

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO**

*DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO*

Proyecto de Servicio Social

Caracterización por Ultravioleta Visible de complejos metálicos de Kramecina

Alumno: José Antonio Rivera Rodríguez

Matrícula: 2143025854

Director: Dr. Cuauhtémoc Pérez González

No. Económico: 19327

Asesor: M. en B. E. José Roberto Serrano Vega

Cédula: 7926360

Lugar de realización: Laboratorio de Síntesis Química Orgánica
Edificio N-303 UAM-Xochimilco

Fecha de inicio: Junio del 2019

Fecha de terminación: Diciembre 2019

Índice

1. Introducción

2. Marco Teórico

2.1 Inflamación

2.1.2 Antiinflamatorios no esteroideos

2.2 Complejo Metálico

2.3 Éter Corona

2.4 Kramecina

2.5 Espectrofotometría UV-Vis

3. Objetivos

3.1 Objetivo general

3.2 Objetivos específicos

4. Metodología

4.1 Material vegetal

4.2 Preparación del extracto

4.3 Purificación de la Kramecina

4.4 Formación de Complejos Metálicos

4.5 Purificación de Complejos Metálicos

4.6 Espectrofotometría UV-vis de la Kramecina

4.7 Espectrofotometría UV-vis de complejos metálicos

5. Resultados

6. Conclusiones

7. Referencias

1. Introducción

Los compuestos llamados compuestos de coordinación, complejos metálicos o simplemente complejos, son compuestos que contienen un átomo o ion central que generalmente es un metal, rodeado por un grupo de iones o moléculas. El complejo tiende a mantener su identidad aun en solución, pero en este caso puede haber disociación parcial. La carga eléctrica de un complejo depende de las cargas del átomo central y de los iones y moléculas que lo rodean y puede resultar un catión, un anión o no iónico. (Basolo, F. et al 1980). Así mismo, un complejo metálico es una especie química definida con propiedades físicas y químicas características. Siendo sus propiedades diferentes de las del ion metálico o de los ligandos que lo constituyen. Por ejemplo, los complejos pueden ser de un color muy distinto del de los iones metálicos y los ligandos que lo componen. La formación de complejos también puede modificar dramáticamente otras propiedades de los iones metálicos, como su facilidad de oxidación o de reducción. (Facultad de Química, 2020)

Estos compuestos poseen diferentes actividades en diversos campos biológicos, clínicos y analíticos. Éstas, se deben a los sitios de coordinación no utilizados presentes en los sistemas de metal y ligando o al estado de oxidación de los iones metálicos complejados en la esfera de coordinación (Subhan, M. A. *et al.*, 2013).

En la literatura existen reportes de derivados metálicos de fármacos como el diclofenaco, del cual se formaron complejos con Hierro y Cobre, lo que dio como resultado el incremento el efecto antiinflamatorio y aportando actividad antioxidante, propiedad que está ausente en el diclofenaco (Kovala-Demertzi *et al.*, 2000). También se han realizado complejos metálicos de compuestos como los flavonoides, es el caso de la Naringina que fue complejado con Cobre, este complejo Naringina-Cu (II) mostró mayor actividad antioxidante, antiinflamatoria y citotóxica en células tumorales sin reducir la viabilidad celular (Pereira *et al.*, 2007).

Krameria cytisoides es una especie vegetal con propiedades anti-inflamatorias y de la cual se aisló por primera vez del extracto metanólico el compuesto llamado

Kramecina (Pérez-Gutiérrez *et al.*, 2012). Este compuesto fue evaluado en modelos tanto *in vivo* como *in vitro* permitiendo tener estudios formales que demostraron su efecto farmacológico. Al ser un éter corona, es posible formar complejos con dicha molécula y diversos metales para lograr un cambio en su actividad o un aumento de esta.

2. Marco Teórico

2.1 Inflamación

La inflamación es un proceso fisiológico, defensivo natural del organismo ante agresiones del medio, presentando signos como el dolor, calor, rubor y edema, además de pérdida de funcionalidad. (Wendie, V. H. 2014).

El objetivo de la inflamación es librar al organismo de la causa inicial de agresión celular, sin embargo, cualquiera fuese el cuadro inflamatorio, agudo o crónico, se deben tomar las medidas farmacológicas adecuadas para controlar las secuelas de la inflamación en el organismo, sin interferir con sus efectos benéficos. (Wendie, V. H. 2014).

Existen signos y síntomas que son clásicos para poder identificar la inflamación, y estos son: rubor, edema, calor y dolor, aunque a estos se le ha anexado uno más que es la pérdida de la función motora de la zona dañada (Halachmi *et al.*, 2006). Para que estos signos puedan aparecer es necesario que el organismo lleve a cabo ciertos procesos, como la localización de la zona dañada, para poder encaminar la respuesta ante el agresor, esta respuesta es de carácter inmediato, una vez localizada la zona o sitio donde se está llevando a cabo el proceso de inflamación el organismo se encargará de reclutar a las células participantes para poder hacer frente a la agresión que está originando el problema (Boukthir *et al.*, 2010; Huang *et al.*, 2004; Halachmi *et al.*, 2006).

Las enfermedades inflamatorias son una causa importante de mortalidad y morbilidad humana. Muchas enfermedades se asocian con la inflamación, incluyendo infecciones por bacterias, virus y protozoos, y enfermedades

autoinmunes, como artritis, diabetes, Alzheimer, y cáncer. Por lo general, la inflamación se trata con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y corticoesteroides, pero los efectos secundarios pueden ser significativos. (Pérez-Gutiérrez *et al.*, 2012).

2.1.2 Antiinflamatorios no esteroideos

Son el grupo de medicamentos más utilizados, actúan disminuyendo los signos y síntomas del proceso inflamatorio ya que bloquean la síntesis de los mediadores de la inflamación. Los AINEs pueden clasificarse de distintos modos, uno de los más utilizados es con base a su estructura química (salicilatos, paraaminofenoles, derivados pirazólicos, derivados del ácido propiónico, etc.) (Goldenberg *et al.*, 2005; Sadowski & Steinmeyer, 2002).

Los AINEs actúan sobre distintas enzimas implicadas en los mecanismos de producción de sustancias como las prostaglandinas a partir del ácido araquidónico. Una de estas enzimas es la Ciclooxygenasa (COX). Los AINEs comparten un mismo mecanismo de acción inhibitorio de la enzima COX, la cual es la responsable de convertir el ácido araquidónico en prostaglandinas y tromboxanos.

Los AINE clásicos son inhibidores tanto de la ciclooxygenasa 1 (COX-1) como de la 2 (COX-2). Ambas enzimas poseen características y funciones diferentes, por ello al ser bloqueadas, el resultado es distinto en cada una. El bloqueo de la COX-2 sería el que hace que se bloqueen los mecanismos de la inflamación, reduciendo por ello la respuesta inflamatoria en el organismo. El bloqueo de la COX-1 parece ser responsable de los efectos secundarios gastrointestinales, renales y plaquetarios. En teoría, al inhibir la COX-2 sin inhibir la COX-1 se lograría mantener la eficacia contra la inflamación sin perder las funciones protectoras de COX-1 (Masso *et al.*, 2010; (Alvarado M. *et al.*, 2017)

2.2 Complejo Metálico

Un complejo metálico o compuesto de coordinación, es una estructura que consiste en un átomo de metal central, unido a una matriz circundante de

moléculas o aniones. (Alvarado M. *et al.*, 2017). Si el complejo tiene una carga eléctrica neta, se le designa en general como un ion complejo. Los compuestos que contienen complejos se conocen como compuestos de coordinación. Aunque los metales de transición sobresalen en la formación de compuestos de coordinación, otros metales también los pueden formar. Las moléculas o iones que rodean el ion metálico en un complejo se conocen como agentes acomplejantes o ligandos. Los ligandos son normalmente aniones o moléculas polares; además, tienen al menos un par no compartido de electrones de valencia. (Basolo, F. *et al* 1980).

Puesto que los iones metálicos (en particular los iones de metales de transición) tienen orbitales de valencia vacíos, pueden actuar como ácidos de Lewis (aceptores de pares de electrones). Debido a que los ligandos tienen pares de electrones no compartidos, pueden actuar como bases de Lewis (donadores de pares de electrones). Podemos visualizar el enlace entre el ion metálico y el ligando como el resultado de compartir un par de electrones que estaba inicialmente en el ligando. Recientemente, ha resultado de gran interés el desarrollo de estudios sobre la formación de complejos metálicos con algunos fármacos con capacidad de acomplejar iones metálicos. (Basolo, F. *et al* 1980).

Los metales tienen un lugar importante en los medicamentos. Se ha descubierto que la complejación de fármacos con diferentes metales de transición ocasiona una serie de modificaciones en su efecto, que va desde disminuir efectos no deseados sobre la mucosa gástrica, hasta elevar su actividad quimiopreventiva y actuar como un antiproliferativo. Los complejos de metales como el cobre II y el hierro III son capaces de catalizar la dismutación del anión superóxido. Además, los complejos de manganeso II y IV no se unen al monóxido de nitrógeno y reaccionan lentamente con el peróxido de hidrógeno, demostrando especificidad hacia el anión superóxido. Los óxidos nítricos son un excelente ligando para los iones metálicos de transición y estos tienen valores terapéuticos. (Alvarado M. *et al.*, 2017)

El primer complejo de platino II con licencia médica, fue el cisplatino. Se cree que la acción anticancerígena del cisplatino resulta de la unión del platino II al ADN. Así también, se ha observado que el modo clínico de acción del cisplatino incluye la habilidad específica de interferir con la replicación de células tumorales. En el mismo sentido, existen otros complejos metálicos que también tienen importancias biológicas como es el caso del cobalto que forma parte de la estructura de la vitamina B₁₂ (Cianocobalamina) o como el hierro que da lugar al anillo porfirínico del grupo hemo. (Arciga, H. V., 2004).

Contribuyendo con esta labor médica, Navarro *et al* sintetizaron novedosos complejos de cobre (II) y de oro (I) con clotrimazol y ketoconazol para el tratamiento de la enfermedad de Chagas, ocasionado por el parásito *Tripanosoma cruzi*. Otra aparición de la química de coordinación a la medicina, han sido los complejos de rutenio (III) con diferentes fármacos (tal ese el caso del antiviral aciclovir y los ya mencionados clotrimazol y ketoconazol) que muestran actividad antitumoral e inhibitoria de parásitos. (Arciga, H. V., 2004).

Finalmente, un ejemplo de aumento en la actividad es el caso de las tiosemicabazonas, utilizadas como antifúngicos, donde los complejos de Cobre II son a menudo más activos que los complejos con Niquel II y las tiosemicarbazonas sin complejar. (Martell, A. E., & Hancock, R. D., 2013).

2.3 Éter Corona

Los éteres de corona son compuestos macrocíclicos que contienen enlaces de éter distribuidos simétricamente en un anillo grande. Los compuestos multicíclicos con dos o más anillos también pueden ser éteres corona. (Faridbod, F *et al*, 2008).

Los complejos metálicos resultantes, en los que el éter corona actúa como el anfitrión y el catión de metal actúa como huésped, caen en la clase de química huésped-invitado. (Faridbod, F *et al*, 2008).

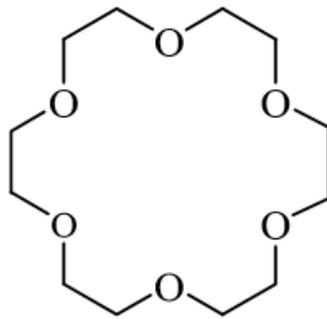


Figura 1. Estructura de un éter corona. Obtenido de: Schiff's bases and crown ethers as supramolecular sensing materials in the construction of potentiometric membrane sensors.

La característica más impresionante de los éteres corona es su habilidad selectiva de acomplejarse. Son capaces de formar complejos con la sección catiónica de sales de metales alcalinos y alcalino térreos, sales de amonio y compuestos orgánicos iónicos o polares. El acomplejamiento del éter corona con cualquier "invitado" se forma por una interacción ion-dipolo entre el catión y el donador negativamente cargado del anillo estructural del poliéter cíclico. (Hiraoka, M.,2016).

La selectividad del éter corona por algún catión, depende principalmente de los siguientes puntos estipulados por Pedersen: (Hiraoka, M.,2016).

- 1) El tamaño relativo de la cavidad del éter corona y el diámetro del catión
- 2) Número de átomos donantes en el éter corona y el efecto topológico.
- 3) La relación entre la "dureza" del catión y la del átomo donador.
- 4) La carga del catión.

Aunque uno de los factores más significativos que determinan la unión de un éter corona a un catión metálico en particular es el tamaño del anillo central, hacer predicciones precisas sobre la fuerza de unión no es del todo sencillo. Ya que se encontró que los éteres corona con anillos grandes eran altamente flexibles, lo que requería un aumento del costo entrópico en la reorganización de la molécula para permitir la complejidad iónica. (A. van der Ham, T. *et al*, 2019)

Cada éter corona puede tener diversas aplicaciones por su selectividad, por ejemplo, los éteres corona selectivos de iones de litio encuentran aplicación en una amplia variedad de campos, incluyendo electrolitos de estado sólido, electrodos de membrana, enriquecimiento isotópico, y la recuperación de litio de soluciones acuosas. (A. van der Ham, T. *et al*, 2019)

2.4 Kramecina

En el 2012 Pérez G y colaboradores aislaron por primera vez el compuesto llamado Kramecina del extracto metanólico de *Krameria cytisoides* Cav (Krameriaceae) (Pérez-Gutiérrez *et al.*, 2012). *K cytisoides* es un arbusto perenne que se encuentra en todo el continente americano. Llega a crecer hasta 1,8 m de altura, tiene hojas obovadas de hasta 2 cm de largo y flores de color púrpura. La planta se usa en la medicina tradicional mexicana para tratar diarrea, hemorroides y dolor de garganta.

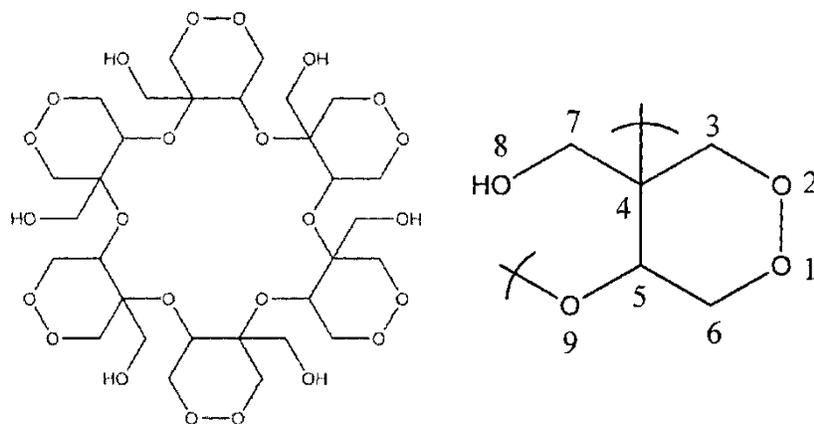


Figura 2. Estructura molecular de la Kramecina.

Este compuesto fue evaluado en modelos *in vivo* determinando su actividad antiinflamatoria en los modelos de edema plantar inducido con carragenina y edema auricular inducido por un éster de forbol, en ambos modelos el compuesto presenta actividad semejante al fármaco de referencia (indometacina). En el caso del modelo crónico se hicieron pruebas para determinar su efecto en un modelo de

mono-artritis mostrando que ayuda a reducir el daño causado a las articulaciones de los animales de prueba.

La mayoría de los antiinflamatorios no esteroideos que existen en el mercado provocan úlceras gástricas; esta nueva molécula tiene un efecto contrario y protege la mucosa gastrointestinal que se demostró después de realizar un experimento *in vivo* anti-ulcerogástrico en ratón (Pérez Gutiérrez, M. S. 2012).

En los modelos *in vitro* se evaluó la su viabilidad celular, así como la determinación de mediadores involucrados en la inflamación (NO e interleucinas) disminuyendo hasta en un 50% los niveles de estos, lo que refuerza su efecto antiinflamatorio y antioxidante. (Pérez Gutiérrez, M. S. 2012).

2.5 Espectrofotometría UV-Vis

La espectroscopía de absorción molecular se basa en la medida de la absorción de luz por la molécula. De esta manera, el análisis de absorción de luz UV/visible permite la identificación una gran cantidad de especies orgánicas e inorgánicas. (Fiñana Túnez, I. *et al*, 2019). Además, la concentración de una sustancia puede ser calculada a partir de la cantidad de luz absorbida por una muestra, en el rango del espectro del ultravioleta (UV) y visible (Vis) aplicando la ley de Lambert-Beer. (Azcarate, M. P *et al*. 2011).

Existe una estrecha entre la absorción de la radiación electromagnética de las sustancias, tanto en la zona del espectro visible como en el ultravioleta e infrarrojo, y su concentración. Si un haz de luz monocromático paralelo (**I_0**) atraviesa una cubeta de b cm de paso óptico, conteniendo una solución con una concentración (**c**) de una especie absorbente. A causa de la interacción de la luz y de las partículas absorbentes la intensidad del haz se atenúa de I_0 a I . La transmitancia (**T**) de la solución es entonces la fracción de la radiación incidente transmitida por la solución: (Azcarate, M. P *et al*. 2011).

$$T = I / I_0$$

También puede expresarse en forma porcentual:

$$T (\%) = I / I_0 \times 100$$

La absorbancia de una solución aumenta cuanto mayor es la atenuación del haz de luz, ocurriendo lo inverso en la transmitancia. La absorbancia es directamente proporcional a la longitud b de la trayectoria a través de la solución, y a la concentración c de la especie absorbente. Estas relaciones se expresan en la ley de Lambert-Beer como: (Azcarate, M. P *et al.* 2011).

$$A = \epsilon bc$$

Donde:

ϵ = absorptividad molar expresada en $L \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$

b = distancia recorrida a través de la solución (paso óptico) expresada en cm

c = concentración de la solución expresada en mol L^{-1}

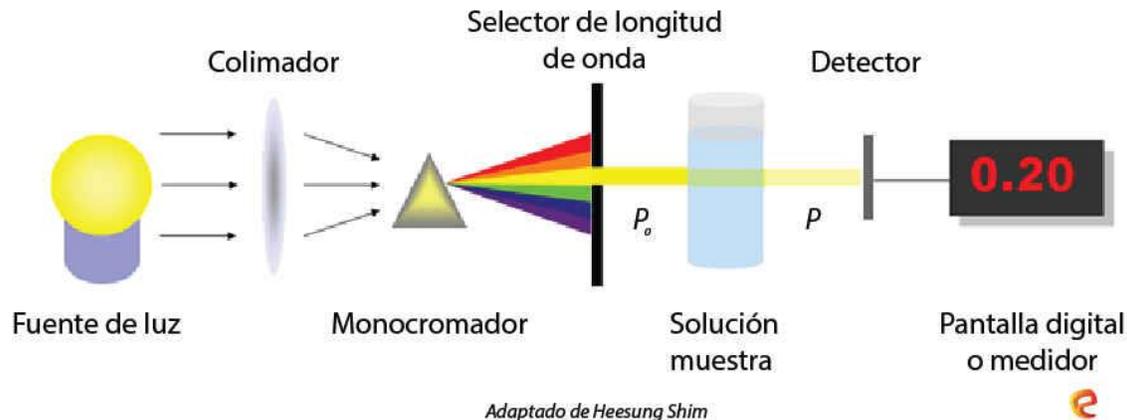


Figura 3. Diagrama general de la Espectrofotometría UV-vis.

La radiación electromagnética utilizada en esta técnica se encuentra en el rango ultravioleta y visible, entre 200 nm y 800 nm, ya que en estos intervalos de energía ocurren transiciones electrónicas de los electrones pertenecientes a los orbitales moleculares. Estas transiciones otorgan información sobre los enlaces, por lo que permiten la determinación de grupos funcionales, transiciones electrónicas metal –

ligando y ligando – ligando. Además, indican la presencia de sistemas conjugados y aromáticos dentro del analito. (Fiñana Túnez, I. *et al*, 2019).

A partir del conocimiento de los orbitales moleculares (OM) se puede hacer una clasificación de las transiciones electrónicas (Bandas). Un electrón puede ser elevado desde los orbitales de enlace ocupados σ - o π - o desde los orbitales de no enlace n -orbitales (pares de electrones libres) hasta un orbital de anti-enlace σ^* - o π^* -. Las transiciones electrónicas están indicadas correspondientemente de la siguiente manera $\sigma - \sigma^*$, $\pi - \pi^*$, $n - \sigma^*$, $n - \pi^*$, etc. (Hesse M. *et al*. 2007)

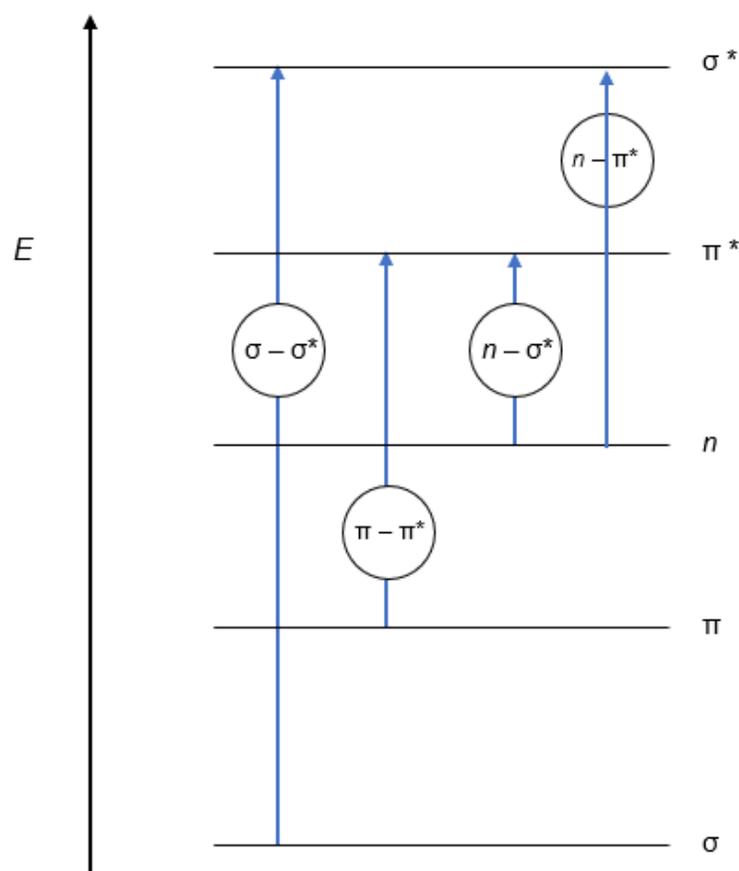


Figura 4. Orbitales moleculares y transiciones electrónicas. Obtenido de: Hesse M., Meier H., & Zeeh B. (2007) Spectroscopic Methods in Organic Chemistry. Thieme.

La posición de las absorciones es fuertemente influenciada por efectos estéricos, inductivos y de resonancia, siendo estos últimos particularmente afectados por la inclusión del cromóforo en un gran sistema conjugado. (Hesse M. *et al.* 2007)

Para ciertos cromóforos, el disolvente también tiene una influencia característica.

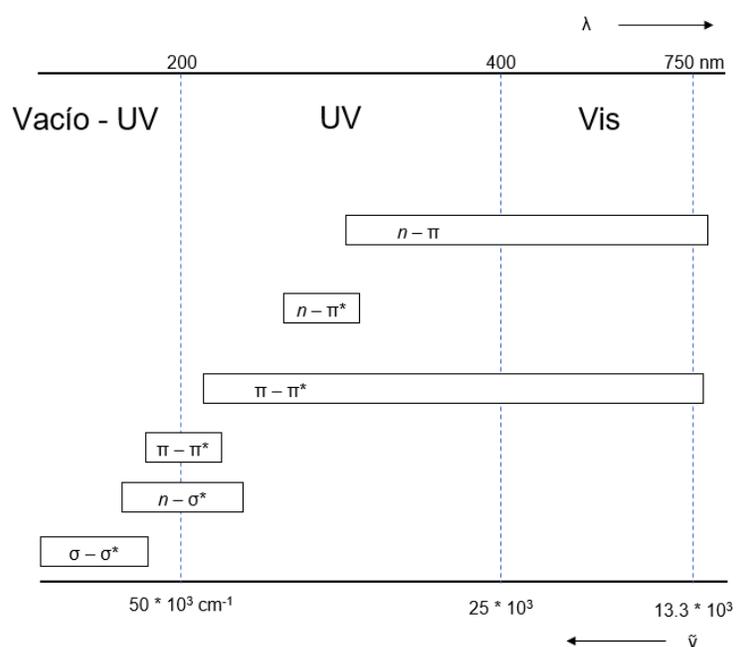


Figura 5. Regiones de absorción de varias transiciones electrónicas. Obtenido de: Hesse M., Meier H., & Zeeh B. (2007) Spectroscopic Methods in Organic Chemistry. Thieme.

Un cambio a longitudes de onda más largas de la transición (cambio rojo) es llamado efecto batocrómico y un cambio a longitudes más cortas de la transición (cambio azul) es llamado efecto hipsocrómico. (Hesse M. *et al.* 2007)

El término efecto hipercrómico es utilizado para describir un incremento en la intensidad. Un efecto hipocrómico significa lo contrario, un decremento en la intensidad. (Hesse M. *et al.* 2007)

$E \leq 10$	Transición Prohibida
$10 < E < 100$	Débilmente Permitida
$1000 < E < 100\ 000$	Permitida
$E \geq 100\ 000$	Fuertemente Permitida

Tabla 1. Permisibilidad de las transiciones electrónicas con base en la absorptividad molar (E). Obtenido de: Hesse M., Meier H., & Zeeh B. (2007) Spectroscopic Methods in Organic Chemistry. Thieme.

3. Objetivos

3.1 Objetivo General

Obtener complejos con metales biocompatibles a partir de Kramecina y realizar su caracterización por métodos espectroscópicos.

3.2 Objetivos Específicos

- Realizar la purificación de la Kramecina.
- Preparar complejos metálicos a partir de Kramecina utilizando los acetatos de diferentes metales biocompatibles.
- Purificar los complejos metálicos formados con la Kramecina.
- Caracterizar los complejos metálicos por espectrofotométricos.

4. Materiales y Métodos

4.1 Material vegetal

K. cytisoides se recolectó en el municipio de Las Comadres de Guadalcázar, estado de San Luis Potosí, México, en junio de 2009. La identificación taxonómica de la planta fue realizada por el taxónomo José García Pérez. Un espécimen

(SPLM44560) se depositó en el Herbario Isidro Palacios de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

4.2 Preparación del extracto

Las hojas secas a la sombra de *K. cytisoides* se trituraron, luego se realizó un desengrasado (200 g) con hexano (2 L) a ebullición durante 4 h. Al término de este periodo se filtró y el material se trató con MeOH (2 L) a reflujo a ebullición por 4 h, al término de este periodo se filtró y el extracto metanólico se concentró a la mitad del volumen original en un evaporador rotatorio, al enfriar el disolvente se obtuvo un sólido marrón oscuro con un rendimiento del 3%.

4.3 Purificación de la Kramecina

Colocar 5 g de extracto de Kramecina en un vaso de precipitados, agregar 100 mL de hexano y agitar durante 15 minutos. Seguido agregar nuevamente 100 mL de hexano y calentar hasta 55 °C con agitación constante. Posteriormente, evaporar el hexano sobrante en una parrilla eléctrica con agitación manual a una temperatura de 80 °C. Una vez seco el extracto, moler en un mortero y almacenar en un desecador.

4.4 Formación de Complejos Metálicos

Colocar 2.53×10^{-4} mol del extracto de Kramecina purificado y 1×10^{-4} mol de acetato metálico en un matraz bola de 250 mL, agregar 100 mL de metanol y dejar en reflujo con agitación constante durante 4 horas. Dejar enfriar y purificar por medio de recristalización.

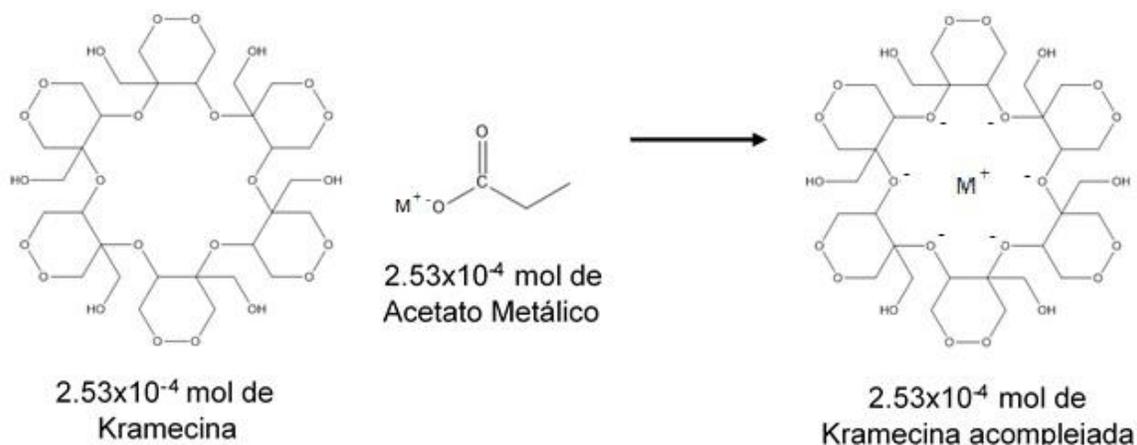


Figura 6. Reacción general de la formación de complejos metálicos con Kramecina

4.5 Purificación de Complejos Metálicos

Filtrar los sólidos obtenidos al finalizar el reflujo y disolver en 50 mL de metanol en un matraz de bola de 250 mL y filtrar la Kramecina que no reaccionó. Posteriormente, evaporar el metanol con calentamiento. Repetir el proceso hasta obtener cristales, colocarlos en un mortero de porcelana y molerlos hasta obtener un polvo lo más fino posible que varía en color de acuerdo con el metal utilizado.

4.6 Espectrofotometría UV-vis de la Kramecina

Preparar una solución de Kramecina a una concentración de 0.01 mg/mL, disolver 10 mg de Kramecina en un matraz aforado y ajustar a volumen con metanol.

Determinar el espectro en un espectrofotómetro UV-vis en rango de longitud de onda de 200 a 900 nm, utilizar metanol como blanco y posteriormente leer la solución de Kramecina e identificar los máximos de absorbancia. Las determinaciones se realizaron por duplicado.

4.7 Espectrofotometría UV-vis de complejos metálicos

Preparar una solución del complejo metálico de Kramecina a una concentración de 0.01 mg/mL, agregar 10 mg del complejo metálico en un matraz aforado y llevar a volumen con metanol.

Determinar el espectro en un espectrofotómetro UV-vis en rango de longitud de onda de 200 a 900 nm, utilizar metanol como blanco y posteriormente leer la solución del complejo metálico e identificar los máximos de absorbancia y desplazamientos batocrómicos o hipsocrómicos. Las determinaciones se realizaron por duplicado.

5. Resultados

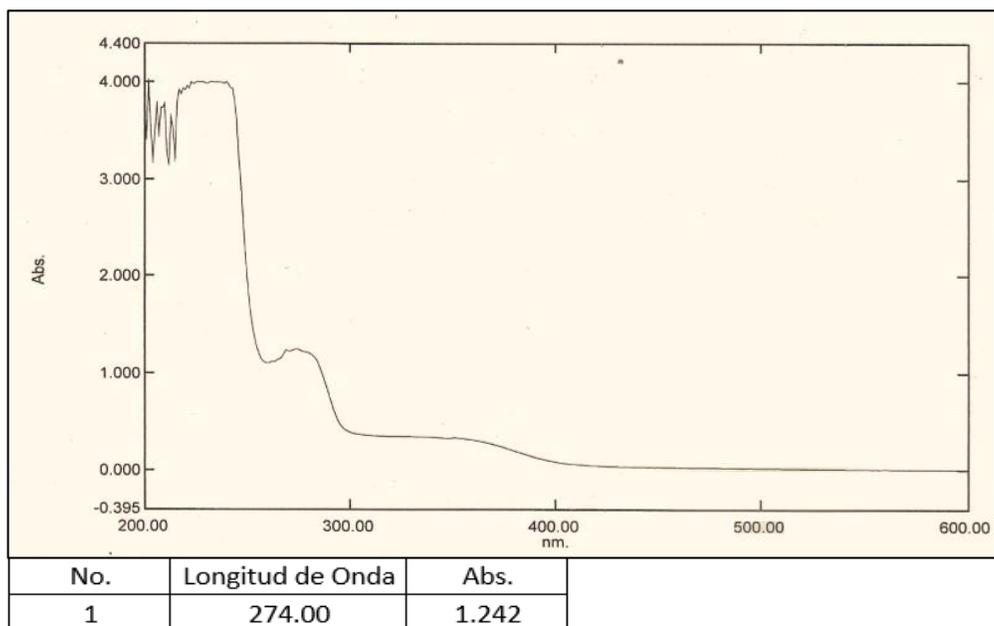


Figura 7. Espectrofotograma de la Kramecina

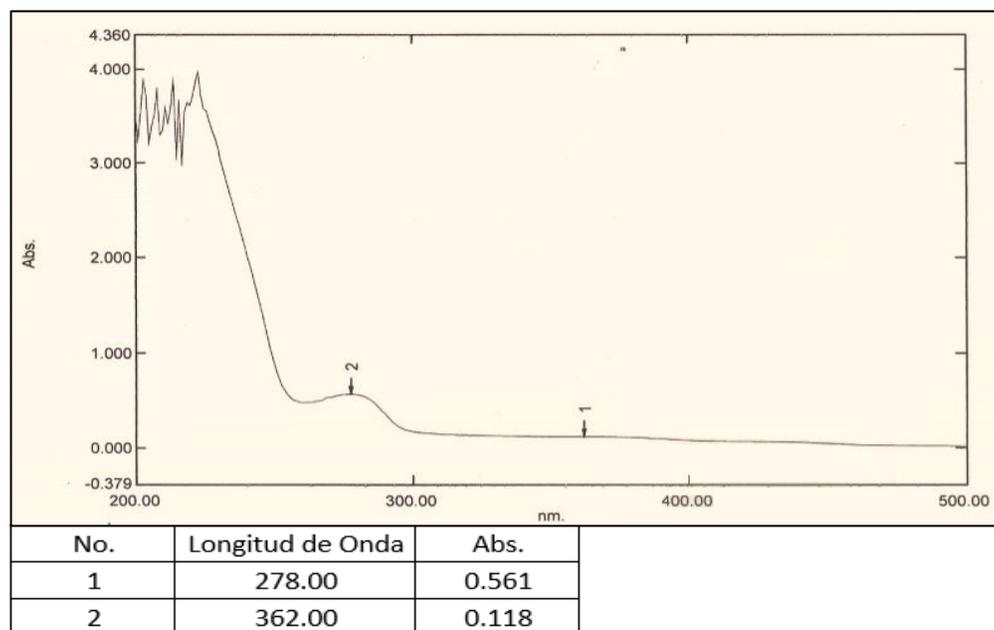
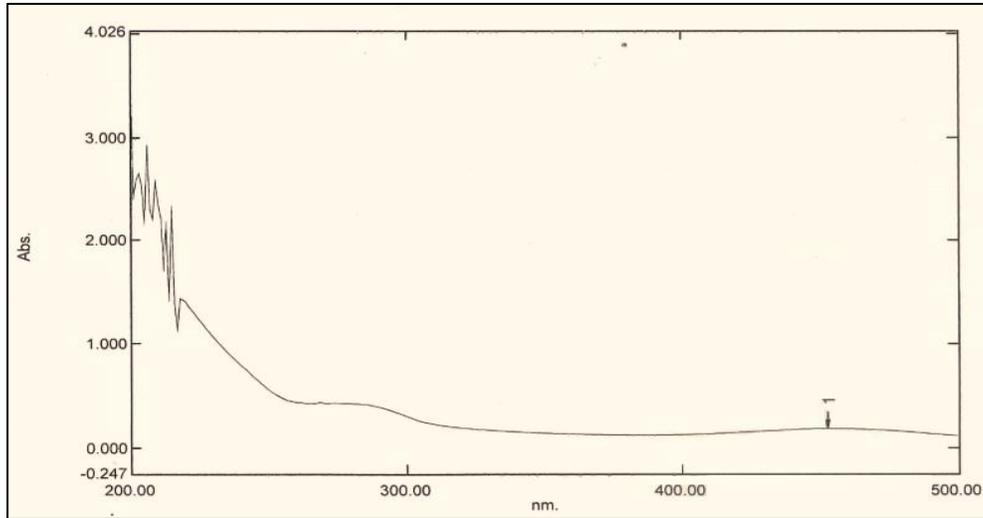
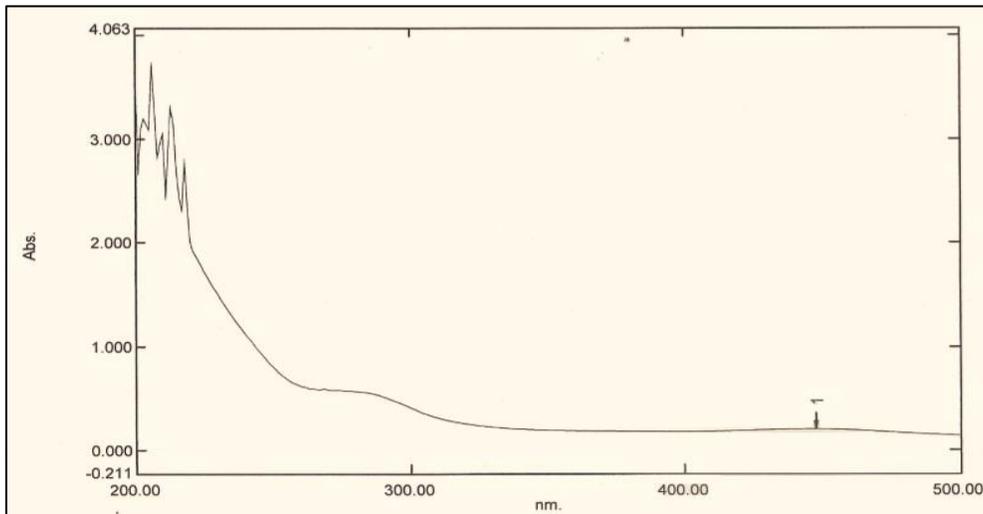


Figura 8. Espectrofotograma de la Kramecina + Zinc



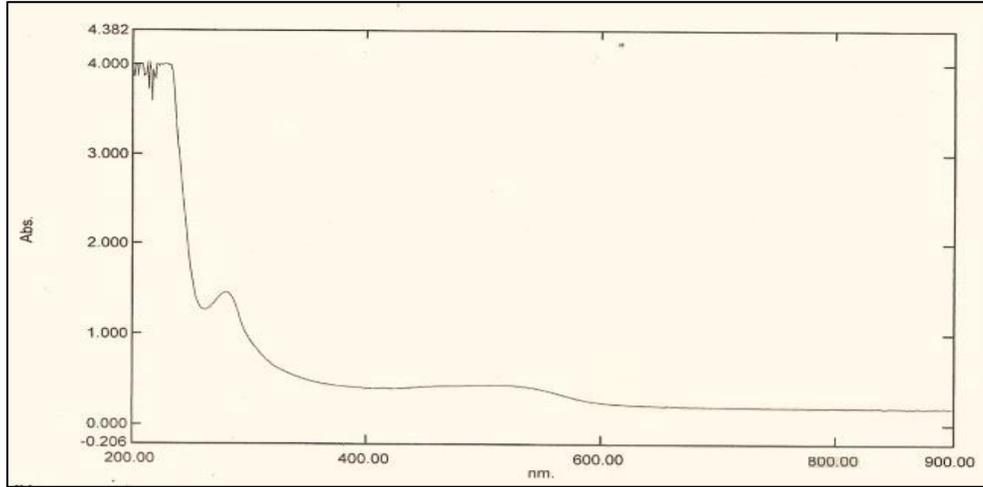
No.	Longitud de Onda	Abs.
1	280.00	0.417
2	453.00	0.180

Figura 9. Espectrofotograma de la Kramecina + Estaño (II)



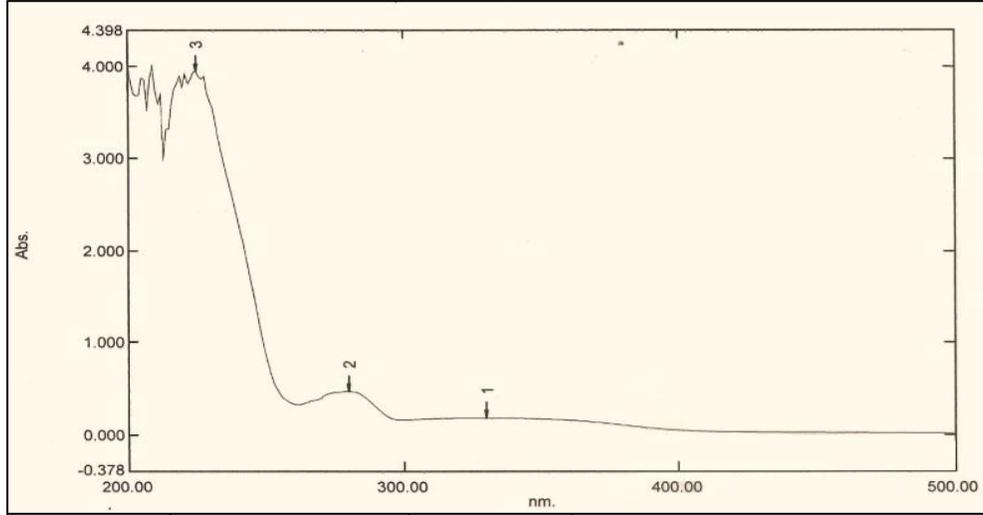
No.	Longitud de Onda	Abs.
1	280.00	0.565
2	448.00	0.206

Figura 10. Espectrofotograma de la Kramecina + Antimonio (III)



No.	Longitud de Onda	Abs.
1	281.00	1.463
2	415.00	0.403
3	510.00	0.437

Figura 11. Espectrofotograma de la Kramecina + Platino (IV)



No.	Longitud de Onda	Abs.
1	280.00	0.471
2	330.00	0.185

Figura 12. Espectrofotograma de la Kramecina + Molibdeno (VI)

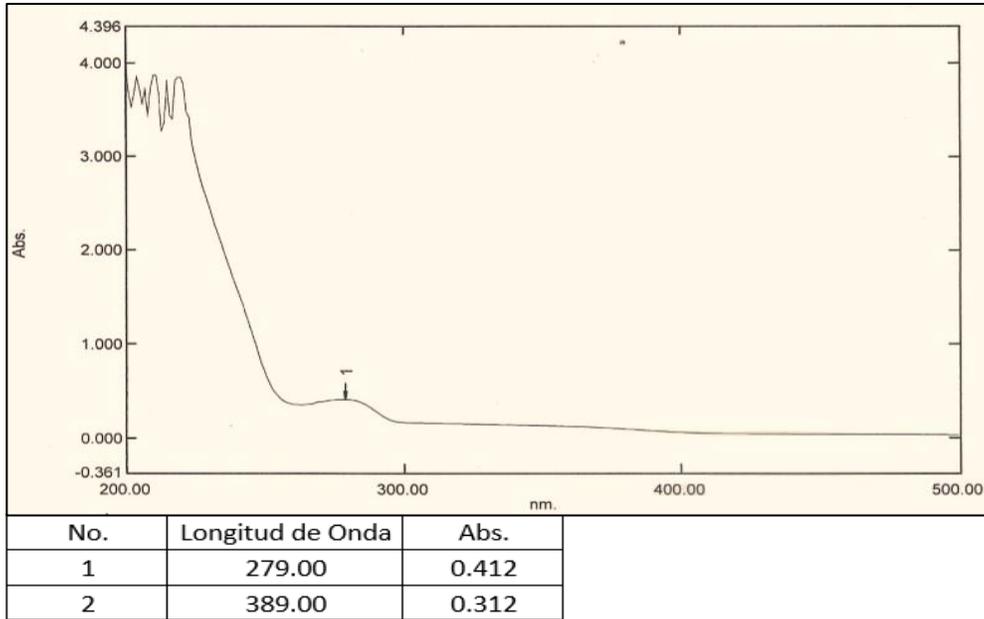


Figura 12. Espectrofotograma de la Kramecina + Cobalto (II)

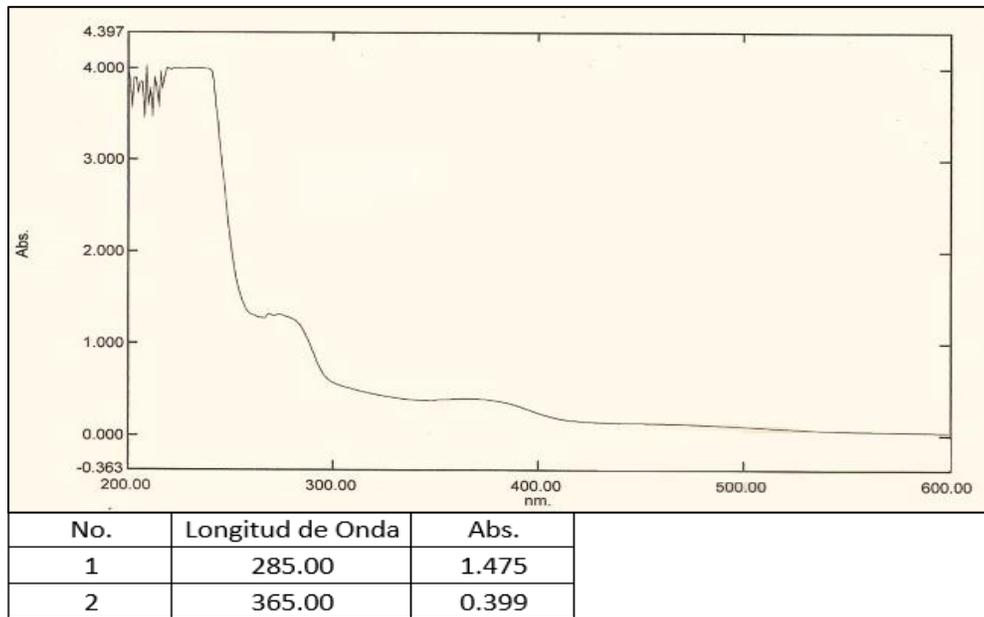


Figura 12. Espectrofotograma de la Kramecina + Cerio (III)

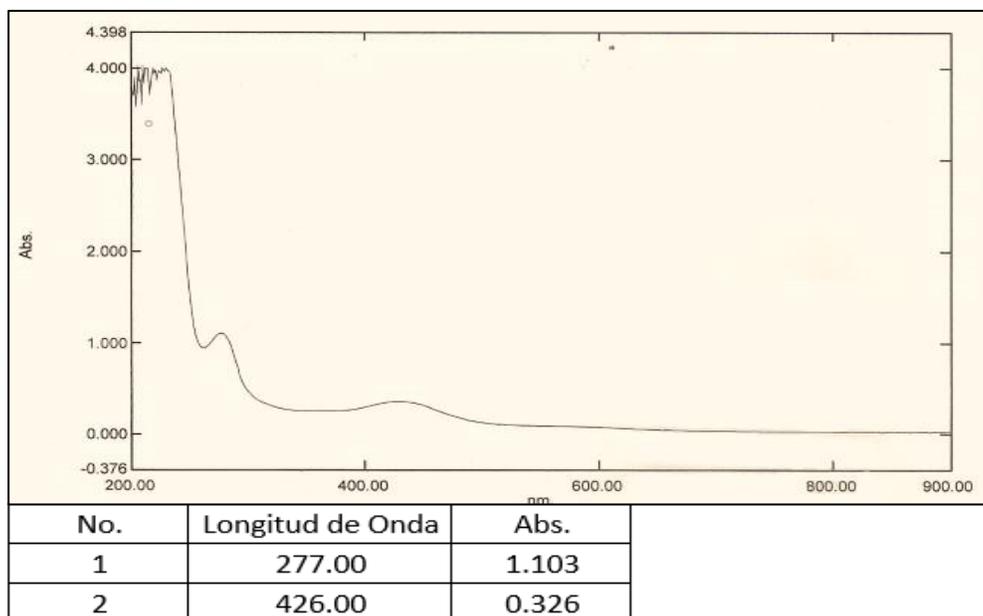


Figura 13. Espectrofotograma de la Kramecina + Aluminio

Muestra	Longitud de Onda Observada (nm)	Carga del Cation (+)
Kramecina	274.00	Sin Cation
Kramecina + Aluminio	277.00	3
Kramecina + Zinc	278.00	2
Kramecina + Cobalto	279.00	2
Kramecina + Estaño	280.00	3
Kramecina + Antimonio	280.00	3
Kramecina + Molibdeno	280.00	6
Kramecina + Platino	281.00	4
Kramecina + Cerio	285.00	3

Tabla 2. Resultados de los espectrofotogramas

Se determinó que la Kramecina absorbe a una longitud de onda de 274 nm lo cual indica, basados en la figura 5, que tiene una transición de tipo $\pi - \pi^*$. Del mismo modo, se observó que al leer las muestras que contenían la Kramecina con los acetatos metálicos, la longitud de onda a la que la Kramecina absorbía sufría un cambio batocrómico aumentando de 274 nm a 277 nm (Aluminio); 278 nm (Zinc);

279 nm (Cobalto II); 280 nm (Estaño III, Antimonio III, Molibdeno VI); 281 nm (Platino IV) y finalmente 285 nm (Cerio III) respectivamente.

En el caso de la Kramecina con el Aluminio, el poco desplazamiento en la longitud de onda puede deberse a que es un metal que tiene un peso molecular bajo (26.981 u) al igual que un radio atómico pequeño 143.1 pm, por lo que la cavidad de la Kramecina al ser grande no puede lograr un buen acomodo tridimensional y albergar a este metal. Lo mismo sucede con el Zinc y el Cobalto, con pesos moleculares de 65.380 u y 58.933 u respectivamente y un radio atómico de 142 pm y 152 pm, respectivamente. Al observar al Platino, a pesar de que este tiene un radio atómico bajo (139 pm), presenta un peso molecular de 195.084 u lo cual parece lograr un buen resultado a la hora de tratar de acomplejarlo con la Kramecina. Por otro lado, el Cerio cuyo peso molecular es de 140.11 u y su radio es de 185 pm, se logra observar el mayor desplazamiento batocrómico, posiblemente debido a que, en la Kramecina, el equilibrio huésped – invitado depende del radio atómico y del peso molecular.

Finalmente, en cada uno de los espectrofotogramas de la Kramecina + Metal, se puede apreciar la aparición de más señales con absorbancia, los cuales pueden estar asociados a la formación de productos secundarios o residuos de la reacción.

6. Conclusiones

Entendiendo el cambio batocrómico como un cambio a zonas de menor energía, se puede concluir que entre mayor sea el cambio en la longitud de onda, habrá una mayor estabilidad del catión en la cavidad de la Kramecina y por ende un complejo más estable, siendo el Cerio en este estudio el que logró un mayor efecto batocrómico. En este sentido se recomienda continuar con experimentos con metales de la misma familia para ver si tienen el mismo o un mejor comportamiento.

Finalmente, podemos concluir que la Kramecina es capaz de albergar metales en su cavidad, logrando así un cambio químico en la molécula lo que se ve reflejado

en su absorbancia y a su vez, podría dar como resultado un aumento en la actividad antiinflamatoria.

7. Referencias

Sociedad Química de México, http://sqm.org.mx/PDF/memorias_2017/10Memorias_QBIN.pdf#page=19. Diciembre 2019, 17 hrs.

Arciga, H. V. (2004). Síntesis y caracterización de complejos de coordinación de ácido acetilsalicílico (Aspirina®) con los iones metálicos Al^{3+} , Cd^{2+} y Pb^{2+} .

van der Ham, A., Hansen, T., Lodder, G., Codée, J. D., Hamlin, T. A., & Filippov, D. V. (2019). Computational and NMR Studies on the Complexation of Lithium Ion to 8-Crown-4. *ChemPhysChem*, 20(16), 2103-2109.

Azcarate, M. P., Kloster, N. S., Ostinelli, M., & Carreira, D. (2011). Guía para la verificación de espectrofotómetros uv-visible utilizados en el análisis de suelo y agua. In *VI Iberolab. Congreso virtual Iberoamericano*.

Basolo, F., Johnson, R., & Busch, R. H. (1980). *Química compuestos de coordinación*. Reverté.

Díaz, N. A., Ruiz, J. A. B., Reyes, E. F., Cejudo, A. G., Novo, J. J., Peinado, J. P., ... & Fiñana, I. T. (2010). Espectrofotometría: Espectros de absorción y cuantificación colorimétrica de biomoléculas. Universidad de Córdoba. [En línea] España. [Fecha de acceso: 15 de mayo de 2014] Disponible en URL: http://www.uco.es/dptos/bioquimica-biolmol/pdfs/08_ESPECTROFOTOMETR%C3%8DA.pdf.

Faridbod, F., Ganjali, M. R., Dinarvand, R., Norouzi, P., & Riahi, S. (2008). Schiff's bases and crown ethers as supramolecular sensing materials in the construction of potentiometric membrane sensors. *Sensors*, 8(3), 1645-1703.

Hiraoka, M. (Ed.). (2016). *Crown ethers and analogous compounds*. Elsevier.

Pereira, R., Andrades, N. E., Paulino, N., Sawaya, A. C., Eberlin, M. N., Marcucci, M. C., ... & Bydlowski, S. P. (2007). Synthesis and characterization of a metal complex containing naringin and Cu, and its antioxidant, antimicrobial, antiinflammatory and tumor cell cytotoxicity. *Molecules*, 12(7), 1352-1366.

Pérez-Gutiérrez, S., Sánchez-Mendoza, E., Martínez-González, D., Zavala-Sánchez, M. A., & Pérez-González, C. (2012). Kramecyne—a new anti-inflammatory compound isolated from *Krameria catisoides*. *Molecules*, 17(2), 2049-2057.

Universidad Autónoma Metropolitana – Xochimilco,
<http://enlacesx.xoc.uam.mx/15/archivos/salud.pdf>. Enero 2020, 18 hrs.

Subhan, M. A., Alam, K., Rahaman, M. S., Rahman, M. A., & Awal, R. (2013). Synthesis and characterization of metal complexes containing curcumin (C₂₁ H₂₀ O₆) and study of their anti-microbial activities and DNA-binding properties. *Journal of Scientific Research*, 6(1), 97-109.

Kovala-Demertzi, D. (2000). Transition metal complexes of diclofenac with potentially interesting anti-inflammatory activity. *Journal of inorganic biochemistry*, 79(1-4), 153-157.

Wendie, V. H. (2014). Inflamación I. *Revista de Actualización Clínica* Vol. 43, 2261-2265.

Facultad de Química de la Universidad Autónoma de México,
http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/Complejosysunomenclatura_13378.pdf
Enero 2020 19 hrs.

Hesse M., Meier H., & Zeeh B. (2007) *Spectroscopic Methods in Organic Chemistry*. Thieme.

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO**

*DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO*

Proyecto de Servicio Social

Caracterización por Ultravioleta Visible de complejos metálicos de Kramecina

Alumno: José Antonio Rivera Rodríguez

Matrícula: 2143025854

Director: Dr. Cuauhtémoc Pérez González

No. Económico: 19327

Asesor: M. en B. E. José Roberto Serrano Vega

Cédula: 7926360

Lugar de realización: Laboratorio de Síntesis Química Orgánica
Edificio N-303 UAM-Xochimilco

Fecha de inicio: Junio del 2019

Fecha de terminación: Diciembre 2019

1. Introducción

Los compuestos de coordinación son compuestos que tienen un átomo central que regularmente es un metal. Aunque estos compuestos tienden a mantener su identidad en solución, existen casos en los que hay disociación parcial. La carga eléctrica del complejo es el resultado de la suma de la carga del metal o átomo central y la cantidad de moléculas que lo rodean. (Basolo, F. et al 1980). Los complejos metálicos al ser especies químicas definidas tienen propiedades físicas y químicas específicas, siendo diferentes a las de los elementos que lo conforman (ion metálico y ligando), es importante mencionar que propiedades como la facilidad de oxidación y reducción también se ven afectadas cuando se forman los complejos. (Facultad de Química, 2020). Estos compuestos poseen diferentes actividades en diversos campos biológicos. (Subhan, M. A. et al., 2013).

En el área farmacéutica, existen medicamentos como el diclofenaco que al ser acompañado con metales como el Hierro y Cobre incrementa su actividad antiinflamatoria y adquiere actividad antioxidante. (Kovala-Demertzi et al., 2000). Otro ejemplo es la Naringina, un flavonoide que al ser acompañado con Cobre, aumenta su actividad antioxidante, antiinflamatoria y citotóxica en células tumorales sin reducir la viabilidad celular. (Pereira et al., 2007).

En el 2012 Pérez G y colaboradores aislaron por primera vez el compuesto llamado Kramecina del extracto metanólico de *Krameria cytisoides* Cav (Krameriaceae), este extracto fue evaluado en modelos antiinflamatorios, comprobando así su actividad. Al ser un éter corona, es posible formar complejos con dicha molécula y diversos metales para lograr un cambio en su actividad farmacológica sin aumentar los efectos secundarios.

2. Objetivos

2.1 Objetivo General

Obtener complejos con metales biocompatibles a partir de Kramecina y realizar su caracterización por métodos espectroscópicos.

2.2 Objetivos Específicos

- Realizar la purificación de la Kramecina.
- Preparar complejos metálicos a partir de Kramecina utilizando los acetatos de diferentes metales biocompatibles.
- Purificar los complejos metálicos formados con la Kramecina.
- Caracterizar los complejos metálicos por espectrofotométricos.

3. Materiales y Métodos

3.1 Material vegetal

En junio de 2009 se realizó la colección de *K. cytisoides* en el municipio de Las Comadres de Guadalcázar en San Luis Potosí, México. El taxónomo José García Pérez fue el encargado de realizar la identificación taxonómica de la planta. Un espécimen que se le asignó fue SPLM44560, el cual quedó depositado en el Herbario Isidro Palacios de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

3.2 Preparación del extracto

Un total de 200 g de hojas de *K. cytisoides*, previamente secadas en sombra, fueron trituradas y desengrasadas con 2 L de hexano a ebullición durante 4 h. Posteriormente, se filtró y trató con 2 L de metanol a temperatura de ebullición durante otras 4 h. Finalmente el extracto metanólico se concentró a la mitad en un evaporador rotatorio a presión reducida, para obtener un sólido marrón oscuro con un rendimiento del 3%.

3.3 Purificación de la Kramecina

Colocar 5 g del extracto de Kramecina en un vaso de precipitados y agregar 100 mL de hexano, con agitación constante durante 15 minutos. Terminado el periodo, filtrar y volver a agregar 100 mL de hexano, calentar a una temperatura de 55 °C. Finalmente filtrar el extracto y calentar a 80 °C para retirar el hexano sobrante. Una vez seco el extracto, moler en un mortero y almacenar en un desecador.

3.4 Formación de Complejos Metálicos

En 100 mL de Metanol agregar 2.53×10^{-4} mol del extracto de Kramecina purificado y 1×10^{-4} mol de acetato metálico, colocar en reflujo durante 4 h. Terminado el tiempo, recristalizar.

3.5 Purificación de Complejos Metálicos

Disolver en 50 mL de metanol los sólidos obtenidos en el paso 3.4 y filtrar la Kramecina que no haya reaccionado. Calentar hasta evaporar el metanol restante (~50% del total durante la reacción). Repetir hasta obtener cristales y triturarlos en un mortero de porcelana, el color del polvo final varia de acuerdo con el metal utilizado.

3.6 Espectrofotometría UV-vis de la Kramecina

Disolver 10 mg de Kramecina en un matraz aforado de 100 mL y ajustar a volumen con metanol, para así obtener una concentración de 0.01 mg/mL.

En un rango de longitud de onda de 200 a 900 nm determinar el espectro Uv-vis de la solución, utilizando metanol como blanco previo a las lecturas de la solución de Kramecina e identificar las absorbancias máximas obtenidas para la solución. Las determinaciones se realizaron por duplicado.

3.7 Espectrofotometría UV-vis de complejos metálicos

Disolver 10 mg del complejo metálico de Kramecina en un matraz aforado de 100 mL y ajustar a volumen con metanol, para así obtener una concentración de 0.01 mg/mL.

En un rango de longitud de onda de 200 a 900 nm determinar el espectro Uv-vis de la solución, utilizando metanol como blanco previo a las lecturas de la solución del complejo metálico de Kramecina e identificar las absorbancias máximas obtenidas para la solución. Las determinaciones se realizaron por duplicado.

4. Resultados

Elemento	Longitud de Onda Observada (nm)	Peso Molecular (u)	Carga (+)	Dureza (Mohs)	Radio Atómico (pm)
Aluminio	277.00	26.981	3	2.8	143.1
Zinc	278.00	65.380	2	2.5	142
Cobalto	279.00	58.933	2	4.0	152
Estaño	280.00	118.71	3	1.5	145
Antimonio	280.00	121.760	3	3.0	133
Molibdeno	280.00	95.950	6	5.5	190
Platino	281.00	195.084	4	4.3	139
Cerio	285.00	140.11	3	2.5	185

Tabla 1. Resumen de las longitudes de onda y las características de los metales

Se determinó que la Kramecina absorbe a una longitud de onda de 274 nm lo cual indica, basados en la figura 5, que tiene una transición de tipo $\pi - \pi^*$. Del mismo modo, se observó que al leer las muestras que contenían la Kramecina con los acetatos metálicos, la longitud de onda de absorción de la Kramecina sufría un cambio batocrómico aumentando de 274 nm a 277 nm (Aluminio); 278 nm (Zinc); 279 nm (Cobalto II); 280 nm (Estaño III, Antimonio III, Molibdeno VI); 281 nm (Platino IV) y finalmente 285 nm (Cerio III) respectivamente.

En la tabla 1 se puede observar la selectividad de la Kramecina, la cual al ser un éter corona, depende del peso molecular del catión, su carga, dureza y radio atómico, por lo que metales con bajos pesos moleculares y cargas inferiores a +4 dan como resultado complejos poco estables ya que producen un cambio batocrómico muy pequeño en la longitud de onda de la Kramecina, mientras que los metales con pesos moleculares más altos, durezas de entre 2 y 3 Mohs y radios atómicos superiores a los 170 pm producen cambios batocrómicos más notables en las longitudes de onda por lo que son más estables.

También en cada uno de los espectrofotogramas de la Kramecina + Metal, se puede apreciar la aparición de más señales con absorbancia, los cuales pueden estar asociados a la formación de productos secundarios o residuos de la reacción.

5. Conclusiones

Entendiendo el cambio batocrómico como un cambio a zonas de menor energía, se puede concluir que entre mayor sea el cambio en la longitud de onda, habrá una mayor estabilidad del catión en la cavidad de la Kramecina y por ende un complejo más estable, siendo el Cerio en este estudio el que logró un mayor efecto batocrómico. En este sentido se recomienda continuar con experimentos con metales de la misma familia para ver si tienen el mismo o un mejor comportamiento.

Finalmente, podemos concluir que la Kramecina es capaz de albergar metales en su cavidad, logrando así un cambio químico en la molécula lo que se ve reflejado en su absorbancia y a su vez, podría dar como resultado un aumento en la actividad antiinflamatoria.

6. Bibliografía

Facultad de Química de la Universidad Autónoma de México, http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/Complejosysunomenclatura_13378.pdf

Enero 2020 19 hrs.

Basolo, F., Johnson, R., & Busch, R. H. (1980). *Química compuestos de coordinación*. Reverté.

Subhan, M. A., Alam, K., Rahaman, M. S., Rahman, M. A., & Awal, R. (2013). Synthesis and characterization of metal complexes containing curcumin (C₂₁ H₂₀ O₆) and study of their anti-microbial activities and DNA-binding properties. *Journal of Scientific Research*, 6(1), 97-109.

Pereira, R., Andrades, N. E., Paulino, N., Sawaya, A. C., Eberlin, M. N., Marcucci, M. C., ... & Bydlowski, S. P. (2007). Synthesis and characterization of a metal complex containing naringin and Cu, and its antioxidant, antimicrobial, antiinflammatory and tumor cell cytotoxicity. *Molecules*, 12(7), 1352-1366.

Pérez-Gutiérrez, S., Sánchez-Mendoza, E., Martínez-González, D., Zavala-Sánchez, M. A., & Pérez-González, C. (2012). Kramecyne—a new anti-inflammatory compound isolated from *Krameria cytisoides*. *Molecules*, 17(2), 2049-2057.

Kovala-Demertzi, D. (2000). Transition metal complexes of diclofenac with potentially interesting anti-inflammatory activity. *Journal of inorganic biochemistry*, 79(1-4), 153-157.