. Roberto Sánchez García. profesor de Ing. Ambiental e Ing. Industrial en el TECNM/Nuevo León, México roberto.sg@nuevoleon.tecnm.mx

Contaminación en el agua por metales pesados (Plomo)

ING. CECILIA IBARRA HERNÁNDEZ
cecibarra@outlook.es

DR. J. LUIS HERNÁNDEZ GARCÍA
jose.hg@nuevoleon.tecnm.mx

Al finalizar la edad de piedra, se favoreció la evolución de la sociedad humana, esta evolución se dio a diferentes tiempos para cada región del planeta y dependía de los recursos disponibles del lugar. Por ejemplo, los metales han sido una parte importarte de nuestra historia, incluso existen épocas denominadas la "edad de cobre", la "edad de bronce" o la "edad de hierro", la cual en conjunto fue llamada la "edad de los metales".

Esta línea del tiempo en función de los materiales, comprende el uso del cobre, hierro y bronce por el humano y recibe este nombre porque se inició con la fabricación de diversos tipos de herramientas que les facilitaron sus actividades, como la caza y la agricultura. Los metales eran utilizados ya que se encontraban en abundancia en la naturaleza y debido a esto eran utilizados para elaborar artefactos e incluso recipientes para almacenar alimentos, sin embargo, aún no se sabía el daño que estos podían generar en la salud. Por ejemplo, el plomo es un metal que describían como suave y fácil de manejar, se empleó para la fabricación de diferentes utensilios, incluso para para transportar agua en la antigua Grecia, de este uso viene la palabra plomería.

En la actualidad, uno de los ejes de la economía mundial es la fabricación de equipos, herramientas, aparatos, utensilios etc., que son hechos a base de metales. El proceso para generar estos metales inicia desde la extracción de materiales ricos en minerales en la corteza terrestre, y termina, al fundirse en hornos a elevada temperatura, debido a la alta demanda de estos materiales, cada día se ha tenido que cavar más profundo para poder obtener las materias primas necesarias para estos fines. La necesidad de extraer estas materias primas del subsuelo ha traído como consecuencia liberar al ambiente metales tóxicos, mejor conocidos como metales pesados.

Los metales pesados presentes en el ambiente afectan de manera directa a la salud de los seres humanos ya que, si estos se encuentran en el agua, al momento de ser utilizada para riego o consumo humano, no es posible detectar de manera inmediata la cantidad de dichos metales.

Los metales pesados son un grupo de elementos químicos que tienen diferentes clasificaciones para ser denominados como tal. Entre ellas un metal pesado hace referencia a un peso atómico entre 63.55 y 200.59 g/mol o bien a los elementos que tienen una densidad entre 4 hasta 7 g/cm3. Por definición se le llama metal pesado a aquellos que en su mayoría se encuentran ubicados en la tabla periódica de los elementos en los grupos del 3 al 16, y en periodos superiores a 4.

ETS TOEIC

CERTIFICATE

This is to certify that

Martha Cecilia Ibarra Hernández

ID NO: GI7480885

Achieved the following scores on the Toeic® Listening and Reading Test

The Global Standard for Workplace English Communication Skills

B2 CEFR LEVEL

TOTAL SCORE 880/990

LISTENING 475/495

READING 405/495

Under the auspices of: **Instituto Tecnológico de Nuevo León**

In: **México, Nuevo León** On: **May 13, 2024**

Pedro Rosales Gutiérrez

Pedro Rosales Gutiérrez
Director
Instituto Tecnológico de Nuevo León

Feng Yu

Feng Yu
ETS Associate Vice President of
Global TOEIC Management

English Discoveries Excellence

Validate

Click or Scan

Certificate No: 188683799309

CEFR LEVELS: A1 A2 B1 B2 C1

Copyright © 2024 by ETS. All rights reserved. ETS, the ETS logo, and TOEIC are registered trademarks of ETS in the United States and other countries.
All other trademarks are the property of their respective owners.

GOBIERNO DE MÉXICO | CONACYT

Constancia de actividades de retribución social

Ciudad de México a 28 de abril de 2024

Lic. Talía Verónica García Aguiar

Coordinadora de Apoyos a Becarios e Investigadores

PRESENTE

Como parte de los compromisos adquiridos en el numeral 8 "*LOS DERECHOS Y OBLIGACIONES DEL BECARIO, DE LA COORDINACIÓN ACADÉMICA DE PROGRAMA DEL POSGRADO POSTULANTE Y DEL CONAHCYT, CON MOTIVO DE LA ASIGNACIÓN DE LA BECA.*" de la Convocatoria **BECAS CONAHCYT NACIONALES 2021 Periodo 1**, en la cual la **C. Martha Cecilia Ibarra Hernández** con número de **CVU 1175416** fue beneficiada con una beca para obtener el grado de **Maestría** en el programa **Maestría en Ingeniería** con número de registro **SNP 005409** , que se imparte en Tecnológico Nacional de México campus Nuevo León, se hace constar que la C. **Martha Cecilia Ibarra Hernández** realizó **1** actividad de retribución social que se enlista en el documento anexo a este documento.

Dicha actividad de retribución social se realizó durante el periodo **31 enero 2022- 31 enero 2024** tiempo que el becario fue alumno regular del Tecnológico Nacional de México campus Nuevo León. Asimismo, hago constar que, conforme a lo establecido en la Ley General de Archivos, la coordinación del posgrado organiza y conserva la evidencia documental de dichas actividades en caso de que el Conacyt o cualquier otra instancia la requiera.

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo

M. en C. Roberto Ramirez Cortes

Grado, Nombre y firma del Coordinador del posgrado

EDUCACIÓN | TECNOLÓGICO NACIONAL DE MÉXICO

Sello de la institución

INSTITUTO TECNOLÓGICO DE NUEVO LEON

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

GOBIERNO DE MÉXICO | CONACYT

Constancia de actividades de retribución social

Actividad 1. Participación en INNOVATECNM

Descripción de la actividad: Participación en la cumbre Nacional de Desarrollo Tecnológico INNOVATECNM etapa Nacional con el proyecto Detect-Metals en la categoría de cambio climático.

Fecha de inicio: 6 de noviembre 2024

Fecha de término: 10 de noviembre 2024

Institución en la que se realizó la actividad: Instituto Tecnológico de Nuevo León/ Instituto Tecnológico de Puebla

Nombre del responsable de supervisar la actividad: Ing. Lesly Yamilett Treviño Reyna

Cargo del responsable de supervisar la actividad: Coordinadora de gestión tecnológica y vinculación.

Datos de contacto del responsable de la actividad: lesly.tr@nuevoleon.tecnm.mx

Descripción del impacto social de la actividad: Se dio a conocer parte del proyecto de investigación en otras instituciones tecnológicas como el Instituto Tecnológico de Puebla, además de divulgar el conocimiento a adolescentes de preparatorias/escuelas, desde primaria hasta la universidad, con estudiantes de 12 a 25 años aproximadamente. A través del proyecto llamado "Detect Metals", se les brindó información detallada sobre la contaminación del agua por metales pesados, en ese caso el plomo y su impacto en el medio ambiente y la salud humana. Los estudiantes no solo aprendieron sobre este metal presente en el agua y sus fuentes de contaminación, sino también sobre las consecuencias negativas para los ecosistemas acuáticos y la biodiversidad, además de destacar la importancia del cuidado del agua.

Martha Cecilia Ibarra Hernández
1175416

GOBIERNO DE MÉXICO | CONACYT

Constancia de actividades de retribución social

M. en C. Roberto Ramírez Cortes
Nombre y firma del Coordinador del programa de posgrado

EDUCACIÓN | TECNOLÓGICO NACIONAL DE MÉXICO
INSTITUTO TECNOLÓGICO DE NUEVO LEÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

Sello de la coordinación de posgrado

Ing. Lesly Yamilett Treviño Reyna
Nombre y firma del responsable de supervisar la actividad

EDUCACIÓN | TECNOLÓGICO NACIONAL DE MÉXICO
INSTITUTO TECNOLÓGICO DE NUEVO LEÓN
DEPARTAMENTO DE GESTIÓN TECNOLÓGICA Y VINCULACIÓN

Sello de la institución a la que pertenece el responsable de la actividad