



UACH
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
CHIHUAHUA

Dirección de
Investigación y Posgrado

NÚMERO ESPECIAL | PUBLICACIÓN CONTINUA 2023

TECNOCIENCIA CHIHUAHUA

Revista de ciencia y tecnología

EDITOR RESPONSABLE:
DR. DAVID MORALES-MORALES



II SIMPOSIO DE TENDENCIAS ACTUALES DE LA QUÍMICA Y CIENCIA DE MATERIALES

29, 30 Y 31 DE MARZO DE 2023
Chihuahua, Chihuahua México

Revista adherida a la
Declaración de San Francisco



DORA



Crossref



DOAJ



Matriz de Información para el
Análisis de Revistas



UNIVERSITAT DE
BARCELONA



Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias



UACH
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
CHIHUAHUA

Directorio Institucional

Mtro. Luis Alfonso Rivera Campos

Rector

**C.P. Jesús Ignacio
Rodríguez Bejarano**

Secretario General

**Lic. Martha Lorena Mier
Calderón**

Directora Académica

**Dr. Luis Carlos Hinojos
Gallardo**

*Director de Investigación y
Posgrado*

**L.A.E. Alberto Eloy
Espino Dickens**

Director Administrativo

**Dra. Ruth del Carmen
Grajeda González**

*Directora de Extensión y
Difusión Cultural*

**M.A.P. Marcela Herrera
Sandoval**

*Directora de Planeación y
Desarrollo Institucional*



TECNOCENCIA CHIHUAHUA
Revista de ciencia y tecnología

Equipo Editorial

Editor responsable

Dr. Armando Quintero Ramos, Universidad Autónoma de Chihuahua, México. (SNII III)

Asistente editorial

M.E.S. Nancy Karina Venegas Hernández, Universidad Autónoma de Chihuahua, México.

Co-editores

Dr. Rubén Francisco González Laredo, Instituto Tecnológico de Durango, Durango, México. (SNII, Nivel III)

Dr. Javier Tarango Ortiz, Universidad Autónoma de Chihuahua, México. (SNII, Nivel II)

EQUIPO EDITORIAL

- **Alimentos y Biotecnología**

Dr. Benjamín Ramírez Wong, División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Departamento de Investigación y Posgrado en Alimentos. Universidad de Sonora, Hermosillo, Sonora, México. (SNI, Nivel III).

Dr. José Alberto Gallegos Infante, Instituto Tecnológico de Durango, Durango, México. (SNI, Nivel III)

Dr. José Rafael Minjares-Fuentes, Universidad Juárez del Estado de Durango, Gómez Palacio, Durango, México. (SNI, Nivel I)

Dra. María Marcela Rodríguez, Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires, Olavarría, Argentina.

Dra. Valeria Soledad Eim Iznardo, Universidad de las Islas Baleares, Islas Baleares, España.

Efrén Delgado, Ph.D., New Mexico State University, Las Cruces, NM. Estados Unidos de Norteamérica.

Dra. Elizabeth Carvajal Millán, Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C., Hermosillo, Sonora, México. (SNI, Nivel III).

Dr. Fernando Martínez Bustos, CINVESTAV, Unidad Querétaro, Querétaro, México. (SNI, Nivel III)

Dr. León Raúl Hernández Ochoa, Universidad Autónoma de Chihuahua (SNI, Nivel I)

Dr. José de Jesús Zazueta Morales, Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán México. (SNI, Nivel I)

Dr. Diego Bautista Genovese, [PLAPIQUI] Planta Piloto de Ingeniería Química-CONICET, Bahía Blanca Argentina.

Dra. Aracely Ochoa Martínez, Instituto Tecnológico de Durango, Durango, México. (SNI, Nivel I)

Dra. Deborah Murowaniecki Otero, Universidade Federal da Bahia. Salvador, Bahía, Brasil.

Dr. René Renato Balandrán Quintana, Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo (SNI, Nivel I)

Nancy Flores Ph.D., New Mexico State University, Las Cruces, NM Estados Unidos de Norteamérica.

- **Agricultura y Agropecuaria**

Dr. Gerardo Méndez Zamora, Facultad de Agronomía, Universidad Autónoma de Nuevo León, México. (SNI, Nivel I)

Dr. Iván Adrián García Galicia, Universidad Autónoma de Chihuahua (SNI, Nivel I)

Dr. Guillermo Fuentes Dávila, Instituto Nacional de Investigaciones Forestales, Agrícolas y Pecuarias, México.

Dr. Víctor Arturo González Hernández, Colegio de Posgraduados. Estado de México, México (SNI, Nivel III)

Dra. Yolanda Salinas Moreno, Instituto Nacional de Investigaciones Forestales, Agrícolas y Pecuarias, Departamento de Genética, México. (SNI, Nivel III)

Dr. Concepción Luján Álvarez, Universidad Autónoma de Chihuahua (SNI, Nivel I)

- **Química y Biología**

Dr. Eleuterio Burgueño Tapia, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del IPN. México. (SNI, Nivel II)

Dra. Luz Estela González de Bashan, Centro de Investigaciones Biológicas del Noroeste S.C. (SNI, Nivel II)

Nadezhda Traycheva Petkova, PhD., University of Food Technologies, Technological Faculty, Department of Organic Chemistry and Inorganic Chemistry, Bulgaria.

Dr. Ricardo Vázquez Juárez, Centro de Investigaciones Biológicas del Noroeste S.C. (CIBNOR), México. (SNI, Nivel II)

Dra. Carmen Oralia Meléndez Pizarro, Universidad Autónoma de Chihuahua. (SNI, Nivel II)

Dr. David Morales Morales, Universidad Nacional Autónoma de México (SNI, Nivel III).

Dr. René Rojas Guerrero, Pontificia Universidad Católica de Chile: Santiago, Metropolitana, CL

Prasenjit Ghosh, Ph.D. Indian Institute of Technology Bombay: Mumbai, Maharashtra, IN

Dr. Johan Mendoza Chacón, Universidad Autónoma de Chihuahua (SNI, Nivel I)

- **Salud y Cultura Física**

Dr. Julián Esparza Romero, Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C (CIAD). Unidad Hermosillo, Sonora. México (SNI, Nivel II)

Dra. Carolina Jiménez Lira, Universidad Autónoma de Chihuahua.(SNI, Nivel I)

Dra. Jazmín Leticia Tobías Espinoza, Universidad Autónoma de Chihuahua. (SNI, Candidato a Investigador)

Dr. Arnulfo Ramos Jiménez, Universidad Autónoma de Ciudad Juárez. (SNI, Nivel I)

Dra. Silvia Giono Cerezo, Instituto Politécnico Nacional. (SNI, Nivel II)

Dra. América Chávez Martínez, Universidad Autónoma de Chihuahua. (SNI, Nivel I)

Dra. Susana Aideé González Chávez, Universidad Autónoma de Chihuahua. (SNI, Nivel II)

Dra. Mercedes Bermúdez Cortés, Universidad Autónoma de Chihuahua. (SNI, Nivel I)

- **Ingeniería y Recursos Naturales**

Dr. Francisco Paraguay Delgado, Centro de Investigación en Materiales Avanzados (CIMAV) Chihuahua, México. (SNI, Nivel III)

Dr. Vladimir Villarreal Contreras, Universidad Tecnológica de Panamá. Panamá

Dr. Jesús Darío Landa Silva, School of Computer Science, University of Nottingham, Reino Unido.

Dr. Aldo Jonathan Muñoz Vázquez, Texas A&M University, College Station, USA

Dr. Humberto González Rodríguez, Facultad de Ciencias Forestales, Universidad Autónoma de Nuevo León. (SNI, Nivel II)

Dra. Mélida Gutierrez, Missouri State University, Springfield, MO, USA.

Dra. Alicia Melgoza Castillo, Universidad Autónoma de Chihuahua. (SNI, Nivel I)

- **Tecnología**

M.C. Ricardo Talamás Abbud, Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Autónoma de Chihuahua. Chihuahua, México



CONTENIDO

Definición de la revista

7

Ingeniería y Tecnología

Nanopartículas basadas en Quitosano con potenciales aplicaciones en biomedicina e1293

Chitosan Based Nanoparticles with Promising Applications in Biomedicine

Mario Almada, Mariangel Luna, Marisol Gastelum-Cabrera, Osvaldo Beltrán, Patricia D. Martínez-Flores, Joselyn A. García-Mar, Antonio Topete, Marco A. López-Mata, Viviana Reyes-Márquez, María G. Burboa, Miguel A. Valdés, Josue Juarez

From papyrus to flexible electronic devices: The revolution of cellulose nanofibrils e1333

De los papiros a los dispositivos electrónicos flexibles: la revolución de las nanofibrillas de celulosa

Nicolas Roland Tanguy, Ronan Le Lagadec

Química y Recursos Naturales

Materiales supramoleculares: quimiosensores y otras aplicaciones prácticas e1316

Supramolecular materials: Chemosensors and other practical applications

Jancarlo Gomez-Vega, Karen L. Ochoa-Lara, David O. Corona-Martínez, Josué Juarez, Viviana Reyes-Márquez

Geometrías que importan: la quiralidad en los compuestos con metales de transición e1345

Geometries that Matter: Chirality in Transition Metals Compounds

Manuel A. Roque-Ramires, Juan Carlos Temich-Escribano, Samanta Ortiz-Rojas, Ronan Le Lagadec

Nanocompuestos bio-basados de polimirceno/nanocristales de celulosa obtenidos por polimerización “in situ” e1337

Bio-based nanocomposites of polymyrcene/cellulose nanocrystals obtained by “in situ” polymerization

Ilse Magaña, Francisco Javier Enríquez-Medrano, Cristal Cabrera, Teresa Córdova, Alejandro Díaz-Elizondo, Ricardo Mendoza, Hened Saade, José Luis Olivares-Romero, Ramón Díaz-de-León

La terapia fotodinámica promete revolucionar el tratamiento del cáncer e1355

Photodynamic Therapy Promises to Revolutionize Cancer Treatment

Lucas Verget, Maria Isabel Murillo-Rodríguez, Andrés Camilo Restrepo-Acevedo, Ronan Le Lagadec

DEFINICIÓN DE LA REVISTA

TECNOCIENCIA CHIHUAHUA, es una revista multidisciplinaria, de publicación continua, que publica artículos y notas científicas, así como artículos de revisión *por invitación* originales e inéditos, en español e inglés, en formato electrónico de acceso abierto.

El objetivo de TECNOCIENCIA CHIHUAHUA es divulgar los resultados y avances de investigación originales e inéditas en las áreas temáticas de Alimentos, Biológica, Salud, Agropecuaria, Cultura Física, Ingeniería y Tecnología, Química y Recursos Naturales, dirigidos a investigadores, académicos, estudiantes y público con interés científico.

El contenido científico y calidad de los artículos son evaluados a través de un proceso de arbitraje de forma anónima en la modalidad de doble ciego por al menos dos árbitros especializados en la materia.

La revista TECNOCIENCIA CHIHUAHUA es editada y financiada por la Dirección de Investigación y Posgrado de la Universidad Autónoma de Chihuahua, México. La revista está adherida a la Declaración de San Francisco a través de DORA (Declaration on Research Assessment) se encuentra indexada en índices y portales especializados como DOAJ (Directory of Open Access Journals), MIAR (Matriz de Información para el Análisis de Revistas), Latindex 2.0, Periódica y en Redes Académicas como Biblat, Google Académico y Academia. La revista cuenta con el DOI (Digital Object Identifier) a través de la organización internacional Crossref.

Nanopartículas basadas en Quitosano con potenciales aplicaciones en biomedicina

Chitosan Based Nanoparticles with Promising Applications in Biomedicine

Mario Almada¹, Mariangel Luna², Marisol Gastelum-Cabrera², Osvaldo Beltrán², Patricia D. Martínez-Flores², Joselyn A. García-Mar², Antonio Topete³, Marco A. López-Mata⁴, Viviana Reyes-Marquez⁵, María G. Burboa⁶, Miguel A. Valdés⁷, Josué Juárez^{7*}

¹Departamento de Ciencias Químico-Biológicas y Agropecuarias, Universidad de Sonora, Campus Caborca, C.P. 83000 Hermosillo, Sonora, México

²Departamento de Física, Posgrado en Nanotecnología, Universidad de Sonora, Unidad Centro, C.P. 83000 Hermosillo, Sonora, México;

³Departamento de Fisiología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Sierra Mojada 950, Apdo. Postal 44340, Guadalajara, Jalisco, México

⁴Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad de Sonora, Campus Cajeme, Blvd. Bordo Nuevo s/n, Antiguo Providencia, C.P. 85040, Cd. Obregón, Sonora, México.

⁵Departamento de Ciencias Químico-Biológicas, Universidad de Sonora, Luis Encinas y Rosales S/N, Hermosillo C.P. 83000, Sonora, México

⁶Departamento de Investigaciones Científicas y Tecnológicas de la Universidad de Sonora, C.P. 83000, Hermosillo, Sonora México

⁷Departamento de Física, Universidad de Sonora, Unidad Centro, C.P. 83000 Hermosillo, Sonora, México

*Correspondencia: josue.juarez@unison.mx (Josué Juárez)

DOI: <https://doi.org/10.54167/tch.v17i4.1293>

Recibido: 29 de julio de 2023; Aceptado: 13 de octubre de 2023

Publicado por la Universidad Autónoma de Chihuahua, a través de la Dirección de Investigación y Posgrado.

Editor de Sección: Dr. David Morales-Morales

Resumen

La nanotecnología es una herramienta emergente utilizada en el desarrollo de novedosos biomateriales de escala nanométrica. Lípidos, proteínas y polisacáridos son algunos de los materiales de origen natural más utilizados para la fabricación de nanomateriales para la entrega controlada de fármacos. De estos, los polisacáridos, como quitosano, almidón, pectina, alginato, entre otros, han sido ampliamente utilizados con estos propósitos. En esta breve revisión, se mostrarán algunos reportes sobre la fabricación de nanopartículas basadas en quitosano, para el transporte y liberación de componentes bioactivos.

Palabras clave: nanotecnología, biomateriales, quitosano, nanopartículas

Abstract

Nanotechnology is a novel tool used to develop novelty biomaterials at the nanoscale. Lipids, proteins, and polysaccharides are natural materials widely used to synthesize controlled drug-delivery nanoparticles. From these raw materials, polysaccharides, such as chitosan, starch, pectin, alginate, among others, have been used for this purpose. In this brief manuscript, several reports about chitosan-based nanoparticles as transport and delivery system of bioactive transport will be shown.

Keywords: nanotechnology, biomaterials, chitosan, nanoparticles

1. Introducción

La nanotecnología, a través de la manipulación y ensamblaje de átomos y moléculas, ha permitido diseñar y producir materiales de escala nanométrica y dispositivos funcionales (nanopartículas, nanoplataformas, nanosistemas, nanodispositivos, nanomateriales) los cuales cuentan con características físicas y químicas atractivas que pueden explotarse en áreas de la biología, medicina y tecnología farmacéutica, por mencionar algunas. Tanto materiales de naturaleza inorgánica, orgánica o una combinación de estos, son comúnmente utilizados en el diseño y fabricación de nanomateriales. La Fig. 1 muestra algunos componentes moleculares (fosfolípidos, proteínas, polisacáridos y copolímeros de bloque) y elementos inorgánicos (sales inorgánicas y átomos metálicos) usados en el diseño, síntesis y fabricación de nanomateriales funcionales de interés para diferentes áreas de la industria, ciencia y tecnología (Modi *et al.*, 2022). Por ejemplo, en la síntesis de nanopartículas inorgánicas (metálicas y óxidos metálicos), se promueve la agregación controlada de los precursores metálicos, que por lo general son sales metálicas o alcóxidos, siguiendo diferentes estrategias químicas y físicas, tales como reacciones de óxido-reducción, coprecipitación, descomposición térmica, procesos de sol-gel, electroquímica, plasma, deposición química de vapor, entre otros, para obtener una nanopartícula de tamaño y forma determinada (Jamkhande *et al.*, 2019).

Para la fabricación de nanopartículas basadas en materiales orgánicos comúnmente se utilizan moléculas de peso molecular bajo (fosfolípidos, lípidos, y tensioactivos) (Tenchov *et al.*, 2021) y/o alto (polímeros sintéticos y naturales) (Gagliardi *et al.*, 2021); de carácter anfipático, zwitteriónico, iónico (aniónico y catiónico); moléculas que bajo condiciones controladas de disolución se asocian a través de interacciones intra y/o intermoleculares, obteniéndose sistemas nanoestructurados tales como micelas, vesículas, nanopartículas sólidas, nanocápsulas, por mencionar algunos ejemplos. Así, cuando moléculas anfipáticas, por ejemplo, fosfolípidos o copolímeros de bloque, son colocadas en un medio acuoso, éstas tienden a auto-asociarse formando diferentes tipos de estructuras (micelas, vesículas, bicapas, etc.), en donde las secciones hidrofóbicas de estas moléculas se agrupan para evitar el contacto con las moléculas del agua, mientras que la parte hidrofílica de la molécula queda orientada hacia la fase acuosa, generándose así las llamadas *estructuras auto-asociadas*, mediante un sutil balance entre fuerzas atractivas y repulsivas.

Los materiales poliméricos son ampliamente utilizados en la fabricación de nanopartículas funcionales, debido a su bajo costo de producción, bajo costo de purificación y gran abundancia en la naturaleza. Además, estos materiales pueden sintetizarse en un laboratorio (polímeros sintéticos) o bien obtenerse a partir de fuentes naturales (polímeros naturales), destacando la gran cantidad de

grupos funcionales, intrínsecos a su estructura química de polímero, los cuales están relacionados con las propiedades fisicoquímicas en disolución (Begines *et al.*, 2020; Gagliardi *et al.*, 2021). De estos materiales, los polímeros de origen natural o biopolímeros son ampliamente utilizados como materia prima para el desarrollo de nanomateriales con prometedoras aplicaciones biomédicas, debido a que suelen ser materiales biocompatibles, biodegradables y no tóxicos, en particular las proteínas y los polisacáridos (Vodyashkin *et al.*, 2022). Las unidades monoméricas que constituyen a estos biopolímeros proporcionan una gran cantidad de grupos químicos funcionales que influyen de manera directa en la estructura y conformación que estos materiales pueden adoptar en disoluciones acuosas, así como influir en su reactividad química (Muir y Burdick, 2021).

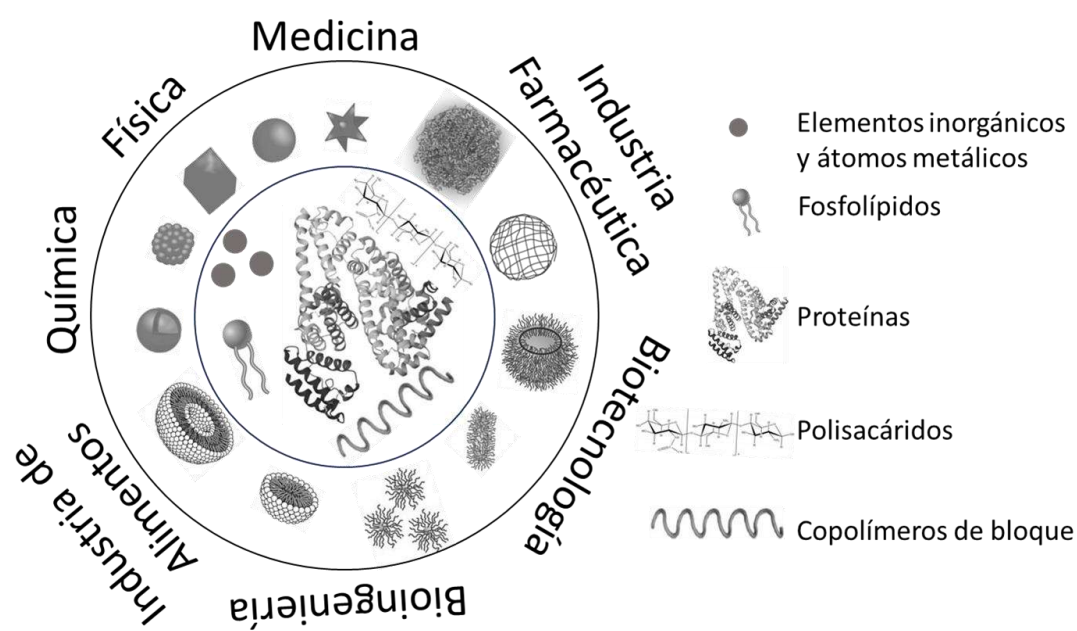


Figura 1. Materiales utilizados en el desarrollo de nanodispositivos de interés para diferentes campos de la ciencia, tecnología e industria.

Figure 1. Materials used in the development of nanodevices of interest for different fields of science, technology and industry.

2. Polisacáridos

Son los biopolímeros más abundantes en la naturaleza y están constituidos por monosacáridos unidos por enlaces glicosídicos. Debido a la gran variedad de monosacáridos que existen en la naturaleza y a los diferentes enlaces glicosídicos mediante los cuales se pueden unir lo largo de la cadena principal del biopolímero existe una diversidad de diferentes polisacáridos (Mohammed *et al.*, 2021; Lebrilla *et al.*, 2022). Por ejemplo, las unidades monoméricas de la celulosa y quitina están unidas por enlaces glucosídicos $\beta(1\rightarrow4)$, sin embargo la celulosa es un homopolímero lineal

constituido por una solo tipo de monosacárido, la glucosa, mientras que la quitina es un heteropolímero lineal constituido por monosacáridos de N-acetilglucosamina y glucosamina (Sharifi-Rad *et al.*, 2021).

En particular, la quitina (Fig. 2a) se obtiene principalmente del exoesqueleto de artrópodos, tales como insectos, de crustáceos, cangrejos y camarones, así como de las paredes celulares de hongos. A pesar de que la quitina se ha catalogado como un material biocompatible, sus aplicaciones en el área biomédica se ven limitadas debido al alto contenido de N-acetilglucosamina (>90 %) que hacen de este biopolímero un material duro, no elástico, e insoluble en agua y en la mayoría de los disolventes orgánicos. Estos inconvenientes son superados una vez que se elimina el grupo acetilo de la estructura química de la quitina, por un proceso de desacetilación química o enzimática, obteniéndose como producto al quitosano (Fig. 2b) (Sharifi-Rad *et al.*, 2021).

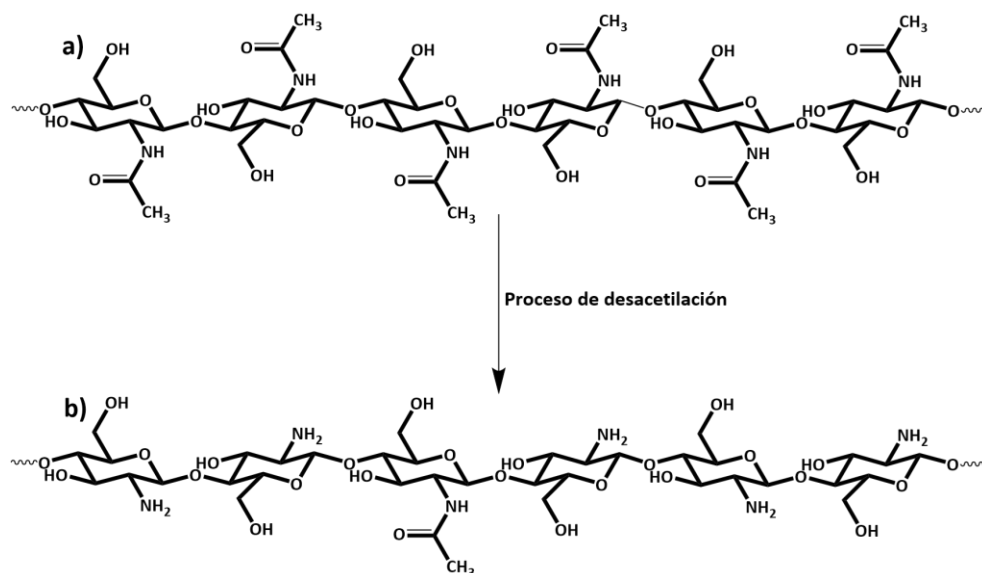


Figura 2. Estructura química de la quitina (a) y del quitosano (b) obtenido después de la desacetilación de la quitina.

Figure 2. Chemical structure of chitin (a) and chitosan (b) obtained after deacetylation of chitin.

El quitosano está constituido principalmente por unidades de N-glucosamina (>50 %), es un polielectrolito catiónico, soluble en soluciones acuosas ácidas (Sharifi-Rad *et al.*, 2021). Es importante mencionar que el quitosano se usa ampliamente como materia prima en la construcción de materiales y dispositivos con aplicaciones prometedoras en el área biomédica, debido a sus propiedades de biocompatibilidad, biodegradabilidad, hemostáticas, antimicrobianas. Además, es un biopolímero accesible, debido a su alta tasa de producción (aproximadamente se producen 10^{11} – 10^{14} toneladas de quitosano a nivel mundial) (Crognale *et al.*, 2022; Pellis *et al.*, 2022) y a su bajo costo económico (MX\$151.02-216.00) (Riofrio *et al.*, 2021). Por estas razones, el quitosano es uno de los polímeros más utilizados para el desarrollo de materiales funcionales a escala macro, micro y nanométrica. Algunos ejemplos de esto es la fabricación de nanopartículas, nanofibras, andamios, hidrogeles, membranas, películas, por mencionar algunos biomateriales funcionales, los cuales se emplean de manera específica en la regeneración de tejido, liberación de fármacos, administración de vacunas, etc. Los

métodos más comunes para su fabricación son la gelificación iónica, entrecruzamiento físico o químico, evaporación de solvente, autoasociación, tamizado, secado por aspersión y secado por liofilización (Ribeiro *et al.*, 2017; Tian *et al.*, 2022; Kim *et al.*, 2023).

A pesar de que el quitosano es un biopolímero versátil, presenta algunas limitaciones relacionadas con su estructura química, como una baja solubilidad en pH fisiológico, afectando de manera negativa las funciones para las cuales se diseña el biomaterial. Estas limitaciones pueden solventarse modificando químicamente la estructura del quitosano o bien combinándolo con otros polímeros naturales o sintéticos (Seidi *et al.*, 2021; Chen *et al.*, 2022). La modificación química del quitosano es una estrategia ampliamente utilizada para modular el balance hidrofílico/hidrofóbico, la carga y funcionalidad de este biopolímero (Aibani *et al.*, 2021). Los grupos funcionales -OH y -NH₂ presentes en el quitosano facilitan la unión covalente de residuos moleculares en el esqueleto del quitosano a través de reacciones de eterificación, esterificación, alquilación, aminación reductiva y amidación, principalmente (Di Martino y Sedlarik, 2014; Ribeiro *et al.*, 2017; Tian *et al.*, 2022). La Fig. 3 es un esquema resumido de este tipo de reacciones químicas que permite cambiar la estructura y funcionalidad del este polisacárido. A continuación, se presentarán el uso del quitosano nativo y modificado para la fabricación de nanopartículas para el transporte de componentes bioactivos, o como agente de recubrimiento de la superficie de nanovarillas de oro.

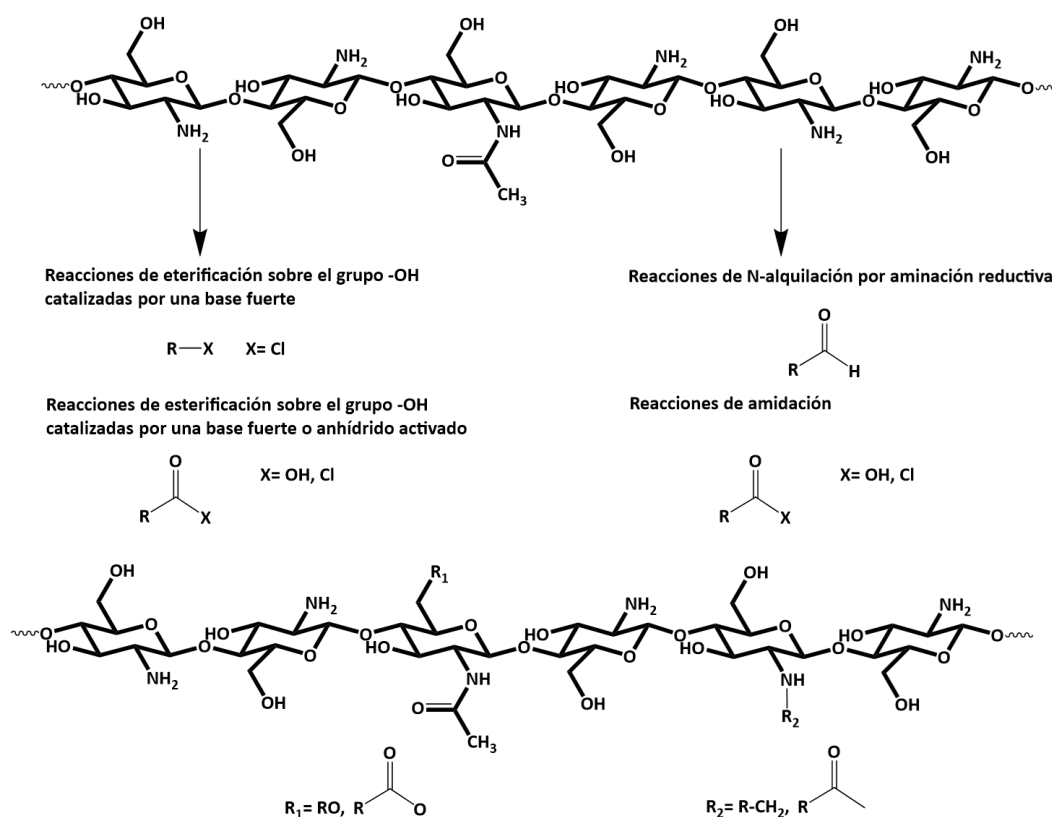


Figura 3. Principales reacciones químicas utilizadas para unir estructuras moleculares de bajo peso molecular a la estructura del quitosano.

Figure 3. Main chemical reactions used to attach low molecular weight molecular structures to the chitosan structure.

En este reporte se discutirá de manera breve el uso de polisacáridos, en particular el quitosano, para el desarrollo de nanomateriales, así como el método de obtención más utilizado para la obtención de nanopartículas basadas en quitosano para la carga, transporte y liberación de compuestos bioactivos, tales como proteínas y compuestos de bajo peso molecular, o como agentes de estabilización de superficies de nanovarillas de oro.

3. Síntesis de nanopartículas basadas en quitosano nativo y modificado químicamente

La construcción de nanopartículas basadas en quitosano puede llevarse a cabo por diversos procesos tales como el entrecruzamiento iónico (gelificación iónica), nanoprecipitación, microemulsión, coacervación y electroaspersión. El método más utilizado es el entrecruzamiento iónico, usando tripolifosfato de sodio (TPF) como agente reticulante, debido a que es un proceso amigable con el medio ambiente, económico, reproducible y fácil de desarrollar. Además, la fabricación de estos sistemas nanoparticulados se realiza bajo condiciones suaves de entrecruzamiento, por lo que los componentes bioactivos no pierden actividad biológica (Yanat y Schroën, 2021; Vodyashkin *et al.*, 2022). La fig. 4 muestra un esquema general del proceso de entrecruzamiento iónico para la obtención de nanopartículas de quitosano usando TPF. El quitosano previamente se disuelve en medio acuoso ligeramente acidificado (HCl o CH₃COOH). El pH de la disolución se ajusta con NaOH a un valor determinado, manteniendo la disolución en agitación constante a temperatura del laboratorio. Finalmente se adiciona gota a gota TPF, previamente disuelto en agua, manteniendo la agitación de la mezcla quitosano-TPP (Calvo *et al.*, 1997). La formación de nanopartículas resulta de las interacciones electrostáticas entre los grupos amino protonados del quitosano y los grupos aniónicos del TPF. El proceso se ha modificado con el fin de optimizar el proceso de obtención de nanopartículas, por ejemplo, se puede variar el pH de la disolución del quitosano en un rango de 4.5 a 5.5, la concentración de quitosano (1 a 3 mg/mL), la relación en peso del quitosano:TPF, en un rango de 3:1 a 5:1 y la temperatura de las disoluciones de quitosano y TPP al momento de realizar el entrecruzamiento, ya sea a temperatura ambiente (25 °C) (Calvo *et al.*, 1997), o bien, calentando la disolución de quitosano a 60 °C y posterior transferencia a un baño de agua fría a 4 °C (Luna *et al.*, 2022).

Calvo y colaboradores (1997) fueron los primeros investigadores en utilizar el método de entrecruzamiento iónico, usando TPF como agente reticulante, para obtener nanopartículas de quitosano, usando una relación en peso de quitosano:TPF (5:1). El tamaño de las partículas de quitosano varió entre 263 y 408 nm, con una capacidad de carga de 51 mg de proteína por cada 100 mg de nanopartículas de quitosano. En un reporte más reciente, Almada y colaboradores (2014) obtuvieron nanopartículas de quitosano nativo y quitosanos parcialmente hidrofobizados (uniendo residuos de octilaldehído a la estructura del quitosano con grados de modificación de 10 y 30 %, mediante una reacción de aminación reductiva) modificando algunas condiciones del protocolo de entrecruzamiento iónico reportado por Calvo. La síntesis se realizó a un pH de 4.2, usando una relación en peso de quitosano:TPF (2.5:1) y se reportaron tamaños de nanopartículas de 159 nm y 260 nm cuando las nanopartículas de quitosano fueron resuspendidas en agua y en buffer fosfato, respectivamente. Por otra parte, el tamaño de nanopartículas con quitosanos hidrofóbicos fue mayor

cuando éstas se resuspendieron en agua desionizada, siendo de 190 nm para el quitosano hidrofobizado al 10 % y 200 nm para el quitosano modificado al 30 %, mientras que en buffer de fosfato el tamaño fue menor, comparado con las partículas obtenidas con quitosano nativo (227 nm y 253 nm para quitosano hidrofóbico al 10 y 30 %, respectivamente). Este resultado sugiere que la hidrofobización del quitosano desempeña un papel importante en la conformación del polisacárido, modulando el tamaño de la nanopartícula según el disolvente utilizado.

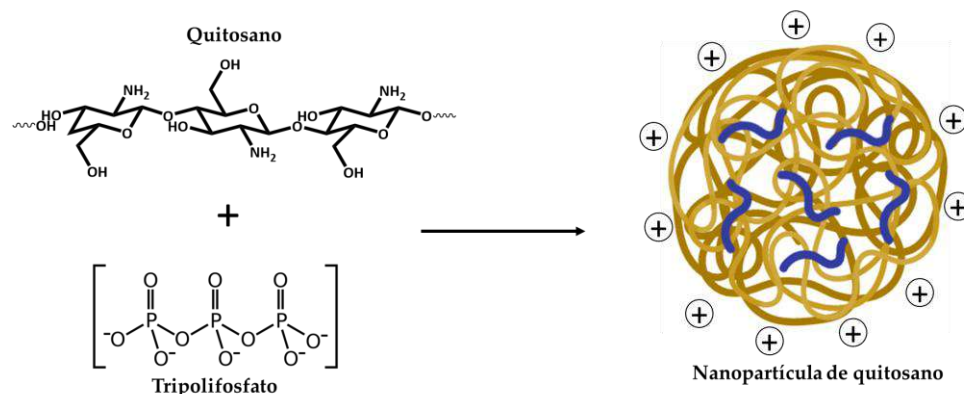


Figura 4. Esquema general del proceso de fabricación de nanopartículas por entrecruzamiento iónico.
Figure 4. General scheme of the nanoparticle fabrication process by ionic crosslinking.

4. Nanopartículas de quitosano para carga-transporte-liberación de compuesto bioactivos

El quitosano es un biopolímero atractivo para el desarrollo de nanopartículas que sirvan como matriz de carga-transporte-liberación de compuestos biológicamente activos, tales como proteínas, ADN, ARN, fármacos, aceites esenciales, extractos naturales, por mencionar algunos ejemplos. Esta capacidad está relacionada con el carácter catiónico y solubilidad en medio acuoso del quitosano nativo, así como de los quitosanos modificados (Di Martino y Sedlarik, 2014; Ribeiro *et al.*, 2017; Tian *et al.*, 2022).

4.1 Nanopartículas de quitosano para carga-transporte-liberación de proteínas

Las nanopartículas de quitosano se han propuesto para cargar y transportar proteínas de uso terapéutico. Con este propósito, la albúmina de suero bovino ha sido utilizada como proteína modelo en la fabricación de nanopartículas de carga y transporte de proteínas (Calvo *et al.*, 1997; Fernández-Urrusuno *et al.*, 1999; Mattu *et al.*, 2013; Yadav y Yadav, 2021). Por ejemplo, Calvo y colaboradores

evaluaron la capacidad de una nanomatriz de quitosano para atrapar albúmina, logrando eficiencias de encapsulamiento del 80 %, lo cual sugiere que el quitosano nativo es una matriz excelente para el soporte de proteínas. Posteriormente, Fernández-Urrusuno y colaboradores (1999) desarrollaron un sistema de liberación de insulina por vía nasal utilizando nanopartículas de quitosano sintetizadas por el método de entrecruzamiento iónico, demostrando que las nanopartículas funcionan como vehículos que transportan insulina a través de la mucosa nasal de manera eficiente. En trabajos similares Juárez y colaboradores utilizaron quitosanos tiolados para la fabricación de nanopartículas con la finalidad de mejorar la eficiencia de encapsulación de proteínas, en particular albúmina de suero bovino e insulina (Hechavarría y Juárez 2018, Nevárez y Juárez 2018, Piri y Juárez, 2019). Los quitosanos se funcionalizaron uniéndolos químicamente ácido mercaptopropánico y mercaptoundecanoico mediante una reacción de amidación. La Fig. 5 muestra el protocolo de la reacción química la cual consiste en dos etapas. En la primera etapa, se obtiene un éster activado mediante la reacción del ácido tiólico (3-mercaptopropánico u 11-mercaptoundecanoico) con clorhidrato de N-(e-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida (EDAC), seguido de una transferencia del mercaptano activado a N-hidroxisuccinimida (NHS), el cual es más estable en medio acuoso que el primer éster activado con EDAC. En la segunda etapa, el éster activado con NHS se adiciona a la disolución de quitosano, ajustando la disolución a un pH de 5.0 para facilitar la reacción de amidación (Luna *et al.*, 2022).

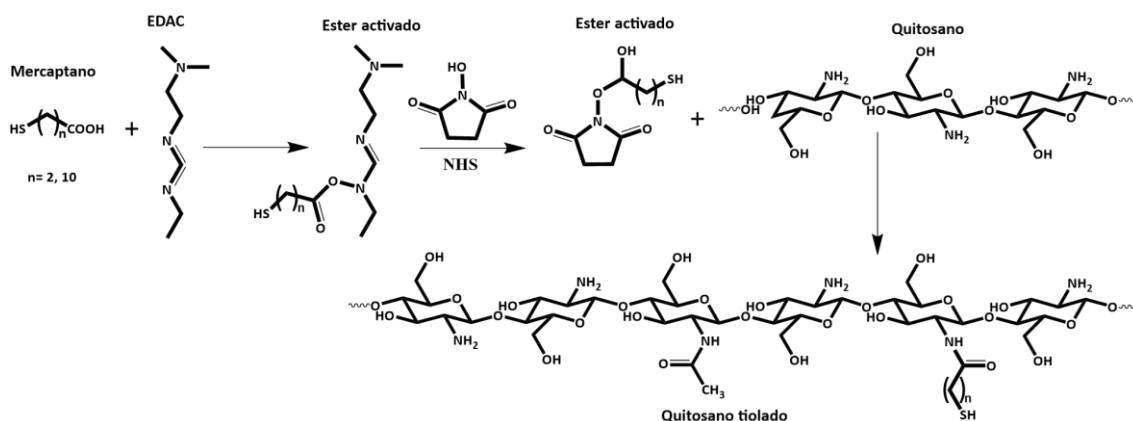


Figura 5. Esquema del protocolo de modificación del quitosano con mercaptanos ácidos.

Figure 5. Schematic of the chitosan modification protocol with acid mercaptans.

Las nanopartículas se obtuvieron por entrecruzamiento iónico, ajustando el pH a 5.5 para facilitar la agregación y formación de nanopartículas de quitosano tiolado. Los resultados mostraron que las nanopartículas obtenidas con quitosano tiolado presentaron una mejor eficiencia de encapsulación de albúmina de suero bovino (89 % para el quitosano modificado con ácido mercaptopropánico y 97 % para las nanopartículas de quitosano modificado con ácido mercaptoundecanoico), en comparación con la eficiencia de encapsulación reportada para las nanopartículas obtenidas con quitosano nativo. Por otra parte, estas nanopartículas también encapsulan insulina de manera eficiente, mostrando eficiencias de encapsulación de 73 y 75 % para las nanopartículas de quitosano modificado con ácido mercaptopropánico y mercaptoundecanoico, respectivamente. Los ensayos *in vitro* de la liberación de la lisozima capturada en las nanopartículas de quitosano modificado con

ácido mercaptoundecanoico mostraron una liberación constante y controlada, mientras que la lisozima encapsulada en la matriz polimérica del sistema de nanopartículas de quitosano modificado con ácido mercaptopropanoico no se liberó.

Con base a este resultado, las nanopartículas de quitosano modificadas con ácido mercaptoundecanoico fueron consideradas para evaluar su potencial terapéutico (capacidad hipoglucemiante) mediante ensayos *in vivo* usando ratas Wistar diabéticas como modelos. Los resultados demostraron que estas nanopartículas presentan una actividad hipoglucemiante media, puesto que los niveles de glucosa en sangre disminuyen aproximadamente hasta un 50 % después de dos horas de ser administrada vía oral y el efecto permanece por 4 horas, lo cual sugiere que la lisozima se libera de manera controlada y constante (Nevárez y Juárez 2018, Piri y Juárez, 2019). Con base en estos resultados, las nanopartículas basadas en quitosanos tiolados y cargadas con insulina son de interés biomédico puesto que representan un biomaterial con prometedoras aplicaciones en el tratamiento de la diabetes.

4.2 Nanopartículas de quitosano para carga de compuestos de bajo peso molecular (fármacos y aceites esenciales)

El proceso de fabricación de nanopartículas basadas en quitosano es fácil de adaptar de acuerdo con las propiedades de las especies que se pretenden encapsular e incluso es posible adicionar un paso para facilitar la encapsulación de compuestos bioactivos de bajo peso molecular, tales como fármacos (hidrofílicos neutros, catiónicos, aniónicos, o hidrofóbicos), extractos de plantas y aceites esenciales. Por ejemplo, el agente antineoplásico doxorrubicina es uno de los primeros fármacos que fueron encapsulados en nanopartículas de quitosano. Janes y colaboradores (2001) prepararon nanopartículas de quitosano cargadas con doxorrubicina a un pH de 4.7, consiguiendo una eficiencia de encapsulación de la doxorrubicina realmente baja (9.1 %) debido a que el fármaco se encontraba cargado positivamente (pK_a de la doxorrubicina = 8.2 al pH de preparación de nanopartículas) y por lo tanto pudo haberse presentado una repulsión entre los grupos amino del quitosano y del fármaco. En un trabajo reciente, Zare y colaboradores (2018) se logró aumentar la eficiencia de encapsulación de doxorrubicina ajustando las condiciones experimentales del proceso de fabricación de nanopartículas basadas en quitosano nativo. A pesar de alcanzar eficiencias de encapsulación del 23 % el porcentaje es bajo si se compara con nanopartículas obtenidas con quitosanos modificados (Di Martino y Sedlarik, 2014) o cuando se usa en combinación con otros materiales poliméricos (Yang *et al.*, 2021).

Por otra parte, los aceites esenciales poseen excepcionales propiedades antisépticas, antiinflamatorias, repelentes de insectos, entre otras, por lo que suelen utilizarse como paliativo contra ciertas enfermedades, tales como el cáncer o enfermedades causadas por microorganismos (Encinas-Basurto *et al.*, 2017; Hadidi *et al.*, 2020; Luna *et al.*, 2022; Mondéjar-López *et al.*, 2022). Sin embargo, los aceites esenciales no pueden aplicarse directamente debido a que son compuestos hidrofóbicos, volátiles, lábiles al aire, luz y temperatura, además de ser irritantes si se aplican directamente en la piel u otros tejidos. Estos inconvenientes se solventan utilizando nanopartículas de quitosano como matriz de transporte. Debido a la naturaleza hidrofóbica de los aceites esenciales es necesario incluir un paso adicional al protocolo de obtención de nanopartículas basadas en quitosano por entrecruzamiento iónico. Este paso consiste en preparar una emulsión mezclando el

aceite esencial con un surfactante en medio acuoso, en donde las estructuras micelares de la emulsión quedan atrapadas en la red de la matriz polimérica del quitosano, permitiendo así encapsular al aceite esencial en grandes proporciones, alcanzando valores de eficiencia de encapsulación superiores al 50 % (Hadidi *et al.*, 2020; Luna *et al.*, 2022; Mondéjar-López *et al.*, 2022). Es importante mencionar que los sistemas preparados a base de quitosano y cargados con aceites esenciales mostraron excelentes propiedades antibacterianas. Por ejemplo, las nanopartículas de quitosano cargadas con aceite esencial de clavo, preparadas por Hadidi y colaboradores (2020) afectaron la viabilidad tanto de bacterias Gram positivas como Gram negativas, concluyendo que estos nanosistemas pueden ser utilizados para prevenir la contaminación de alimentos y propagación de infecciones bacterianas.

Por otra parte, Luna y colaboradores (2022), fabricaron nanopartículas de quitosano cargadas con carvacrol como agente bactericida. Como es de esperar, la eficiencia de encapsulación de carvacrol en nanopartículas de quitosano obtenidas por el protocolo tradicional de entrecruzamiento iónico es baja debido a la hidrofobicidad del aceite esencial. Para aumentar la cantidad de carvacrol en la nanomatriz de quitosano, Luna y colaboradores modificaron primeramente la estructura del quitosano uniendo cadenas hidrocarbonadas de ocho carbonos mediante una reacción de amidación, resultando en un quitosano hidrofóbico. Después prepararon una emulsión de carvacrol la cual se incorporó a la disolución de quitosano modificado y, finalmente, se agregó la disolución de TPF. Con esta estrategia, se alcanzó una eficiencia de encapsulación de carvacrol del 56 %. Interesantemente, estos nanosistemas basados en quitosano presentaron una fuerte actividad antibacteriana, disminuyendo la viabilidad bacteriana por debajo de 30 % a concentraciones de 0.38 mg/ml de carvacrol. Con base en estos resultados, las nanopartículas cargadas con carvacrol pueden considerarse como un biomaterial potencialmente útil en la prevención de infecciones bacterianas.

4.3 Quitosano como agente estabilizante de nanopartículas poliméricas y metálicas

Además de la encapsulación de agentes bioactivos, el quitosano se ha utilizado para recubrir y funcionalizar la superficie de nanodispositivos (nanopartículas, lipídicas, proteicas, poliméricas y metálicas) de transporte-entrega de fármacos mediante el aprovechamiento de su carácter policationico y de la gran cantidad de grupos funcionales intrínsecos a su estructura, sumado esta funcionalidad a sus propiedades de biocompatibilidad, biodegradabilidad y mucoadhesividad (Frank *et al.*, 2020). De acuerdo con los ensayos desarrollados tanto *in vitro* como *in vivo*, los dispositivos funcionales estabilizados con quitosano presentan ciertas ventajas, mejorando la estabilidad en disolución y la liberación controlada de fármacos, además de promover la mucoadhesividad, penetración tisular y la modulación de las interacciones con las células, mejorando así la función terapéutica del nanosistema.

Por otra parte, cuando se recubre con quitosano la superficie de nanopartículas metálicas, tales como las nanopartículas de oro y plata, las propiedades plasmónicas de estas nanopartículas prácticamente no se afectan (Katas *et al.*, 2018; Ibrahim *et al.*, 2019; Verma *et al.*, 2021). Este hecho es de gran relevancia, puesto que estas propiedades ópticas representan una alternativa terapéutica contra enfermedades como el cáncer, o aquellas provocadas por microorganismos, a través del incremento de temperatura (terapia fototérmica) debido a la disipación de energía electromagnética absorbida (propiedad fototérmica) (Ibrahim *et al.*, 2019; Zheng *et al.*, 2021). Un ejemplo ilustrativo de esto son las nanovarillas de oro, que presentan dos bandas de absorción (plasmón de resonancia transversal

y plasmón de resonancia longitudinal) características en la región visible del espectro electromagnético, como resultado de la oscilación colectiva de los electrones presentes en la superficie de la nanovarilla con el campo eléctrico de la radiación electromagnética. Las nanovarillas de oro se sintetizan por el método de crecimiento mediado por semillas, en el cual se usa bromuro de hexadeciltrimetil amonio (CTAB) como agente estabilizante (Zheng *et al.*, 2021). La presencia de este surfactante es esencial para proporcionar estabilidad a la barra de oro, pues cuando éste se elimina, a través de un proceso de diálisis o por centrifugación, las nanovarillas de oro se destruyen, perdiendo sus propiedades plasmónicas y su potencial terapéutico (Duan *et al.*, 2014; Almada *et al.*, 2017). Por otra parte, la presencia de CTAB limita el uso biológico de estos sistemas debido a que este surfactante es altamente tóxico para las células. Por lo anterior, es necesario buscar materiales que confieran estabilidad a las nanovarillas, que sean biocompatibles y que no afecten las propiedades plasmónicas del nanomaterial.

En este sentido, Duan y colaboradores (2014) desarrollaron un sistema nanoparticulado basado en nanovarillas de oro para la destrucción de células cancerígenas por quimioterapia y ablación térmica. El nanosistema consta de un núcleo de oro en forma de varilla, estabilizado con quitosano, el cual se conjuga químicamente con doxorubicina. Los ensayos de la viabilidad *in vitro* se realizaron utilizando células HeLa, MCF-7 y A549 como células modelo de cáncer cervical, cáncer de mama y cáncer pulmonar, respectivamente. La viabilidad de las células cancerígenas se vio afectada por la presencia de estos nanosistemas; sin embargo, el efecto citotóxico se incrementó cuando las células fueron sometidas a un proceso de irradiación, debido al proceso de absorción de la radiación electromagnética y posterior conversión a calor por parte de las nanovarillas de oro.

Almada y colaboradores (2017) propusieron el uso de quitosano para reemplazar el CTAB de la superficie de las nanovarillas de oro. Para lograr este objetivo, el quitosano se modificó con ácido mercaptopropánico, proporcionando grupos -SH, los cuales se caracterizan por su alta afinidad a la superficie de oro. Almada y colaboradores reportaron que las nanovarillas de oro estabilizadas con quitosano ácido mercapto propanoico son estables en medio acuoso y no afectan las propiedades fototérmicas del nanomaterial. Con base en estos resultados, los autores sugieren que las nanovarillas de oro estabilizadas con el quitosano tiolado pueden ser consideradas como biomateriales con aplicaciones sumamente prometedoras en el campo de la biomedicina. Además, es posible implementar una terapia dual, en donde el efecto quimioterapéutico puede aumentarse a través de la sensibilización de las células como consecuencia del incremento de temperatura en el medio circundante.

5. Conclusiones

El quitosano es un biopolímero atractivo para el desarrollo de nanomateriales útiles para la carga, transporte y liberación localizada y controlada de fármacos, ya que es un biopolímero biocompatible y biodegradable. A pesar de que existen diversas metodologías para la fabricación de nanopartículas basadas en quitosano, el método de entrecruzamiento iónico, usando TPP como agente reticulante, es el más utilizado ya que es versátil, fácil de desarrollar y los resultados son reproducibles; además es un proceso de bajo costo y amigable con el medio ambiente. Por otra parte, la adición covalente de pequeñas moléculas a la estructura química del quitosano modifica las características fisicoquímicas de este biopolímero, permitiendo modular el comportamiento del quitosano en agua, optimizar la fabricación de las nanopartículas basadas en quitosano, mejorar las

propiedades de carga-transporte-liberación de fármacos de nanomateriales basados en quitosano y, de esta manera, ampliar el uso potencial del quitosano como agente de recubrimiento y estabilizador de la superficie de nanomateriales, aumentar la eficiencia terapéutica del componente bioactivo, o para el caso de materiales fototérmicos, aumentar el daño como consecuencia del incremento de temperatura (efecto fototérmico) en el tejido blanco de interés. Los resultados de los trabajos presentados demuestran que las nanopartículas o dispositivos desarrollados a base de quitosano tienen prometedoras aplicaciones en el área de la biomedicina, por lo menos en ensayos *in vitro*. Ahora es importante dar un paso más adelante en la investigación sobre el posible uso de estos nanomateriales en ensayos *in vivo*, con el fin de elucidar el potencial de estos nanosistemas.

Agradecimientos

A la Universidad de Sonora por su apoyo a través del proyecto interno USO315008537.

Conflicto de interés

Los Autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Referencias

- Aibani, N., Rai, R., Patel, P., Cuddihy, G. & Wasan, E. K. (2021). Chitosan nanoparticles at the biological interface: implications for drug delivery. *Pharmaceutics* 13(10): 1686. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13101686>
- Almada, M., Burboa, M. G., Robles, E., Gutiérrez, L. E., Valdés, M. A. & Juárez, J. (2014). Interaction and cytotoxic effects of hydrophobized chitosan nanoparticles on MDA-MB-231, HeLa and Arpe-19 cell lines. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 14(6): 692-701. <https://doi.org/10.2174/1568026614666140118214802>
- Almada, M., Leal-Martínez, B. H., Hassan, N., Kogan, M. J., Burboa, M. G., Topete, A., Valdez, M. A. & Juárez, J. (2017). Photothermal conversion efficiency and cytotoxic effect of gold nanorods stabilized with chitosan, alginate and poly(vinyl alcohol). *Materials Science and Engineering C* 77:583-593. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.03.218>
- Begines, B., Ortiz, T., Pérez-Aranda, M., Martínez, G., Merinero, M., Argüelles-Arias, F. & Alcludia, A. (2020). Polymeric nanoparticles for drug delivery: Recent developments and future prospects. *Nanomaterials* 10(7): 1403. <https://doi.org/10.3390/nano10071403>
- Calvo, P., Remuñán-López, C., Vila-Jato, J. L. & Alonso, M. J. (1998). Novel hydrophilic chitosan-polyethylene oxide nanoparticles as protein carriers. *Journal of Applied Polymer Science* 63(1): 125-132. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4628\(19970103\)63:1%3C125::AID-APP13%3E3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4628(19970103)63:1%3C125::AID-APP13%3E3.0.CO;2-4)
- Chen, Q., Qi, Y., Jiang, Y., Quan, W., Luo, H., Wu, K., Li, S. & Ouyang, Q. (2022). Progress in Research of Chitosan Chemical Modification Technologies and Their Applications. *Marine Drugs* 20(8): 536. <https://doi.org/10.3390/md20080536>

- Crognale, S., Russo, C., Petruccioli, M. & D'annibale, A. (2022). Chitosan Production by Fungi: Current State of Knowledge, Future Opportunities and Constraints. *Fermentation* 8(2): 76. <https://doi.org/10.3390/fermentation8020076>
- Di Martino, A. & Sedlarik, V. (2014). Amphiphilic chitosan-grafted-functionalized polylactic acid based nanoparticles as a delivery system for doxorubicin and temozolomide co-therapy. *International Journal of Pharmaceutics* 474(1–2): 134-145. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.08.014>
- Duan, R., Zhou, Z., Su, G., Liu, L., Guan, M., Du, B. & Zhang, Q. (2014). Chitosan-coated gold nanorods for cancer therapy combining chemical and photothermal effects. *Macromolecular Bioscience* 14(8): 1160-1169. <https://doi.org/10.1002/mabi.201300563>
- Encinas-Basurto, D., Ibarra, J., Juarez, J., Burboa, M. G., Barbosa, S., Taboada, P., Troncoso-Rojas, R. & Valdez, M. A. (2017). Poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles for sustained release of allyl isothiocyanate: characterization, in vitro release and biological activity. *Journal of Microencapsulation* 34(3): 231–242. <https://doi.org/10.1080/02652048.2017.1323037>
- Fernández-Urrusuno, R., Calvo, P., Remuñán-López, C., Vila-Jato, J. L. & Alonso, M. J. (1999). Enhancement of nasal absorption of insulin using chitosan nanoparticles. *Pharmaceutical Research* 16: 1576-1581. <https://doi.org/10.1023/A:1018908705446>
- Frank, L. A., Onzi, G. R., Morawski, A. S., Pohlmann, A. R., Guterres, S. S. & Contri, R. V. (2020). Chitosan as a coating material for nanoparticles intended for biomedical applications. *Reactive and Functional Polymers* 147: 104459. <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2019.104459>
- Gagliardi, A., Giuliano, E., Venkateswararao, E., Fresta, M., Bulotta, S., Awasthi, V. & Cosco, D. (2021). Biodegradable Polymeric Nanoparticles for Drug Delivery to Solid Tumors. *Frontiers in Pharmacology* 12: 601626. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.601626>
- Hadidi, M., Pouramin, S., Adinepour, F., Haghani, S. & Jafari, S. M. (2020). Chitosan nanoparticles loaded with clove essential oil: Characterization, antioxidant and antibacterial activities. *Carbohydrate Polymers* 236: 116075. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116075>
- Ibrahim, A. M., Alzahrani, H. A. A., Abd El-Latif, M. M. & Selim, M. M. (2019). Influence of different stabilizers on the morphology of gold nanoparticles. *Bulletin of the National Research Centre* 43(1): 33. <https://doi.org/10.1186/s42269-019-0070-5>
- Jamkhande, P. G., Ghule, N. W., Bamer, A. H. & Kalaskar, M. G. (2019). Metal nanoparticles synthesis: An overview on methods of preparation, advantages and disadvantages, and applications. *Journal of Drug Delivery Science and Technology* 53: 101174. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.101174>
- Janes, K. A., Fresneau, M. P., Marazuela, A., Fabra, A. & Alonso, M. J. (2001). Chitosan nanoparticles as delivery systems for doxorubicin. *Journal of Controlled Release* 73(2–3): 255-267. [https://doi.org/10.1016/S0168-3659\(01\)00294-2](https://doi.org/10.1016/S0168-3659(01)00294-2)
- Katas, H., Moden, N. Z., Lim, C. S., Celesistinus, T., Chan, J. Y., Ganasan, P. & Suleman Ismail Abdalla, S. (2018). Biosynthesis and Potential Applications of Silver and Gold Nanoparticles and Their Chitosan-Based Nanocomposites in Nanomedicine. *Journal of Nanotechnology* 1-13: 290705. <https://doi.org/10.1155/2018/4290705>
- Kim, Y., Zharkinbekov, Z., Raziyeva, K., Tabyldiyeva, L., Berikova, K., Zhumagul, D., Temirkhanova, K. & Saparov, A. (2023). Chitosan-Based Biomaterials for Tissue Regeneration. *Pharmaceutics* 15(3): 807. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15030807>

Lebrilla, C. B., Liu, J., Widmalm, G. & Prestegard, J. H. (2022). Oligosaccharides and Polysaccharides. In: Varki A, Cummings RD, Esko JD, et al., (Ed.). *Essentials of Glycobiology*. (4th Edition). Cold Spring Harbor Laboratory Press(NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press. Chapter 3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK579972/#top>

Luna, M., Beltran, O., Encinas-Basurto, D. A., Ballesteros-Monrreal, M. G., Topete, A., Hassan, N., López-Mata, M. A., Reyes-Márquez, V., Valdez, M. A. & Juarez, J. (2022). High antibacterial performance of hydrophobic chitosan-based nanoparticles loaded with Carvacrol. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 209 (Part 1): 112191. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2021.112191>

Mattu, C., Li, R. & Ciardelli, G. (2013). Chitosan nanoparticles as therapeutic protein nanocarriers: The effect of ph on particle formation and encapsulation efficiency. *Polymer Composites* 34(9): 1538-1545. Special Issue: 6th Conference on the Times of Polymers & Composites (TOP) held at Ischia Italy June 10–14, 2012. <https://doi.org/10.1002/pc.22415>

Modi, S., Prajapati, R., Inwati, G. K., Deepa, N., Tirth, V., Yadav, V. K., Yadav, K. K., Islam, S., Gupta, P., Kim, D. H. & Jeon, B. H. (2022). Recent trends in fascinating applications of nanotechnology in allied health sciences. *Crystals* 12(1):39. <https://doi.org/10.3390/cryst12010039>

Mohammed, A. S. A., Naveed, M. & Jost, N. (2021). Polysaccharides; Classification, Chemical Properties, and Future Perspective Applications in Fields of Pharmacology and Biological Medicine (A Review of Current Applications and Upcoming Potentialities). *Journal of Polymers and the Environment* 29 (8): 2359–2371. <https://doi.org/10.1007/s10924-021-02052-2>

Mondéjar-López, M., Rubio-Moraga, A., López-Jimenez, A. J., García Martínez, J. C., Ahrazem, O., Gómez-Gómez, L. & Niza, E. (2022). Chitosan nanoparticles loaded with garlic essential oil: A new alternative to tebuconazole as seed dressing agent. *Carbohydrate Polymers* 277: 118815. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.118815>

Muir, V. G. & Burdick, J. A. (2021). Chemically Modified Biopolymers for the Formation of Biomedical Hydrogels. *Chemical Reviews* 121(18): 10908–10949 <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00923>

Pellis, A., Guebitz, G. M. & Nyanhongo, G. S. (2022). Chitosan: Sources, Processing and Modification Techniques. *Gels* 8 (7): 393. <https://doi.org/10.3390/gels8070393>

Ribeiro, J. C. V., Vieira, R. S., Melo, I. M., Araújo, V. M. A. & Lima, V. (2017). Versatility of Chitosan-Based Biomaterials and Their Use as Scaffolds for Tissue Regeneration. *Scientific World Journal* 2017: 8639898. Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2017/8639898>

Riofrio, A., Alcivar, T. & Baykara, H. (2021). Environmental and Economic Viability of Chitosan Production in Guayas-Ecuador: A Robust Investment and Life Cycle Analysis. *ACS Omega* 6(36): 23038–23051. <https://doi.org/10.1021/acsomega.1c01672>

Seidi, F., Khodadadi Yazdi, M., Jouyandeh, M., Dominic, M., Naeim, H., Nezhad, M. N., Bagheri, B., Habibzadeh, S., Zarrintaj, P., Saeb, M. R. & Mozafari, M. (2021). Chitosan-based blends for biomedical applications. *International Journal of Biological Macromolecules* 183: 1818-1850. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.05.003>

Sharifi-Rad, J., Quispe, C., Butnariu, M., Rotariu, L. S., Sytar, O., Sestito, S., Rapposelli, S., Akram, M., Iqbal, M., Krishna, A., Kumar, N. V. A., Braga, S. S., Cardoso, S. M., Jafarnik, K., Ekiert, H., Cruz-Martins, N., Szopa, A., Villagran, M., Mardones, L., ... Calina, D. (2021). Chitosan nanoparticles as a

promising tool in nanomedicine with particular emphasis on oncological treatment. *Cancer Cell International* 21: 318. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-02025-4>

Tenchov, R., Bird, R., Curtze, A. E. & Zhou, Q. (2021). Lipid Nanoparticles from Liposomes to mRNA Vaccine Delivery, a Landscape of Research Diversity and Advancement. *ACS Nano* 15 (11): 16982–17015. <https://doi.org/10.1021/acsnano.1c04996>

Tian, Y., Wu, D., Wu, D., Cui, Y., Ren, G., Wang, Y., Wang, J. & Peng, C. (2022). Chitosan-Based Biomaterial Scaffolds for the Repair of Infected Bone Defects. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* 10: 2022. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.899760>

Verma, D. K., Malik, R., Meena, J. & Rameshwari, R. (2021). Synthesis, characterization and applications of chitosan based metallic nanoparticles: A review. *Journal of Applied and Natural Science* 13(2): 544-551. <https://doi.org/10.31018/jans.v13i2.2635>

Vodyashkin, A. A., Kezimana, P., Vetcher, A. A. & Stanishevskiy, Y. M. (2022). Biopolymeric Nanoparticles–Multifunctional Materials of the Future. *Polymers* 14 (11): 2287. <https://doi.org/10.3390/polym14112287>

Yadav, P. & Yadav, A. B. (2021). Preparation and characterization of BSA as a model protein loaded chitosan nanoparticles for the development of protein-/peptide-based drug delivery system. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences* 7: 200. <https://doi.org/10.1186/s43094-021-00345-w>

Yanat, M. & Schroën, K. (2021). Preparation methods and applications of chitosan nanoparticles; with an outlook toward reinforcement of biodegradable packaging. *Reactive and Functional Polymers* 161: 104849. <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2021.104849>

Yang, H., Sun, A., Yang, J., Cheng, H., Yang, X., Chen, H., Huanfei, D. & Falahati, M. (2021). Development of doxorubicin-loaded chitosan–heparin nanoparticles with selective anticancer efficacy against gastric cancer cells in vitro through regulation of intrinsic apoptosis pathway. *Arabian Journal of Chemistry* 14 (8): 2021, 103266. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2021.103266>

Zare, M., Samani, S. M. & Sobhani, Z. (2018). Enhanced intestinal permeation of doxorubicin using chitosan nanoparticles. *Advanced Pharmaceutical Bulletin* 8(3): 411-417. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30276137/>

Zheng, J., Cheng, X., Zhang, H., Bai, X., Ai, R., Shao, L. & Wang, J. (2021). Gold Nanorods: The Most Versatile Plasmonic Nanoparticles. *Chemical Reviews* 121 (21): 13342–13453. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00422>

2023 TECNOCENCIA CHIHUAHUA

Esta obra está bajo la Licencia Creative Commons Atribución No Comercial 4.0 Internacional.



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

From papyrus to flexible electronic devices: the revolution of cellulose nanofibrils

De los papiros a los dispositivos electrónicos flexibles: la revolución de las nanofibrillas de celulosa

Nicolas Roland Tanguy¹, Ronan Le Lagadec^{1*}

¹ Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México. Circuito Exterior s/n, Ciudad Universitaria, Coyoacán, CDMX 04510, Mexico

*Correspondencia: ronan@unam.mx (Ronan Le Lagadec)

DOI: <https://doi.org/10.54167/tch.v17i4.1333>

Recibido: 28 de agosto de 2023; Aceptado: 01 de diciembre de 2023

Publicado por la Universidad Autónoma de Chihuahua, a través de la Dirección de Investigación y Posgrado.

Editor de Sección: Dr. David Morales-Morales

Abstract

The isolation of cellulose nanofibrils as a native element from cellulose fibers, the main component of paper, has provided novel and exciting opportunities for the development of electronic devices that are flexible and more environmentally friendly. An important field of work has targeted the use of cellulose nanofibrils as the support to produce flexible electronics owing to the material's advantageous properties, including high mechanical strength (stronger than most plastics), high optical transparency, and good thermal stability. Moreover, in recent years cellulose nanofibrils have been explored as a functional component for the development of flexible electronic devices, including as a replacement for the dielectric layer in transistors, or as the electrolyte for energy storage devices. Despite significant challenges remaining, including cost, scalability, and moisture sensitivity, due to their remarkable properties and the increasing importance of reducing the environmental impact of electronic devices, cellulose nanofibrils are expected to play a crucial role in the development of next-generation flexible electronics.

Keywords: cellulose nanofibrils, flexible electronic devices, organic light emitting diodes, transistors, energy storage devices.

Resumen

El aislamiento de las nanofibrillas de celulosa a partir de fibras de celulosa, el principal componente del papel, ha proporcionado oportunidades novedosas y apasionantes para el desarrollo de dispositivos electrónicos flexibles y más respetuosos con el medio ambiente. Un importante campo

de trabajo se ha centrado en el uso de las nanofibrillas de celulosa como soporte para producir electrónica flexible debido a las ventajas del material, entre las que destacan su gran resistencia mecánica (es más fuerte que la mayoría de los plásticos), su alta transparencia y su estabilidad térmica. Asimismo, recientemente se ha explorado el uso de las nanofibrillas de celulosa como componente funcional en el desarrollo de dispositivos electrónicos flexibles, en sustitución de la capa dieléctrica en transistores, o como electrolito para dispositivos de almacenamiento de energía. A pesar de retos importantes pendientes, como el coste, la escalabilidad, y la sensibilidad a la humedad, se espera que, debido a sus propiedades excepcionales y a la importancia cada vez mayor de reducir el impacto medioambiental de los dispositivos electrónicos, las nanofibrillas de celulosa desempeñen un papel crucial en el desarrollo de la electrónica flexible de próxima generación.

Palabras clave: nanofibrilas de celulosa, dispositivos electrónicos flexibles, diodos orgánicos emisores de luz, transistores, dispositivos de almacenamiento de energía.

1. Introducción

The fabrication of paper-like products can be traced back to ancient Egypt before 2000 B.C. At the time, damped strips of a plant of the Cyperaceae family were placed side by side alternating vertical and horizontal layers (Capua, 2015). To this date, the legacy of ancient Egypt remains in the word paper which is etymologically derived from the *Cyperus papyrus* plant. More than 2,000 years after the invention of papyrus, the first instance of papermaking was reported in China. The method resembled the ones used in the present day: a puree of fibers isolated from hemp, bamboo, or other plants pressed together afforded thin sheets of paper (American Forest & Paper Association, 2021). Since these ancient times, paper has remained a ubiquitous product in our daily lives. Its traditional applications have included printing, publishing, packaging, writing, stationery, arts, and crafts, and so on. However, early in the 20th century, a less commonly known, and less intuitive use of paper, sparked much interest: electrical insulators (Emsley and Stevens, 1994). At this time the application of paper was studied in oil-filled power transformers and power cables. Composed of fibers of cellulose, paper possesses attractive properties to produce electronic devices, including high electrical resistivity, high electrical strength, flexibility, as well as chemical and thermal stability. Moreover, cellulose and paper are readily available from renewable sources (plants) as low-cost products.

In the mid-20th century, the interest in fabricating electronics derived from paper was propelled by the observation of nanosized crystalline cellulose in the cell walls of plants (Nickerson and Harree, 1947). Since then, researchers determined that cellulose is composed of small fibers intricately arranged, also called macro fibers. In turn, the macro fibers are made of tinier ones that reach down the nanoscale, known as “cellulose nanofibrils”, with a diameter 1000 times smaller than a human hair (Fig. 1a). The discovery, and later isolation, of cellulose nanofibrils (CNF), have triggered immense interest from the industry and academia (Thomas *et al.*, 2018). CNF can be produced using bacteria (bacteria species such as *Acetobacter*) or obtained from biomass feedstock, including waste products such as tree bark, leaves, and corn husk (Kim *et al.*, 2015; Rajinipriya *et al.*, 2018). In the latter, the feedstocks are typically subjected to chemical treatments to remove lignin and other extractives native to the feedstock and obtain pure cellulose fibers. The fibers are further processed by a high-performance grinder (also called supermass colloidizer) in a fibrillation step, where the energy provided is sufficient for the rupture of the bonds existing between the fibers and yield CNF.

Using processes resembling those of traditional papermaking, such nanofibrils can be assembled to make a nanopaper. Excitingly, a nanopaper exhibits properties radically different from paper. For example, a nanopaper is optically transparent due to the small size of the nanofibrils (Fig. 1). Furthermore, the existence of chemical interactions between nanofibrils through the hydroxyl groups of cellulose induces tremendous improvements in their mechanical strength. CNF nanopapers are 15 times stronger than commercial paper and several-fold more robust than most petroleum-based plastics (polyethylene, polypropylene, polyvinyl chloride, polyamide, for instance) (Kim *et al.*, 2015).

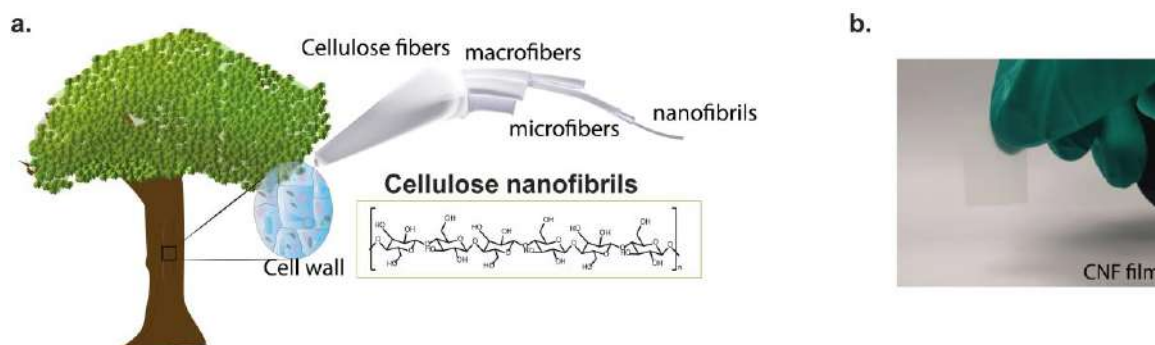


Figure 1. a. Architecture of cellulose fibers from wood (Copyright 2023, Elsevier), (Tanguy *et al.*, 2023); **b.** Transparent CNF nanopaper.

Figura 1. a. Arquitectura de las fibras de celulosa de la madera (Copyright 2023, Elsevier), (Tanguy *et al.*, 2023); **b.** Nanopapel de CNF transparente.

CNF nanopapers have emerged as a compelling solution to reduce our dependence on petroleum-based plastics. Meanwhile, the unique properties of CNF nanopapers have expanded the possibilities for the fabrication of electronic devices that are sustainable and environmentally friendly (Hoeng *et al.*, 2016; Wawrzyniak *et al.*, 2021; Tanguy *et al.*, 2023). This becomes particularly significant as the production of electronic devices continues accelerating, which has caused the accumulation of electronic waste (e-waste) in the environment. Specifically, with a 3-5 % annual growth rate across the world, reaching 53.6 million tons in 2019, e-waste is now one of the fastest-growing waste streams worldwide (Liu *et al.*, 2023). Despite the short turnover of common electronic devices (for example, the average use of cellphones is 3 years), the plastic components including casing, circuit board, and display will remain in the environment for more than 100 years. Stemming from the remarkable properties of CNF, nanopapers are expected to provide a high-performance and more environmentally friendly alternative to the previously mentioned plastic components used in electronic devices, thereby contributing to reducing e-waste.

Flexible electronics refer to an emerging class of devices that can bend to various shapes (Corzo *et al.*, 2020). The fabrication of these devices contrasts with traditional electronics, wherein rigid substrates such as silicon wafers, epoxies, and polyurethanes, are used as components. Flexible electronics are more versatile as the devices can be integrated onto various objects and surfaces, including clothes, and even the human skin. Most notably, these characteristics enable the design of a novel generation of wearable electronic devices, including flexible devices for computation, sensors, and energy storage. For example, wearable gas sensors combined with energy storage

devices can be used to ensure workers' safety in chemical factories or monitor individuals' health in cities, by monitoring gas concentration in real-time and alerting the user in case of exposure to harmful gases.

2. Next-generation CNF-based flexible electronic devices

One of the first reports of the use of CNF for flexible electronics can be traced back to 2007 when researchers demonstrated the successful deposition of semiconducting materials onto CNF (Van Den Berg *et al.*, 2007). The obtained system was a flexible semiconducting nanopaper with a combination of high mechanical strength and electrical conductivity. This initial effort paved the path to the development of more complex and flexible electronic devices, for example as organic light-emitting diodes (OLED) used for displays, in the fabrication of CNF-supported flexible transistors (fundamental for computation), and as energy storage devices (supercapacitors and batteries) (Hoeng *et al.*, 2016).

Organic light-emitting diodes (OLED)

In the following years, the fabrication of CNF-supported flexible OLED was achieved (Nogi and Yano, 2008; Okahisa *et al.*, 2009), which stood as a remarkable leap as OLEDs are fundamental to the development of modern displays. OLED displays allow for large viewing angles, a high contrast ratio, and are lighter than other technologies (Huang *et al.*, 2020). Thus, the application of CNF permits the design of displays that can be bent, folded, and rolled. OLED technology consists of multiple layers of materials sandwiched between a cathode and an anode. As a voltage is applied in between the electrodes, electrons are injected into the multiple layers of materials comprised in between. Specifically, the positive charges, and negative charges, are injected into the hole transport layer, and the electron transport layer, respectively. The electron and hole recombine in the emissive layer to produce an exciton. The exciton then releases energy in the form of light as it returns to its ground state (Fig. 2). The fabrication of flexible displays requires the integration of OLED components onto a flexible substrate such as CNF nanopapers, which are advantageous as compared to traditional petroleum-based plastics. Specifically, traditional polymeric materials are prone to expand or retract when subjected to changes in temperature, which can cause localized mechanical stresses and deformation either during processing or use. CNF nanopapers have a coefficient of thermal expansion more than 40-fold inferior to that of plastics. This is a significant advantage, as the deposition of the OLED components is traditionally made by thermal processes, wherein repeated changes in temperatures can cause fracture during processing. Heat production by the Joule effect during use can cause a similar phenomenon. Nevertheless, notable technical challenges remain before envisioning the application of CNF as a substrate for OLEDs, including the progressive yellow coloring during aging, and the alterations in shapes (swelling for instance) caused by the deposition of OLED components. Typical strategies to alleviate these limitations have involved the preparation of nanopaper composites, in which CNF are added as fillers into a polymer matrix to reduce thermal expansion and improve mechanical performance (Okahisa *et al.*, 2009; Tao *et al.*, 2020).

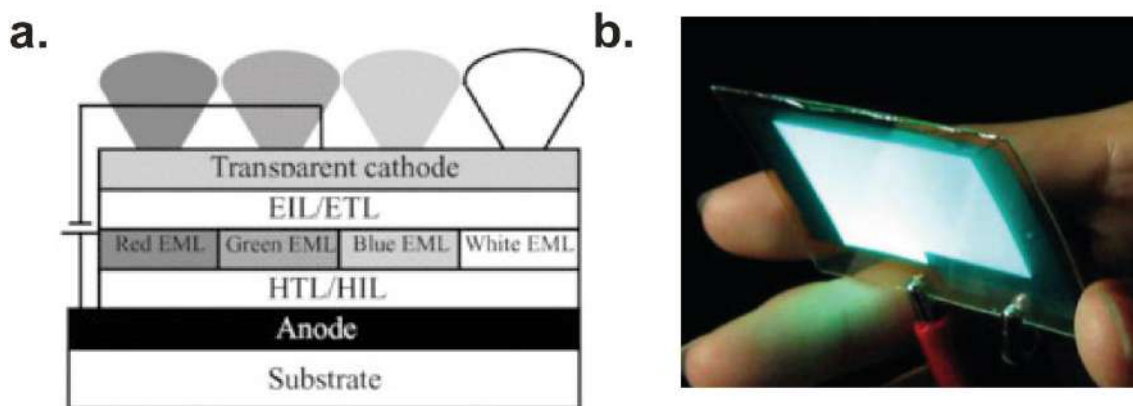


Figure 2. a. Architecture of OLED: hole injection layer (HIL), hole transporting layer (HTL), electron blocking layer (EBL), emitting layer (EML), hole blocking layer (HBL), electron transporting layer (ETL), and electron injection layer (EIL) (Copyright 2010, Wiley), (Chen *et al.*, 2010); **b.** Flexible OLED display supported by a transparent cellulose nanofibrils composite film (Copyright 2008, Wiley) (Nogi and Yano, 2008).

Figura 2. a. Arquitectura de una OLED: capa de inyección de agujeros (HIL), capa de transporte de agujeros (HTL), capa de bloqueo de electrones (EBL), capa emisora (EML), capa de bloqueo de agujeros (HBL), capa de transporte de electrones (ETL), y capa de inyección de electrones (EIL) (Copyright 2010, Wiley) (Chen *et al.*, 2010); **b.** Pantalla OLED flexible soportada por una película compuesta de nanofibrillas de celulosa transparente (Copyright 2008, Wiley) (Nogi and Yano, 2008).

Transistors

Meanwhile, CNF nanopapers have also been explored as substrates for fabricating flexible transistors (Huang *et al.*, 2013; Jung *et al.*, 2015). These devices can perform logic operations and are the fundamental building blocks for the fabrication of complex circuits in computer processors. Field-effect transistors are the most common technology and are composed of three main components: the source, the drain, and the gate. The electrical current flowing between the source and the drain is controlled by the gate through the application of a voltage (Fig. 3a). The combination of various transistors allows for the fabrication of logical gates that can perform assorted functions (such as AND, OR, NOT).

Thus, the arrangement of transistors in specific configurations allows to perform logical operations and consequently enables the fabrication of processors capable of executing complex tasks. CNF nanopapers have already been explored for the fabrication of various transistor technologies, including thin film transistors, organic thin film transistors, and organic field-effect transistors. The devices could operate when being bent to various angles with only minute alterations in performance (10 % loss in carrier mobility) (Huang *et al.*, 2013).

Besides applications as substrates for flexible transistors, CNF nanopapers were recently explored as a functional component in the design of an organic field-effect transistor. Specifically, a CNF nanopaper was evaluated as a replacement for the traditional dielectric materials (typically composed of metal oxides that require complex manufacturing processes and high processing temperatures). This was achieved by transforming a CNF nanopaper into a solid-state ionic conductor through a simple chemical process (Fig. 3b) (Dai *et al.*, 2018). As the gate voltage was applied, an electric field was generated by the conducting CNF nanopaper that successfully

modulated the current flow between the source and drain. The CNF-based transistor performed a similar function to that of organic field effect transistors integrating dielectric materials. Thus, the CNF structural advantages such as high transparency, temperature resistance, flexibility, as well as the possibility of being converted into solid-state ion conductors have triggered much excitement toward the fabrication of flexible and transparent transistors, and potentially environmentally friendly processors.

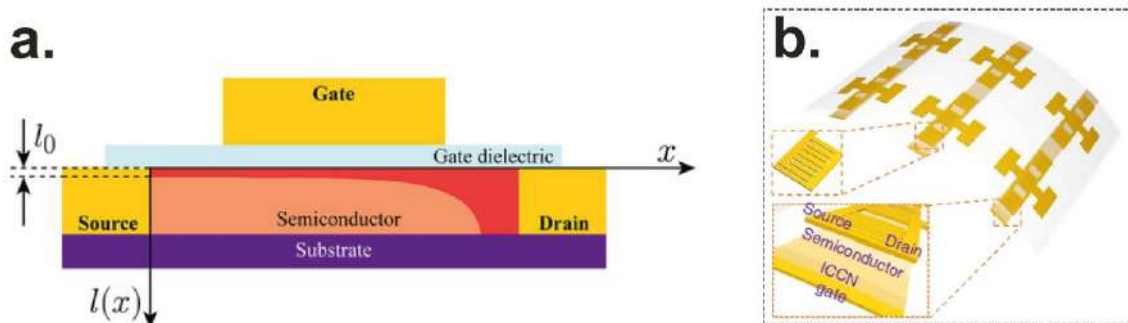


Figure 3. a. Architecture of a field effect transistor (Copyright 2023, Wiley) (Luginieski *et al.*, 2023); **b.** Organic field effect transistor wherein CNF is used as a replacement to the dielectric layer (ionic conductive cellulose nanopapers, ICCN) (unrestricted reuse from Springer Nature) (Dai *et al.*, 2018)

Figura 3. a. Arquitectura de un transistor de efecto de campo (Copyright 2023, Wiley) (Luginieski *et al.*, 2023); **b.** Transistor de efecto de campo orgánico en el que se utiliza CNF como sustituto de la capa dieléctrica (nanopapeles de celulosa conductores iónicos, ICCN) (reutilización sin restricciones de Springer Nature) (Dai *et al.*, 2018).

Energy storage devices

Perhaps one of the most significant areas where CNF has demonstrated considerable potential is energy storage. The dominant energy storage technologies where CNF has been explored are supercapacitors and batteries. Supercapacitors are generally composed of porous electrodes made of carbon (nano)materials immersed in an electrolyte solution. As a potential is applied to the electrodes, the ions in the electrolyte solution migrate until they reach the surface of the electrodes. Thus, the application of potential causes electrostatic separation of charges between the electrodes and the electrolyte allowing to store and release energy (Fig. 4a).

In contrast, batteries such as lithium-ion consist largely of four key components: cathode, anode, electrolyte, and separator. During charging and discharging cycles, lithium ions move between the cathode and anode materials, converting the chemical energy into electrical energy. The electrolyte acts as the ionic conductor, allowing for the transport of lithium ions between the electrodes. The separator serves as a barrier preventing physical contact between the anode and cathode while facilitating ion transports in the battery cell. Each of these four components plays an important role in determining the final battery performance (Fig. 4b).

While both supercapacitors and batteries can store energy, the differences in energy storage mechanisms yield distinct properties suitable for different applications. For instance, supercapacitors possess a high-power density, translating into the devices being able to deliver high

power within a short amount of time. Meanwhile, batteries possess a high-energy density, which means that they can store more energy as compared to supercapacitors, and thus are suitable for powering electronic devices over prolonged periods.

Most notably, CNFs are ideal for the design of flexible electrodes and separators. CNF's high mechanical strength and thermal stability allow the integration of various carbon nanomaterials such as carbon nanotubes, activated carbon, and graphene to obtain flexible composite electrodes for supercapacitors (Chen *et al.*, 2018). Interestingly, the presence of small amounts of CNF also enhanced the amount of energy stored by the supercapacitors (Fig. 4c) (Zhang *et al.*, 2022). The researchers suggested that the integration of small amounts of CNF improved the porosity of the electrode, which facilitated the migration of ions from the electrolyte to the carbon nanomaterials.

Similarly, beneficial properties were observed when using a CNF polyethylene nanopaper composite as a separator in comparison to a commercial polyethylene. An ideal separator in a battery should be thin, mechanically strong, and electrochemically stable. Another important characteristic is the presence of a highly porous and tortuous structure that prevents the growth of dendritic lithium. Dendritic lithium can cause short circuits in batteries, potentially causing explosions. Researchers observed that the integration of CNF yielded a lithium-ion battery with a prolonged lifetime because of the presence of uniform pores throughout the cellulose nanopapers (Fig. 4d).

CNFs have also attracted a broad interest as solid-state electrolytes. Generally, lithium-ion batteries use organic liquid electrolytes to enable the movement of ions between the electrodes. However, these electrolytes are volatile and flammable, which has led to catastrophic failures including uncontrolled exothermic reactions and explosions. Widely documented examples of such events include Samsung Galaxy Note, Tesla electric cars, and grid stations in South Korea and the USA.

Alternatively, solid polymer electrolytes have emerged as a safer option owing to their capability to dissolve and dissociate lithium-based electrolytes, inexpensiveness, and facile processibility. Nevertheless, conventional solid polymer electrolytes exhibit generally low ionic conductivities that limit the performance of solid-state batteries (for instance, a lower amount of energy stored). In a recent study, CNF nanopapers were subjected to various chemical treatments and transformed into an ionically conducting material. Remarkably, the modified nanopaper outperformed conventional solid polymer electrolytes with an ionic conductivity 10-fold superior to that of the best systems previously reported (Yang *et al.*, 2021). This improvement allowed to boost the amount of energy stored by the solid-state battery and was explained by the nanofibrils acting as molecular channels, or cables, that enabled a rapid transport of lithium-ion throughout the electrolyte.

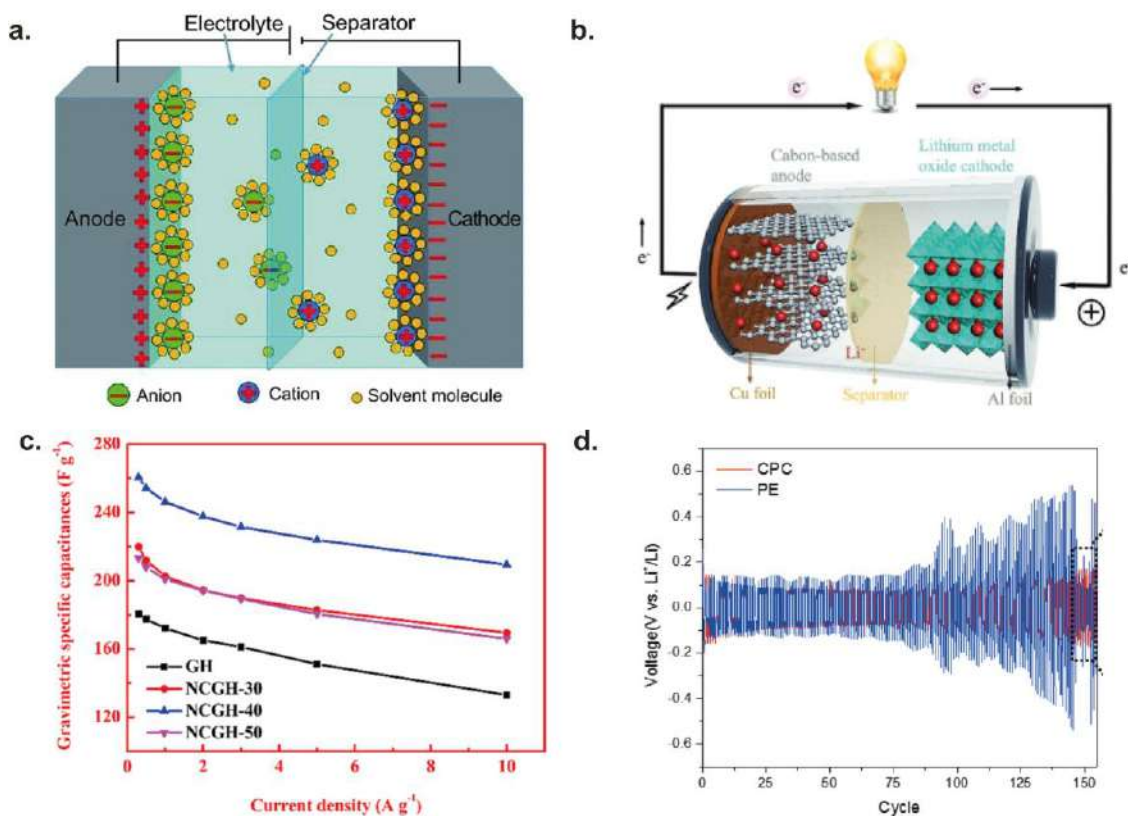


Figure 4. a. Energy storage mechanism in conventional supercapacitors (Copyright 2022, Wiley) (Ali *et al.*, 2022); **b.** Energy storage mechanism in conventional lithium-ion batteries (Copyright 2020, Wiley) (Zhang *et al.*, 2020); **c.** Capacitance comparison of reduced graphene oxide (GH) and nanocellulose/reduced graphene oxide composite hydrogels (NCGHs) with various loading contents of cellulose nanofibrils (Copyright 2022, American Chemical Society) (Zhang *et al.*, 2022); **d.** Performance comparison of lithium-ion batteries consisting of commercial separator (PE) and CNF polyethylene composite (CPC) (Copyright 2018, Wiley) (Pan *et al.*, 2018). **Figura 4. a.** Mecanismo del almacenamiento de energía en supercondensadores convencionales (Copyright 2022, Wiley) (Ali *et al.*, 2022); **b.** Mecanismo del almacenamiento de energía en baterías de iones de litio convencionales (Copyright 2020, Wiley) (Zhang *et al.*, 2020); **c.** Comparación de la capacitancia de hidrogeles compuestos de óxido de grafeno reducido (GH) y nanocelulosa/óxido de grafeno reducido (NCGH) con diversos contenidos de carga de nanofibrillas de celulosa (Copyright 2022, American Chemical Society) (Zhang *et al.*, 2022); **d.** Comparación del rendimiento de baterías de iones de litio formadas por un separador comercial (PE) y un compuesto de polietileno CNF (CPC) (Copyright 2018, Wiley) (Pan *et al.*, 2018).

3. Conclusions and perspectives

Despite an impressive array of potential applications, the development of CNF-based flexible electronic devices is still in its early stages. There are major challenges that need to be addressed before these materials can be widely adopted. CNF is currently relatively expensive to produce, which is a significant barrier to its widespread adoption. The scalability of production is another critical issue; as current production methods are not equipped to meet the demands of large-scale production. Additionally, the stability of CNF is a concern, as its properties such as electrical resistance and mechanical strength are altered by the humidity in the surrounding environment.

Despite these hurdles, the potential of CNF-based flexible materials is enormous. With continued research and development, CNF has the potential to revolutionize the electronics industry. This innovative material offers a myriad of possibilities for the future of flexible devices and continues to be a thriving area of research. As sustainability and environmentally friendly solutions gain prominence, CNF's role in flexible electronics is expected to grow, driving innovation, and shaping the future of electronic devices. Despite these hurdles, the potential of CNF-based flexible materials is enormous. With continued research and development, CNF has the potential to revolutionize the electronics industry. This innovative material offers a myriad of possibilities for the future of flexible devices and continues to be a thriving area of research. As sustainability and environmentally friendly solutions gain prominence, CNF's role in flexible electronics is expected to grow, driving innovation, and shaping the future of electronic devices.

Acknowledgments

The authors thank DGAPA - UNAM for a postdoctoral grant to N.R. Tanguy and financial support through the PAPIIT project IN-211522.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

4. References

- Ali, M., Afzal, A. M., Iqbal, M. W., Mumtaz, S., Imran, M., Ashraf, F., Ur Rehman, A., & Muhammad, F. (2022). 2D-TMDs based electrode material for supercapacitor applications. *International Journal of Energy Research* 46(15): 22336–22364. <https://doi.org/10.1002/er.8698>
- American Forest & Paper Association. (2021). The History of Paper. <https://rb.gy/8qtssf>
- Capua, R. (2015). Papyrus-Making in Egypt. <https://rb.gy/5rsaai>
- Chen, S., Deng, L., Xie, J., Peng, L., Xie, L., Fan, Q. & Huang, W. (2010). Recent developments in top-emitting organic light-emitting diodes. *Advanced Materials* 22(46): 5227–5239. <https://doi.org/10.1002/adma.201001167>
- Chen, W., Yu, H., Lee, S. Y., Wei, T., Li, J. & Fan, Z. (2018). Nanocellulose: A promising nanomaterial for advanced electrochemical energy storage. *Chemical Society Reviews* 47(8): 2837–2872. <https://doi.org/10.1039/c7cs00790f>
- Corzo, D., Tostado-Blázquez, G. & Baran, D. (2020). Flexible Electronics: Status, Challenges and Opportunities. *Frontier Electronics* 1:13. <https://doi.org/10.3389/felec.2020.594003>
- Dai, S., Chu, Y., Liu, D., Cao, F., Wu, X., Zhou, J., Zhou, B., Chen, Y. & Huang, J. (2018). Intrinsically ionic conductive cellulose nanopapers applied as all solid dielectrics for low voltage organic transistors. *Nature Communications* 9(1): 2737. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05155-y>

- Emsley, A. M. & Stevens, G. C. (1994). Review of chemical indicators of degradation of cellulosic electrical paper insulation in oil-filled transformers. *IEE Proceedings - Science, Measurement and Technology* 141(5): 324–334. <https://doi.org/10.1049/ip-smt:19949957>
- Hoeng, F., Denneulin, A. & Bras, J. (2016). Use of nanocellulose in printed electronics: A review. *Nanoscale* 8(27): 13131–13154. <https://doi.org/10.1039/c6nr03054h>
- Huang, J., Zhu, H., Chen, Y., Preston, C., Rohrbach, K., Cumings, J. & Hu, L. (2013). Highly transparent and flexible nanopaper transistors. *ACS Nano* 7(3): 2106–2113. <https://doi.org/10.1021/nr304407r>
- Huang, Y., Hsiang, E. L., Deng, M. Y. & Wu, S. T. (2020). Mini-LED, Micro-LED and OLED displays: present status and future perspectives. *Light: Science and Applications* 9(1): 105. <https://doi.org/10.1038/s41377-020-0341-9>
- Ian Tiseo. (n.d.). (2023) Electronic waste generated worldwide from 2010 to 2019 (in million metric tons). *Statista* <https://www.statista.com/statistics/499891/projection-ewaste-generation-worldwide/>
- Jung, Y. H., Chang, T. H., Zhang, H., Yao, C., Zheng, Q., Yang, V. W., Mi, H., Kim, M., Cho, S. J., Park, D. W., Jiang, H., Lee, J., Qiu, Y., Zhou, W., Cai, Z., Gong, S. & Ma, Z. (2015). High-performance green flexible electronics based on biodegradable cellulose nanofibril paper. *Nature Communications* 6: 7170. <https://doi.org/10.1038/ncomms8170>
- Kim, J. H., Shim, B. S., Kim, H. S., Lee, Y. J., Min, S. K., Jang, D., Abas, Z. & Kim, J. (2015). Review of nanocellulose for sustainable future materials. *International Journal of Precision Engineering and Manufacturing - Green Technology* 2: 197–213. <https://doi.org/10.1007/s40684-015-0024-9>
- Luginieski, M., Koehler, M., Serbena, J. P. M. & Seidel, K. F. (2023). General Model for Charge Carriers Transport in Electrolyte-Gated Transistors. *Advanced Theory and Simulations* 6(5): 2200852. <https://doi.org/10.1002/adts.202200852>
- Nickerson, R. F. & Harree, J. A. (1947). Cellulose Intercrystalline Structure study by hydrolytic method. *Ind. Eng. Chem.* 39(11): 1507–1512. <https://doi.org/10.1021/ie50455a024>
- Nogi, M. & Yano, H. (2008). Transparent nanocomposites based on cellulose produced by bacteria offer potential innovation in the electronics device industry. *Advanced Materials* 20(10): 1849–1852. <https://doi.org/10.1002/adma.200702559>
- Okahisa, Y., Yoshida, A., Miyaguchi, S. & Yano, H. (2009). Optically transparent wood-cellulose nanocomposite as a base substrate for flexible organic light-emitting diode displays. *Composites Science and Technology* 69(11–12): 1958–1961. <https://doi.org/10.1016/j.compscitech.2009.04.017>
- Pan, R., Xu, X., Sun, R., Wang, Z., Lindh, J., Edström, K., Strømme, M. & Nyholm, L. (2018). Nanocellulose Modified Polyethylene Separators for Lithium Metal Batteries. *Nano-Micro Small* 14(21): 1704371. <https://doi.org/10.1002/sml.201704371>
- Rajinipriya, M., Nagalakshmaiah, M., Robert, M. & Elkoun, S. (2018). Importance of Agricultural and Industrial Waste in the Field of Nanocellulose and Recent Industrial Developments of Wood Based Nanocellulose: A Review. *ACS Sustainable Chemistry and Engineering* 6(3): 2807–2828. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.7b03437>

- Tanguy, N. R., Moradpour, M., Jain, M. C., Yan, N. & Zarifi, M. H. (2023). Transient and recyclable organic microwave resonator using nanocellulose for 5G and Internet of Things applications. *Chemical Engineering Journal* 466: 143061. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2023.143061>
- Tao, J., Wang, R., Yu, H., Chen, L., Fang, D., Tian, Y., Xie, J., Jia, D., Liu, H., Wang, J., Tang, F., Song, L. & Li, H. (2020). Highly Transparent, Highly Thermally Stable Nanocellulose/Polymer Hybrid Substrates for Flexible OLED Devices. *ACS Applied Materials and Interfaces* 12(8): 9701–9709. <https://doi.org/10.1021/acsami.0c01048>
- Thomas, B., Raj, M. C., Athira, B. K., Rubiyah, H. M., Joy, J., Moores, A., Drisko, G. L. & Sanchez, C. (2018). Nanocellulose, a Versatile Green Platform: From Biosources to Materials and Their Applications. *Chemical Reviews* 118(24): 11575–11625. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00627>
- Van Den Berg, O., Schroeter, M., Capadona, J. R. & Weder, C. (2007). Nanocomposites based on cellulose whiskers and (semi)conducting conjugated polymers. *Journal of Materials Chemistry* 17(26): 2746–2753. <https://doi.org/10.1039/b700878c>
- Wawrzyniak, M., Denneulin, A., Vuong, T. P. & Bras, J. (2021). Nanocellulose-based materials and composites for electromagnetism and radio frequencies applications. In Sabu Thomas, Yasir Beeran Pottathara (Eds) *Micro and Nano Technologies, Nanocellulose Based Composites for Electronics* (pp. 101–124). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-822350-5.00005-9>
- Yang, C., Wu, Q., Xie, W., Zhang, X., Brozena, A., Zheng, J., Garaga, M. N., Ko, B. H., Mao, Y., He, S., Gao, Y., Wang, P., Tyagi, M., Jiao, F., Briber, R., Albertus, P., Wang, C., Greenbaum, S., Hu, Y. Y., ... Hu, L. (2021). Copper-coordinated cellulose ion conductors for solid-state batteries. *Nature* 598: 590–596. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03885-6>
- Zhang, L., Qin, X., Zhao, S., Wang, A., Luo, J., Wang, Z. L., Kang, F., Lin, Z. & Li, B. (2020). Advanced Matrixes for Binder-Free Nanostructured Electrodes in Lithium-Ion Batteries. *Advanced Materials* 32(24): 1908445. <https://doi.org/10.1002/adma.201908445>
- Zhang, Y., Liu, K., Liu, X., Ma, W., Li, S., Zhou, Q., Pan, H. & Fan, S. (2022). Nanocellulose/Reduced Graphene Oxide Composite Hydrogels for High-Volumetric Performance Symmetric Supercapacitors. *Energy and Fuels* 36(15): 8506–8514. <https://doi.org/10.1021/acs.energyfuels.2c01786>

2023 TECNOCENCIA CHIHUAHUA.

Esta obra está bajo la Licencia Creative Commons Atribución No Comercial 4.0 Internacional.



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Materiales supramoleculares: Quimiosensores y otras aplicaciones prácticas

Supramolecular materials: Chemosensors and other practical applications

Jancarlo Gomez-Vega¹, Karen Ochoa-Lara¹, David O. Corona-Martínez², Josué Juárez³ y Viviana Reyes-Márquez^{2*}

¹Departamento de Investigación en Polímeros y Materiales. Universidad de Sonora. Blvd. Luis Encinas y Rosales, Hermosillo, Sonora, México. CP 83000

²Departamento de Ciencias Químico Biológicas. Universidad de Sonora. Blvd. Luis Encinas y Rosales, Hermosillo, Sonora, México. CP 83000

³Departamento de Física, Universidad de Sonora. Blvd. Luis Encinas y Rosales, Hermosillo, Sonora, México. CP 83000

*Correspondencia: viviana.reyes@unison.mx (Viviana Reyes-Márquez)

DOI: <https://doi.org/10.54167/tch.v17i4.1316>

Recibido: 08 de agosto de 2023; Aceptado: 19 de octubre de 2023

Publicado por la Universidad Autónoma de Chihuahua, a través de la Dirección de Investigación y Posgrado.

Editor de Sección: Dr. David Morales-Morales

Resumen

La química supramolecular tiene como uno de sus objetos de estudio el reconocimiento molecular, el cual es un proceso que involucra cierta complementariedad y selectividad por parte de las especies que interactúan entre sí para generar el complejo o supramolécula, este proceso de reconocimiento específico de una molécula hacia otro se ha expandido y aplicado al diseño de sistemas que funcionen como sensores moleculares de diferentes especies ya sea de interés biológico o industrial. El objetivo del presente artículo es presentar el crecimiento y los principales logros que ha tenido este campo de la ciencia y tecnología mediante la revisión de conceptos clásicos en la química supramolecular y la presentación de ejemplos que muestran los principales resultados en cuanto al incremento y el avance en el desarrollo de sensores moleculares disponibles en la actualidad.

Palabras clave: sensores, material supramolecular, quimiosensores, reconocimiento molecular, aplicaciones.

Abstract

Supramolecular chemistry has as one of its objects of study molecular recognition, which is a process that involves a certain complementarity and selectivity on the part of the interacting species to generate a complex or supramolecule. This process of specific recognition from one molecule to another has been expanded and applied to the design of systems to function as molecular sensors of different species of biological or industrial interest. The objective of this article is to present the progress and the main achievements that this field of science and technology has had through the revision of classic concepts in supramolecular chemistry and by the presentation of examples that show the main results in terms of the increase and progress in the development of molecular sensors available today.

Keywords: sensors, supramolecular material, chemosensors, molecular recognition, applications

1. Introducción

El reconocimiento molecular es un área dentro de la química supramolecular que involucra la unión selectiva entre una molécula receptor y un analito o molécula objetivo. Dentro del reconocimiento molecular, los sensores moleculares, también conocidos como quimiosensores, son entes químicos que en su estructura tienen un grupo receptor o de unión y un grupo de señalización, el cual, se encarga de transducir el proceso de unión o reconocimiento molecular. Ambos grupos dentro de la estructura del quimiosensor se encuentran unidos covalentemente de alguna manera (Fig. 1), de tal modo que cuando el grupo receptor interactúa con un analito el grupo señalizador debe ser capaz de detectarlo y generar alguna señal, ya sea de naturaleza física o química (Basabe-Desmonts *et al.*, 2007; Qian y Long 2018; Zhang y Hoshino, 2018; Krämer *et al.*, 2022,).

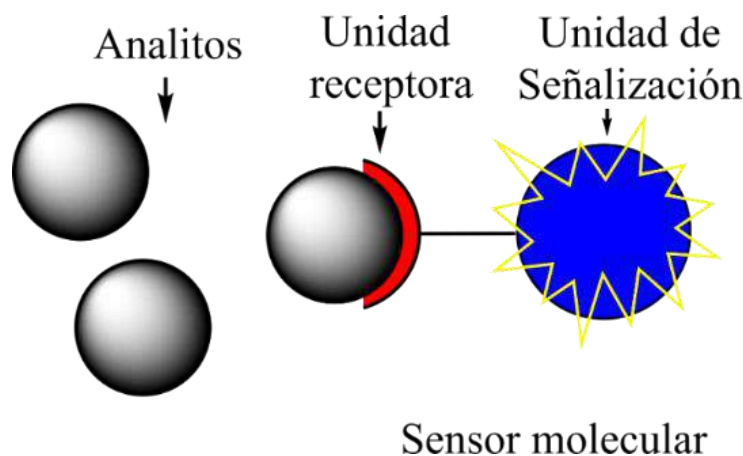


Figura 1. Esquema general de un sensor molecular.
Figure 1. General scheme for a molecular sensor.

El esquema mostrado en la Fig. 1 ilustra de manera general como un sensor molecular emite una señal al unirse a un analito. Sin embargo, la naturaleza y variabilidad de esta señal dependerá de la técnica utilizada para medir el proceso de unión entre el quimiosensor y el analito. En este contexto, existen una gran variedad de técnicas analíticas que se utilizan con los sensores moleculares como por ejemplo Resonancia Magnética Nuclear (RMN), Cromatografía Líquida de Alta Resolución Acoplada a Espectrometría de Masas (HPLC-MS, por sus siglas en inglés), Cromatografía de Gases Acoplada a Espectrometría de Masas (GC-MS, por sus siglas en inglés), las cuales, se utilizan frecuentemente para el análisis de fluidos biológicos en el ámbito clínico o para la detección de sustancias ilegales. No obstante, estas técnicas no son de fácil acceso, son poco portables y de costo elevado, es por ello por lo que un gran número de quimiosensores se enfocan en la utilización de técnicas espectroscópicas y electroquímicas, las cuales, son relativamente más baratas, portables y de fácil acceso (Krämer *et al.*, 2022; Kumar *et al.*, 2023).

Independientemente de que técnica se utilice, en el fondo, todos los mecanismos de detección molecular implican un proceso de unión, esta puede ser de tipo no covalente, que por naturaleza es siempre reversible, o covalente, específicamente de tipo reversible. Ya sea que estos eventos sean detectados por un electrodo de pH, una columna de cromatografía o una interacción antígeno-anticuerpo, todos implican unión. Por lo tanto, cuando se diseña un sensor molecular se debe considerar este aspecto con el fin de explotar todas las interacciones posibles en la unión del analito (Wang y Anslyn, 2011).

Los sensores moleculares actualmente se utilizan para diversos fines que van desde la detección de iones hasta la detección de moléculas orgánicas y biomoléculas. Para ello, se utilizan diversas estrategias para su aplicación tales como los sensores moleculares en disolución, quimiosensores en forma de nanopartículas o soportadas sobre diferentes matrices tales como polímeros o zeolitas (Zavala-Contreras *et al.*, 2021; Kadja *et al.*, 2022). Esta versatilidad en el diseño y uso de los sensores moleculares ha permitido que esta tecnología esté cada vez más inmersa en nuestra vida diaria. Por ejemplo, los sensores moleculares se utilizan en dispositivos portátiles con aplicaciones móviles para detectar la presencia de contaminantes en el agua, alimentos, aire y en el monitoreo en tiempo real de parámetros fisiológicos para el diagnóstico de enfermedades (Qian *et al.*, 2018; Sun *et al.*, 2021).

1.1 Clasificación y tipos de sensores moleculares.

Los sensores moleculares se pueden clasificar en varias categorías en función de su mecanismo de detección y el tipo de molécula que están diseñados para detectar (anión, catión, par iónico, moléculas neutras, etc.). Sin embargo, la forma más general y amplia para describir a los sensores moleculares es con base a su mecanismo de detección (Fig. 2).

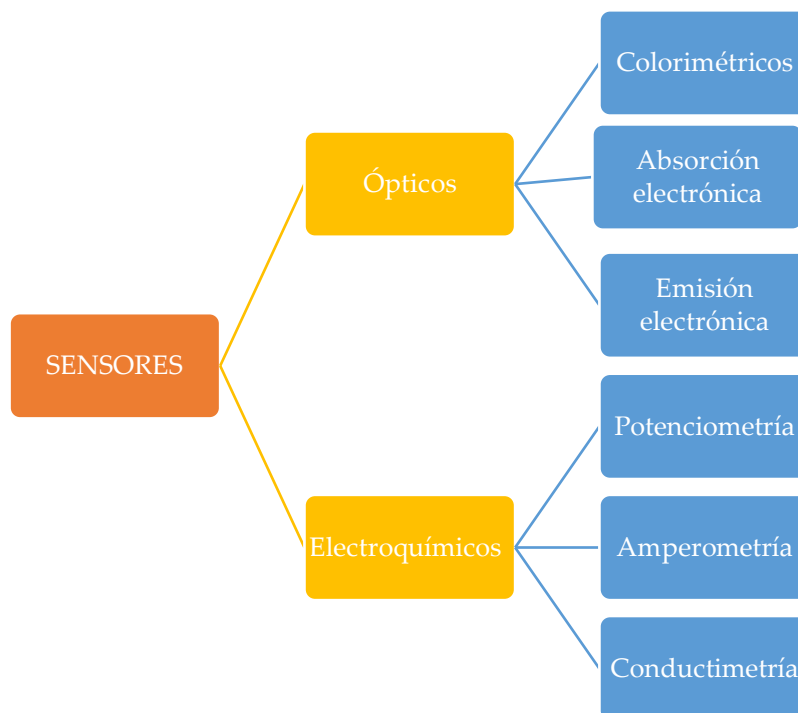


Figura 2. Clasificación general de los sensores con base en su mecanismo de detección.

Figure 2. General classification of sensors based on their detection mechanism.

1.1.1. Sensores ópticos.

Los sensores ópticos son un tipo de sensor molecular, que puede detectar y/o cuantificar la presencia de un analito en un ambiente determinado mediante la producción de una señal óptica. Esta señal óptica puede ser una variación en la intensidad de la luz, un cambio en la longitud de onda (color), la polarización, la fase o cualquier otra propiedad de la luz. Dentro de esta clasificación encontramos los siguientes tipos de sensores.

- Sensores colorimétricos. La colorimetría es un método de transducción utilizado en quimiosensores desde hace décadas, entre algunos ejemplos tenemos las tiras de pH o las pruebas de embarazo. Su fortaleza se basa en la facilidad de detección del analito a simple vista, aunque hoy en día esto también se realiza por métodos espectroscópicos (Wang y Anslyn, 2011). Esto último, ha mantenido en auge el desarrollo de este tipo de sensores moleculares, ya que la ayuda de técnicas espectroscópicas incrementa de manera sustancial el alcance de estos métodos, por ende, los reportes de este tipo de sistemas son todavía comunes (Al-Saidi y Khan, 2022).
- Sensores de absorción electrónica. Para la cuantificación o detección de un analito con los quimiosensores que están dentro de esta clasificación, las técnicas analíticas más utilizadas son la espectroscopía de ultravioleta-visible (UV-Vis) e infrarrojo (IR), como un ejemplo del uso práctico de este tipo de quimiosensores en la vida diaria tenemos el oxímetro de pulso (Zhang y Hoshino, 2018). Entre las cualidades de este tipo de sensores moleculares tenemos

que son altamente sensibles, simples, de bajo costo, de fácil uso y de rápida respuesta (Sedghi *et al.*, 2019).

- Sensores de emisión electrónica. Este tipo de sensores moleculares corresponden a un grupo de quimiosensores que pueden tener como respuesta diversos fenómenos luminiscentes. Sin embargo, los quimiosensores fluorescentes son los más abundantes y destacables dentro de esta clasificación ya que estos han sido ampliamente utilizados en diversos campos como la biología, fisiología, farmacología y ciencias ambientales (Wu *et al.*, 2017; Díaz-Álvarez y Martín-Esteban, 2021; Al-Saidi y Khan, 2022; Krämer *et al.*, 2022). Como ejemplos de la versatilidad que poseen este tipo de quimiosensores están los sensores bioquímicos que utilizan bioreceptores etiquetados con un fluoróforo, dichos bioreceptores pueden ser enzimas, sustratos, anticuerpos, entre otros y se utilizan para detectar biomoléculas específicas (Tjandra *et al.*, 2020). De igual manera, dentro de esta clasificación se encuentran los sensores basados en nanopartículas tales como nano varillas de oro, plasmón de superficie mejorada por fluorescencia y puntos cuánticos, los cuales, son una clase emergente de sensores que utilizan las propiedades únicas de las nanopartículas para detectar una variedad de analitos biológicos. Por lo antes mencionado, los sensores bioquímicos y los sensores basados en nanopartículas han demostrado ser particularmente útiles en la detección de biomoléculas y patógenos, gracias a la alta sensibilidad y especificidad que ofrecen (Wang y Anslyn, 2011; Wolfbeis, 2013).

1.1.2. Sensores electroquímicos.

Dentro de los métodos electroquímicos que existen para detectar especies químicas, la voltametría cíclica y los electrodos ion selectivos son las técnicas más comunes, ya que no solo determinan la presencia y concentración de analitos específicos, sino que también ayudan a elucidar la termodinámica y cinética de la transferencia de electrones en la reacción monitoreada. Un sensor electroquímico es un dispositivo que convierte una actividad química en una señal eléctrica, dicha señal puede ser un potencial, una corriente o ambos, y ésta a su vez puede ser incorporada y procesada en una computadora para revelar información química con una gran exactitud (Wang y Anslyn, 2011). Entonces, con base en la naturaleza de la señal eléctrica muchos sensores electroquímicos caen dentro de tres clasificaciones principales:

- Potenciometría. Mide el potencial electrostático (se mide el voltaje (V)). Muy poca o ninguna corriente está involucrada en la medición.
- Voltametría o amperometría. Mide la corriente involucrada en el proceso (se miden amperios (A)). Los potenciales de los electrodos se mantienen constantes o se utilizan como entrada variable durante las mediciones.
- Conductimetría. Mide la resistencia mediante corriente alterna (se miden ohmios (Ω) o conductancia (siemens [S] = $(1/\Omega)$)).

Actualmente, la mayoría de los sensores químicos y biosensores se basan en esquemas de detección electroquímica. Como algunos ejemplos de ello, tenemos el electrodo de pH, el sensor de oxígeno en automóviles (sonda lambda) y entre los biosensores se destaca el sensor de glucosa mediado por ferroceno (Wolfbeis, 2013). Por tanto, con base en lo antes mencionado, es fácil inferir que este campo dentro del ámbito de los sensores moleculares sigue en auge y por consiguiente también el reporte

de nuevos sensores electroquímicos para diversos propósitos (Oberacher *et al.*, 2015; Menon *et al.*, 2020; Baranwal *et al.*, 2022).

1.2 Diseño y desarrollo de sensores moleculares.

El diseño y desarrollo de sensores moleculares es un campo que se basa en una serie de conceptos fundamentales dentro de la química supramolecular, en específico en los sistemas receptor-huésped. Estos conceptos incluyen la aditividad, cooperatividad, multivalencia, efecto quelato, selectividad, preorganización, complementariedad y, en el caso de los sensores moleculares, también debe considerarse el uso de grupos señalizadores.

El término aditividad se refiere a las múltiples interacciones no covalentes que existen entre un receptor y una molécula huésped o un sensor y un analito. La premisa de este concepto es que a mayor número de interacciones entre estas dos especies químicas mayor será la energía de unión entre ellas. Al respecto Schneider afirma que estas interacciones aditivas, en especial cuando vienen de un solo receptor, también poseen un efecto quelato similar al que se observa en los metales de transición, es decir, estas interacciones no covalentes y reversibles pueden acercarse en fuerza a los enlaces covalentes (Schneider, 2009; Steed *et al.*, 2012). No obstante, en el contexto del diseño de sensores moleculares, se debe considerar que el efecto de aditividad no siempre puede predecirse a partir de simples asunciones estructurales, ya que los efectos entrópicos como la solvatación o desolvatación pueden interferir de manera negativa en el desempeño del sensor molecular (Steed *et al.*, 2012).

Es importante señalar, que los términos aditividad, el efecto quelato y multivalencia son similares, con la única diferencia que aditividad se aplica dentro de la química supramolecular, mientras que multivalencia y efecto quelato se utilizan, incluso como sinónimos dentro de la química de coordinación (Schneider, 2009). Otro término que se encuentra muy relacionado con la aditividad es la cooperatividad, a la cual, algunos autores la designan como una generalización del efecto quelato (Steed y Atwood, 2022). Entonces cuando se habla de cooperatividad, se considera que cada una de las interacciones que se llevan a cabo entre el sensor y el analito, contribuyen un poco a la estabilización del sistema, (interacción sumativa), mientras que cuando la interacción del sistema es sinérgicamente mayor que la suma de las partes individuales, se le llama interacción multiplicativa. Entonces, cuando dos o más sitios de unión dentro de un receptor cooperan para unir a una molécula objetivo a esto se le llama cooperatividad positiva del sitio de unión. Si la estabilidad de la supermolécula, es más grande que la suma de las energías de interacción individuales que se da entre estas especies químicas, entonces se dice que existe una cooperatividad positiva. Por el contrario, si debido a efectos estéricos y/o electrónicos desfavorables la unión entre el receptor y el huésped se ve impedida, y la suma de la energía de la supermolécula formada es menor que la suma de las interacciones que participan en dicho fenómeno, entonces se dice que existe una cooperatividad negativa (Schneider, 2009; Schneider, 2016; Steed y Atwood, 2022).

Otro concepto fundamental que se debe considerar para el diseño de un sensor molecular es la selectividad, la cual, se refiere a la capacidad del sensor para distinguir entre diferentes moléculas o iones objetivos. Esta selectividad, puede derivarse de diferentes factores tales como la cooperatividad, la preorganización y/o la complementariedad. Se dice que un receptor está preorganizado cuando no requiere un cambio conformacional significativo para unirse a una molécula o analito objetivo. Un ejemplo de este fenómeno es el efecto macrociclo, el cual, se observa

en grandes estructuras cíclicas con una forma y tamaño determinados, por consiguiente, cuando se unen a su molécula objetivo no sufren un gasto entrópico significativo. Por otro lado, el término complementariedad se refiere a que el receptor debe tener la correcta disposición electrónica (polaridad, donador-aceptor de puente de hidrógeno, dureza o suavidad, etc.), así como la correcta disposición geométrica y espacial para complementar a su molécula huésped u objetivo (Steed *et al.*, 2007).

Por último, se deben considerar en la estructura los grupos señalizadores. Para ello, se deberán tomar en cuenta factores como el analito objetivo, la matriz en la que se realizarán las mediciones, la solubilidad, la técnica analítica a emplear, así como otras características particulares para cada caso específico. En resumen, el diseño y desarrollo de sensores moleculares en el contexto de la química supramolecular es un proceso complejo que se basa en una serie de conceptos fundamentales. Al considerar estos conceptos, se pueden diseñar sensores moleculares que sean altamente selectivos y sensibles para la detección de moléculas o iones específicos.

2. Aplicaciones de los materiales supramoleculares

Una de las grandes premisas u objetivos que se derivan del estudio y desarrollo de nuevos sistemas, como los sensores, es la posibilidad de su aplicación en diferentes áreas de interés. Las potenciales aplicaciones de estos sistemas son bastante extensas, sin embargo, áreas de gran relevancia e interés son las relacionadas con la salud como la detección de analitos de importancia clínica o la liberación controlada de algunos fármacos. La detección y cuantificación de metales tiene gran impacto ya que algunos metales de transición como el cobre, zinc, hierro o cobalto, por mencionar algunos, tienen roles importantes a nivel biológico, adicionalmente esto impacta en la remediación de cuerpos de agua o suelos por la presencia de algunos metales como contaminantes. Por otro lado, la detección de compuestos químicos, drogas ilegales, o fármacos controlados, también son objeto de estudio, y probablemente el ejemplo más conocido de aplicaciones de este tipo es la cuantificación del nivel de alcohol utilizado frecuentemente como medida de prevención y seguridad. Finalmente, el estudio de algunos procesos catalíticos y el reconocimiento dirigido a moléculas de interés biológico como algunos aniones son otros enfoques y aplicaciones que están siendo explorados en la actualidad.

2.1 Detección de metales.

Existen diferentes estrategias para lograr detectar y cuantificar la presencia de metales en una diversidad de muestras. Al diseñar estos dispositivos o sensores se consideran diferentes características deseables, desde la complejidad de producción, el costo, la sensibilidad e incluso el impacto en el medio ambiente, es decir que sea ecológicamente amigable o esté alineado con alguno de los 12 principios de la química verde. Recientemente se han desarrollado técnicas de microextracción basadas en el uso de disolventes supramoleculares, que en esencia son líquidos de moléculas anfífilas nanoensambladas inmiscibles en agua con las cuales se logra extraer de manera muy eficiente diferentes sustancias de tipo orgánicas e inorgánicas, todo esto basado en la afinidad que presentan las especies o moléculas objetivo con el sistema molecular empleado (Jalili *et al.*, 2021). A partir de estas técnicas, se ha logrado extraer y cuantificar diferentes especies como **chromo** (II) y (IV) a partir de muestras de agua contaminada con un límite de detección de 0.79 µg/L (Ozkantar *et*

al., 2020) y 0.23 $\mu\text{g/L}$ (Abadi *et al.*, 2013). La extracción y cuantificación de **cadmio** a partir de muestras de agua y de cabello se logró con límites de detección de 0.23 $\mu\text{g/L}$ (Panhwar *et al.*, 2016). Según la Norma Oficial Mexicana (NOM-127-SSA1-1994) el límite permisible de cromo en agua para consumo humano es de 50 $\mu\text{g/L}$ y de cadmio es de 5 $\mu\text{g/L}$, por lo que estos sistemas de microextracción se consideran aptos para su aplicación en la detección y cuantificación de este metal en muestras acuosas. Es importante reconocer que la contaminación de aguas por metales tóxicos no solo afecta a los humanos por el consumo directo de este líquido, sino también por todo lo que involucra el uso de aguas contaminadas, como el riego de cultivos lo que se traduce en alimentos contaminados, y la intoxicación de peces y otras especies acuáticas. La presencia de **manganeso** y **zinc** en muestras de vegetales fue cuantificada mediante la microextracción con un límite de detección de 0.035 $\mu\text{g/L}$ para ambos metales (Altunay y Katin, 2020); de manera similar se cuantificó la presencia de **cobalto** en muestras de frutas y cereales con límite de detección de 1.89 $\mu\text{g/L}$ (Aydin *et al.*, 2015) y de **plomo** con límite de detección de 0.4 $\mu\text{g/L}$ en muestras alimenticias (Rastegar *et al.*, 2016).

Un sensor que permite detectar la presencia de **mercurio** en muestras acuosas o de cabello es el desarrollado por Shampsipur *et al.*, (2005) (ver Fig. 3a), este sensor que es comercializado por una reconocida proveedora de reactivos químicos contiene como receptor un macrociclo tipo corona y como fluoróforo una unidad de naftaleno (Shampsipur *et al.*, 2005). La detección de otros metales de importancia biológica como **sodio**, **potasio** y **calcio** se logró de manera exitosa mediante la utilización de sensores fluorescentes que incluyen en su estructura un macrociclo tipo azacorona, cuya cavidad ajusta perfectamente con el tamaño del catión metálico (Fig. 3b y 3c respectivamente). Estos sensores se encuentran disponibles comercialmente y se usan clínicamente para medir nivel de electrolitos en suero (de Silva *et al.*, 2005, He *et al.*, 2005)

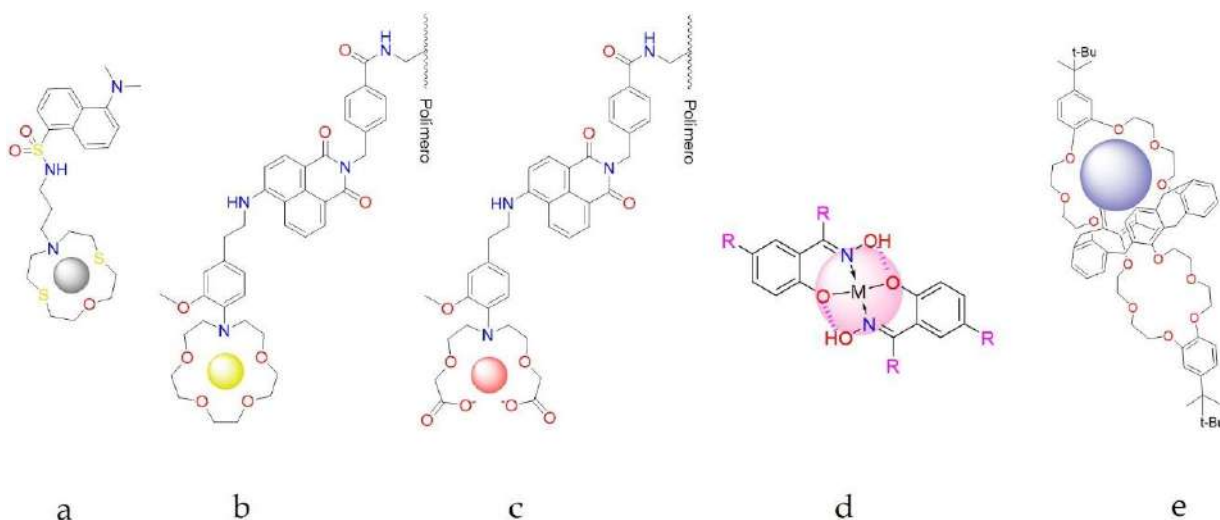


Figura 3. Estructura química de algunos compuestos usados como quimiosensores de cationes metálicos.
Figure 3. Chemical structure of some compounds used as chemosensors for metallic cations.

Otra de las aplicaciones de los sensores moleculares es en la industria metalúrgica; la extracción de **cobre** mediante el uso de oximas fenólicas representa aproximadamente el 25 % de la producción global de este metal (Fig. 3d), de manera similar otros metales como **cobalto**, **zinc** y **níquel** también se han extraído con el uso este tipo de compuestos (Turkington *et al.*, 2013). Algo relativamente similar es lo que realiza IBC, la cual es una compañía que se dedica a la extracción de algunos metales como **cobre**, **cobalto**, **cesio**, **litio** y **níquel** mediante el uso de receptores moleculares, con lo que ellos denominan tecnología de reconocimiento molecular (Fig. 3e), particularmente la actividad de esta compañía es la extracción de elementos metálicos a partir de una gran variedad de orígenes como son los desechos electrónicos, así como nucleares, para lograr principalmente la remediación ambiental. La mayoría de los productos de esta empresa se comercializan para aplicaciones en la industria farmacéutica y química nuclear. La actividad de esta compañía ha sido bastante elogiada ya que repercute de manera importante en ámbitos como la química verde y sostenibilidad (Norato *et al.*, 2007). Actualmente se están desarrollando sensores moleculares con resultados prometedores como el reportado por Galinski *et al.*, (2023) cuyo compuesto logra la respuesta colorimétrica y sensible hacia **cobre** en concentraciones de 10^{-8} M en disolución acuosa la cual cambia drásticamente de color amarillo a rosa; otro ejemplo de esto es la sonda fluorescente reportada recientemente por Gan *et al.* (2023), este sensor fluorescente es capaz de cuantificar y detectar a simple vista **oro** y **paladio** en concentraciones de 68 y 7 nanomolar a partir de muestras acuosas.

2.2 Detección de biomoléculas.

Existe un gran interés en lograr la detección y cuantificación de especies de importancia a nivel clínico ya que esto repercute de manera importante y directa en el área de la salud por lo que el número de estudios en esta área ha ido en aumento (Saylan *et al.*, 2020). Uno de los ejemplos de sistemas que se han estudiado recientemente es a partir de polímeros obtenidos mediante impresión molecular, la cual es una estrategia con ventajas como el diseño de la cavidad en el polímero de acuerdo con el objetivo o necesidades deseadas, ejemplo de esto es el reportado por Ayankojo *et al.* (2020), quienes diseñaron un sensor electroquímico para la detección de **eritromicina**, el cual es un antibiótico de uso común que pertenece a la clase de los macrólidos; este sensor demostró cuantificar el antibiótico en concentraciones de 0.1-0.4 nanomolar con un alto índice de selectividad, lo cual se evidenció al realizar experimentos de competencia con otros antibióticos. Por otro lado, Sergegyeva *et al.* (2019) diseñaron un sensor óptico para la detección de la **aflatoxina B1**, la cual es una toxina de importancia a nivel clínico y alimentario, los autores reportaron límites de detección de 20 ng/mL, una alta selectividad frente a otras toxinas, además de presentar estabilidad de al menos un año. Sinn *et al.* (2019) diseñaron un sensor que opera por desplazamiento del indicador, este sensor está basado en el uso de un macrociclo hidrofóbico, cucurbituril, como receptor y un ciclofano con un grupo piridinio como indicador para la detección de **memantina**, el cual es un medicamento para el tratamiento de Alzheimer; los autores reportaron que el medicamento puede ser detectado a partir de muestras sanguíneas logrando detectar el analito a concentraciones micromolares. Un diseño relevante dado que es comercializado por diferentes compañías es el sensor subcutáneo fluorescente para la detección de **glucosa** en tiempo real. El diseño de estos sensores incluye la parte receptora que es el ácido borónico que se une a la glucosa, un espaciador el cual le proporciona la selectividad necesaria para que la molécula de glucosa embone a la perfección y el fluoróforo que es la estructura que proporciona la señal (Fig. 4a). Los creadores de estos sensores indican que pueden ser implantados y medir la concentración de glucosa de manera efectiva por seis meses (Williams *et al.*, 2020). Dada la importancia de este analito, varios grupos han trabajado en esta área, Tromans *et al.*,

(2019) desarrollaron un receptor para glucosa con una afinidad equiparable a lo observado a nivel biológico y una buena selectividad (Fig. 4b), sin embargo, aún no está disponible comercialmente.

La cuantificación de neurotransmisores también es un objetivo importante ya que los valores anormales están relacionados con diferentes desórdenes de salud como depresión, esquizofrenia, trastornos de sueño, enfermedad de Alzheimer y alergias, por mencionar algunos (Krämer *et al.*, 2022). Autores como El-Rahman *et al.*, (2019) y Jin (2010) diseñaron sensores fluorescentes basados en calixarenos para la detección de **acetilcolina**, el resultado fue la detección del analito en concentraciones micromolares. La detección de **histamina**, la cual está fuertemente ligada con la problemática de alergias se logró mediante el uso de sensores basados en complejos metálicos de cobalto, cobre y níquel principalmente (Fig. 4c), según reportó Seto en 2010, los complejos con níquel mostraron buena respuesta en células y alta selectividad (Seto *et al.*, 2010; Oshiwaga *et al.*, 2016). Chandra *et al.*, (2020) más recientemente publicaron un estudio sobre la encapsulación por un cucurbituril de **serotonina** con constantes de asociación elevadas, sin embargo, dado que este complejo no posee unidades que aporten alguna señal detectable, no es catalogado como un sensor. Existen otros sensores colorimétricos basados en nanopartículas principalmente de oro, que han logrado detectar en cantidades micromolares la presencia de **norepinefrina**, **dopamina** y **serotonina**.

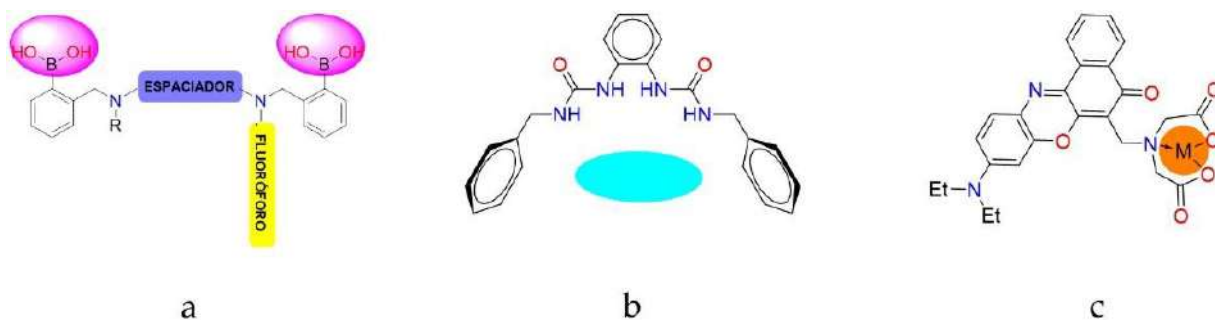


Figura 4. a) diseño general de un sensor para glucosa, b) estructura molecular del sensor para glucosa propuesto por Tromans *et al.*, c) sensor molecular para histamina reportado por Seto *et al.*

Figure 4. a) general design of a glucose sensor, b) molecular structure of glucose sensor reported by Tromans *et al.*, c) histamine sensor reported by Seto *et al.*

La detección o monitoreo de ciertos sistemas enzimáticos ha sido estudiada por algunos grupos de investigación. Algunos de estos sensores son complejos metálicos con alguna unidad fluorófora o cromófora como los reportados por Mizukami *et al.* (2002) y Wongkongkatap *et al.* (2006) quienes diseñaron sensores fluorescentes con cadmio y zinc para la detección de **fosofodiesterasas** y **glicosiltransferasas** respectivamente; sin embargo, más frecuentemente se ha observado el uso del ensayo por desplazamiento del indicador donde para este fin se usan diversos colorantes o tintes que emiten la señal que se observa o monitorea (Nilam y Hennig, 2022). Zhao *et al.* (2020) y Zheng *et al.*, (2020) reportaron el uso de un calixareno como sensor fluorescente para **pepsina** a partir de muestras de saliva, mientras que el grupo de investigación de Zhao diseñó un sensor basado en un cucurbiturilo que se une selectivamente a **dipeptidil peptidasa** con un límite de detección de 18.6

ng/mL. La detección oportuna y eficiente de ambos analitos resultan de gran interés ya que se asocian con problemas gatrointestinales o de diabetes.

2.3 Liberación de fármacos e identificación de otras sustancias.

Otra de las aplicaciones de gran interés de complejos supramoleculares es la posibilidad de favorecer la liberación controlada de ciertas sustancias, las cuales pueden ser fármacos, colorantes, esencias aromáticas o saborizantes (Shome, 2023). Cada una de estas aplicaciones ha sido estudiada por diversos grupos de investigación ya que impactan fuertemente en industrias como la cosmetológica, farmacéutica y alimentaria. Probablemente uno de los sistemas macrocíclicos más estudiados son los que involucran el uso de ciclodextrinas (Li *et al.*, 2022). Uckama reportó el uso de una ciclodextrina para controlar la liberación del fármaco **digoxina** que se usa habitualmente en pacientes con problemas cardiacos (Uckama *et al.*, 1983), mientras que la liberación controlada de **dexametasona** para el tratamiento de edema ocular en pacientes con diabetes está disponible comercialmente y se administra en forma de un complejo formado de este fármaco (1.5 %) y la gama-ciclodextrina (Imamachi *et al.*, 2019). Un complejo que ha sido estudiado y actualmente se encuentra en fase clínica es el formado por una ciclodextrina y el fármaco **rigosertib**, que se usa para el tratamiento contra leucemia, para el que los autores señalan que con la formación de este complejo se mejora la solubilidad y estabilidad del fármaco bajo las condiciones de administración habituales (Patel *et al.*, 2018). Song *et al.* (2020) formaron un complejo de polímeros y ciclodextrina que logra encapsular y liberar de manera controlada el fármaco **doxorubicina**, los autores observaron mejores resultados en cuanto a la reducción de la proliferación de células tumorales que lo observado al administrar solamente el fármaco. Chen *et al.* (2020) han estudiado la formación de complejos supramoleculares basados en pilarenos que son otro tipo de macrociclos con cavidad hidrofóbica. Los autores observaron que el sistema formado por el pilareno, y los fármacos utilizados en quimioterapia **oxalilplatino** y **doxorubicina**, presentan buena estabilidad y logran ser liberados efectivamente, sin embargo, según el modelo *in vivo* empleado, esto no logró reducir el crecimiento de las células tumorales, pero si los efectos secundarios de los fármacos empleados.

Por otro lado, la identificación o cuantificación de otro tipo de sustancias como los fármacos de uso controlado o restringido, así como la identificación de sustancias ilegales es también un área prioritaria. Beatty *et al.* (2019) reportaron la síntesis de una serie de complejos diméricos basados en calixarenos que funcionaron como sensores fluorescentes de sustancias como **nicotina**, **metanfetamina** o **cocaína** (Fig. 5a). Los autores reportaron que observaron una buena repuesta en 5 de los 16 compuestos sintetizados y que estos son capaces de detectar los analitos a una concentración micromolar a partir de una muestra de saliva. El grupo de investigación de Rosa-Gastaldo diseñó un sensor basado en cucurbituril para reconocer selectivamente **fenetilamina**, que en esencia son las conocidas drogas de diseño entre las que se encuentra la **dietil amida del ácido lisérgico, conocida como LSD** (Fig. 5b). Este grupo de investigación encapsuló tionina para usar el ensayo por desplazamiento del indicador; dicho complejo al estar en contacto con fenetilamina cambia de color morado a azul, dicho cambio en la coloración proviene precisamente del desplazamiento de la cavidad del macrociclo del colorante tionina por la fenetilamina. Estos estudios muestran una forma sencilla y detectable a simple vista, en papel y en concentraciones micromolares del analito (Rosa-Gastaldo *et al.*, 2020).

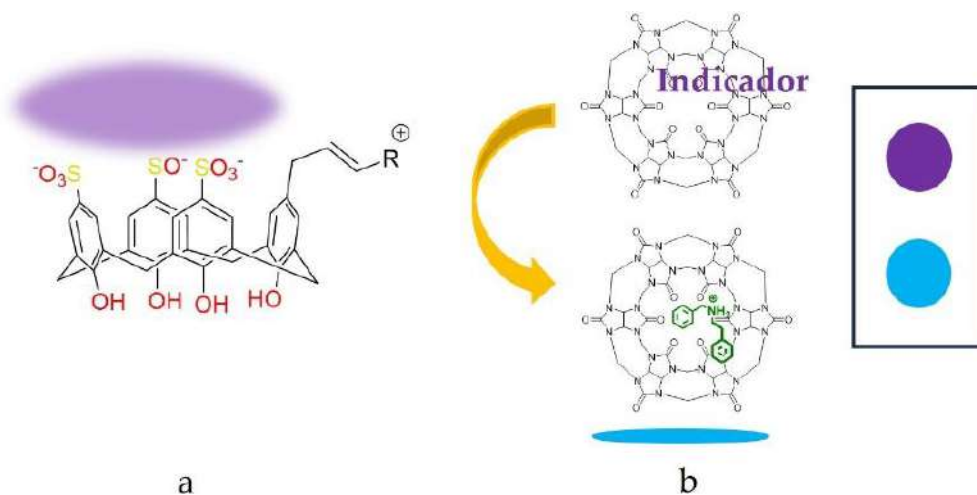


Figura 5. a) Sensor fluorescente para nicotina y cocaína, b) sensor molecular para fenetilamina.
Figure 5. a) fluorescent sensor for nicotine and cocaine, b) molecular sensor for phenethylamine.

2.4 Receptores de aniones en agua.

El desarrollo de receptores que puedan funcionar en agua aún hoy en día es un desafío y es esencial para lograr aplicaciones en ámbitos biológicos, médicos y ambientales que normalmente requieren condiciones acuosas (Barendt *et al.*, 2022). Sin embargo, los receptores de aniones sintéticos que operan en el agua han sido, en general, la excepción más que la norma hasta la fecha. Durante mucho tiempo los receptores que contenían múltiples cargas positivas y/o iones metálicos, ya que las interacciones de los receptores neutros con los aniones se consideraban demasiado débiles para ser eficientes en el agua (Kubik, 2019). El trabajo independiente en varios grupos ha demostrado que esta suposición no es necesariamente correcta. Como consecuencia, ahora está disponible una gama más amplia de receptores con los que se puede lograr el reconocimiento de aniones en medios acuosos. Una de las estrategias es generar interacciones que superen la hidratación del anión o bien mediante el uso de efectos solvofóbicos (Kubik, 2022).

Gracias a esto en los últimos años se ha logrado un cambio significativo en el paso hacia el reconocimiento de aniones en agua de manera rutinaria, mediante la generación de receptores con un enfoque particular en el control y uso del efecto hidrofóbico, así como interacciones comunes como el enlace de hidrógeno C-H o el enlace de halógeno (Langton *et al.*, 2016). Un ejemplo de afinidad y reconocimiento en los bambus[6]urilo soluble en agua sigue el orden $I^- > Br^- \gg Cl^- > F^-$ con afinidades en solución acuosa amortiguada con fosfato de $K_{as} = 1 \times 10^7$, 1×10^5 , 9×10^2 , y $1 \times 10^2 M^{-1}$, respectivamente. Las interacciones C-H-anión y el ajuste del tamaño de la cavidad juegan un papel importante en la explicación de las altas afinidades y la selectividad de unión al anión (Kubik, 2019).

2.5 Catálisis supramolecular.

Mucha de la inspiración en el diseño de sistemas catalíticos supramoleculares proviene de la observación y entendimiento de la catálisis enzimática. Una estrategia seguida por diferentes grupos de investigación es diseñar catalizadores mediante la imitación de algunas características de los sitios activos, como el uso de fragmentos (motivos) que involucren una cadena lateral de aminoácidos o compuestos de coordinación de los centros metálicos (si la enzima los presenta) (Anslyn *et al.*, 1989; Baldini, 2012). La síntesis de catalizadores que sean capaces de imitar a las enzimas involucra un diseño racional a partir del mecanismo de la reacción y las principales interacciones que se presentan en el sitio activo de la enzima. Lo anterior se sustenta en el hecho de que la catálisis puede considerarse como un reconocimiento molecular del complejo activado en el estado de transición por el catalizador (Yatsimirsky, 2005). Dos tipos de aproximaciones se han utilizado para generar los catalizadores: receptores moleculares en los cuales el sitio catalítico está cerca del sitio de unión y receptores que simultáneamente se unen a dos reactantes para formar un complejo multimolecular el cual los une mediante interacciones no covalentes (van Leeuwen, 2022). Dentro del primer grupo se han explorado diversas alternativas con el uso de ciclodextrinas (Fig. 6), calixarenos, cavitandos, curcubit[n] urilos entre otros (Breslow *et al.*, 1996; Salvio *et al.*, 2013, 2016).

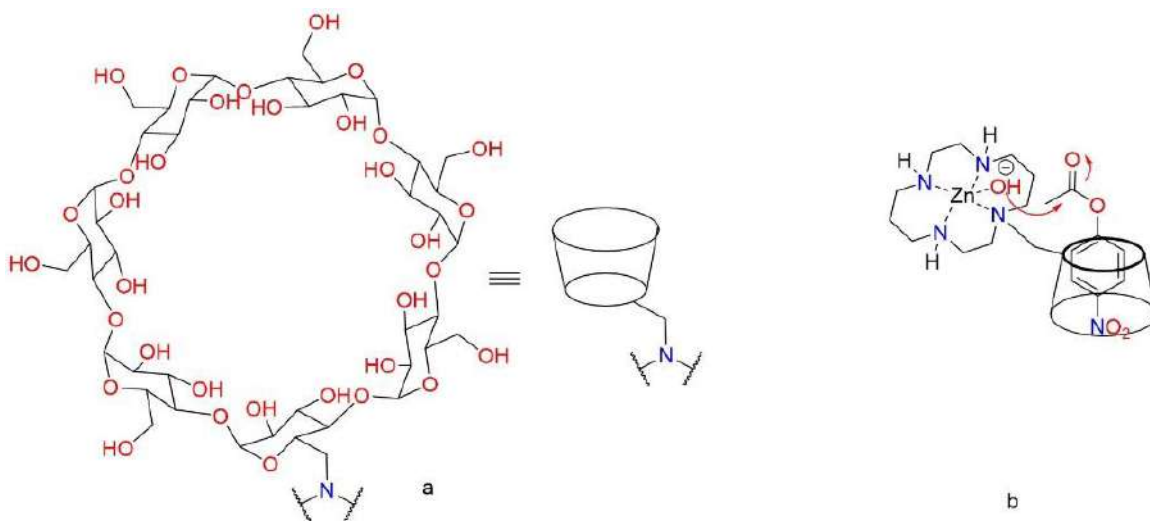


Figura 6. a) Estructura de la α -ciclodextrina funcionalizada b) complejo con el 4-nitrofenil acetato.
Figure 6. a) Structure of functionalized α -cyclodextrin b) complex with 4-nitrophenyl acetate.

Para el segundo tipo de sistemas, no sólo se requiere que las moléculas reconozcan las especies a reaccionar si no también que tengan la orientación adecuada para que puedan reaccionar. Un problema que también tiene que evitarse con este tipo de sistemas es la inhibición por una alta afinidad, ya que si se tiene una alta afinidad hacia las especies reaccionantes se podría inhibir los sitios de unión y perder la capacidad de intercambio catalítico. Kelly *et al.* (1990) generaron una especie química que presenta dos sitios de enlace que permiten la aceleración de una reacción de sustitución nucleofílica bimolecular entre una amina alifática y un bromuro de alquilo. La molécula anfitriona (Fig. 7) actuó como plantilla para que los dos reactivos reaccionaran de forma eficiente.

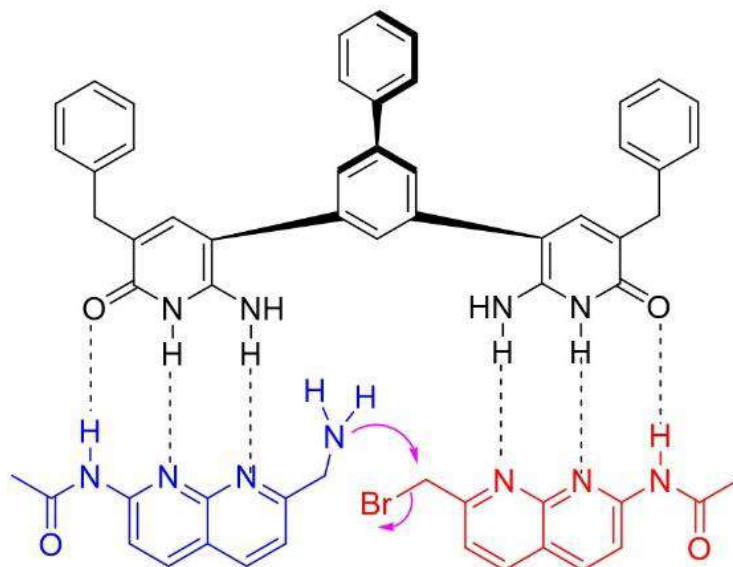


Figura 7. Sustitución nucleofílica catalizada con el anfitrión simétrico de Kelly.
Figure 7. Nucleophilic substitution catalyzed by symmetric Kelly's host.

La catálisis también ha sido promovida mediante la encapsulación o inclusión de moléculas en cavidades de las supramoléculas. En estos casos, la cavidad debe ser lo suficientemente grande para acomodar simultáneamente al menos dos reactivos de tal forma que se favorezca la reacción entre ellos. Una posible razón es por la disminución de la solvatación entre los reactantes. Mock *et al.* (1983) informaron sobre una reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre un alquino y una azida con grupos amino, con un cucurbit[6]urilo (Fig. 8), esto generó un aumento en la rapidez de reacción de cinco órdenes de magnitud. Además, la cicloadición fue regioselectiva, donde se forma un solo isómero (Van Leeuwen, 2022).

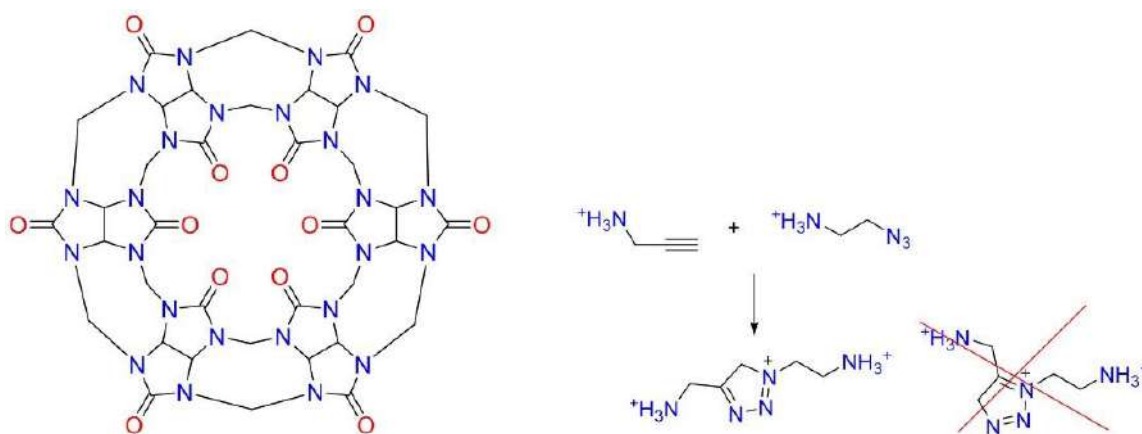


Figura 8. Estructura del cucurbit[6]urilo b) reacción de la cicloadición 1,3-dipolar catalizada en la cavidad del cucurbit[6]urilo para la generación de un 1,2,3-triazol.

Figure 8. Structure of cucurbit[6]uril b) 1,3-dipolar cycloaddition catalyzed in the cavity of cucurbit[6]uril to afford 1,2,3-triazol.

En el diseño y preparación de nuevos catalizadores supramoleculares requiere una mejor comprensión de las interacciones no covalentes y el manejo de las geometrías moleculares para que estos tengan una mayor eficiencia, quimio y estereoselectividad con sistemas más simples.

Conclusiones y perspectivas

El desarrollo de sensores moleculares ha captado gran interés desde sus orígenes. Este interés surge principalmente debido a la aplicación directa y relevante en diferentes áreas, lo que genera un impacto significativo a nivel tecnológico. Diversos grupos de investigación han logrado desarrollar sistemas altamente eficientes que prometen mejorar la calidad de vida de los usuarios. Por ejemplo, el sensor subcutáneo diseñado para medir los niveles de glucosa en pacientes diabéticos y el oxímetro de pulso. También se espera el desarrollo de sensores más precisos y de bajo costo para la detección temprana de enfermedades, y materiales supramoleculares con capacidades mejoradas para la remediación ambiental y procesos industriales. El diseño de materiales supramoleculares es un campo que sigue en evolución, y genera numerosas oportunidades y desafíos científicos, los cuales al ser resueltos contribuirá en la resolución de problemas como la contaminación, la mejora de la salud y la calidad de vida.

Agradecimientos

JGV agradece a CONAHCYT por su apoyo a través de su programa Estancias Posdoctorales por México. VRM y DOCM agradece al Departamento de Investigación en Polímeros y Materiales por todo el apoyo brindado, JJ y VRM agradecen al PRODEP que permite el fortalecimiento del Cuerpo Académico Biomoléculas (UNISON-CA-124). DOCM agradece a la Dirección de Apoyo a Docentes, Investigación y Posgrado por el financiamiento del proyecto USO313008366. Todos los autores agradecemos a la Universidad de Sonora por el apoyo académico.

Conflicto de interés

Los autores confirman que no existe conflicto de intereses relacionado con la publicación de este trabajo.

Referencias

- Abadi, M. D. M., Chamsaz, M., Arbab-Zavar, M. H. & Shemirani, F. (2013) Supramolecular dispersive liquid-liquid microextraction based solidification of floating organic drops for speciation and spectrophotometric determination of chromium in real samples. *Anal. Methods* 5(12): 2971-2977. <https://doi.org/10.1039/C3AY00036B>
- Abd El-Rahman, M. K., Mazzone, G., Mahmoud, A. M., Sicilia, E. & Shoeib, T. (2019) Spectrophotometric determination of choline in pharmaceutical formulations via host-guest complexation with a biomimetic calixarene receptor. *Microchem. J.* 146: 735-741. <http://dx.doi.org/10.1016/j.microc.2019.01.046>

- Al-Saidi, H. M. & Khan, S. (2022) Recent advances in thiourea based colorimetric and fluorescent chemosensors for detection of anions and neutral analytes: a review. *Critical Reviews in Analytical Chemistry* 13:1-17. <https://doi.org/10.1080/10408347.2022.2063017>
- Altunay, N. & Katin, K. P. (2020) Ultrasonic-assisted supramolecular solvent liquid-liquid microextraction for determination for manganese and zinc at trace levels in vegetables: experimental and theoretical studies. *Journal of Molecular Liquids* 310: 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.113192>
- Ansyn, E. V. & Breslow, R. (1989). On the mechanism of catalysis by ribonuclease: cleavage and isomerization of the dinucleotide UpU catalyzed by imidazole buffers. *Journal of the American Chemical Society* 111(12): 4473–4482. <https://doi.org/10.1021/ja00194a050>
- Ayankojo, A. G., Reut, J., Ciocan, V., Öpik, A. & Syritski, V. (2020) Molecularly imprinted polymer-based sensor for electrochemical detection of erythromycin. *Talanta* 209: 120502. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2019.120502>
- Aydin, F., Yilmaz, E. & Soylak, M. (2015) Supramolecular solvent-based microextraction method for cobalt traces in food samples with optimization Plackett-Burman and central composite experimental design. *RSC Adv.* 5(115): 94879-94886. <https://doi.org/10.1039/C5RA15856G>
- Baldini, L., Cacciapaglia, R., Casnati, A., Mandolini, L., Salvio, R., Sansone, F. & Ungaro, R. (2012). Upper Rim Guanidinocalix[4]arenes as Artificial Phosphodiesterases. *The Journal of Organic Chemistry* 77(7): 3381–3389. <https://doi.org/10.1021/jo300193y>
- Baranwal, J., Barse, B., Gatto, G., Broncova, G. & Kumar, A. (2022) Electrochemical sensors and their applications: a review. *Chemosensors* 10(9): 363. <https://doi.org/10.3390/CHEMOSENSORS10090363>
- Basabe-Desmonts, L., Reinhoudt, D. N. & Crego-Calama, M. (2007). Design of fluorescent materials for chemical sensing. *Chem. Soc. Rev.* 36(6): 993-1017. <https://doi.org/10.1039/B609548H>
- Beer, P., Barendt, T. A. & Lim, J. Y. C. (2022). *Supramolecular chemistry: Fundamentals and Applications*. Oxford University Press. ISBN: 9780198832843
- Beatty, M. A., Sellinger, A.J., Li, Y. Q. & Hof, F. (2019) Parallel synthesis and screening of supramolecular chemosensors that achieve fluorescent turn-on detection of drugs on saliva. *J. Am. Chem. Soc.* 141(42): 16763-16771. <http://dx.doi.org/10.1021/jacs.9b07073>
- Breslow, R. & Schmuck, C. (1996). Goodness of Fit in Complexes between Substrates and Ribonuclease Mimics: Effects on Binding, Catalytic Rate Constants, and Regiochemistry. *Journal of the American Chemical Society* 118(28): 6601–6605. <https://doi.org/10.1021/ja954307n>
- Chandra, F., Dutta, T. & Koner, A. L. (2020) Supramolecular encapsulation of a neurotransmitter serotonin by cucurbit[7]uril. *Front. Chem.* 8: 582757. <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.582757>
- Chen, J., Zhang, Y., Meng, Z., Guo, L., Yuan, X., Zhang, Y., Chai, Y., Sessler, J. L., Meng, Q. & Li, C. (2020) Supramolecular combination chemotherapy: a pH-responsive co-encapsulation drug delivery system. *Chem. Sci.* 11(24): 6275-6282. <https://doi.org/10.1039%2Fd0sc01756f>
- de Silva, A. P., Vance, T. P., S.-West, M. E. & Wright, G. D. (2008) Bright molecules with sense, logic, numeracy and utility. *Org. Biomol. Chem.* 6(14): 2468-2480. <https://doi.org/10.1039/B802963F>

- Díaz-Álvarez, M. & Martín-Esteban, A. (2021) Molecularly imprinted polymer-quantum dot materials in optical sensors: an overview of their synthesis and applications. *Biosensors* 11(3): 79. <https://doi.org/10.3390/BIOS11030079>
- Galinski, B., Chojnacki, J. & Wagner-Wysiecka, E. (2023) Simple colorimetric copper(II) Sensor-Spectral characterization and possible applications. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 293: 122472. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2023.122472>
- Gan, Y., Yin, G., Xu, Z., Zhou, H., Yu, T., Li, H. & Yin, P. (2023) A dual-functional fluorescent probe for simultaneous visualization and quantification of Au and Pd species in environmental and biological systems. *Chemical Engineering Journal* 451(4): 138437. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2022.138437>
- Imamachi, K., Stefánsson, E., Ohira, A. & Tanito, M. (2019) Treatment of non-infectious ophthalmic inflammatory diseases with 1.5% dexamethasone γ -cyclodextrin nanoparticle eye drops. *Acta Ophthalmologica* 97(8): 824-827. <https://doi.org/10.1111/aos.14119>
- Jalili, V., Zendehtdel, R. & Barkhordari, A. (2021) Supramolecular solvent-based microextraction techniques for sampling and preconcentration of heavy metals: a review. *Reviews in Analytical Chemistry* 40(1): 93-107. <https://doi.org/10.1515/revac-2021-0130>
- Jin, T. (2010) Near-infrared fluorescence detection of acetylcholine in aqueous solution using a complex of rhodamine 800 and p-sulfonato-calix[8]arene. *Sensors* 10(3): 2438-2449. <https://doi.org/10.3390/s100302438>
- Kadja, G. T. M., Culsum, N. T. U., Mardiana, S., Azhari, N. J., Fajar, A. T. N. & Irkham. (2022) Recent advances in the enhanced sensing performance of zeolite-based materials. *Materialstoday Communications* 33: 104331. <https://doi.org/10.1016/j.MTCOMM.2022.104331>
- Kelly, T. R., Bridger, G. & Zhao, C. (1990). Bisubstrate reaction templates. Examination of the consequences of identical versus different binding sites. *Journal of the American Chemical Society* 112(22): 8024-8034. <https://doi.org/10.1021/ja00178a027>
- Krämer, J., Kang, R., Grimm, L. M., De Cola, L., Picchetti, P. & Biedermann, F. (2022) Molecular probes, chemosensors, and nanosensors for optical detection of biorelevant molecules and ions in aqueous media and biofluids. *Chem. Rev.* 122(3): 3459-3636. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00746>
- Kubik, S. (2019). *Supramolecular chemistry in water*. John Wiley & Sons. <https://doi.org/10.1002/9783527814923>
- Kubik, S. (2022). When molecules meet in Water-Recent contributions of supramolecular chemistry to the understanding of molecular recognition processes in water. *ChemistryOpen* 11(4): e202200028. <https://doi.org/10.1002/open.202200028>
- Kumar, V., Kim, H., Pandey, B., James, T. D., Yoon, J. & Anslyn, E. V. (2023) Recent advances in fluorescent and colorimetric chemosensors for the detection of chemical warfare agents: a legacy of the 21st century. *Chem. Soc. Rev.* 52(2): 663-704. <https://doi.org/10.1039/D2CS00651K>
- Langton, M. J., Serpell, C. J. & Beer, P. D. (2015). Anion Recognition in Water: Recent Advances from a Supramolecular and Macromolecular Perspective. *Angewandte Chemie* 55(6): 1974-1987. <https://doi.org/10.1002/anie.201506589>

- Lin, Y., Su, Y., Li, Z. & Chen, Y. (2022) Supramolecular combination cancer therapy based on macrocyclic supramolecular materials. *Polymers* 14(22): 4855. <https://doi.org/10.3390/polym14224855>
- Menon, S., Mathew, M. R., Sam, S., Keerthi, K. & Kumar, K. G. (2020) Recent advances and challenges in electrochemical biosensors for emerging and re-emerging infectious diseases. *Journal of Electroanalytical Chemistry* 878: 114596. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2020.114596>
- Mizukami, S., Tagano, T., Urano, Y., Odani, A. & Kikuchi, K. (2002) A fluorescent anion sensor that works in neutral aqueous solution for bioanalytical application. *J. Am. Chem. Soc.* 124(15): 3920-3925. <https://doi.org/10.1021/ja0175643>
- Mock, W. L., Irra, T. A., Wepsiec, J. P. & Manimaran, T. (1983). Cycloaddition induced by cucurbituril. A case of Pauling principle catalysis. *Journal of Organic Chemistry* 48(20): 3619–3620. <https://doi.org/10.1021/jo00168a070>
- Mutihac, R. C., Bunaciu, A. A., Buschmann, H. J. & Mutihac, L. (2020) A brief overview on supramolecular analytical chemistry of cucurbit(n)urils and hemicucurbit(n)urils. *J. Incl. Phenom. Chem.* 98(3-4): 137–148. <https://doi.org/10.1007/s10847-020-01019-5>
- Nilan, M. & Hennig, A. (2022) Enzyme assays with supramolecular sensors-the label-free approach. *RSC Adv.* (12): 10725-10748. <https://doi.org/10.1039/D1RA08617K>
- Norato, M. A., Beasley, M. H., Campbell, S. G., Coleman, A. D., Geeting, M. W., Guthrie, J. W. Kennell, C. W., Pierce, R. A., Ryberg, R. C., Walker, D. D., Law, J. D. & Todd, T. A. (2007) Demonstration of the caustic-side solvent extraction process for the removal of ¹³⁷Cs from Savannah River site high level waste. *Separation Science & Technology* 38(12-13): 2647-2666. <https://doi.org/10.1081/SS-120022565>
- Oberacher, H., Pitterl, F., Erb, R. & Plattner, S. (2015) Mass spectrometric methods for monitoring redox processes in electrochemical cells. *Mass. Spectrom. Rev.* 34(1): 64 - 92. <https://doi.org/10.1002/MAS.21409>
- Oshikawa, Y., Furuta, K., Tanaka, S. & Ojida, A. (2016) Cell surface anchored fluorescent probe capable of real-time imaging of single mast cell degranulation based on histamine-induced coordination displacement. *Anal. Chem.* 88(3): 1526–1529. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.5b04758>
- Ozkantar, N., Soylak, M. & Tuzen, M. (2019) Determination of copper using supramolecular solvent-based microextraction for food, spices and water samples prior to analysis by flame atomic absorption spectrometry. *Atomic Spectroscopy.* 40(1): 17-23. <http://dx.doi.org/10.46770/AS.2019.01.003>
- Panhwar, A. H., Kazi, T., Afridi, H. I., Shah, F., Arain, S. A., Ullah, N., Shahzadi, M., Brahman, K. D. & Khan, A. R. (2016) Preconcentration of cadmium in water and hair by supramolecular solvent-based dispersive liquid-liquid microextraction. *Analytical Letters* 49(15): 2436-2445. <https://doi.org/10.1080/00032719.2016.1149189>
- Patel, H. H., Trivedi, M., Maniar, M., Ren, C. & Dave, R.H. (2018) Effect of β -cyclodextrin and hydroxypropyl β -cyclodextrin on aqueous stability, solubility, and dissolution of novel anti-cancer drug rigosertib. *Journal of Pharmaceutical Research International* 21(3): 1-20. <http://dx.doi.org/10.9734/JPRI/2018/39890>

- Qian, R. C. & Long, Y. T. (2018) Wearable chemosensors: A review of recent progress. *Chemistry Open* 7(2): 118-130. <https://doi.org/10.1002/OPEN.201700159>
- Rastegar, A., Alahabadi, A., Esrafil, A., Rezai, Z. & Hosseini-Bandegharai, A. (2016) Application of supramolecular solvent-based dispersive liquid-liquid microextraction for trace monitoring of lead in food samples. *Anal. Methods* 8(27): 5533-5539. <https://doi.org/10.1039/C6AY01463A>
- Rosa-Gastaldo, D., Scapano, A., Zaramella, M. & Mancin, F. (2020) Nanoscale supramolecular probes for the naked-eye detection of illicit drugs. *ACS Appl. Nano Mater.* 3(10): 9616-9621. <https://dx.doi.org/10.1021/acsanm.0c02370?ref=pdf>
- Salvio, R., Mandolini, L. & Savelli, C. (2013). Guanidine-Guanidinium Cooperation in Bifunctional Artificial Phosphodiesterases Based on Diphenylmethane Spacers; *gem*-Dialkyl Effect on Catalytic Efficiency. *Journal of Organic Chemistry* 78(14): 7259-7263. <https://doi.org/10.1021/jo401085z>
- Salvio, R., Volpi, S., Cacciapaglia, R., Sansone, F., Mandolini, L. & Casnati, A. (2016). Phosphoryl Transfer Processes Promoted by a Trifunctional Calix[4]arene Inspired by DNA Topoisomerase I. *Journal of Organic Chemistry* 81(19): 9012-9019. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b01643>
- Saylan, Y., Erdem, O., Inci, F. & Denizli, A. (2020) Advances in biomimetic systems for molecular recognition and biosensing. *Biomimetics* 5(2): 20. <https://doi.org/10.3390/biomimetics5020020>
- Schneider, H. J. (2009) Binding mechanisms in supramolecular complexes. *Angewandte Chemie International Edition* 48(22): 3924-3977. <https://doi.org/10.1002/ANIE.200802947>
- Schneider, H. J. (2016) Efficiency parameters in artificial allosteric systems. *Org. Biomol. Chem.* 14(34): 7994-8001. <https://doi.org/10.1039/C6OB01303A>
- Sedghi, R., Javadi, H., Heidari, B., Rostami, A. & S. Varma, R. (2019) Efficient optical and UV-Vis chemosensor based on chromo probes-polymeric nanocomposite hybrid for selective recognition of fluoride ions. *ACS Omega* 4(14): 16001-16008. <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b02098>
- Sergeyeva, T., Yarynka, D., Piletska, E., Linnik, R., Zaporozhets, O., Brovko, O., Piletsky, S. & El'skaya, A. (2019) Development of a smartphone-based biomimetic sensor for aflatoxin B1 detection using molecularly imprinted polymer membranes. *Talanta* 201: 204-210. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2019.04.016>
- Seto, D., Soh, N., Nakano, K. & Imato, T. (2010) An Amphiphilic fluorescent probe for the visualization of histamine in living cells. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 20(22): 6708-6711. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.09.003>
- Shampsipur, M., Hosseini, M., Alizadeh, K., Alizadeh, N., Yari, A., Caltagirone, C. & Lippolis, V. (2005) Novel fluorometric bulk optode membrane based on a dansylamidopropyl pendant arm derivative of 1-aza-4, 10-dithia-7-oxacyclododecane ([12]ane NS2O) for selective nanomolar detection of Hg(II) ions. *Analytica Chimica Acta* 533(1): 17-24. <https://doi.org/10.1016/j.ACA.2004.10.069>
- Shome, A. (2023) Applications of supramolecular materials in real world: a mini review. *Asian Journal of Chemistry* 35 (2): 305-315. <https://doi.org/10.14233/ajchem.2023.26952>
- Sinn, S., Spuling, E., Brase, S. & Biedermann, F. (2019) Rational design and implementation of a cucurbit[8]uril-based indicator-displacement assay for application in blood serum. *Chem. Sci.* 10 (27): 6584-6593. <https://doi.org/10.1039/C9SC00705A>

- Song, X., Zhang, Z., Zhu, J., Wen, Y., Zhao, F., Lei, L., Phan-Thien, N. & Khoo, B. C., Li, J. (2020) Thermoresponsive hydrogel induced by dual supramolecular assemblies and its controlled release property for enhanced anticancer drug delivery. *Biomacromolecules* 21(4): 1516–1527. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.0c00077>
- Steed, J. W., Turner, D. R., Wallace, K. J. (2007) Core concepts in supramolecular chemistry and nanochemistry. John Wiley & Sons, Ltd. *J. Am. Chem. Soc.* 129(46): 14524 <https://doi.org/10.1021/ja0769853>
- Steed, J. W., Atwood, J. L. & Gale, P. A. (2012) Definition and emergence of supramolecular chemistry adapted in part from supramolecular chemistry (2nd Ed.). Wiley: Chichester, 2009. <https://doi.org/10.1002/9780470661345.SMC002>
- Steed, J. W. & Atwood, J. L. (2022). Supramolecular chemistry (3rd Ed.). Wiley & Sons Ltd. ISBN: 978-1-119-58251-9
- Sun, R. B., Zhou, A. G., Li, X. & Yu, H. Z. (2021) Development and application of mobile apps for molecular sensing: a review. *ACS Sensors* 6(5): 1731–1744. <https://doi.org/10.1021/acssensors.1c00512>
- Tjandra, A. D., Chang, J. Y. H., Ladame, S. & Chandrawati, R. (2020) Optical sensors. In *Bioengineering Innovative Solutions for Cancer* (pp. 23-45). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813886-1.00003-6>
- Tromans, R. A., Carter, T. S., Chabanne, L., Crump, M. P., Li, H., Matlock, J. V., Orchard, M. G. & Davis, A. P. (2019) A biomimetic receptor for glucose. *Nat. Chem.* 11(1): 52–56. <https://doi.org/10.1038/s41557-018-0155-z>
- Turkington, J. R., Bailey, P. J., Love, J. B., Wilson, A. M. & Tasker, P. A. (2013) Exploiting outer-sphere interactions to enhance metal recovery by solvent extraction. *Chem. Commun.* 49(19): 1891-1899. <https://doi.org/10.1039/C2CC37874D>
- Tusa, J. K. & He, H. (2005) Critical care analyzer with fluorescent optical chemosensors for blood analytes. *J. Mater. Chem.* 15(27-28): 2640-2647. <https://doi.org/10.1039/B503172A>
- Uekama, K., Fujinaga, T., Hirayama, F., Otagiri, M., Yamasaki, M., Seo, H., Hashimoto, T. & Tsuruoka, M. (1983) Improvement of the oral bioavailability of digitalis glycosides by cyclodextrin complexation. *J. Pharm. Sci.* 72(11): 1338-1341. <https://doi.org/10.1002/jps.2600721125>
- Van Leeuwen, P. W. N. M. & Raynal, M. (2022). Supramolecular catalysis: New Directions and Developments. John Wiley & Sons. <https://doi.org/10.1002/9783527832033>
- Wang, B. & Anslyn, E. V. (2011) Chemosensors: principles, strategies, and applications. Wiley & Sons. <https://doi.org/10.1002/9781118019580>
- Williams, G.T., Haynes, C. J. E., Fares, M., Caltagirone, C., Histock, J. R. & Gale, P. A. (2021) Advances in applied supramolecular chemistry. *Chem. Soc. Rev.* 50(4): 2737-2763. <https://doi.org/10.1039/D0CS00948B>
- Wolfbeis, O. S. (2013) Editorial: probes, sensors, and labels: why is real progress slow? *Angew. Chem. Int. Ed.* 52(38): 9864-9865. <https://doi.org/10.1002/ANIE.201305915>

- Wongkongk, J., Miyahara, T., Ojida, A. & Hamachi, I. (2006) Label-free, real-time glycosyltransferase assay based on a fluorescent artificial chemosensor. *Angew. Chem. Int. Ed.* 45(4): 665-668. <https://doi.org/10.1002/anie.200503107>
- Wu, D., Sedgwick, A. C., Gunnlaugsson, T., Akkaya, E. U., Yoon, J. & James, T. D. (2017) Fluorescent chemosensors: the past, present, and future. *Chem. Soc. Rev.* 46(23): 7105-7123. <https://doi.org/10.1039/C7CS00240H>
- Yatsimirsky, A. K. (2005). Metal ion catalysis in acyl and phosphoryl transfer: Transition states as ligands. *Coordination Chemistry Reviews* 249(17-18): 1997-2011. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2005.04.016>
- Zavala-Contreras, B., Santacruz-Ortega, H., Orozco-Valencia, A. U., Inoue, M., Ochoa Lara, K. & Navarro, R. E. (2021) Optical anion receptors with urea/thiourea subunits on a TentaGel support. *ACS Omega* 6(14): 9381-9390. <https://doi.org/10.1021/ACSOMEGA.0C05554>
- Zhang, J. X. J. & Hoshino, K. (2018) Molecular sensors and nanodevices: principles, designs and applications in biomedical engineering (2nd Ed.). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/C2017-0-02290-5>
- Zhao, Y., Zou, J., Song, Y., Peng, J., Wang, Y. & Bi, Y. (2020) A novel label-free fluorescence assay for dipeptidyl peptidase 4 activity detection based on supramolecular self-assembly. *Chem. Commun.* 56 (11): 1629-1632. <https://doi.org/10.1039/C9CC09053C>
- Zheng, Z., Geng, W. C., Li, H. B. & Guo, D. S. (2020) Sensitive fluorescence detection of saliva pepsin by a supramolecular tandem assay enables the diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Supramol. Chem.* 33 (4): 80-87. <https://doi.org/10.1080/10610278.2020.1857762>

2023 TECNOCENCIA CHIHUAHUA.

Esta obra está bajo la Licencia Creative Commons Atribución No Comercial 4.0 Internacional.



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Geometrías que importan: La quiralidad en los compuestos con metales de transición

Geometries that Matter: Chirality in Transition Metals Compounds

Manuel Alejandro Roque-Ramires, Juan Carlos Temich-Escribano, Samanta Ortiz-Rojas y Ronan Le Lagadec*

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México. Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán C.P. 04510, Ciudad de México, México

*Correspondencia: ronan@unam.mx (Ronan Le Lagadec)

DOI: <https://doi.org/10.54167/tch.v17i4.1345>

Recibido: 02 de septiembre de 2023; Aceptado: 06 de noviembre de 2023

Publicado por la Universidad Autónoma de Chihuahua, a través de la Dirección de Investigación y Posgrado.

Editor de Sección: Dr. David Morales-Morales

Resumen

En este artículo, se discuten algunos conceptos sobre la quiralidad, tanto en compuestos orgánicos como en complejos de los metales de transición, haciendo énfasis en esta última clase de derivados. Dado que los centros metálicos pueden adoptar diferentes geometrías, la forma en la que se arreglan en el espacio y generan quiralidad es diferente del clásico ejemplo del carbono en la química orgánica. La quiralidad en los compuestos de coordinación se debe a los ligantes, ya sea por la presencia de un átomo quiral en su estructura, o bien, por su conformación espacial, generando en estos casos una quiralidad asociada al metal, la cual será el principal enfoque de este texto. Por otra parte, las aplicaciones principales de los complejos con quiralidad centrada en el metal están asociadas a la catálisis asimétrica, por lo que se describen algunos ejemplos relevantes.

Palabras clave: catálisis asimétrica, quiralidad, química organometálica, metales de transición, simetría

Abstract

In this article, concepts about chirality in both organic compounds and transition metal complexes are discussed, emphasizing the latter class of derivatives. Since metal centers can adopt different geometries, the way they arrange themselves in space and generate chirality differs from the classical example of carbon in organic chemistry. The chirality in coordination compounds is due to the

ligands, either because of the presence of a chiral atom in their structure, or because of their spatial conformation, generating in this case a chirality associated with the metal, which will be the main focus of this text. On the other hand, the main applications of complexes with metal-centered chirality are associated with asymmetric catalysis, so relevant examples are described.

Keywords: asymmetric catalysis, chirality, organometallic chemistry, transition metals, symmetry.

1. Introducción

Un viaje a través de la quiralidad

Al estudiar y adentrarse en el mundo de la química, es importante entender que los átomos y moléculas no se encuentran en dos dimensiones, a pesar de que es la forma en que generalmente se dibujan, sino que se existen en tres dimensiones (Fig. 1). En este mundo tridimensional, el estudio de cómo los átomos y moléculas están localizados en el espacio se conoce como estereoquímica (Ouellette y Rawn, 2019). Esta distribución espacial es sumamente importante, ya que afecta las propiedades y reactividad de las moléculas (Ghosez, 1995).



Figura 1. Modelos tridimensionales de moléculas encontradas en la vida cotidiana.

Figure 1. Three-dimensional representations of common molecules.

¿Cuántas veces se mencionan la palabra quiralidad y su clásica definición: “imágenes especulares no superponibles”? Pero... ¿realmente se entiende el significado de estas palabras? La quiralidad es la propiedad geométrica de un objeto rígido que no es superponible a su imagen especular (su reflejo en el espejo). Se dice que estos objetos no poseen elementos de simetría, como un plano en el espejo, un centro de inversión o un eje de rotación-reflexión. Estos objetos que no presentan ningún elemento de simetría se conocen como objetos asimétricos (Moss, 1996). Para poder entender mejor lo que es la quiralidad se puede empezar con el ejemplo de nuestras manos. En principio, podría parecer que son iguales, pero no existe manera en la que al colocar una mano encima de la otra, los dedos y las palmas sean completamente iguales a los de la otra mano. La mano derecha es el reflejo de la izquierda y *viceversa* (Bentley, 2010). Nuestro propio planeta Tierra, con sus polos achatados, su movimiento de rotación y sus diferentes océanos y continentes, es quiral (asimétrica). Cualquier objeto irregular que no posea planos de simetría (o centros de inversión) es quiral (Gómez- Hortigüela, 2020) (Fig. 2).

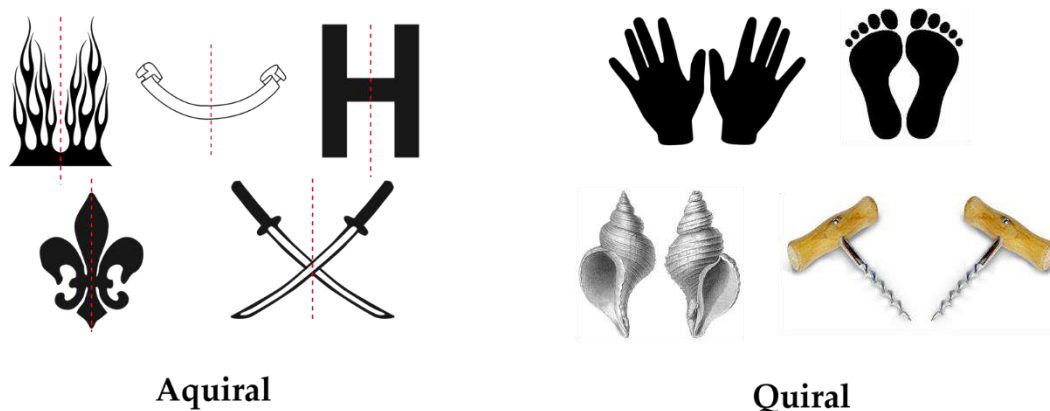


Figura 2. Objetos aquirales (izquierda) y quirales (derecha). Imágenes de Wikimedia Commons.

Figure 2. Non-chiral (left) and chiral (right) objects. Images from Wikimedia Commons.

Cuando esta idea se traslada a la química, particularmente a la química orgánica (el estudio los compuestos basados en carbono), la quiralidad se define en términos de los centros asimétricos dentro de una molécula. Esto implica que las imágenes especulares de una molécula quiral nunca serán iguales, sin importar qué operaciones de simetría se apliquen. Es decir, las imágenes especulares corresponden a dos moléculas diferentes llamadas enantiómeros. Un ejemplo es el caso del átomo de carbono enlazado a cuatro átomos en una geometría tetraédrica (Fig. 3). Sin embargo, es importante mencionar que, si bien asociamos el término de quiralidad a los átomos de carbono, no es exclusivo y átomos distintos del carbono pueden ser centros quirales (por ejemplo, nitrógeno, fósforo o azufre) (Wallentin *et al.*, 2009). ¿Cómo diferenciamos los enantiómeros entre sí? Esto se responde con el concepto de configuración absoluta, la cual es una descripción inequívoca del arreglo espacial de los átomos que forman los enantiómeros. Dos enantiómeros poseen configuraciones absolutas opuestas. Para determinar si un enantiómero es *R* ó *S* (*R* y *S* se refieren a *rectus* y *sinister*, del latín para derecha e izquierda, respectivamente), pensemos nuevamente en el átomo de carbono enlazado a cuatro sustituyentes diferentes como centro quiral. Ahora, se asignan prioridades a los cuatro sustituyentes alrededor del átomo de carbono en función de las reglas de Cahn-Ingold-Prelog, de manera que si los sustituyentes de mayor a menor prioridad siguen un giro en el sentido de las manecillas del reloj tenemos un enantiómero *R*, en caso contrario tenemos un enantiómero *S* (Fig. 3), (Wade, 2017). La prioridad se establece según el número atómico del átomo sustituyente, es decir un átomo tiene prioridad sobre otros de número atómico menor. Si existe coincidencia en el número atómico del átomo, se avanza a lo largo de la cadena de cada sustituyente.

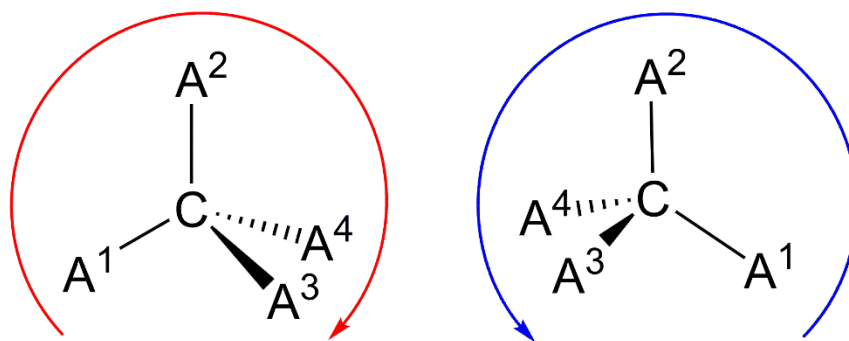


Figura 3. Asignación de los enantiómeros *R* (izquierda) y *S* (derecha) para un átomo de carbono quiral.

Figure 3. Example of the assignment of enantiomers *R* (left) and *S* (right) for a chiral carbon atom.

Cuando una molécula tiene dos o más centros quirales se dice que es un diastereoisómero, es decir que no es superponible con su imagen especular (Fig. 4). Asimismo, los compuestos *meso* se definen como compuestos que poseen centros asimétricos, pero son aquirales debido a la presencia de un plano de simetría. Las estructuras del ácido tartárico en la Fig. 5 ejemplifican estos conceptos (Moss, 1996; Wade, 2017).

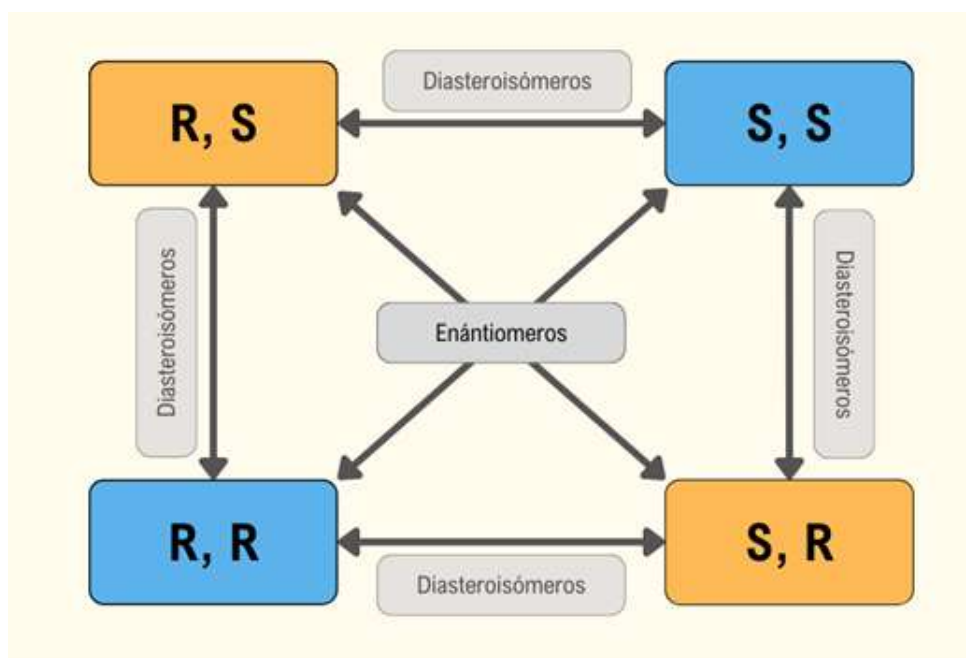


Figura 4. Relación entre los enantiómeros y los diastereoisómeros.

Figure 4. Relation between enantiomers and diastereomers.

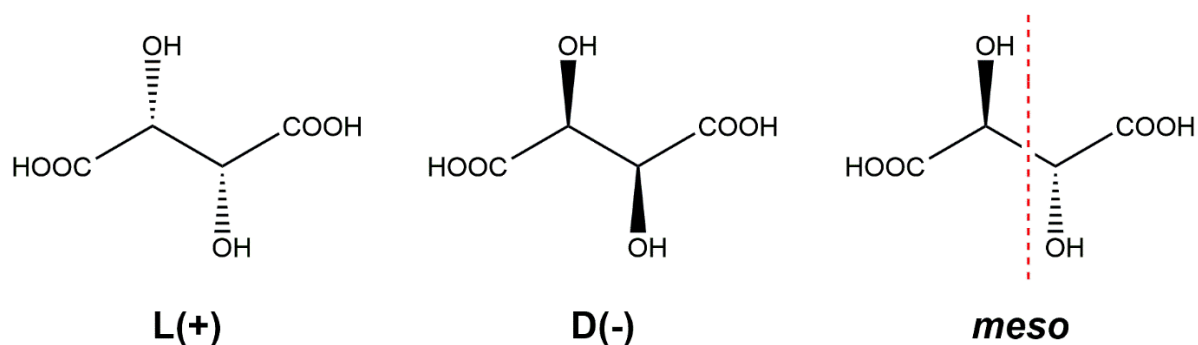


Figura 5. Estructuras posibles del ácido tartárico, un compuesto con dos centros quirales.

Figure 5. Possible structures of tartaric acid, a compound bearing two chiral centers.

Otra pregunta importante que puede surgir es, ¿por qué es importante diferenciar los enantiómeros entre sí? Porque los enantiómeros pueden tener propiedades y reactividad diferentes, particularmente sus propiedades biológicas (Wallentin *et al.*, 2009). Un ejemplo es el limoneno, uno de los principales componentes encontrados en los frutos cítricos. La estructura del limoneno tiene un centro quiral y, por lo tanto, dos enantiómeros (Fig. 6). El *R*-limoneno presenta un aroma a naranja, mientras que el *S*-limoneno presenta un aroma a limón (Nikfar y Behboudi, 2014). Esto es un claro ejemplo de cómo los enantiómeros presentan propiedades diferentes.

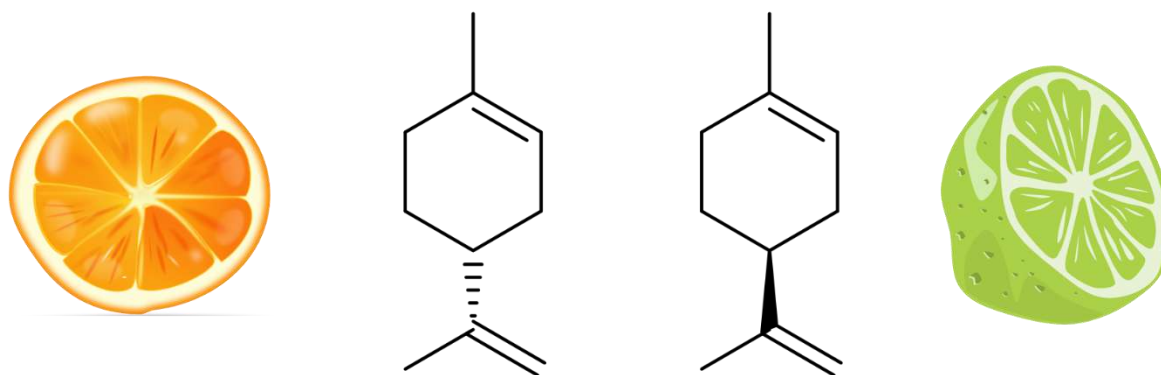


Figura 6. Estructura del *R*-limoneno (izquierda) y el *S*-limoneno (derecha). Imágenes de Pixabay

Figure 6. Structure of *R*-limonene (left) and *S*-limonene (right). Images from Pixabay

Hasta ahora se han mencionado compuestos quirales con un esqueleto basado en carbono, es decir, moléculas orgánicas. ¿Qué pasa cuando tenemos metales en un compuesto? Estos complejos con metales de transición pueden exhibir una variedad de geometrías alrededor del centro metálico más allá de la geometría tetraédrica del carbono y por lo tanto también presentar quiralidad (Fig. 7).

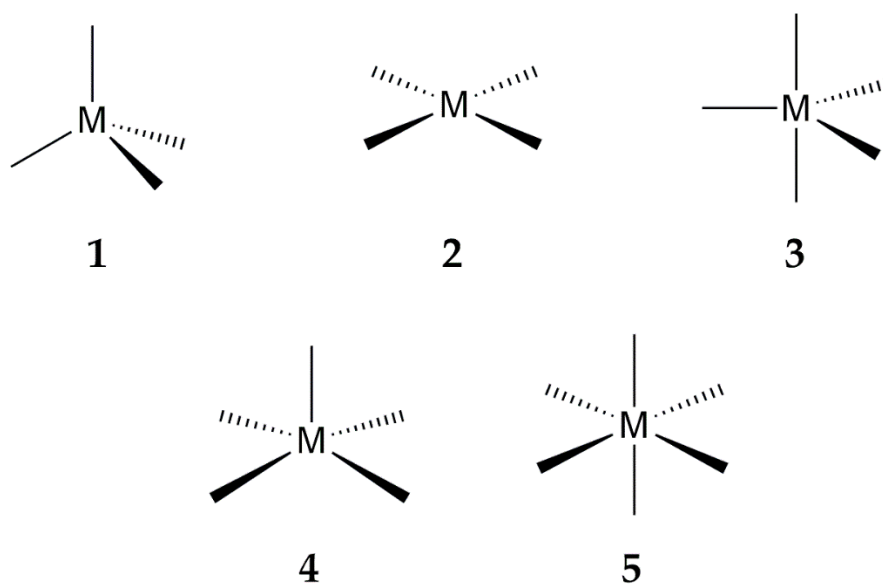


Figura 7. Geometrías encontradas en compuestos con metales de transición: tetraédrica (1), cuadrada plana (2), bipirámide trigonal (3), pirámide de base cuadrada (4) y octaédrica (5).

Figure 7. Geometries found in transition metal compounds: tetrahedral (1), square planar (2), trigonal bipyramidal (3), square pyramidal (4), and octahedral (5).

Un complejo metálico está compuesto del metal rodeado por moléculas orgánicas llamadas ligantes, por lo que existen dos formas de tener complejos metálicos quirales. La primera consiste en la presencia de un ligante quiral, como se observa en la Fig. 8 (Yen Wong *et al.*, 2018).

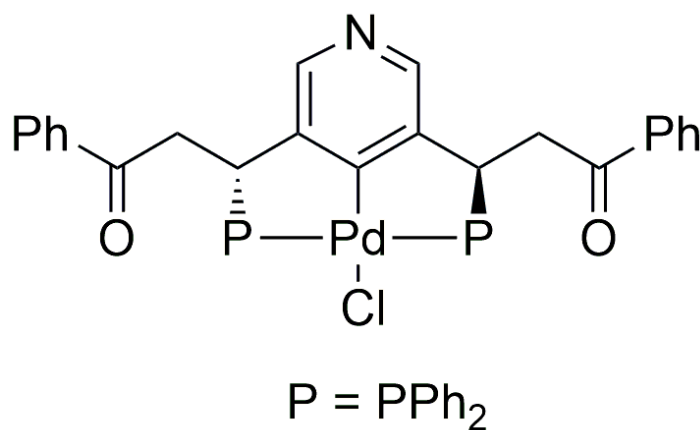


Figura 8. Complejo de paladio con átomos de carbono quirales sobre el ligante (Yen Wong *et al.*, 2018).

Figure 8. Palladium complex with chiral carbon atoms on the ligand (Yen Wong *et al.*, 2018).

La otra forma se debe a un centro metálico quiral que no necesariamente tiene ligantes con átomos de carbono quirales. El arreglo espacial de los ligantes alrededor del centro metálico genera moléculas que no poseen elementos de simetría, por lo tanto, son complejos quirales. Debido al número de ligantes y geometrías posibles, la quiralidad puede generarse de múltiples maneras. Por ejemplo, un centro metálico rodeado de cuatro ligantes diferentes en una geometría tetraédrica se asemeja al átomo de carbono asimétrico. El complejo de rutenio en la Fig. 9 tiene cuatro ligantes distintos. Sin embargo, no se presenta estrictamente una geometría tetraédrica, ya que alrededor del rutenio hay seis sitios de coordinación ocupados. En este ejemplo, el ligante areno ocupa tres sitios de coordinación dando lugar a una geometría conocida como banco de piano, que puede llegar a considerarse pseudotetraédrica al considerar al benceno como un solo ligante y generar quiralidad como en el caso del carbono en química orgánica. Los descriptores *R* o *S* también pueden usarse para diferenciar los enantiómeros formados (Fernández *et al.*, 1999; Amouri y Gruselle, 2008).

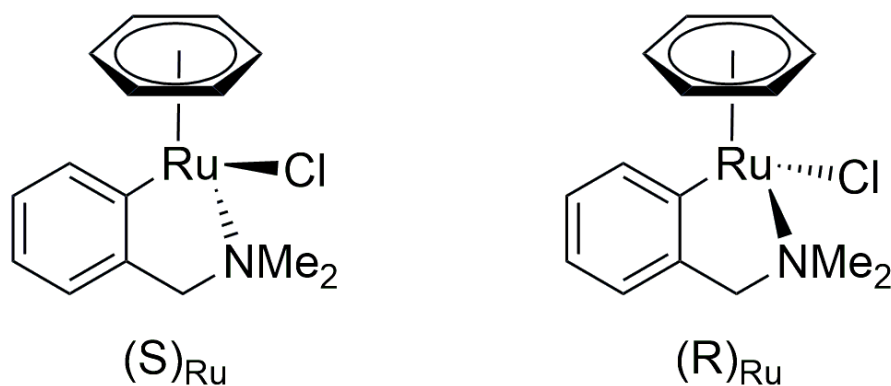


Figura 9. Complejos de rutenio pseudotetraédricos quirales (Fernandez *et al.*, 1999).

Figure 9. Pseudotetrahedral ruthenium chiral complexes (Fernandez *et al.*, 1999).

Un segundo ejemplo se encuentra en complejos octaédricos cuando el centro metálico está enlazado a dos o tres ligantes bidentados. Esta quiralidad llamada helicoidal viene asociada a un giro o rotación alrededor de un eje, el cual dependiendo de la disposición en el espacio de dichos ligantes puede ser hacia la izquierda o hacia la derecha (Fig. 10). En este caso el descriptor que se usan para los enantiómeros es Δ o Λ , dependiendo del sentido del giro. Este tipo de quiralidad se da mayoritariamente en complejos metálicos, pero también existe en moléculas orgánicas (Fig. 10), (Amouri y Gruselle, 2008).

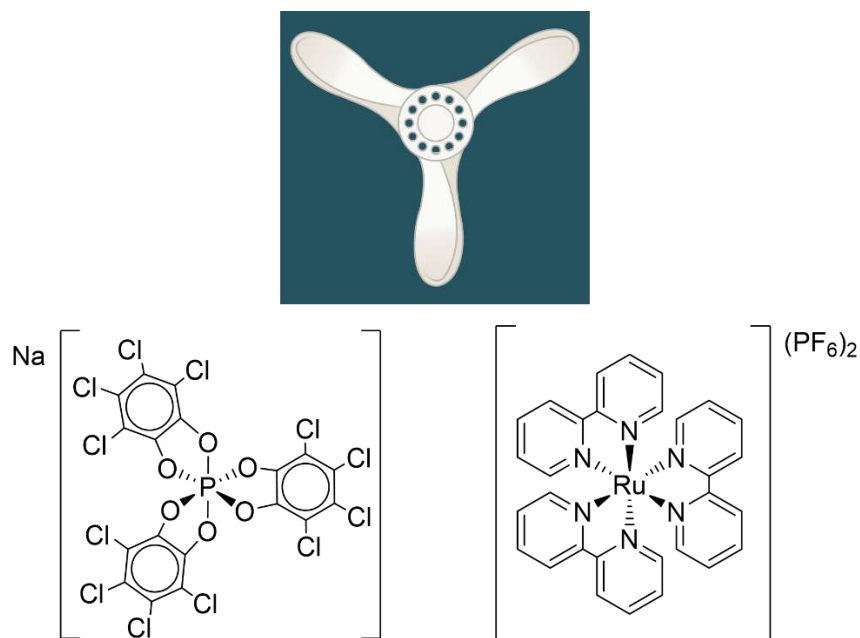


Figura 10. Ejemplos de compuestos con quiralidad helicoidal (derecha): anión orgánico (izquierda) y complejo de rutenio (derecha). Imagen de una hélice (arriba). Imagen de la hélice de Pixabay.

Figure 10. Examples of compounds with helical chirality: organic ion (left) and ruthenium complex (right). Image of a propeller (top). Image of the propeller from Pixabay.

La quiralidad axial se encuentra usualmente en complejos tetracoordinados con una geometría plana cuadrada. Un ejemplo de estos complejos quirales se observa en la Fig. 11. Aquí, la quiralidad resulta de una conformación particular relacionada con la posición de los ligandos situados a lo largo del eje de la molécula. También, puede originarse por dos ligandos monodentados en posición *trans*, es decir separados por 180 grados, con sustituyentes voluminosos que impide su libre rotación, generando la quiralidad. Los descriptores utilizados para diferenciar a los enantiómeros son *aR* y *aS* (Amouri y Gruselle, 2008).

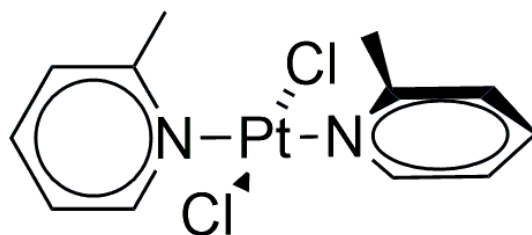


Figura 11. Complejo cuadrado plano de platino con quiralidad axial.
Figure 11. A square planar platinum complex that presents axial chirality.

Continuando con el recorrido, se encuentra la quiralidad planar. Este tipo de quiralidad resulta del rompimiento de la simetría derivada de la presencia de un plano. El caso típico es de los metalocenos heterodisustituídos (Fig. 12). La presencia de los sustituyentes rompe la simetría que existiría en la molécula derivada de un plano y genera compuestos quirales. Los descriptores para los enantiómeros en esta clase de quiralidad son pR y pS (Amouri y Gruselle, 2008). También la encontramos en complejos ciclotalados aromáticos en donde se pierde el plano de simetría por sustitución del ligante mediante una coordinación π de otro fragmento metálico. En este último caso, nuestro grupo de investigación ha obtenido varios derivados con quiralidad planar con complejos de níquel, paladio, platino y rutenio (Espinosa-Jalapa *et al.*, 2013; Roque-Ramires *et al.*, 2020).

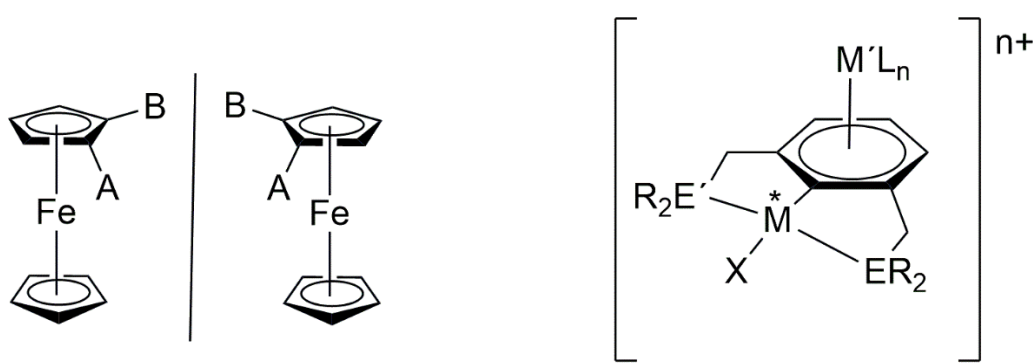


Figura 12. Complejos con quiralidad planar: ferroceno heterodisustituído (izquierda) y complejo bimetalico (derecha).

Figure 12. Complexes with planar chirality: heterodisubstituted ferrocene (left) and a bimetallic complex (right).

La obtención de enantiómeros puros es relevante en muchas aplicaciones, en particular en la síntesis de fármacos. Una de las formas en las que se puede llevar a cabo la preparación de estas moléculas orgánicas de interés es a través de la catálisis. La catálisis es el aumento de la velocidad de una reacción química debido a la adición de una sustancia conocida como catalizador. Los complejos con metales de transición son ampliamente utilizados como catalizadores, ya que es posible llevar a cabo modificaciones estructurales con el fin de tener mayor actividad en una gran variedad de reacciones (Bochmann, 2015).

La catálisis asimétrica es un tipo de catálisis en la que un catalizador dirige la formación de un compuesto quiral a partir de sustratos aquirales, de manera que se favorezca la selectividad hacia uno de los enantiómeros o diaestereoisómeros. Sin embargo, este proceso requiere de catalizadores quirales (Ghosez, 1995). Existen dos formas de tener este tipo de complejos: *i*) a través del uso de ligandos con átomos de carbonos quirales, o *ii*) por una quiralidad centrada en el metal. Muchas veces la obtención de ligandos quirales enantiopuros no es sencilla e involucra muchos pasos o purificaciones complejas. Por lo tanto, el uso de complejos con un centro metálico quiral en procesos

asimétricos ha tomado fuerza ya que su síntesis puede resultar más sencilla (Steinlandt *et al.*, 2023). La selectividad del proceso asimétrico y su efectividad se mide a través del exceso enantiomérico (abreviado como *ee*), el cual es una relación de la cantidad que se obtiene de cada uno de los posibles enantiómeros. Entre mayor sea este valor, más selectivo es el proceso hacia alguno de los enantiómeros. Otra técnica que permite determinar la pureza de los productos obtenidos es el dicroísmo circular que se basa en la interacción de los isómeros con la luz polarizada.

A continuación, se discutirán algunas reacciones representativas del uso de complejos quirales en catálisis. El grupo de investigación de Takahashi describió uno de los primeros estudios sobre el uso de un catalizador quiral sin ligantes quirales usando una familia de complejos de rutenio con quiralidad planar en dos reacciones asimétricas (aminación alílica y alquilación alílica) (Fig. 13). Los rendimientos fueron entre 75 % y 90 %, con valores de exceso enantiomérico arriba del 90 % (Matsushima *et al.*, 2001).

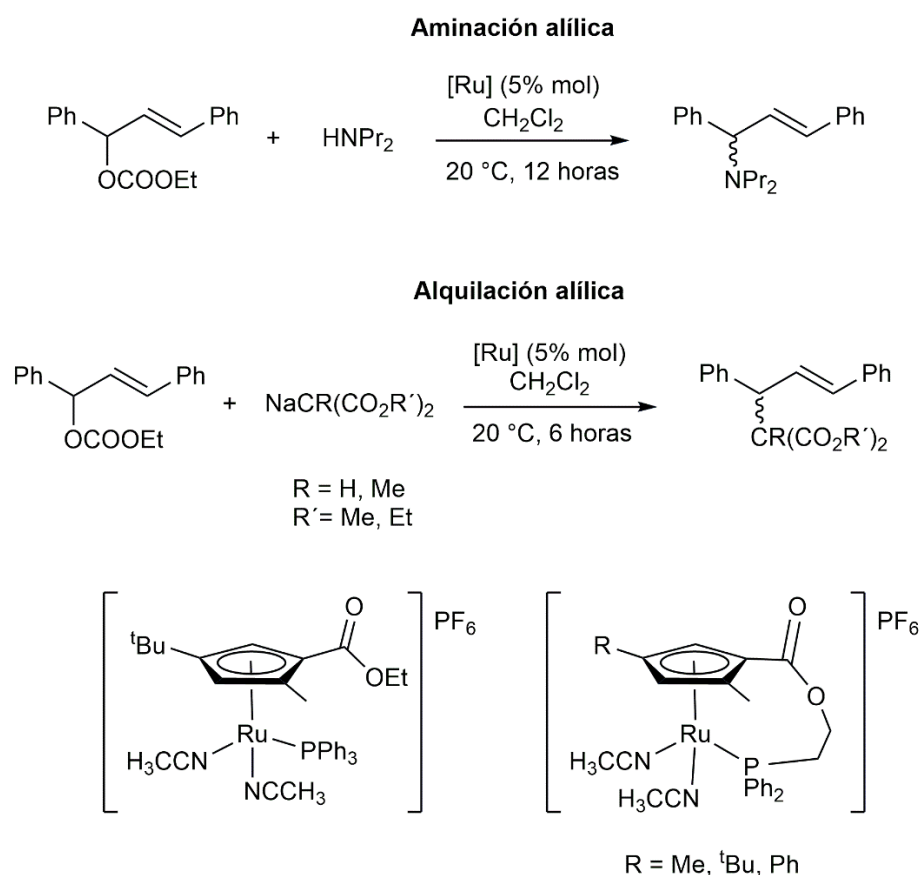


Figura 13. Complejos de rutenio con quiralidad planar usados en catálisis asimétrica (Matsushima *et al.*, 2001).

Figure 13. Ruthenium complexes with planar chirality used in asymmetric catalysis (Matsushima *et al.*, 2001).

Recientemente, el grupo de Gladysz publicó un estudio donde se utilizan con éxito complejos pseudotetraédricos quirales en series de reacciones de adición nucleofílica (Fig. 14). Sin embargo, los excesos enantioméricos obtenidos fueron moderados (Mukherjee *et al.*, 2020).

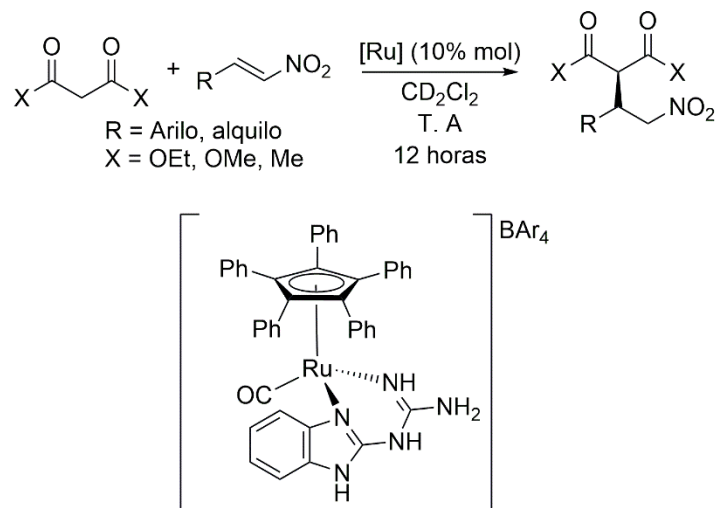


Figura 14. Complejo de rutenio pseudotetraédrico usado en catálisis asimétrica (Mukherjee *et al.*, 2020).

Figure 14. Pseudotetrahedral ruthenium complex used in asymmetric catalysis (Mukherjee *et al.*, 2020).

También, complejos con quiralidad helicoidal han sido estudiados en catálisis asimétrica. Por ejemplo, el grupo de Meggers ha usado exitosamente en una variedad de procesos asimétricos catalizadores quirales de iridio (Larionov *et al.*, 2017), hierro (Hong *et al.*, 2019) y rutenio (Zhou *et al.*, 2019) (Fig. 15).

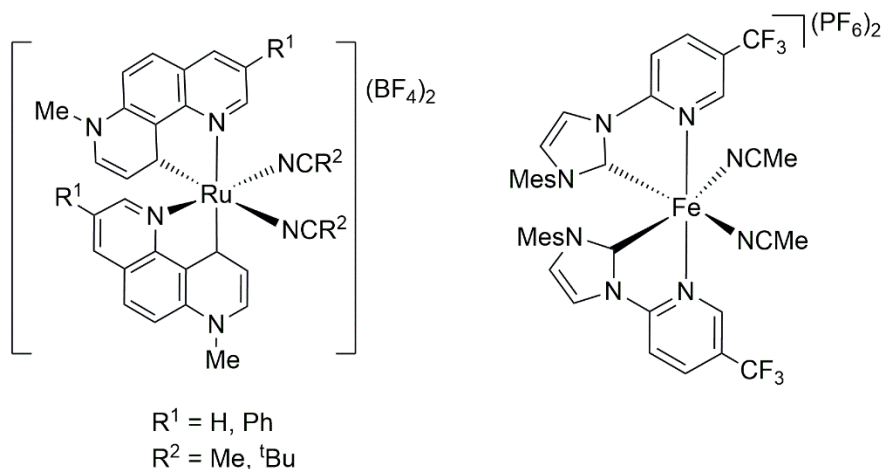


Figura 15. Complejos con quiralidad helicoidal de rutenio (izquierda) y hierro (derecha) usados en catálisis asimétrica.

Figure 15. Ruthenium (left) and iron (right) complexes with helical chirality used in asymmetric catalysis.

Nuestro grupo de investigación ha incursionado en el desarrollo de complejos con quiralidad planar, con posibles aplicaciones en procesos asimétricos. Se obtuvieron complejos heterobimetálicos quirales de níquel, paladio y platino al coordinar un fragmento con hierro o rutenio (Fig. 16, arriba). En la Fig. 16 (abajo), se muestran los espectros de dicroísmo circular de enantiómeros de los complejos de Pd/Ru (izquierda) y Pt/Ru (derecha). Se observan un espectro azul y otro rojo, cada uno corresponde a uno de los enantiómeros.

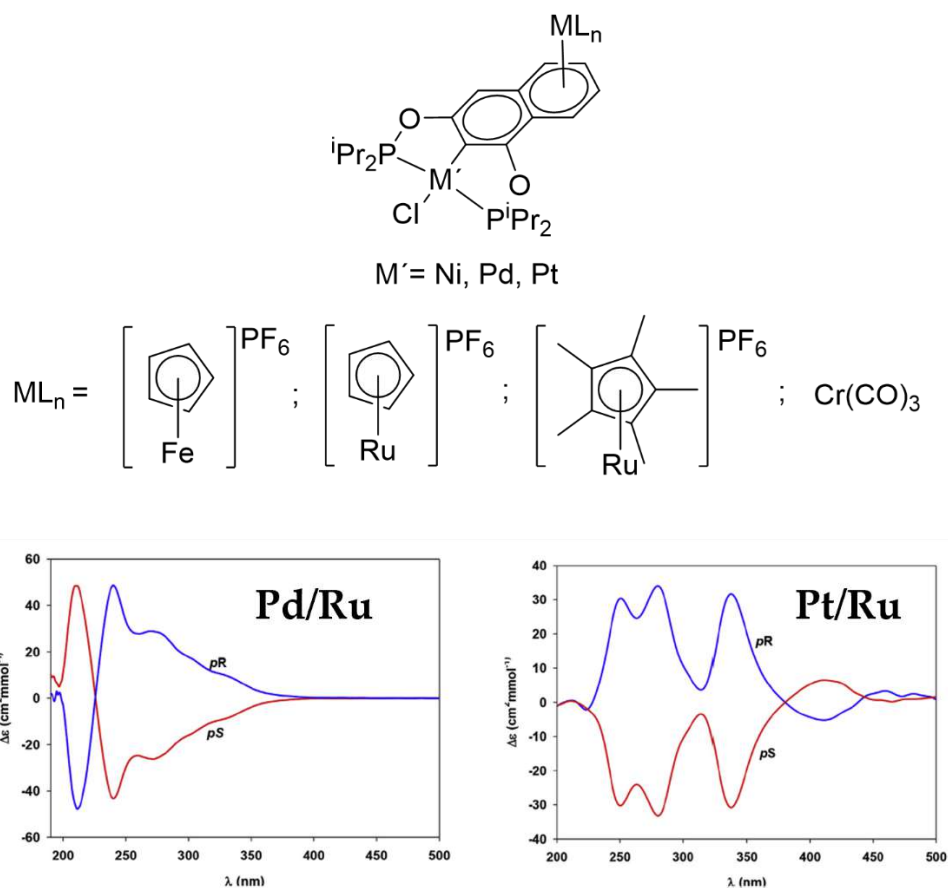


Figura 16. Complejos bimetalicos de níquel, paladio y platino obtenidos por nuestro grupo de investigación (arriba). Espectros de dicroísmo circular de los complejos enantiopuros (abajo). Espectros de dicroísmo circular obtenidos de Espinosa-Jalapa *et al.*, 2017.

Figure 16. Nickel, palladium, and platinum bimetallic complexes obtained by our research group (top). Circular dichroism spectra for enantiopure complexes (bottom). Circular dichroism spectra obtained from Espinosa-Jalapa *et al.*, 2017.

A través de algunos ejemplos, quisimos introducir el concepto de quiralidad en química inorgánica, así como describir la variedad de tipos de quiralidad que pueden presentar los complejos de metales de transición. Asimismo, esperamos haber resaltado la importancia y las posibles aplicaciones de los complejos quirales.

2. Conclusiones y perspectivas

Debido a la preparación a menudo compleja de ligantes quirales, el número de publicaciones sobre el desarrollo de métodos para la obtención de complejos de metales de transición con quiralidad centrada en el metal ha crecido de manera importante en los últimos años. Conocer los diferentes tipos de quiralidad, entender sus conceptos básicos, y las estereoquímicas generadas es crucial para diseñar nuevas moléculas y estrategias sintéticas. Asimismo, es de particular importancia continuar evaluando las aplicaciones de nuevos complejos metálicos quirales como catalizadores activos en procesos asimétricos, así como en otras áreas del conocimiento tales como la química de los materiales o la química medicinal.

Agradecimiento

Agradecemos el apoyo financiero de la DGAPA - UNAM (Proyecto PAPIIT IN-211522) para el desarrollo de nuestros trabajos de investigación sobre complejos quirales.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses para la publicación de este artículo.

3. Referencias

- Amouri, H. & Gruselle, M. (2008). *Chirality in Transition Metal Chemistry: Molecules, Supramolecular Assemblies and Materials*. John Wiley & Sons.
- Bauer, E. B. (2012). Chiral-at-metal complexes and their catalytic applications in organic synthesis. *Chem. Soc. Rev.* 41(8): 3153 – 3167. <https://doi.org/10.1039/C2CS15234G>
- Bentley, R. (2010). Chiral: A Confusing Etymology. *Chirality* 22 (1): 1–2. <https://doi.org/10.1002/chir.20699>
- Bochmann, M. (2015). *Organometallics and catalysis. An introduction*, First Edition, Oxford University Press. ISBN: 9780199668212.
- Espinosa-Jalapa, N.A., Hernández-Ortega, S., Le Goff, X. F., Morales-Morales, D., Djukic, J.P. & Le Lagadec, R. (2013). Coordination of 12-Electron Organometallic Fragments to the Arene Ring of Nonsymmetric Group 10 POCOP Pincer Complexes. *Organometallics* 32(9): 2661–2673. <https://doi.org/10.1021/om400147x>
- Espinosa-Jalapa, N.A., Roque Ramíres, M. A., Toscano, R. A., Djukic, J. P. & Le Lagadec, R. (2017). Preparative resolution of stable enantio-enriched POCOP-based planar chiral pincer complexes. *J. Organomet. Chem.* 845: 125 – 134. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2017.04.007>

- Fernandez, S., Pfeffer, M., Ritleng, V. & Sirlin, C. (1999). An Effective Route to Cycloruthenated N-Ligands under Mild Conditions. *Organometallics* 18(12): 2390–2394. <https://doi.org/10.1021/om9901067>
- Flack, H. D. (2003). Chiral and Achiral Crystal Structures. *Helv. Chim. Acta* 86(4): 905–921. <https://doi.org/10.1002/hlca.200390109>
- Ghosez, L. (1995). Strategies for Asymmetric Synthesis. What is the Role of Heterogeneous Catalysis? In: G. Jannes, Vincent Dubois (Eds.) *Chiral Reactions in Heterogeneous Catalysis* (pp 21-28). Springer.
- Gómez-Hortigüela, L. (2020). La quiralidad. El mundo al otro lado del espejo. Catarata. ISBN: 978-84-9097-939-6.
- Hong, Y., Jarrige, L., Harms, K. & Meggers, E. (2019). Chiral-at-Iron Catalyst: Expanding the Chemical Space for Asymmetric Earth-Abundant Metal Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.*, 141(11): 4569–4572. <https://doi.org/10.1021/jacs.9b01352>
- Larionov, V. A., Cruchter, T., Mietke, T. & Meggers, E. (2017). Polymer-Supported Chiral-at-Metal Lewis Acid Catalysts. *Organometallics* 36(8): 1457 – 1460. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.7b00016>
- Matsushima, Y., Onitsuka, K., Kondo, T., Mitsudo, T. & Takahashi, S. (2001). Asymmetric Catalysis of Planar Chiral Cyclopentadienylruthenium Complexes in Allylic Amination and Alkylation. *J. Am. Chem. Soc.* 123(42): 10405 – 10406. <https://doi.org/10.1021/ja016334l>
- Moss, G.P. (1996) Basic terminology of stereochemistry (IUPAC Recommendations). *Pure Appl. Chem.* 68(12): 2193 – 2222. <https://doi.org/10.1351/pac199668122193>
- Mukherjee, T., Ghosh, S. K., Wititsuwannakul, T., Bhuvanesh, N. & Gladysz, J. A. (2020). Chiral-at-Metal Ruthenium Complexes with Guanidinobenzimidazole and Pentaphenylcyclopentadienyl Ligands: Synthesis, Resolution, and Preliminary Screening as Enantioselective Second Coordination Sphere Hydrogen Bond Donor Catalysts. *Organometallics*, 39(8): 1163–1175. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.0c00073>
- Nikfar, S., Behboudi, A. F. (2014). Encyclopedia of Toxicology (3rd Ed.). Philip Wexler (Ed.) Elsevier. ISBN: 9780123864543
- Ouellette, R. J. & Rawn, J. D. (2019). Organic Chemistry: Structure, Mechanism, Synthesis (2nd Ed.). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/C2016-0-04004-4>
- Roque-Ramires, M. A., Shen, L. & Le Lagadec, R. (2020). Synthesis of Non-Symmetric Ruthenium(II) POCOP Pincer Complexes and Their Bimetallic Derivatives by π -Coordination of Arenophile Fragments. *Eur. J. Inorg. Chem.* 2020(28): 2700 – 2708. <https://doi.org/10.1002/ejic.202000425>
- Steinlandt, P. S., Zhang, L. & Meggers, E. (2023). Metal Stereogenicity in Asymmetric Transition Metal Catalysis. *Chem. Rev.* 123(8): 4764 – 4797. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.2c00724>
- Wade, L. G. (2017). Química Orgánica. Volumen 1. Pearson. ISBN: 6073238479
- Wallentin, C. J., Orentas, E., Wärmarm, K. & Wendt, O. F. (2009). Chirality, a never-ending source of confusion. *Z. Kristallogr. Cryst. Mater.* 224(12): 607 – 608. <https://doi.org/10.1524/zkri.2009.1230>

Wititsuwannakul, T., Mukherjee, T., Hall, M. B. & Gladysz, J. A. (2020). Computational Investigations of Enantioselection in Carbon–Carbon Bond Forming Reactions of Ruthenium Guanidinobenzimidazole Second Coordination Sphere Hydrogen Bond Donor Catalysts. *Organometallics* 39(8): 1149 – 1162. <https://doi.org/10.1021/acs.organomet.0c00072>

Yen Wong, E. H., Yu-Xiang J., Li, Y., Pullarkat, S. A. & Pak-Hing L. J. (2018). Catalytic asymmetric synthesis of Pt-and Pd-PCP pincer complexes bearing a para-N pyridinyl backbone. *J. Organomet. Chem.*, 862: 22 – 27. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2018.03.010>

Zhou, Z., Chen, S., Hong, Y., Winterling, E., Tan, Y., Hemming, M., Harms, K., Houk, K. N. & Meggers, E. (2019). Non-C2-Symmetric Chiral-at-Ruthenium Catalyst for Highly Efficient Enantioselective Intramolecular C(sp³)–H Amidation. *J. Am. Chem. Soc.*, 141(48): 19048–19057. <https://doi.org/10.1021/jacs.9b09301>

2023 TECNOCENCIA CHIHUAHUA.

Esta obra está bajo la Licencia Creative Commons Atribución No Comercial 4.0 Internacional.



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Artículo Científico

Nanocompuestos bio-basados de polimirceno/nanocristales de celulosa obtenidos por polimerización “*in situ*”

Bio-based nanocomposites of polymyrcene/cellulose nanocrystals obtained by “*in situ*” polymerization

Ilse Magaña¹, Francisco Javier Enríquez Medrano¹, Cristal Cabrera¹, Teresa Córdova¹, Alejandro Díaz Elizondo¹, Ricardo Mendoza¹, Hened Saade¹, José Luis Olivares Romero² y Ramón Díaz de León^{1*}

¹ Centro de Investigación en Química Aplicada, Blvd. Enrique Reyna Hermosillo, 140, Col. San José de los Cerritos, 25294, Saltillo, México,

² Red de Estudios Moleculares Avanzados, Clúster Científico y Tecnológico BioMimic, Campus III, Instituto de Ecología, 91073, Xalapa, México

*Correspondencia: ramon.diazdeleon@ciqa.edu.mx (Ramón Díaz de León)

DOI: <https://doi.org/10.54167/tch.v17i4.1337>

Recibido: 01 de septiembre de 2023; Aceptado: 27 de noviembre de 2023

Publicado por la Universidad Autónoma de Chihuahua, a través de la Dirección de Investigación y Posgrado.

Editor de Sección: Dr. David Morales-Morales

Resumen

Se reporta la preparación de nanocompuestos elastoméricos 100 % bio-basados a partir de la polimerización de β -mirceno usando como carga nanocristales de celulosa, mediante un proceso “*in situ*”, es decir, llevar a cabo la polimerización en presencia de las nanocargas. La polimerización fue vía coordinación en solución usando un sistema catalítico base neodimio, $\text{NdV}_3/\text{DIBAH}/\text{Me}_2\text{SiCl}_2$ en relación molar 1/20/1 y variando la concentración de nanocristales de celulosa de 0.5, 1.5, 3 y 5 % en peso, los cuales fueron probados con y sin modificación superficial por plasma utilizando β -mirceno como modificante. Dicha modificación se demostró caracterizando los materiales mediante FTIR, XRD y TGA. Los nanocompuestos elastoméricos obtenidos se caracterizaron mediante GPC para la obtención de los pesos moleculares, así como por NMR para calcular el porcentaje de estructuras 1,4 (*cis* + *trans*) vs 3,4. A medida que se incrementó el porcentaje de la carga en las polimerizaciones se produjeron matrices poliméricas con mayores pesos moleculares y amplias distribuciones, pero el alto contenido de la microestructura *cis*-1,4 no se vio comprometido. La temperatura de transición vítrea tampoco fue significativamente modificada por las nanocargas, pero sí se observó un incremento en los módulos G' y G'' por la presencia de éstas.

Palabras clave: nanocristales de celulosa, elastómeros bio-basados, nanocompuestos, β -mirceno, polimerización por plasma.

Abstract

The preparation of 100 % bio-based elastomeric nanocomposites is reported from the polymerization of β -myrcene using cellulose nanocrystals as filler, through an "in situ" process, that is, carrying out the polymerization in the presence of the nanofillers. Polymerization was via coordination in solution using a neodymium-based catalyst system, $\text{NdV}_3/\text{DIBAH}/\text{Me}_2\text{SiCl}_2$ in a 1/20/1 molar ratio and evaluating different concentrations of cellulose nanocrystals at 0.5, 1.5, 3 and 5 % by weight, which were tested with and without surface modification by plasma using β -myrcene as modifier. Such modification was demonstrated by characterizing the materials by FTIR, XRD and TGA. The elastomeric nanocomposites obtained were characterized by GPC to obtain the molecular weights, as well as by NMR to determine the content of structures 1,4 (*cis + trans*) vs 3,4. As the percentage of cellulose nanocrystals in the formulations increased, polymeric matrices with higher molecular weights and broader distributions were produced, but the high *cis*-1,4 microstructure content was not affected. The glass transition temperature was also not significantly modified by the nanofillers, but an increase in the G' and G'' modules was observed due to their presence.

Keywords: cellulose nanocrystals, bio-based elastomers, nanocomposites, β -myrcene, plasma-induced polymerization.

1. Introducción

Durante el último siglo, el uso de materiales poliméricos se ha diversificado hacia diferentes aspectos de nuestras vidas, con aplicaciones que van desde productos de consumo hasta productos industriales y dispositivos médicos (Fortman *et al.*, 2018). Hoy en día, a nivel mundial se producen y manufacturan una inmensa cantidad de plásticos y su consumo continúa aumentando (Tang, 2023). Incluso si se pudiera lograr una alta tasa de reciclaje, es poco probable que los recursos fósiles actuales representen una fuente totalmente sostenible para nuestro creciente uso de plásticos. Esto representa que una de las cuestiones más urgentes para las futuras generaciones es el desarrollo de una sociedad sostenible (Ding, 2023). Aunque solo el 8 % de la producción de petróleo crudo se utiliza para fabricar plásticos, la generación de combustibles fósiles necesita de miles de millones de años. Combinados con los impactos ambientales que generan los residuos plásticos, es importante el impulso social y económico para cambiar la producción de polímeros hacia materias primas renovables. No obstante, actualmente solo el 1 % de los plásticos se producen a partir de recursos renovables (Norliyana Idris *et al.*, 2023).

Una de las principales acciones para enfrentar la problemática anterior consiste en la manufactura de productos plásticos provenientes de fuentes naturales y renovables, en el que la implementación de terpenos como precursores alternativos de elastómeros sustentables representa una excelente opción. Los terpenos son hidrocarburos insaturados naturales producidos por plantas, los cuales pueden considerarse como materia prima renovable para la obtención de productos químicos y polímeros bio-basados. Los terpenos más estudiados hasta este momento son el α -pineno, β -pineno, limoneno y β -mirceno (véase la Fig. 1), por su bajo costo y facilidad de aislamiento. Dependiendo de las propiedades, los terpenos se obtienen de las plantas correspondientes mediante destilación o extracción. Los terpenos puros se aíslan de los extractos en su mayoría, por destilación fraccionada (Eggersdorfer, 2000).

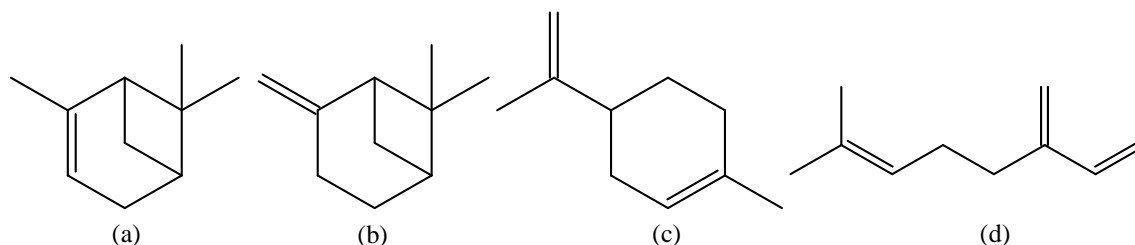


Figura 1. Estructuras químicas de (a) α -pineno, (b) β -pineno, (c) limoneno y (d) mirceno (Espinosa Andrews *et al.*, 2016)

Figure 1. Chemical structures of (a) α -pinene, (b) β -pinene, (c) limonene y (d) myrcene (Espinosa Andrews *et al.*, 2016)

En este sentido, los monoterpenos acíclicos simples, particularmente el β -mirceno proporcionan una química similar a los hidrocarburos insaturados ya conocidos derivados a partir del petróleo y el gas natural, destacando entre ellos al 1,3-butadieno e isopreno (Wibon *et al.*, 2013). Estos monómeros biológicos han sido ya exitosamente polimerizados por las técnicas que involucran radicales libres (Sarkar y Bhowmick, 2014; Hilschmann y Kali, 2015; Sahu y Bhowmick, 2019) y aniones (Imhof y van der Waal, 2013; Bolton *et al.*, 2014) como centros reactivos, sin embargo, únicamente la polimerización por coordinación ha provisto polimircenos con elevada estereoespecificidad (Díaz de León *et al.*, 2016; Díaz de León *et al.*, 2018), lo cual puede redundar en mejores propiedades químicas y mecánicas de los materiales así obtenidos. En este sentido, hay diversos reportes en la literatura donde se estudian distintos tipos de sistemas catalíticos para la obtención de politerpenos con cierto tipo de microestructura, en especial la adición *cis*-1,4, la cual posee características particularmente atractivas para los materiales elastoméricos. En 2012, Loughmari *et al.* realizaron la polimerización por coordinación del β -mirceno con un sistema catalítico basado en borohidruro de neodimio y cantidades estequiométricas de *n*-butiletilmagnesio (BEM) como cocatalizador $\text{Nd}(\text{BH}_4)_3(\text{THF})_3/\text{BEM}$, llegando a catalogarlo como un sistema muy eficiente ya que proporcionaba polimirceno con una estereoselectividad de *cis*-1,4 hasta un 98.5 % pero una vez que la relación $[\text{Mg}]/[\text{Nd}]$ se aumentó, los productos resultantes fueron ricos en la estructura 3,4. En otro trabajo, Díaz de León y colaboradores (2016) llevaron a cabo la polimerización del mirceno mediante dos sistemas catalíticos, el 1) versatato de neodimio y el 2) triisopropóxido de neodimio, usando trialkilaluminios como cocatalizador y complejos de boro como donantes de halógeno. Se reportaron polimircenos con contenido *cis*-1,4- mayor a 97 % para el sistema 1) y 92 % para el sistema 2), observando así una alta estereoregularidad.

De manera adicional a lo anterior descrito, las aplicaciones de los elastómeros a nivel industrial generalmente demandan reforzamientos vinculados al uso de distintos tipos de rellenos para el incremento o mejoramiento de ciertas propiedades en los materiales, destacando entre ellas; mecánicas, conductividad eléctrica, permeabilidad de gases y la reducción de costos de producción. Más recientemente se ha sugerido la incorporación de nanoestructuras bio-basadas constituidas de nanocristales de celulosa como nano-refuerzo (Cao *et al.*, 2017), las cuales también ofrecen la opción de incrementar el desempeño final de elastómeros, así como el obtener nanocompuestos elastoméricos 100 % bio-basados.

Considerando todo lo anterior, en esta investigación se planteó la obtención de nanocompuestos constituidos por un monómero de origen renovable, el β -mirceno, como matriz polimérica, y

nanocristales de celulosa como nanorefuerzo. Empleando la polimerización “*in situ*” para la preparación de los nanocompuestos vía polimerización por coordinación en solución usando un sistema catalítico base neodimio para controlar la estereoregularidad.

2. Materiales y métodos

2.1 Materiales

Nanocristales de celulosa provistos por Celluforce (diámetro de 7.5 nm y longitud de 150 nm); ciclohexano grado reactivo (pureza del 99 %) provisto por Química Delta y destilado sobre sodio metálico previo a su uso; β -mirceno con una pureza mayor al 85 % del proveedor Véntos y destilado sobre sodio metálico justo antes de ser utilizado; versatato de neodimio (NdV_3) 0.54 M en hexano, del proveedor Rhodia; hidruro de diisobutil aluminio (DIBAH) 1 M en hexano, provisto por Sigma-Aldrich; dimetil dicloro silano (Me_2SiCl_2) grado reactivo (pureza >99.5 %) provisto por Sigma-Aldrich, se empleó en solución con ciclohexano purificado a una concentración 0.22 M; metanol acidificado grado industrial provisto por Quifersa.

2.2 Métodos

2.2.1. Procedimiento Experimental

La parte experimental se dividió en dos secciones; la primera corresponde a la modificación superficial de los nanocristales mediante el tratamiento por plasma usando β -mirceno. La segunda, en la síntesis y caracterización de nanocompuestos elastoméricos, donde las polimerizaciones fueron llevadas a cabo bajo condiciones de atmósfera de argón, comenzando con la preparación y envejecimiento de catalizadores, la incorporación de los nanocristales de celulosa, solvente y monómero en los viales, hasta la polimerización del monómero, mediante la técnica de Schlenk en la línea argón-vacío.

2.2.2. Modificación por polimerización por plasma de los nanocristales de celulosa

La polimerización β -mirceno inducida por plasma sobre los nanocristales de celulosa fue llevada a cabo basada en procedimientos experimentales descritos por Neira *et al.* (Neira-Velásquez *et al.*, 2008; Alanis *et al.*, 2019) utilizando un reactor de plasma “hecho a la medida” que consta de manera general de una cámara de reacción, un sistema de liberación del monómero gasificado y un sistema de excitación eléctrica. Se pesaron e introdujeron 2 g de nanocristales de celulosa a la cámara de reacción la cual fue sellada para después ser sometidos a vacío hasta alcanzar una presión de 1.5×10^{-1} mbar. Una vez estabilizada la presión, se permitió el paso del flujo de monómero (β -mirceno) dejándolo circular durante 20 minutos antes de encender el plasma para que la cámara quedara saturada con el monómero. Transcurrido este tiempo y procurando una presión estable en el sistema, se encendió el plasma a una potencia determinada (70, 100 y 150 W), el tiempo de tratamiento fue de 60 minutos. Una vez finalizado se apagó el generador de plasma y el sistema fue despresurizado.

Los nanocristales de celulosa modificados fueron removidos del reactor y almacenados para su caracterización por espectroscopia infrarroja (FTIR), difracción de rayos X (XRD) y análisis termogravimétrico (TGA).

2.2.3. Preparación de los nanocompuestos vía polimerización “*in situ*”

Preparación del sistema catalítico

Las reacciones de polimerización se llevaron a cabo usando un sistema catalítico ternario tipo Ziegler-Natta base neodimio, el cual consta de los siguientes componentes: NdV_3 / DIBAH / Me_2SiCl_2 . La activación del sistema catalítico se realizó en una cámara de guantes con atmósfera de nitrógeno donde se introdujeron los componentes mencionados, un vial de 10 mL acondicionado previamente y los sistemas ensamblados y acondicionados de agujas, válvulas y jeringas (cada componente del sistema catalítico tiene su propio sistema ensamblado para evitar la contaminación de los reactivos). El protocolo de adición de los componentes del sistema catalítico al vial para su activación fue el siguiente: primeramente, se añadió el cocatalizador de aluminio (DIBAH), después se agregó por goteo el catalizador de neodimio (NdV_3) para dar inicio al intercambio de un ligante de carboxilo por un grupo alquilo (alquilación), se mantuvo en agitación durante 5 minutos. Posteriormente se agregó el donante de haluro (Me_2SiCl_2) para llevar a cabo la cloración, es decir, el intercambio del ligante alquilo-neodimio por un ligante de haluro, se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante un periodo de 30 minutos para propiciar la formación de la o las especies activas. En todas las reacciones la relación molar monómero/neodimio y NdV_3 / DIBAH / Me_2SiCl_2 fue de 500/1 y 1/20/1, respectivamente.

Polimerización de β -mirceno

El sistema de reacción fue un vial acondicionado de 100 mL, en el cual se agregaron 80 mL de ciclohexano y 15 mL de monómero, después se colocaron en un baño de aceite a una temperatura de 70 °C y con agitación magnética. Una vez activado y envejecido el sistema catalítico se añadió al sistema de reacción con lo que se inició la reacción de polimerización. Se le dio un tiempo de reacción suficiente para obtener una conversión cercana al 100 %. Durante la reacción se tomaron muestras de la mezcla cada 5 minutos para evaluar gravimétricamente la evolución del rendimiento del polímero. Después de un tiempo determinado, la reacción se finalizó con la adición de Irganox 1076 disuelto en metanol a una concentración del 0.5 % p/p. El polímero se separó mediante su precipitación en metanol acidificado. Finalmente se secó a vacío a 50 °C y se almacenó para su posterior evaluación.

Polimerización de β -mirceno en presencia de nanocristales de celulosa prístinos (NCCP) y nanocristales de celulosa modificados (NCCM)

Los nanocristales de celulosa (NCCP y NCCM) fueron secados al vacío previamente durante 12 horas a 60 °C para retirar la humedad adsorbida por las nanoestructuras. Posteriormente se

llevaron a una cámara de guantes donde fueron pesadas y colocadas en el sistema de reacción (un vial acondicionado de 100 mL), después se agregaron 80 mL de ciclohexano y 15 mL de monómero.

El sistema de reacción fue llevado a un baño de ultrasonido marca Branson, con una frecuencia de 40 Hz, para dispersar las nanopartículas durante 40 minutos, luego se pasó a un baño de aceite a una temperatura de 70 °C y con agitación magnética de aproximadamente 250 rpm. Una vez activado y envejecido el sistema catalítico se añadió al sistema de reacción, iniciando la reacción de polimerización. Se le dio un tiempo de reacción suficiente para obtener una conversión cercana al 100 %. Se monitoreó la mezcla de reacción cada 5 minutos para evaluar gravimétricamente la evolución del rendimiento del polímero. Después de un tiempo determinado, la reacción se finalizó con la adición de Irganox 1076 disuelto en metanol. El nanocompuesto se separó mediante su precipitación en metanol acidificado. Finalmente se secó a vacío a 50 °C y se almacenó para su posterior evaluación.

Teniendo en cuenta que las reacciones de polimerización podrían ser desactivadas a bajas concentraciones del sistema catalítico en presencia de los nanocristales de celulosa, se empleó una baja relación molar monómero/Neodimio, la cual fue de 500/1 con el fin de tener altas concentraciones del sistema catalítico, y a su vez tener suficientes especies activas que para llevar a cabo la polimerización. La relación molar del sistema catalítico ternario empleado se tomó con base a los trabajos que se han realizado dentro del grupo de investigación. La Tabla 1 muestra la notación empleada para cada uno de los materiales obtenidos a partir del β -mirceno sin carga y con nanocristales de celulosa prístinos/modificados (NCCP y NCCM, respectivamente) así como la relación molar monómero/neodimio. La caracterización de los nanocompuestos fue llevada a cabo por Gravimetría, Cromatografía de Permeación en Gel (GPC), Resonancia Magnético Nuclear (RMN), Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) y Estudios Reológicos.

Tabla 1. Notación, concentración de nanocarga y sistema catalítico de los materiales base β -mirceno
Table 1. Notation, concentration of nanofiller and catalytic system of β -myrcene-based materials

Nanocarga	Concentración (%p/p)	[monómero]/[Nd]	Notación
NCCP	0.0	[500]/[1]	PMY
NCCP	0.5	[500]/[1]	PMY-0.5NCCP
NCCP	1.5	[500]/[1]	PMY-1.5NCCP
NCCP	3.0	[500]/[1]	PMY-3NCCP
NCCP	5.0	[500]/[1]	PMY-5NCCP
NCCM-MY150W	0.5	[500]/[1]	PMY-0.5NCCM-MY150W
NCCM-MY150W	1.5	[500]/[1]	PMY-1.5NCCM-MY150W
NCCM-MY150W	3.0	[500]/[1]	PMY-3NCCM-MY150W
NCCM-MY150W	5.0	[500]/[1]	PMY-5NCCM-MY150W
NCCP	3.0	[450]/[1]	PMY-3NCCP*
NCCM-MY150W	3.0	[390]/[1]	PMY-3NCCM-MY150W*

Las muestras que contienen en su notación el (*) se realizaron variando la relación molar [monómero]/[neodimio] con el objetivo de obtener pesos moleculares similares al blanco.

3. Resultados y discusión

La deposición de β -mirreno sobre la superficie de los nanocristales de celulosa se comprobó por FTIR. En este sentido, los espectros de los nanocristales modificados con β -mirreno se muestran en la Fig. 2, en la cual se aprecian las señales de las bandas características que presentan los nanocristales de celulosa reportados en la literatura (Aguayo *et al.*, 2018; Nagarajan *et al.*, 2018) La asignación de las señales viene descrita en la Tabla 2.

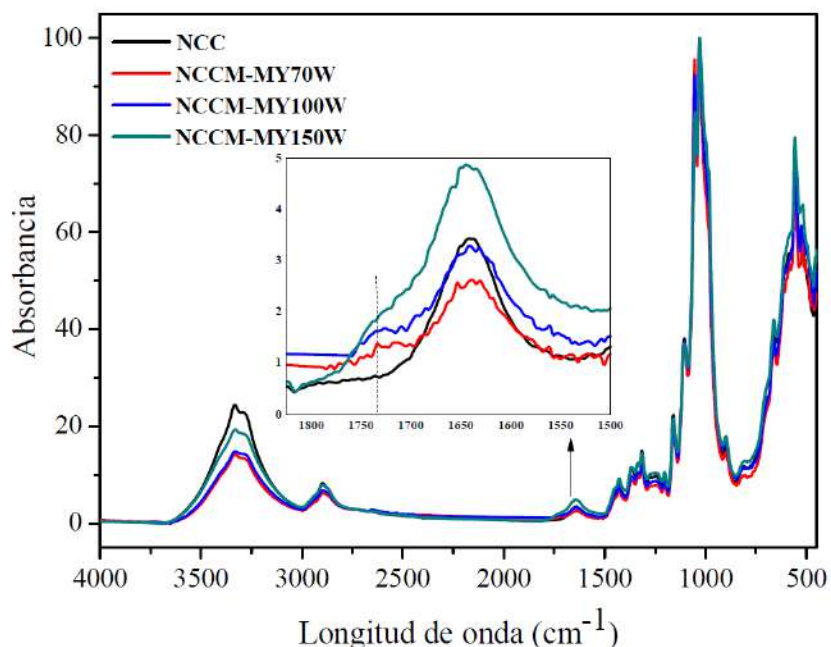


Figura 2. Espectros de FTIR de NCCP y NCCM

Figure 2. FTIR spectra of NCCP and NCCM

Tabla 2. Asignación de bandas características del espectro de nanocristales de celulosa

Table 2. Assignment of characteristic bands of the spectrum of cellulose nanocrystals

Longitud de onda (cm ⁻¹)	Asignación
3400-3200	Vibraciones de flexión y estiramiento atribuido a los grupos OH.
2900-2800	Vibración de estiramiento de enlaces C-H.
1650	Vibraciones de flexión del agua absorbida (OH).
1430-1420	Vibración simétrica de flexión del grupo CH ₂ .
1380-1330	Vibraciones de flexión de enlaces CH y C-O.
1161	Vibraciones asimétricas de estiramiento de los enlaces C-O-C (anillo de piranosa).
900	Vibración debida a las interacciones entre enlaces glucosídicos.

En los espectros de FTIR de la Fig. 2 se distingue para el caso de los NCCM una ligera reducción en intensidad de las bandas en el intervalo de 3400 a 2800 cm^{-1} , lo que indica una interacción entre los grupos OH de la superficie de los nanocristales y la película de polimirceno formada. La presencia de una señal débil posicionada en aproximadamente 1700 cm^{-1} y casi traslapada con la banda atribuida a los grupos OH del agua absorbida por el material (1650 cm^{-1}), puede ser asignada al estiramiento del doble enlace C=C del polimirceno presente en la película polimérica que resultó de la modificación superficial de los nanocristales. Los grupos funcionales identificados en los espectros y descritos tanto en la Tabla 1, como en este párrafo demuestran cualitativamente la presencia de grupos funcionales del politerpeno que resultó de la modificación superficial de los nanocristales mediante polimerización por plasma.

Por otro lado, los difractogramas de los nanocristales de celulosa sin y con modificación por plasma con β -mirceno se muestran en la Fig. 3, en la cual se observan los picos representativos de la celulosa tipo I en los ángulos 14.95°, 16.4°, 20.6°, 22.5° y 34.5°, son estos mismos los que representan a los índices de Miller [1 0 1], [1 0 $\bar{1}$], [0 2 1] (siendo una señal particular debido a que las muestras de celulosa tipo I no siempre presentan dicha señal), [0 0 2] y [0 4 0] respectivamente (Aguayo *et al.*, 2018).

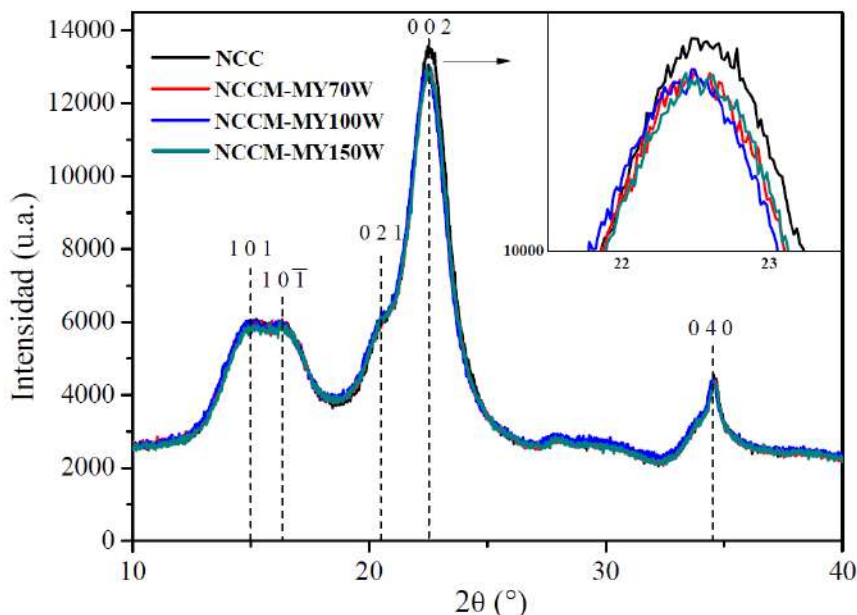


Figura 3. Patrón de XRD de NCCP y NCCM

Figure 3. XRD pattern of NCCP y NCCM

La formación de la película de polimirceno sobre la superficie de los nanocristales de celulosa se ve reflejada en las intensidades de los picos cristalinos ya que a diferencia de los nanocristales prístinos o sin modificar (NCCP), los nanocristales modificados presentan una ligera disminución en las señales del patrón de difracción, siendo el pico de 22.5° donde se aprecia de forma clara la disminución de su intensidad. Esto se corroboró mediante el cálculo del índice de cristalinidad (CI)

que es definido como la proporción relativa de material cristalino en la celulosa. El CI se obtuvo mediante el método empírico utilizando la ecuación de Segal, debido a que es el más ampliamente usado (Nam *et al.*, 2016). El cálculo es basado en la relación entre el pico [0 0 2] (I_c) y el punto máximo de la región amorfa (I_{AM}) que se ubica entre el pico [0 0 2] y [1 0 1] (Park *et al.*, 2010). Los valores de CI para los NCCP y NCCM se muestran en la Tabla 3.

Llevando a cabo la comparación de los índices de cristalinidad (CI) obtenidos, se observa un pequeño decremento en el caso a de los NCCM a diferencia del prístino, debido a la deposición polimérica amorfa sobre la superficie de las nanopartículas. Esto se debe principalmente a la naturaleza amorfa del depósito polimérico superficial el cual no favorece la formación de estructuras ordenadas para los nanocristales, ya que impiden las interacciones intramoleculares tipo puente de hidrógeno características debidas a los grupos hidroxilo.

Tabla 3. Índices de cristalinidad para los nanocristales de celulosa prístinos y modificados con β -mirceño
Table 3. Crystallinity indices for pristine and β -myrcene modified cellulose nanocrystals

Muestra	I_{AM}	I_c	CI (%)
NCCP	3752	13553	72.31
NCCM-MY70W	3870	12882	69.95
NCCM-MY100W	3947	12780	69.11
NCCM-MY150W	3870	12729	69.50

En relación con los termogramas del análisis termogravimétrico de los NCCM a distintas potencias mostrados en la Fig. 4, se observan pérdidas de peso en tres regiones principales; la primera de ellas es cercano a los 100 °C, y es asignada a la pérdida del agua adsorbida por el material, la segunda región de pérdida de peso se observa cerca de los 250 °C asignándose al comienzo de la degradación de la celulosa, específicamente al rompimiento de los enlaces glicosídicos, mientras que la tercera caída de peso se observa después de los 300 °C y se atribuye también a la descomposición de la celulosa, lo cual ha sido ampliamente comprobado y reportado en la literatura (Peng *et al.*, 2013). En la Fig. 4 también se muestra una ampliación de la caída de peso en la región asignada al agua adsorbida (aproximadamente 100 °C) donde claramente se observa como los NCCM presentan una menor adsorción de agua y por tanto una menor pérdida de peso en esta región. Complementariamente, la Fig. 4(b) muestra las curvas de DTG que corresponden a la primera derivada de la curva de TGA de las muestras analizadas. Se observa como la velocidad de variación de la masa respecto al tiempo presenta dos picos, los cuales corresponden a los procesos de degradación de los nanocristales de celulosa, uno a 299 °C y el otro a 350°C, donde el primero representa el pico máximo de degradación donde ocurre la mayor pérdida de peso.

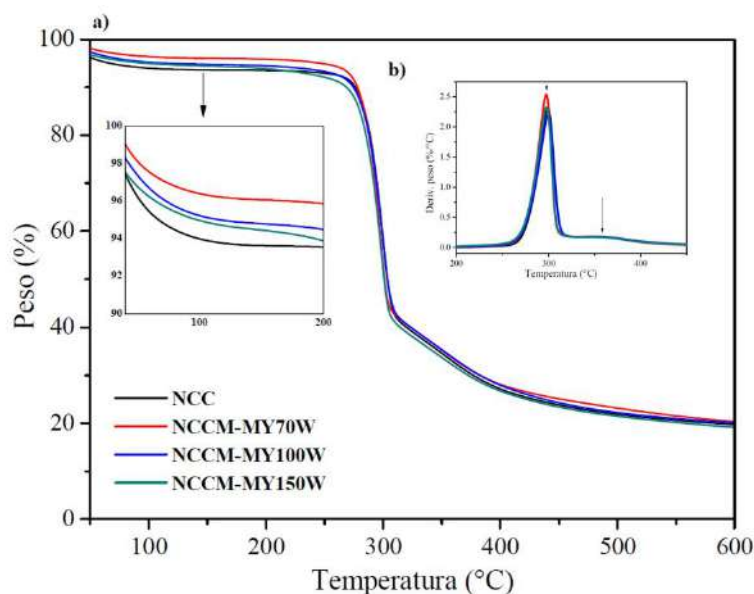


Figura 4. Termogramas de TGA de los nanocristales de celulosa prístinos (NCCP) y modificados con β -mirceno (NCCM-MY)

Figure 4. TGA thermograms of pristine cellulose nanocrystals (NCCP) and those modified with β -myrcene (NCCM-MY)

Las curvas de los termogramas para los NCCM con β -mirceno presentan ligeras diferencias en comparación a los NCCP sin modificar, pudiendo sugerir que no hay un impacto tan significativo en la estabilidad térmica de las nanopartículas con la modificación superficial. De acuerdo con la Tabla 4, se observa que las velocidades de degradación disminuyen en el caso de los nanocristales de celulosa modificados, sin embargo, la temperatura máxima de degradación disminuye ligeramente. Se puede remarcar como el porcentaje de residuos de los NCCP que se componen de levoglucosano (Reid et al., 2017) tiende a aumentar ligeramente para los NCCM, indicando que ese incremento es debido a los residuos generados por la película polimérica depositada superficialmente. También es visible de forma cuantitativa como hay menor porcentaje de pérdida de peso por adsorción física de humedad para las muestras de nanocristales de celulosa modificadas por plasma.

Tabla 4. Datos de los análisis por TGA de los NCCP y los NCCM

Table 4. Dta from TGA analysis of NCCP and NCCM

Muestra	Pérdida de humedad (%)	Temperatura de degradación (°C)	Velocidad máxima de degradación (%/°C)	Pérdida máxima de peso (%)	Porcentaje en peso de residuos (%)
NCCP	6.26	299	2.32	55.92	21.53
NCCM-MY70W	3.78	297	2.53	57.24	23.14
NCCM-MY100W	5.04	299	2.20	56.29	21.98
NCCM-MY150W	5.35	298	2.32	57.98	21.43

Con la caracterización realizada quedó de manifiesto la exitosa modificación superficial de los nanocristales de celulosa con plasma de β -mirceno, para proseguir con su uso como nanocargas durante la polimerización por coordinación del β -mirceno utilizando un sistema catalítico basado en neodimio. Para las polimerizaciones se usó el sistema catalítico NdV_3 / DIBAH / Me_2SiCl_2 con una relación molar de 1/20/1 de los componentes, así como una relación molar 500/1 del monómero/ NdV_3 , y se establecieron tiempos de reacción tales que las conversiones de monómero se aproximaran al 100 %. Los nanocompuestos elastoméricos se prepararon “in situ”, de forma tal que las polimerizaciones se realizaron en presencia tanto de nanocristales de celulosa prístinos (NCCP), así como nanocristales de celulosa modificados por plasma a 150 W (NCCM) con el mismo monómero. Se eligieron esos materiales debido a que a esa potencia se obtuvo una mejor modificación, de acuerdo con lo discutido anteriormente.

Cabe mencionar que el mecanismo de reacción empleando sistemas catalíticos ternarios, como el aquí reportado, ha sido previamente propuesto y reportado por diversos autores para el caso del butadieno, el monómero diénico de estructura más simple (Friebe *et al.*, 2004; Manuiko *et al.*, 2010; Wang *et al.*, 2013).

Se llevaron a cabo reacciones de polimerización del monómero β -mirceno en presencia de 4 diferentes concentraciones de nanocristales de celulosa, tanto sin modificar como modificados superficialmente (150W), así como la respectiva reacción testigo en ausencia de las nanocargas. La evolución de la conversión en cada experimento se obtuvo mediante gravimetría tomando muestras cada 5 min durante la reacción de polimerización.

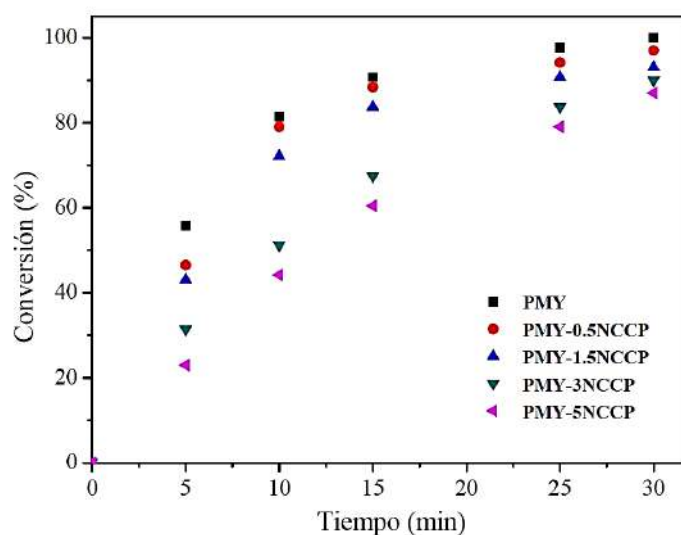


Figura 5. Conversión de los nanocompuestos elastoméricos de polimirceno con nanocristales de celulosa prístinos

Figure 5. Conversion of elastomeric polymyrcene nanocomposites with pristine cellulose nanocrystals

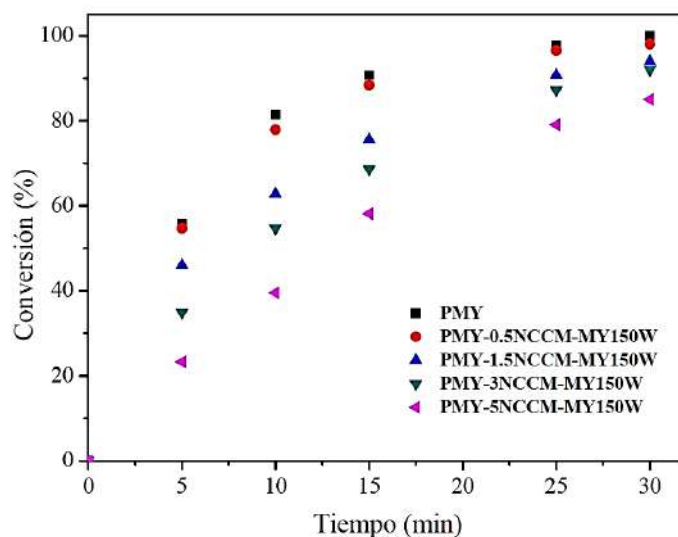


Figura 6. Conversión de los nanocompuestos elastoméricos de polimirceno con nanocristales de celulosa modificados

Figure 6. Conversion of elastomeric polymyrcene nanocomposites with modified cellulose nanocrystals

La Fig. 5 muestra la transición de la conversión de los nanocompuestos elastoméricos de polimirceno con las distintas concentraciones de nanocristales de celulosa prístinos. Se muestra que para el polimirceno blanco o con 0 % p/p de nanocristales de celulosa (PMY) el tiempo de reacción próximo al 100% de conversión es de 30 min, sin embargo, al añadir NCCP durante la polimerización del β -mirceno la conversión alcanzada a ese mismo tiempo de reacción se ve disminuida conforme se va incrementando la proporción de los nanocristales. La disminución de la conversión y la lentitud de la reacción de polimerización se le atribuye a la presencia de nanocristales de celulosa, que a través de los grupos funcionales -OH provoca la desactivación de especies catalíticas potenciales para la polimerización; este efecto se ve más marcado a una alta concentración (5 % p/p de NCCP). La disminución de la velocidad de polimerización en presencia de nanocristales de celulosa también puede atribuirse al área superficial que poseen, la cual es alta y puede ocasionar una mucho mayor interacción dentro del sistema de reacción provocando así un ligero incremento en la viscosidad. Los procesos difusionales en el sistema de reacción se ven afectados por la viscosidad, por tanto, al aumentar, estos procesos mencionados se vuelven más lentos influyendo directamente en la disminución de la velocidad de polimerización. Este mismo comportamiento se observa en la Fig. 6 donde las polimerizaciones se ejecutaron en presencia de nanocristales de celulosa modificados (NCCM).

Los valores de peso molecular promedio en número (M_n) y promedio en peso (M_w), para los materiales compuestos con NCCP y NCCM se muestran en la Tabla 5. Inicialmente se aprecia que el polimirceno blanco (PMY) alcanza un valor de M_n de 31,000 g/mol y un M_w de 103,000 g/mol, así como una dispersidad (\bar{D}) de 3.3, por el contrario, para los nanomateriales de polimirceno con NCCP y NCCM preparados mediante polimerización "in situ" los pesos moleculares, así como las \bar{D} obtenidas incrementaron a medida que se elevó el contenido en peso de las nanocargas en el sistema de reacción, sobre todo a porcentajes arriba del 1.5 %. Este incremento sugiere la desactivación de especies catalíticas activas para la polimerización.

Tabla 5. Pesos moleculares y distribución de los polimircenos con NCCP y NCCM incorporados
Table 5. Molecular weights and distribution of polymyrceces with NCCP and NCCM incorporated

Muestra	Nanocarga (% p/p)	M_n (g/mol)	M_w (g/mol)	\bar{D} (M_w/M_n)
PMY	0	31,000	103,000	3.3
PMY-0.5NCCP	0.5	31,000	108,000	3.5
PMY-1.5NCCP	1.5	39,000	151,000	3.8
PMY-3NCCP	3.0	51,000	211,000	4.1
PMY-5NCCP	5.0	172,000	868,000	5.0
PMY-0.5NCCM-MY150W	0.5	31,000	103,000	3.4
PMY-1.5NCCM-MY150W	1.5	31,000	125,000	4.0
PMY-3NCCM-MY150W	3.0	58,000	266,000	4.5
PMY-5NCCM-MY150W	5.0	210,000	909,000	4.4

La microestructura de los polimircenos obtenidos mediante polimerización “in situ” con NCCP y NCCM fueron obtenidos mediante la elucidación de espectros de $^1\text{H-NMR}$. La estereoselectividad en las reacciones de polimerización de los dienos conjugados (butadieno, isopreno, cloropreno, algunos terpenos, etc.) es dependiente de la posición que tome la última molécula de monómero insertada, es decir, si esta inserción se da por medio del enlace $\text{M}_T\text{-C}_1$ (en forma anti o syn) se presenta la formación de una unidad monomérica con configuración 1,4, ya sea *cis* o *trans*, pero si la inserción se lleva a cabo a través del enlace $\text{M}_T\text{-C}_3$ se presenta la formación de una unidad monomérica 3,4.

El espectro de $^1\text{H-NMR}$ mostrado en la Fig. 7 exhibe los resultados del análisis de un típico polimirceno obtenido vía polimerización por coordinación. En dicho espectro las señales analizadas para el cálculo del contenido de los isómeros 1,4 vs 3,4 se encuentran a desplazamientos químicos de 5.1 ppm ($a+a^*$) y 4.8 ppm (b) respectivamente, los cuales corresponden a su vez a los protones insaturados $-\text{CH}=\text{CH}-$ presentes en la estructura 1,4 (*cis* + *trans*) y al grupo $=\text{CH}_2$ formado por la adición 3,4 (Díaz de León et al., 2016). Se puede notar de forma cualitativa que la adición 1,4 predomina sobre la adición 3,4.

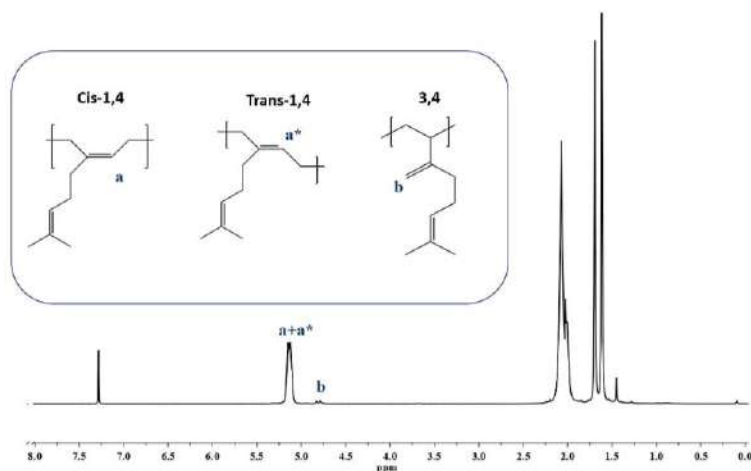


Figura 7. Espectro de $^1\text{H-NMR}$ de un polimirceno
Figure 7. $^1\text{H-NMR}$ spectrum of a polymyrcece

En la Tabla 6, se presentan los valores obtenidos de contenido 1,4-*cis/trans* y 3,4. Los resultados indican que la incorporación de las moléculas del monómero (β -mirceno) a la cadena en crecimiento fue primordialmente mediante la inserción 1,4-*cis/trans*, la cual es resultado de la participación de dos dobles enlaces conjugados en la etapa de coordinación con el metal de transición, esto se mantiene incluso para los polimircenos sintetizados en presencia de NCCP y NCCM, al contrario de la adición 3,4 que se da a través de la coordinación de un solo doble enlace con el neodimio. Como puede observarse en los datos mostrados en la Tabla 6, los porcentajes de adición 1,4 supera el 95% en todos los casos por lo que puede denominarse una polimerización estereoselectiva.

Tabla 6. Contenido de microestructura 1,4- y 3,4- de los polimircenos sintetizados
Table 6. 1,4- and 3,4- microstructure content of the synthesized polymyrcenes

Muestra	Nanocarga (% p/p)	1,4- <i>cis/trans</i> (%)	3,4 (%)
PMY	0.0	97.35	2.65
PMY-0.5NCCP	0.5	96.93	3.07
PMY-1.5NCCP	1.5	96.72	3.28
PMY-3NCCP	3.0	96.08	3.92
PMY-5NCCP	5.0	95.96	4.04
PMY-0.5NCCM-MY150W	0.5	96.66	3.34
PMY-1.5NCCM-MY150W	1.5	96.85	3.15
PMY-3NCCM-MY150W	3.0	96.47	3.53
PMY-5NCCM-MY150W	5.0	95.68	4.32

Para analizar si la adición de NCCP y NCCM influye en la estereoregularidad del elastómero se realizó el análisis del espectro de ^{13}C -NMR para el blanco (PMY), así como una muestra representativa, en este caso los materiales con 3% en peso de NCCP (PMY-3NCCP) y NCCM (PMY-3NCCM-MY150W). La asignación de las señales y el cálculo porcentual de los isómeros se llevó a cabo con base en lo reportado previamente por nuestro grupo de trabajo (Díaz de León *et al.*, 2016). En los tres materiales evaluados se mantuvieron altos contenidos de 1,4-*cis*-polimirceno (>92 %) con el uso de sistemas catalíticos base neodimio, que es lo esperado de acuerdo con la literatura.

La temperatura de transición vítrea de los elastómeros producidos vía polimerización por coordinación en presencia de NCCP y NCCM fue obtenida por análisis de DSC. En la Fig. 8 se observan las temperaturas de transición vítrea o T_g 's de cada uno de los nanocompuestos de polimirceno con NCCM. Se aprecia como la variación del valor de la T_g del polímero blanco en comparación a los nanomateriales con NCCM es mínima, esto implica que no hay impacto en la T_g al incorporar estas nanopartículas. Esta aseveración es coincidente con lo previamente reportado en la literatura donde se menciona que la incorporación de nanocristales de celulosa a distintas concentraciones en caucho natural no generan variación en la T_g (Bendahou *et al.*, 2010; Bras *et al.*, 2010; Zhang *et al.*, 2014). Cabe recalcar que en los homopolímeros la variación en la T_g se relaciona con el peso molecular, microestructura y dispersidad. Todos los nanocompuestos de polimirceno obtenidos presentaron valores de T_g en un intervalo de 67.3-68.6 °C, estos se encuentran en el intervalo de valores reportados en la literatura para polimirceno sintetizado mediante polimerización por coordinación haciendo uso de catalizadores base neodimio.

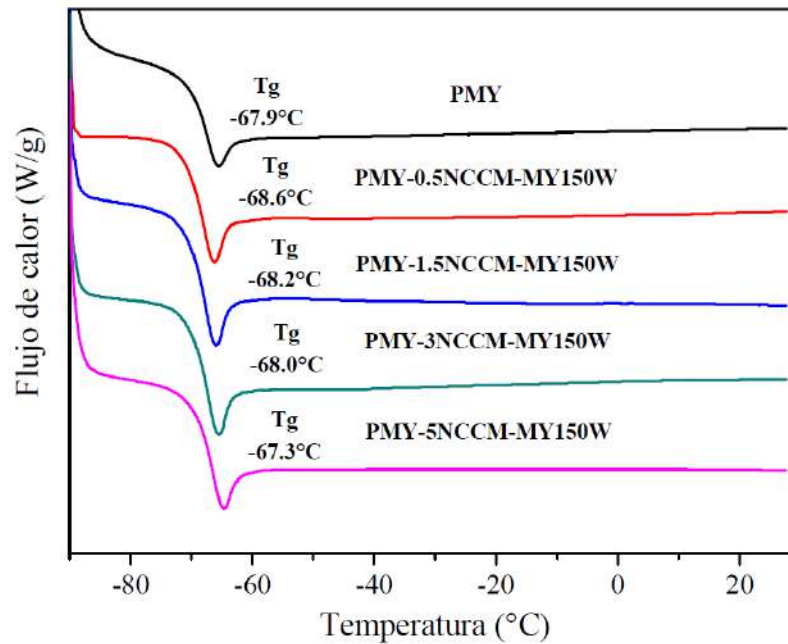


Figura 8. Temperatura de transición vítrea (T_g) para los nanocompuestos de polimirceno con NCCM
Figure 8. Glass transition temperature (T_g) for polymyrcene nanocomposites with NCCM

Por último, se realizó el estudio reológico a temperatura ambiente de los nanomateriales obtenidos con el objetivo de elucidar el desempeño mecánico de los materiales, así como sus propiedades viscoelásticas. Los nanocompuestos de polimirceno con nanocristales de celulosa prístinos y modificados mostraron un incremento en los módulos de almacenamiento (G') y pérdida (G'') lo cual se adjudica principalmente al aumento en el peso molecular de los materiales con las nanocargas. En la Fig. 9 (a y b) se presentan las gráficas correspondientes a los nanocompuestos con NCCM. Los materiales elastoméricos con NCCP y NCCM que presentan una matriz polimérica con bajo peso molecular y el PMY presentan un comportamiento viscoelástico lineal típico, donde la respuesta plástica (G'') predomina sobre la respuesta elástica (G') a temperatura ambiente. En el caso de los materiales con mayor porcentaje en peso de NCCP y NCCM (PMY-5NCCP y PMY-5NCCM-MY150W) el módulo G' se sobrepone al G'' debido a que la matriz elastomérica presenta elevado peso molecular. En el caso del material PMY-5NCCM-MY150W se presenta una meseta hulsosa donde G'' permanece constante debido a que el material tiene un peso molecular de 900 kDa. Por otro lado, la Fig. 9(c) muestra cómo cambia la viscosidad compleja respecto a la frecuencia para los materiales de polimirceno con NCCM, estos gráficos indican un comportamiento de “shear-thinning” o adelgazamiento por cizallamiento para los materiales con nanocristales incorporados, esto coincide con los reportes en la literatura, donde la adición de nanocristales de celulosa inducen un efecto plastificante en caucho natural (Xu *et al.*, 2012).

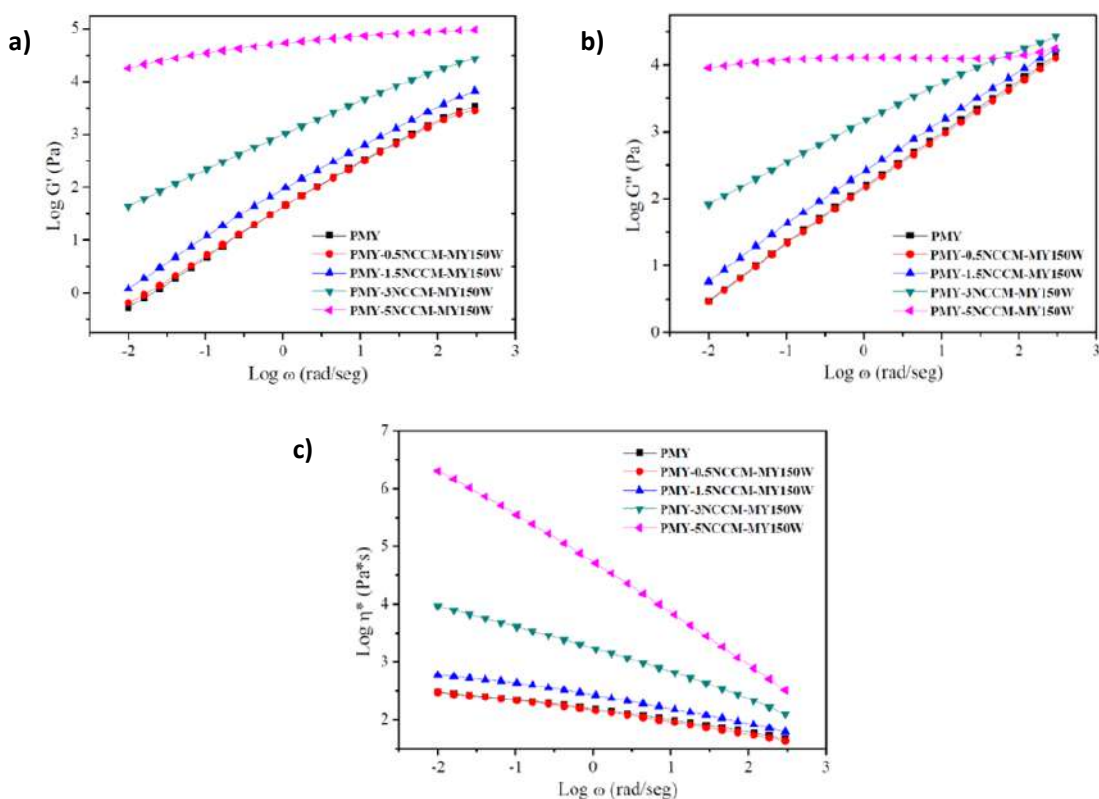


Figura 9. Módulo G' , G'' y viscosidad compleja η^* para los nanocompuestos de polimirceno con NCCM
Figure 9. Modulus G' , G'' and complex viscosity η^* for polymyrcene nanocomposites with NCCM

4. Conclusiones

Nanocristales de celulosa fueron superficialmente modificados vía polimerización por plasma usando β -mirceno bajo las distintas potencias, con resultados de caracterización que no impactaron significativamente en las propiedades inherentes de estos materiales, como su cristalinidad y estabilidad térmica.

Se validó que el monómero β -mirceno puede polimerizar vía coordinación en solución en presencia de nanocristales de celulosa prístinos (NCCP) usando un sistema catalítico ternario base neodimio, es decir, que se puede llevar a cabo la preparación de estos nanomateriales 100 % bio-basados mediante polimerización "in situ". Adicionalmente, también fue exitosa la validación para los nanomateriales con nanocristales de celulosa modificados (NCCM). La presencia de NCCP y NCCM no impactó en la conversión ni el peso molecular a una concentración de 2 % p/p, lo que se podría considerar como la concentración crítica, ya que después de esta se presentan variaciones mayores con respecto al blanco. El porcentaje del contenido de isómeros con una adición 1,4-*cis* para los polimircenos no se vio comprometido por la adición de NCCP y NCCM. El incremento observado en el módulo de almacenamiento (G') y en el módulo de pérdida (G'') para los polimircenos con NCCP

y NCCP a distintas concentraciones se adjudicaron principalmente al incremento de los pesos moleculares.

Agradecimientos

Al CONAHCYT por la beca de maestría de Ilse Magaña. A Maricela García y Judith Cabello por su apoyo en la caracterización por RMN. A Guadalupe Méndez y Myrna Salinas por su apoyo en la caracterización térmica de los materiales

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen conocidos intereses financieros en competencia o relaciones personales que podrían haber parecido influir en el trabajo presentado en este artículo.

5. Referencias

- Aguayo, M. G., A. Fernández Pérez, G. Reyes, C. Oviedo, W. Gacitúa, R. Gonzalez & O. Uyarte. (2018). Isolation and characterization of cellulose nanocrystals from rejected fibers originated in the kraft pulping process. *Polymers (Basel)* 10(10):1145. <https://doi.org/10.3390/polym10101145>
- Alanis, A., J. Hernández-Valdés, M. G. Neira-Velázquez, R. Lopez, R. Mendoza, A. P. Mathew, R. Díaz de León & L. Valencia. (2019). Plasma surface-modification of cellulose nanocrystals: a green alternative towards mechanical reinforcement of ABS. *RSC Advances* 9(30):17417-17424. <https://doi.org/10.1039/C9RA02451D>
- Bendahou, A., H. Kaddami & A. Dufresne. (2010). Investigation on the effect of cellulosic nanoparticles' morphology on the properties of natural rubber based nanocomposites. *European Polymer Journal* 46(4):609-620. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2009.12.025>
- Bolton, J. M., M. A. Hillmyer & T. R. Hoye. (2014). Sustainable thermoplastic elastomers from terpene-derived monomers. *ACS Macro Letters* 3(8):717-720. <https://doi.org/10.1021/mz500339h>
- Bras, J., M. L. Hassan, C. Bruzesse, E. A. Hassan, N. A. El-Wakil & A. Dufresne. (2010). Mechanical, barrier, and biodegradability properties of bagasse cellulose whiskers reinforced natural rubber nanocomposites. *Industrial Crops and Products* 32(3):627-633. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2010.07.018>
- Cao, L., D. Yuan, C. Xu & Y. Chen. (2017). Biobased, self-healable, high strength rubber with tunicate cellulose nanocrystals. *Nanoscale* 9(40):15696-15706. <https://doi.org/10.1039/C7NR05011A>
- Díaz de León, R., R. López, L. Valencia, R. Mendoza, J. Cabello & J. Enriquez. (2018). Towards bioelastomers via coordination polymerization of renewable terpenes using neodymium-based catalyst systems. *Key Engineering Materials* 779: 115-121. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/KEM.779.115>
- Díaz de León Gómez, R. E., F. J. Enriquez-Medrano, H. Maldonado Textle, R. Mendoza Carrizales, K. Reyes Acosta, H. R. López González, J. L. Olivares Romero & L. E. Lugo Uribe. (2016). Synthesis and characterization of high cis-polymyrcene using neodymium-based catalysts. *The Canadian Journal of Chemical Engineering* 94(5):823-832. <https://doi.org/10.1002/cjce.22458>
- Ding, Ma. (2023). Transforming end-of-life plastics for a better world. *Nature Sustainability* 6:1142-1143. <https://doi.org/10.1038/s41893-023-01224-3>

- Eggersdorfer, M. (2000). Terpenes. ULLMANN's Encyclopedia of Industrial Chemistry 36:29–45. https://doi.org/10.1002/14356007.a26_205
- Espinosa Andrews, H., Garcia Marquez, E. & Gastélum Martínez, E. (2016). Los compuestos Bioactivos y Tecnologías de Extracción. NanoBio, CIATEJ. ISBN 978-607-97421-5-7 https://ciatej.mx/files/divulgacion/divulgacion_5a43b85320f15.pdf
- Fortman, D. J., J. P. Brutman, G. X. De Hoe, R. L. Snyder, W. R. Dichtel & M. A. Hillmyer. (2018). Approaches to sustainable and continually recyclable cross-linked polymers. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering* 6(9):11145-11159. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.8b02355>
- Friebe, L., H. Windisch, O. Nuyken & W. Obrecht. (2004). Polymerization of 1,3-butadiene initiated by neodymium versatate/triisobutylaluminum/ethylaluminum sesquichloride: impact of the alkylaluminum cocatalyst component. *Journal of Macromolecular Science, Part A. Pure and Applied Chemistry* 41(3):245-256. <https://doi.org/10.1081/MA-120028204>
- Hilschmann, J. & G. Kali. (2015). Bio-based polymyrcene with highly ordered structure via solvent free controlled radical polymerization. *European Polymer Journal* 73:363-373. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2015.10.021>
- Imhof, P. & van der Waal, J. C. (Eds.). (2013). Catalytic process development for renewable materials. WILEY-VCH. <https://doi.org/10.1002/9783527656639>
- Loughmari, S., A. Hafid, A. Bouazza, A. E. Bouadili, P. Zinck & M. Visseaux. (2012). Highly stereoselective coordination polymerization of β -myrcene from a lanthanide-based catalyst: access to bio-sourced elastomers. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* 50(14):2898-2905. <https://doi.org/10.1002/pola.26069>
- Manuiko, G. V., I. I. Salakhov, G. A. Aminova, I. G. Akhmetov, G. S. Dyakonov, V. V. Bronskaya & E. V. Demidova. (2010). Mathematical modeling of 1,3-butadiene polymerization over a neodymium-based catalyst in a batch reactor with account taken of the multisite nature of the catalyst and chain transfer to the polymer. *Theoretical Foundations of Chemical Engineering* 44:139-149. <https://doi.org/10.1134/S0040579510020041>
- Nagarajan, K. J., A. N. Balaji & N. R. Ramanujam. (2018). Isolation and characterization of cellulose nanocrystals from Saharan aloe vera cactus fibers. *International Journal of Polymer Analysis and Characterization* 25(2):51-64. <https://doi.org/10.1080/1023666X.2018.1478366>
- Nam, S., A. D. French, B. D. Condon & M. Concha. (2016). Segal crystallinity index revisited by the simulation of X-ray diffraction patterns of cotton cellulose I β and cellulose II. *Carbohydrate Polymers* 135:1-9. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.08.035>
- Neira-Velázquez, M. G., L. F. Ramos de Valle, E. Hernández-Hernández & I. Zapata-González. (2008). Surface modification of carbon nanofibers (CNFs) by plasma polymerization of methylmethacrylate and its effect on the properties of PMMA/CNF nanocomposites. *e-Polymers* 8:162, 1-11. <https://doi.org/10.1515/epoly.2008.8.1.1855>
- Norliyana Idris, S., May Amelia, T. S., Bhubalan, K., Mohd Lazim, A. M., Mohd Ahmad Zakwan, N. A., Imran Jamaluddin, M., Santhanam, R., Abdullah Amirul, A., Vigneswari S & Ramakrishna, S. (2023). The degradation of single-use plastics and commercially viable bioplastics in the environment: A review. *Environmental Research* 231(Part 1), 115988:1-15. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.115988>
- Park, S., J. O. Baker, M. E. Himmel, P. A. Parilla & D. K. Johnson. (2010). Cellulose crystallinity index: measurement techniques and their impact on interpreting cellulase performance. *Biotechnology for Biofuels* 3(10):1-10. <https://doi.org/10.1186/1754-6834-3-10>
- Peng, Y., D. J. Gardner, Y. Han, A. Kiziltas, Z. Cai & M. A. Tshabalala. (2013). Influence of drying method on the material properties of nanocellulose I: thermostability and crystallinity. *Cellulose* 20:2379-2392. <https://doi.org/10.1007/s10570-013-0019-z>

- Reid, M. S., M. Villalobos & E. D. Cranston. (2017). Benchmarking cellulose nanocrystals: from the laboratory to industrial production. *Langmuir* 33(7):1583-1598. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.6b03765>
- Sahu, P. & A. K. Bhowmick. (2019). Redox emulsion polymerization of terpenes: mapping the effect of the system, structure, and reactivity. *Industrial & Engineering Chemistry Research* 58(46):20946-20960. <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.9b02001>
- Sarkar, P. & A. K. Bhowmick. (2014). Synthesis, characterization and properties of a bio-based elastomer: Polymyrcene. *RSC Advances* 4(106):61343–61354. <https://doi.org/10.1039/C4RA09475A>
- Tang, K. H. D. (2023). Enhanced plastic economy: a perspective and a call for international action. *Environmental Science: Advances* 2(8):1011-1018. <https://doi.org/10.1039/D3VA00057E>
- Wang, F., H. Liu, W. Zheng, J. Guo, C. Zhang, L. Zhao, H. Zhang, Y. Hu, C. Bai & X. Zhang. (2013). Fully-reversible and semi-reversible coordinative chain transfer polymerizations of 1,3-butadiene with neodymium-based catalytic systems. *Polymer* 54(25):6716-6724. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2013.10.031>
- Xu, S. H., J. Gu, Y. F. Luo & D. M. Jia. (2012). Effects of partial replacement of silica with surface modified nanocrystalline cellulose on properties of natural rubber nanocomposites. *Express Polymer Letters* 6(1):14-25. <http://dx.doi.org/10.3144/expresspolymlett.2012.3>
- Zhang, C., Y. Dan, J. Peng, L-S. Turng, R. Sabo & C. Clemons. (2014). Thermal and mechanical properties of natural rubber composites reinforced with cellulose nanocrystals from southern pine. *Advances in Polymer Technology* 33(S1):21448, E1-E7. <https://doi.org/10.1002/adv.21448>

2023 TECNOCENCIA CHIHUAHUA

Esta obra está bajo la Licencia Creative Commons Atribución No Comercial 4.0 Internacional.



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

La terapia fotodinámica promete revolucionar el tratamiento del cáncer

Photodynamic Therapy Promises to Revolutionize Cancer Treatment

Lucas Verget^{1,2}, María Isabel Murillo¹, Andrés Restrepo-Acevedo¹ y Ronan Le Lagadec^{1*}

¹ Instituto de Química UNAM, Circuito Exterior s/n, Ciudad Universitaria, 04510 Ciudad de México, Mexico

² Faculté de chimie, Sorbonne Université, 4 place Jussieu 75005 Paris, France

*Correspondencia: ronan@unam.mx (Ronan Le Lagadec)

DOI: <https://doi.org/10.54167/tch.v17i4.1355>

Recibido: 15 de septiembre de 2023; Aceptado: 24 de noviembre de 2023

Publicado por la Universidad Autónoma de Chihuahua, a través de la Dirección de Investigación y Posgrado.

Editor de Sección: Dr. David Morales-Morales

Abstract

El cáncer es una de las enfermedades que más afecta a la población mundial. Los tratamientos más aplicados son la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. La quimioterapia consiste en el uso de fármacos para destruir las células cancerosas. Sin embargo, puede presentar baja eficiencia, resistencia al tratamiento, y debido a la falta de selectividad del fármaco, provocar efectos secundarios severos. Debido a estas limitaciones, han surgido terapias emergentes, como la terapia fotodinámica (PDT, por sus siglas en inglés). La PDT consiste en administrar al tumor un fotosensibilizador (PS, por sus siglas en inglés), el cual es posteriormente estimulado con una fuente de luz y se producen especies reactivas de oxígeno tóxicas para las células. La PDT ofrece una mayor selectividad hacia las células cancerosas ya que el fotosensibilizador puede inyectarse y activarse de manera localizada y de esta manera no afectar a otros órganos cercanos. Se espera que la PDT en un futuro cercano pudiera ser una terapia valiosa para el tratamiento del cáncer y permitir una mejora en la calidad de vida de los pacientes.

Keywords: cáncer, fotoquímica, fotosensibilizador, metales, quimioterapia.

Resumen

Cancer is one of the diseases that most affects the world's population. Currently, there are several cancer treatments, such as surgery, radiotherapy, and chemotherapy. Although widely used, these treatments may have low efficiency or cause undesirable side effects due to the lack of selectivity of the drug used. Among these emerging therapies is photodynamic therapy (PDT), which consists of administering a photosensitizer (PS) to the tumor, which is at a later stage stimulated with a light

source to react with the oxygen present in the medium and thus produce reactive oxygen species (ROS), which are highly toxic and can cause cell death. The PDT offers a greater selectivity towards cancer cells as the PS can be injected in a localized manner into the tumor, thus not affecting other nearby organs, and therefore causing fewer side effects. Hopefully, PDT can emerge as an important therapy for the treatment of cancer, which could improve the quality of life of people suffering from this disease.

Palabras clave: cancer, chemotherapy, metals, photochemistry, photosensitizer.

1. Introducción

El cáncer es una de las principales causas de muerte del mundo. Según la Organización Mundial de la Salud, más de 10 millones de personas fallecieron por cáncer en el mundo en 2020, (Ferlay *et al.*, 2021). Aunque existen tratamientos eficientes, muchas veces la detección tardía no permite curar la enfermedad. Dentro de las herramientas disponibles, el uso de medicamentos para matar las células cancerosas (quimioterapia) tiene un lugar preponderante. Sin embargo, problemas como efectos secundarios severos, falta de actividad antitumoral en ciertos tipos de cáncer y fenómenos de resistencia (es decir, los fármacos pierden su actividad) afectan de manera drástica su aplicación. Por lo tanto, es urgente el desarrollo de moléculas y métodos más selectivos hacia las células cancerosas. El uso de luz a través de la terapia fotodinámica ("*Photodynamic Therapy*", PDT) es una tecnología que se usa actualmente en el tratamiento del cáncer. La PDT consiste en administrar al paciente un fotosensibilizador ("*photosensitizer*", PS), el cual se acumula en el tumor para ser luego estimulado con una fuente de luz. Esta estimulación provoca la formación de especies reactivas de oxígeno tóxicas para las células y la consecuente disminución o desaparición del tumor (Fig. 1).

La terapia fotodinámica ha sido estudiada desde hace más de 100 años. En 1900 en Alemania, Oscar Raab y Herman von Tappeiner investigaban los efectos de los colorantes de acridina sobre protozoos cuando durante una tormenta eléctrica descubrieron que la combinación de rojo de acridina y luz mataban a los protozoos de manera más eficiente que el rojo de acridina sin luz o la luz sola sin rojo de acridina. Raab postuló que el efecto se debía a la transferencia de energía de la luz a la sustancia química (de forma similar al proceso de fotosíntesis en las plantas tras la absorción de luz por la clorofila). Von Tappeiner, junto con el dermatólogo Jesionek, demostró que el oxígeno era clave en estos procesos de fotosensibilización y en 1907 introdujeron el término "acción fotodinámica". Este descubrimiento, dio lugar a la primera aplicación médica terapéutica de una interacción entre un PS y la luz. En 1976, Kelly y Snell publicaron el primer estudio sobre el uso clínico de Photofrin® (porfímero sódico, un derivado tipo porfirina) por PDT en pacientes con cáncer de vejiga. Este medicamento se aprobó por primera vez para el tratamiento del cáncer de vejiga en Canadá en 1993 y en Japón en 1994 para el cáncer de pulmón. La primera autorización en Estados Unidos fue en 1995 para el cáncer de esófago y en 1998 se aprobó para cáncer de pulmón (Hamblin, 2020).

La PDT fue la primera terapia aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) que combina un fármaco y un dispositivo que irradia luz para activar el fármaco (Agostinis *et al.*, 2011), siendo conocida por ser un método moderno el cual puede ser o no invasivo, dependiendo de la ubicación del tumor. Uno de los PS más utilizados en la clínica es Photofrin® (porfímero sódico). En los Países Bajos y Francia, Photofrin® fue aprobado para el tratamiento de cánceres de pulmón

avanzados, mientras que en Alemania fue aprobado para el tratamiento del cáncer de pulmón en etapa temprana (Usuda *et al.*, 2006).

A pesar de los exhaustivos estudios de diferentes terapias para combatir el cáncer, y el diseño de nuevas generaciones de fármacos dirigidos, existen aún desafíos relacionados con su uso, incluida la penetración limitada de la luz en los tejidos y la fotosensibilidad que pueden generar los PS en la piel (Veld *et al.*, 2023).

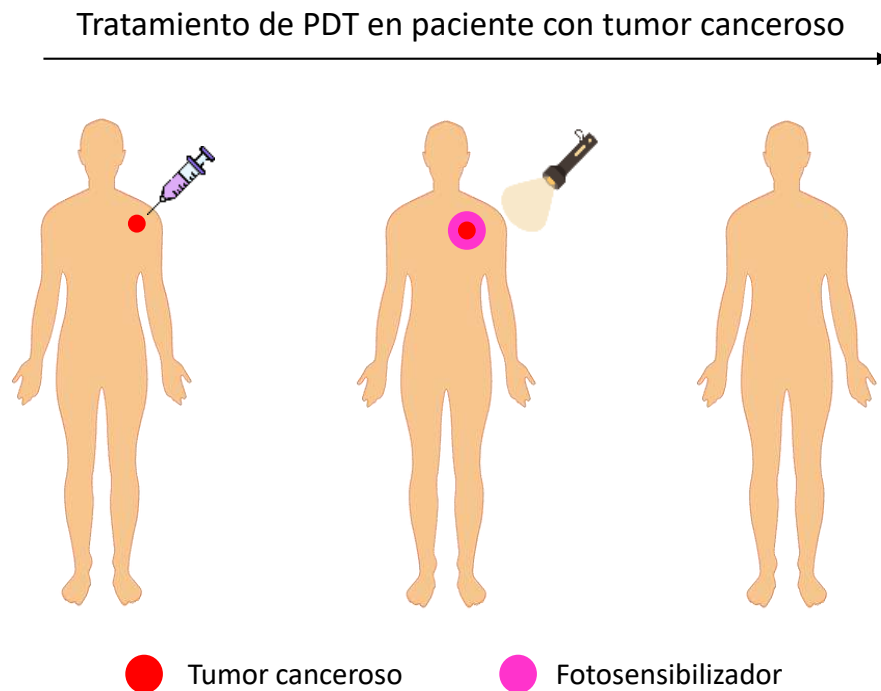


Figura 1. Aplicación clínica de la PDT en el tratamiento antitumoral. En una primera etapa, se suministra al paciente el PS (izquierda). En una segunda etapa, se irradia selectivamente el tumor en el cual se acumuló el PS (centro). Después del tratamiento, el tumor disminuye de tamaño o desaparece (derecha).

Figure 1. Clinical application of PDT in antitumor treatment. In the first stage, the patient is given the PS (left). In a second stage, the tumor in which the PS accumulated is selectively irradiated (center). After treatment, the tumor reduces its size or disappears (right).

2. ¿Cómo funciona la terapia fotodinámica?

La terapia fotodinámica requiere principalmente tres componentes *i*) un fotosensibilizador (PS), *ii*) luz y *iii*) oxígeno (Dos Santos *et al.*, 2019). El primer paso es la absorción de luz por el fotosensibilizador en su estado fundamental PS_0 y su promoción a un estado excitado singulete $^1PS^*$, el cual es altamente inestable y tiene un tiempo de vida corto. El PS en el estado excitado puede

regresar a su estado fundamental emitiendo luz en forma de fluorescencia o mediante la relajación no radiativa (la energía se disipa en forma de calor). Alternativamente, el PS puede pasar a otro estado excitado más estable (estado triplete, $^3\text{PS}^*$). El tiempo de vida en el estado $^3\text{PS}^*$ es lo suficientemente duradero como para participar en reacciones químicas que pueden inducir la muerte de células cancerosas (Fig. 2), (Calzavara-Pinton *et al.*, 2007).

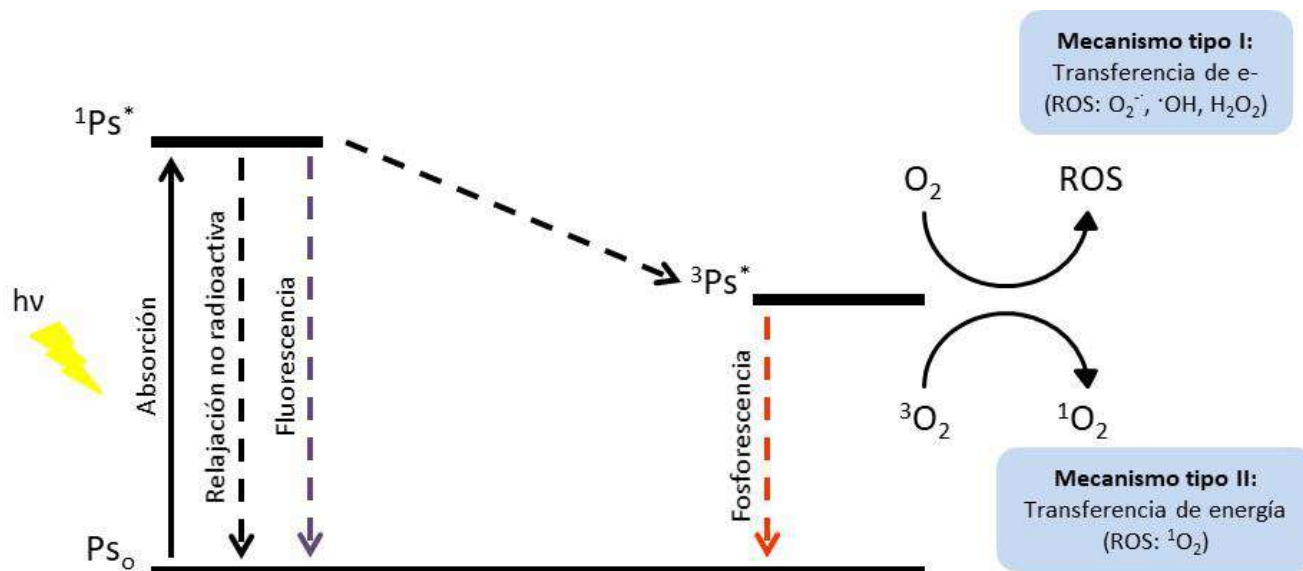


Figura 2. Mecanismos de acción de tipo I y II de la terapia fotodinámica. PS_0 es el fotosensibilizador en su estado fundamental, $^1\text{PS}^*$ el fotosensibilizador en su estado excitado singlete, y $^3\text{PS}^*$ el fotosensibilizador en su estado excitado triplete (O'Connor *et al.*, 2009).

Figure 2. Type I and II mechanisms of action of photodynamic therapy. PS_0 is the photosensitizer in its ground state, $^1\text{PS}^*$ the photosensitizer in its excited singlet state, and $^3\text{PS}^*$ the photosensitizer in its excited triplet state. (O'Connor *et al.*, 2009).

Los mecanismos del efecto fotodinámico pueden dividirse en dos categorías: reacciones de tipo I y de tipo II. Los dos mecanismos de tipo I dependen del oxígeno molecular. Las reacciones de tipo I implican la transferencia de electrones entre el fotosensibilizador en su estado excitado triplete $^3\text{PS}^*$ y el oxígeno o biomoléculas presentes en el tejido (agua, lípidos, proteínas) para generar especies reactivas de oxígeno ("Reactive Oxygen Species", ROS) como el anión superóxido (O_2^-), el radical hidroxilo ($\cdot\text{OH}$) y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Las reacciones tipo II implican principalmente la transferencia de energía desde el estado excitado triplete $^3\text{PS}^*$ al oxígeno en su estado basal triplete ($^3\text{O}_2$, la forma estable del oxígeno que respiramos) para producir el oxígeno en su forma singlete ($^1\text{O}_2$). (Calzavara-Pinton *et al.*, 2007; Monro *et al.*, 2019). El oxígeno triplete es una especie altamente reactiva con un tiempo de vida relativamente largo, de microsegundos a segundos, y de pequeño tamaño que le permite difundirse fácilmente en sistemas celulares para alcanzar y reaccionar con blancos biológicos (Cosa *et al.*, 2016; Wang *et al.*, 2020). Los compuestos generados en las reacciones tipo I y II son muy reactivos y por lo tanto pueden causar estrés oxidativo en la célula, provocar la

degradación de biomoléculas y, en última instancia, conducir a la muerte celular. Además, estas ROS pueden destruir los vasos sanguíneos que originan el tumor, provocando el colapso vascular y de esta manera generar la muerte celular (Zheng *et al.*, 2020).

La PDT usa fotosensibilizadores (PS) que son compuestos que pueden absorber luz para pasar de un estado basal a un estado excitado. Durante esta terapia, primero se administra el fármaco en el cuerpo del paciente y posteriormente se irradia con luz el tumor. En este último paso, el fotosensibilizador se activa, es decir lleva a cabo su acción citotóxica mediante la interacción con oxígeno y biomoléculas del ambiente tumoral (dos Santos *et al.*, 2019).

Para que un PS pueda ser utilizado en PDT debe presentar bajos niveles de toxicidad en la oscuridad, una baja incidencia de toxicidad administrativa (por ejemplo, no generar hipotensión o reacción alérgica), y no provocar fotosensibilidad cutánea. Debido a que las bandas de absorción a longitudes de onda cortas tienen menos penetración en los tejidos y es más probable que provoquen fotosensibilidad cutánea, es preferible que puedan absorber la luz en las longitudes de onda del rojo o del rojo lejano para penetrar hasta los tejidos más profundos (ver más adelante). Las bandas de absorción del PS deberían estar preferiblemente entre 400 – 800 nm. Otra propiedad que debe tener el PS es que su síntesis debe ser relativamente fácil y los materiales de partida deben estar fácilmente disponibles para que la producción a gran escala sea factible. Finalmente, el PS debe ser un compuesto puro, estable, e idealmente soluble en agua o en un medio acuoso inocuo (Castano *et al.*, 2004). Un gran número de fotosensibilizadores ha sido evaluado en experimentos *in vivo* e *in vitro*, pero muy pocos han demostrado tener las propiedades adecuadas.

Los PS derivados tetrapirrólicos, como las porfirinas, clorinas, ftalocianinas, así como compuestos tipo BODIPYs (borodipirrometano) conforman los grupos más importantes de moléculas estudiadas en la investigación de la PDT (Fig. 3) (Parab *et al.*, 2023).

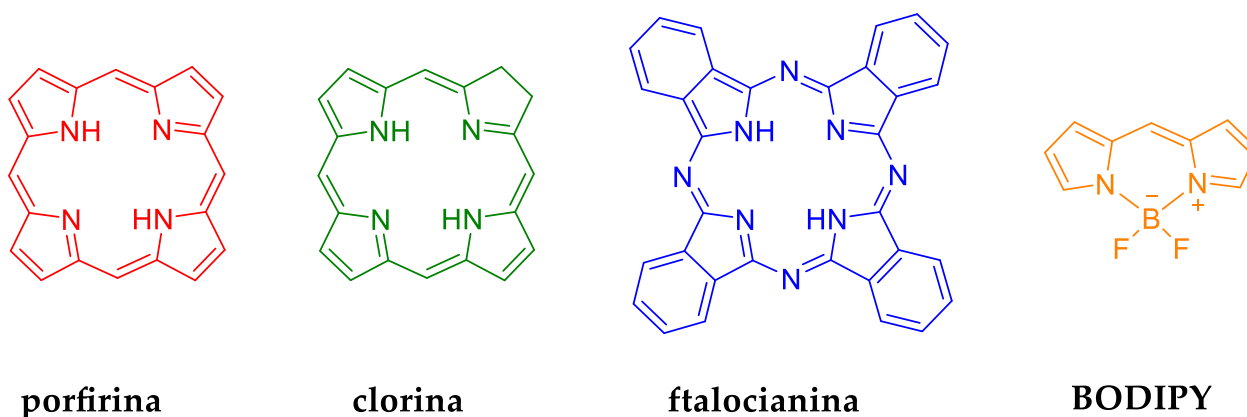


Figura 3. Estructuras generales de las porfirinas, clorinas, ftalocianinas, y BODIPY.
Figure 3. General structures of porphyrins, chlorins, phthalocyanines, and BODIPY.

Photofrin (Fig. 4) fue el primer fotosensibilizador aprobado para su uso clínico en el tratamiento del cáncer (Bellnier *et al.*, 2006). Sin embargo, este PS de primera generación mostró varios inconvenientes como, *i*) uso limitado a tumores superficiales debido a una excitación a longitudes de onda cortas (luz visible), lo que impide la penetración en el tejido; *ii*) síntesis bastante compleja en múltiples etapas y purificación ineficiente; *iii*) baja hidrofobicidad, lo que limita sus aplicaciones biológicas; y *iv*) coeficiente de extinción molar bajo, por lo que un tratamiento efectivo requiere altas dosis del fármaco (Chen *et al.*, 2020).

Además, Photofrin tiene un tiempo de vida media largo y por lo tanto tiende a acumularse en la piel, causando fotosensibilización (Savjani *et al.*, 2012; Zhang *et al.*, 2018). Algunas limitaciones de los sistemas tetrapirrólicos de primera generación han sido superadas a través del desarrollo de nuevas generaciones de PS. En particular, se han desarrollado métodos de síntesis más sencillos para compuestos con alta selectividad hacia tumores (McFarland *et al.*, 2020). Algunos ejemplos de fotosensibilizadores de segunda generación son los derivados de clorinas, bacterioclorinas y ftalocianinas, que pueden tener una acción más eficiente en ciertos tumores profundos debido a que su fuerte absorbancia en la región de color rojo intenso permite una mayor penetración de la luz en el tejido (Correia *et al.*; 2021).

La protoporfirina IX (PPIX) ha sido usada como precursor de partida en la síntesis de varios PS de segunda generación aprobados en muchos países para su uso clínico en cáncer de piel, vejiga o pulmón (Fig. 4). Algunos de los PS de segunda generación son temoporfina (Foscan®) y LUZ111 (Redaporfin®), ambos aprobados en la Unión Europea (UE) para tratar el cáncer de cabeza y cuello, y talaporfina (Laserphyrin®) en Japón para el tratamiento del cáncer de pulmón (McFarland *et al.*, 2020). En general, los PS de segunda generación se activan con longitudes de onda superiores a 650 nm lo que permite tratar cánceres en tejidos profundos, presentan una baja toxicidad en ausencia de luz y son solubles en medios acuosos (Bazylińska *et al.*, 2012 y Gunaydin *et al.*, 2021).

Finalmente, los fotosensibilizadores de tercera generación son moléculas con una selectividad mejorada hacia regiones tumorales. Una estrategia implementada en los PS de tercera generación es su encapsulación en portadores. Por ejemplo, estos fotosensibilizadores son encapsulados en jaulas organometálicas solubles en agua que los transporta y protege de la luz. La jaula metálica no sólo protege al PS de la luz, sino que también facilita su llegada a las células cancerosas. (Therrien, 2013). Hoy en día, la funcionalización de los fotosensibilizadores parece ser la mejor estrategia para magnificar la selectividad de los fármacos hacia los tumores, lo que se logra combinando fotosensibilizadores con biomoléculas o transportadores.

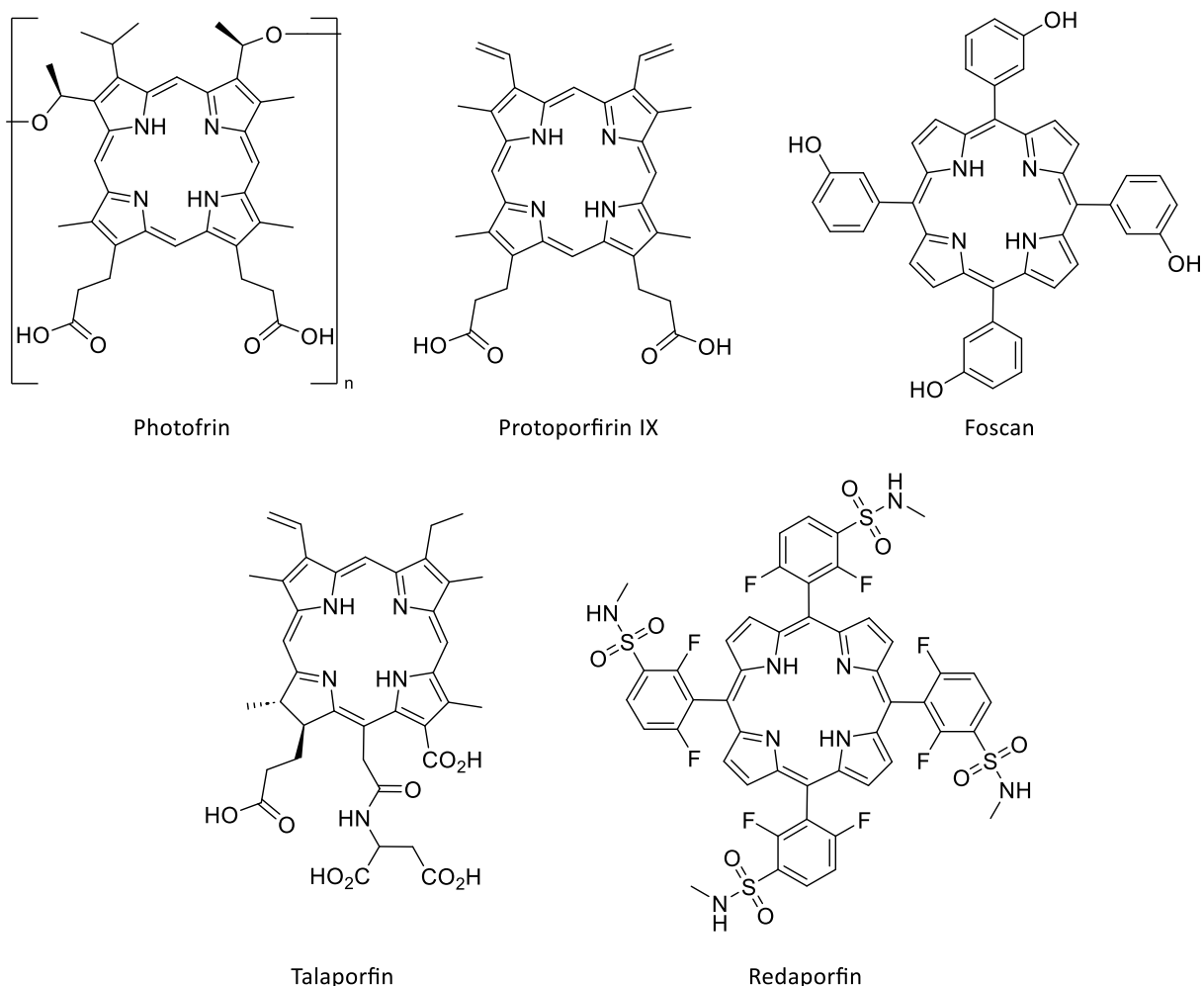


Figura 4. Estructuras de fotosensibilizadores aprobados para su uso clínico.
Figure 4. Structures of clinically approved photosensitizers.

Otra forma de mejorar el rendimiento de los PS es incorporando un ion metálico a la molécula. Por ello, los complejos metálicos han despertado un interés considerable en el desarrollo de nuevos fármacos para la PDT (Imberti *et al.*, 2020; Gourdon *et al.*, 2022; Smith *et al.*, 2022). Los PS elaborados a base de metales son de gran utilidad debido a su alta fotoestabilidad y biocompatibilidad, así como por la capacidad de absorción de dos fotones y su modificación estructural sencilla. Sin embargo, a la fecha la aplicación de solo unos pocos PS metálicos ha avanzado a estudios clínicos. La padeliporfina (TOOKAD®) es el primer derivado de paladio aprobado en 31 países de la Unión Europea, Israel y México, y actualmente se utiliza en PDT para el tratamiento de cáncer de próstata. La actividad de TOOKAD® se asocia principalmente con la generación de radicales superóxido o hidroxilo sin que se observe producción de oxígeno singlete. Otro PS, la ftalocianina sulfonada de aluminio (Photosens®), ha sido clínicamente aprobado en Rusia para el tratamiento del cáncer de pulmón, hígado, mama, piel y gastrointestinal. Cabe destacar que Photosens® no ha sido aprobado en otras partes del mundo debido a su baja pureza.

La Fig. 5 muestra otros fotosensibilizadores con metales que se encuentran en estudios clínicos como el lutecio motexafina, llamado genéricamente como Lutrin® o Antrin®. Lutecio motexafina es un compuesto que contiene lutecio, se encuentra en estudios de fase I en Estados Unidos para su uso contra cáncer de próstata y neoplasia cervical. La rostoporfina, también conocido por su nombre genérico como Purlytin®, es una ftalocianina coordinada a estaño, y ha completado los estudios de fase II en Estados Unidos para el tratamiento de sarcoma de Kaposi y sigue en estudios de fases I/II para el cáncer metastásico de mama. Por otro lado, compuestos que contienen zinc están siendo evaluados en fases clínicas. Por ejemplo, cialtalan zinc (CGP55847®) se encuentra en estudios de fases I/II en Suiza en el tratamiento de carcinomas de células escamosas del tracto aerodigestivo superior. Otro complejo de zinc, Photocyanine, sigue en fase clínica I en China para el tratamiento de cáncer de piel y de esófago. (Karges, 2022; Zhang *et al.*, 2023)

Además de los compuestos tetrapirrólicos, los complejos de metales transición polipiridínicos han atraído mucha atención. En particular, derivados de rutenio(II), iridio(III), platino(IV), renio(I) u osmio han sido muy estudiados debido a sus atractivas propiedades fotofísicas y biológicas. Por ejemplo, pueden presentar una fuerte luminiscencia, estados excitados con tiempo de vida largo, alta solubilidad en agua, alta captación celular, alta foto-estabilidad, así como la posibilidad de excitación de dos fotones (Mari *et al.*, 2015; Karges, 2022) lo que los hace candidatos ideales como PS. Los complejos de rutenio(II) han sido particularmente estudiados en PDT, siendo el TLD-1433 el primer PS a base de rutenio que avanza a estudios clínicos de fase II. Es un complejo de coordinación de rutenio no macrocíclico, no pirrólico y está siendo investigado en Canadá y Estados Unidos para tratar el cáncer de vejiga no invasivo (Monro *et al.*, 2019; McFarland *et al.*, 2020). Por otro lado, los complejos de iridio también son de amplio interés en el desarrollo de nuevos PS, debido a que ofrecen las ventajas de una buena solubilidad en agua, una larga vida útil de fosforescencia y una generación eficiente de ROS mediante transferencia de energía o electrones en condiciones de baja concentración de oxígeno (hipoxia) (Zhang *et al.*, 2023).

Con el afán de solventar problemas existentes de los fotosensibilizadores, como lo es la solubilidad, diferentes nanoestructuras como nanopartículas inorgánicas (NPs), micelas y vesículas, especialmente liposomas, han sido utilizadas para la conjugación con los PSs. También, el uso de portadores porosos, que incluyen sílice mesoporosa y estructuras metal-orgánicas (MOF) ha sido estudiado, debido a que estos materiales pueden incorporar una gran cantidad de moléculas sensibilizadoras. Los PS de tercera y cuarta generación son aquellos incorporados en una estructura de tipo nano- o porosa. Las nanopartículas también pueden utilizarse en PDT como fuente de ROS o para la modulación de la producción de otras especies citotóxicas. En términos generales, ofrecen una mayor posibilidad de excitación, que va desde el ultravioleta al visible, el infrarrojo e incluso los rayos X, así como una mayor estabilidad química, en comparación con la de sus homólogos moleculares. (Sivasubramanian *et al.*, 2019).

Por lo tanto, la incorporación de PSs en transportadores nanoestructurados generalmente mejora la eficiencia de la administración, y también puede permitir una liberación controlada espaciotemporalmente del fármaco en respuesta a estímulos específicos (Escudero *et al.*, 2021).

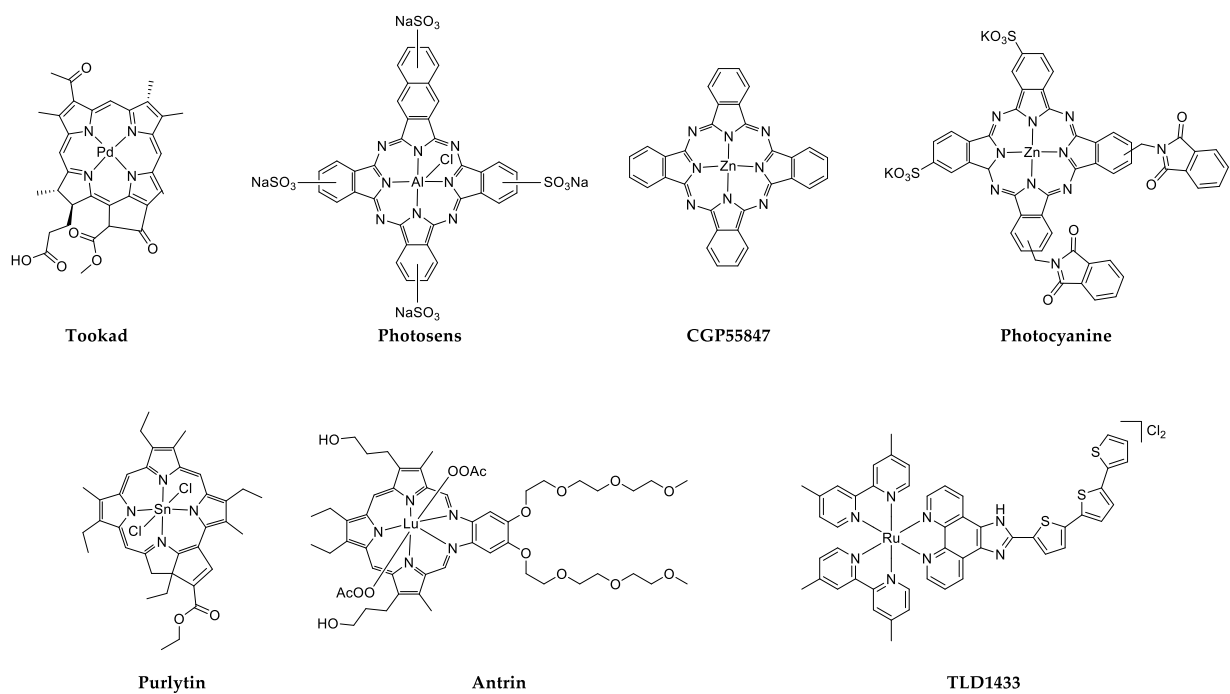


Figura 5. Fotosensibilizadores basados en metales aprobados o estudiados en ensayos clínicos para aplicaciones en PDT.

Figure 5. Metal-based photosensitizers approved or studied in clinical trials for PDT applications.

3. Desafíos de la aplicación clínica

A medida que la terapia fotodinámica sigue demostrando su potencial en el tratamiento del cáncer, se hace necesario realizar diversos estudios antes de su implementación clínica. A pesar de los avances notables, es esencial continuar investigando y explorando diferentes aspectos tales como la optimización de protocolo y dosis, selección de agentes fotosensibilizadores, estudios clínicos a gran escala, combinación con otras terapias, biodistribución y farmacocinética, así como efectos a largo plazo (Algorri *et al.*, 2021). La penetración de la luz es uno de los principales desafíos para su uso y dependiendo de la profundidad y tamaño del tumor canceroso, se puede aplicar PDT superficial, intersticial o profunda (Shafirstein *et al.*, 2017). Para cada una de estas terapias se deben contemplar diferentes parámetros en las fuentes de luz y los dispositivos de administración.

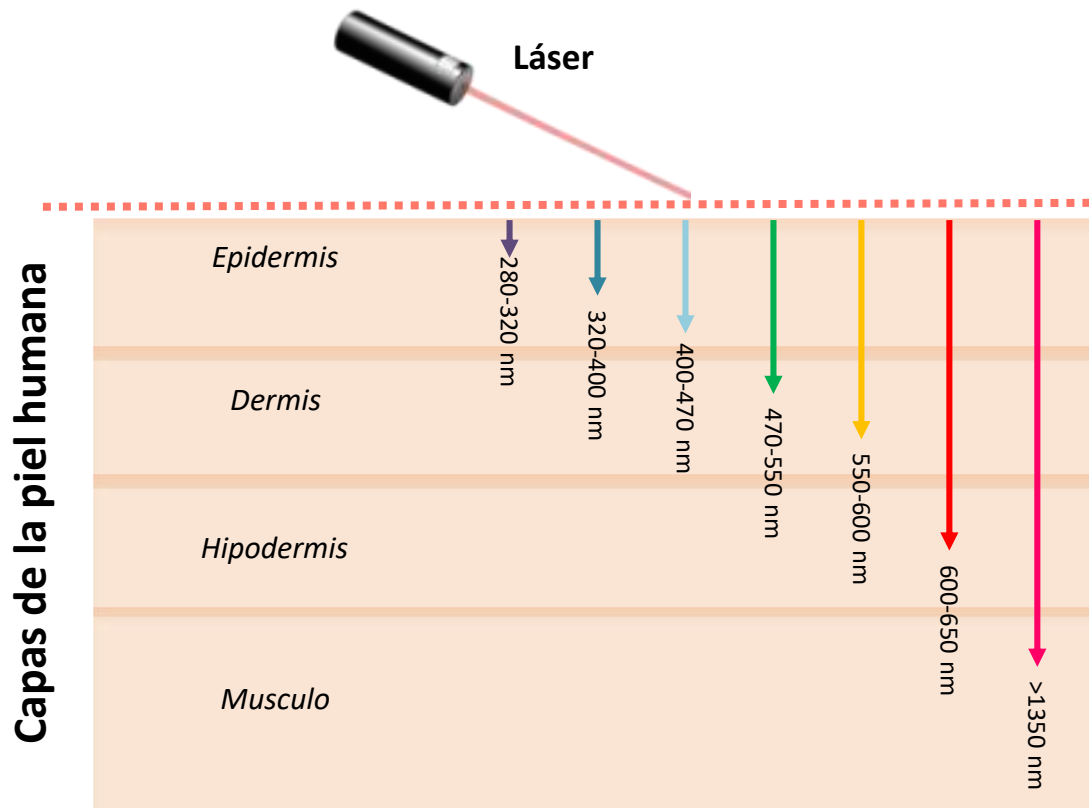


Figura 6. Penetración de la luz en la piel a diferentes longitudes de onda.

Figure 6. Penetration of light through the skin at different wavelengths.

Algunos tratamientos de PDT son asistidos por el uso de agujas, catéteres y fibras ópticas, utilizando una fuente de luz. En el caso de la PDT profunda, se debe contemplar tecnologías específicas como el uso de la radiación infrarroja cercana (NIR) y PS que presenten absorción a longitudes de onda mayor a 600 nm (Fig. 6), (Zheng *et al.*, 2020). Por ejemplo, la penetración profunda a través de fuentes de luz internas ha permitido mejorar los procedimientos, así como los resultados del tratamiento, en tumores de gran tamaño (Hu *et al.*, 2021). La PDT se usa principalmente para tratar problemas en la piel (epidermis) o justo debajo de ella (dermis), y en el revestimiento de órganos internos. Hasta el momento, no se puede usar la PDT para tratar la leucemia, tumores de gran dimensión o cánceres que han crecido profundamente. La PDT es ineficaz para tumores grandes o profundamente arraigados debido a que la luz no puede penetrar más allá de unos pocos milímetros de tejido. Por este motivo, su utilización se limita principalmente al tratamiento de lesiones precancerosas y neoplasias malignas regionales (Brown *et al.*, 2004). La dificultad para tratar grandes masas tumorales y cánceres metastásicos es otro problema en términos de PDT clínica (Gunaydin *et al.*, 2021). La selectividad limitada de los PS para los tejidos tumorales sobre los tejidos no malignos adyacentes conlleva al uso de dosis altas para asegurar un efecto terapéutico sobre el tumor maligno. En consecuencia, la acumulación del fotosensibilizador en los órganos sanos cercanos al tumor y debido a que la luz puede alcanzar dichos tejidos, propicia la generación de efectos secundarios (Li X. *et al.*, 2020).

Otro reto para lograr el uso generalizado de la PDT es la administración y la distribución selectiva del PS hacia el tumor. Asimismo, las diferencias en la morfología tumoral de los pacientes influyen en la eficacia de la PDT, en particular al afectar la concentración tisular del PS. Para circunvenir este problema, se han desarrollado sistemas activos o pasivos de transporte de los fármacos. El sistema con orientación pasiva se produce principalmente a través del efecto de permeabilidad y retención aumentada (EPR) que tienen los tumores, y es la capacidad aumentada de los tumores de retener moléculas como nanopartículas y lípidos. Para aprovechar esta permeabilidad incrementada del tejido tumoral, se ha llevado a cabo la conjugación o encapsulación del PS con partículas inorgánicas, polímeros, micelas o estructuras metal-orgánicas (MOF). Sin embargo, la estrategia pasiva no resulta efectiva en todos los casos. Por ejemplo, los tumores en etapa temprana no muestran un efecto EPR y los tumores presentan fisiologías celulares diferentes. Con el fin de superar los inconvenientes presentes en los sistemas pasivos, surge el sistema activo. La focalización activa se basa en un sistema PS-ligante, los ligantes están unidos al fotosensibilizador o a nanoportadores que contienen el fotosensibilizador. Los ligantes pueden ser anticuerpos, oligonucleótidos, oligosacáridos o proteínas y pueden unirse de manera específica a receptores o antígenos sobreexpresados en las células tumorales.

Por último, una baja concentración de oxígeno (hipoxia) en los tejidos también puede influir en la citotoxicidad del PS ya que este requiere una fuente de oxígeno para producir las ROS (especies citotóxicas) (Colin *et al.*, 2011). En un esfuerzo por generar un efecto fototóxico a pesar de las condiciones de hipoxia, se han desarrollado diferentes estrategias que incluyen el transporte o la generación de oxígeno en el tejido canceroso. Además de los cambios en la concentración de oxígeno en la zona tumoral, también se han desarrollado PS que actúen mediante un mecanismo independiente del oxígeno o que puedan alternar entre un mecanismo dependiente del oxígeno e independiente del oxígeno. Además de la generación de oxígeno singulete o ROS, también podrían generarse otros tipos de especies radicales tras la irradiación de luz, como radicales de carbono o óxido nítrico.

4. Conclusiones y perspectivas

La PDT es uno de los tratamientos más interesantes y prometedores que se encuentra en el foco de investigación de químicos, biólogos y médicos, debido a su singularidad interdisciplinaria. A pesar del éxito de los fotosensibilizadores aplicados clínicamente, estos compuestos siguen presentando limitaciones y retos para su uso generalizado. Muchos PS presentan una solubilidad baja en medios acuosos, una fotoestabilidad limitada y pueden provocar fotosensibilidad. Asimismo, el tratamiento de tumores hipóxicos o profundamente arraigados, o la administración selectiva del fotosensibilizador exclusivamente en el tejido canceroso para evitar efectos secundarios reflejan problemas asociados con la PDT. La incorporación de un ion metálico en su estructura ha surgido como una estrategia para superar estos inconvenientes. Por ejemplo, varios compuestos con ligantes tetrapirrólicos y polipiridinicos coordinados a metales han sido aprobados en varios países para su uso clínico o están siendo investigados en ensayos clínicos.

Agradecimientos

Agradecemos el apoyo financiero de la DGAPA - UNAM (Proyecto PAPIIT IN-211522) y del CONAHCyT (Proyecto A1-S-15068) para el desarrollo de nuestros trabajos de investigación sobre la síntesis y aplicaciones biológicas de complejos de rutenio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses para la publicación de este artículo.

5. Referencias

- Agostinis, P., Berg, K., Cengel, K. A., Foster, T. H., Girotti, A. W., Gollnick, S. O., Hahn, S. M., Hamblin, M. R., Juzeniene, A., Kessel, D., Korbelik, M., Moan, J., Mroz, P., Nowis, D., Piette, J., Wilson, B. C. & Golab, J. (2011). Photodynamic therapy of cancer: an update. *CA: A Cancer J. Clinicians* 61(4): 250–281. <https://doi.org/10.3322/caac.20114>
- Algorri, J. F., Ochoa, M., Roldán-Varona, P., Rodríguez-Cobo, L. & López-Higuera, J.M. (2021). Light technology for efficient and effective photodynamic therapy: a critical review. *Cancers* 13(14): 3484. <https://doi.org/10.3390/cancers13143484>
- Bazylińska, U., Pietkiewicz, J., Saczko, J., Nattich-Rak, M., Rossowska, J., Garbiec, A. & Wilk, K. A. (2012). Nanoemulsion-templated multilayer nanocapsules for cyanine-type photosensitizer delivery to human breast carcinoma cells. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 47(2): 406–420. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2012.06.019>
- Bellnier, D. A., Greco, W. R., Loewen, G. M., Nava, H., Oseroff, A. R. & Dougherty, T. J. (2006). Clinical pharmacokinetics of the PDT photosensitizers porfimer sodium (photofrin), 2-[1-hexyloxyethyl]-2-devinyl pyropheophorbide-a (photochlor) and 5-ALA-induced protoporphyrin IX. *Laser Surg. Med.* 38(5): 439-444. <https://doi.org/10.1002/lsm.20340>
- Brown, S. B., Brown, E. A., & Walker, I. (2004). The present and future role of photodynamic therapy in cancer treatment. *The Lancet Oncology* 5(8): 497–508. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(04\)01529-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(04)01529-3)
- Calzavara-Pinton, P. G., Venturini, M. & Sala, R. (2007). Photodynamic therapy: update 2006. Part 1: Photochemistry and photobiology. *J. Eur. Acad. Dermatol Venereol.* 21(3): 293-302. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2006.01902.x>
- Castano, A. P., Demidova, T. N. & Hamblin, M. R. (2004). Mechanisms in photodynamic therapy: part one-photosensitizers, photochemistry and cellular localization. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 1(4): 279-293. [https://doi.org/10.1016/S1572-1000\(05\)00007-4](https://doi.org/10.1016/S1572-1000(05)00007-4)
- Chen, J., Fan, T., Xie, Z., Zeng, Q., Xue, P., Zheng, T., Chen, Y., Luo, X. & Zhang, H. (2020). Advances in nanomaterials for photodynamic therapy applications: status and challenges. *Biomaterials*, 237: 119827. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.119827>

- Colin P., Estevez, J. P., Betrouni, N., Ouzzane, A., Puech, P., Leroy, X., Biserte, J., Villers A. & Mordon, S. (2011). Photodynamic therapy and prostate cancer. *Progrès en Urologie*, 21(2): 85-92. <https://doi.org/10.1016/j.purol.2010.07.018>
- Correia, J. H., Rodrigues, J. A., Pimenta, S., Dong, T. & Yang, Z. (2021). Photodynamic therapy review: principles, photosensitizers, applications, and future directions. *Pharmaceutics*, 13(9): 1332. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13091332>
- Cosa, G., Nonell, S., Aubry, J. M., Anquez, F., Kanofsky, Fresnadillo, J. D., Ogilby, P., San Román, E., Frochot, C. & Geddes, C. (2016). Singlet oxygen: applications in biosciences and nanosciences. Royal Society of Chemistry. ISBN: 9781782620389. <https://goo.su/JE7uW>
- Dos Santos, A. L. F., De Almeida, D. R. Q., Terra, L. F., Baptista, M. & Labriola, L. (2019). Photodynamic therapy in cancer treatment - an update review. *J. Cancer Metastasis Treat.* 5: 25. <http://dx.doi.org/10.20517/2394-4722.2018.83>
- Escudero, A., Carrillon-Carrión, C., Castillejos, M. A., Romero-Ben, E., Rosales-Barrios, C. & Khair, N. (2021). Photodynamic therapy: photosensitizers and nanostructures. *Mater. Chem. Front.* 5(10): 3788. <https://doi.org/10.1039/D0QM00922A>
- Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Parkin, DM., Piñeros, M., Znaor, A. & Bray, F. (2021). Cancer statistics for the year 2020: an overview. *Int. J. Cancer* 149(4): 778-789. <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>
- Gourdon, L., Cariou, K. & Gasser, G. (2022). Phototherapeutic anticancer strategies with first-row transition metal complexes: a critical review. *Chem. Soc. Rev.* 51(3): 1167–1195. <https://doi.org/10.1039/D1CS00609F>
- Gunaydin, G., Gedik, E. & Ayan, S. (2021). Photodynamic therapy for the treatment and diagnosis of cancer – a review of the current clinical status. *Front. Chem.* 9: 686303. <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.686303>
- Hamblin, M. R. (2020). Photodynamic therapy for cancer: what's past is prologue. *Photochem. Photobiol.* 96(3): 506–516. <https://doi.org/10.1111/php.13190>
- Hu, T., Wang, Z., Shen, W., Liang, R., Yan, D. & Wei, M. (2021). Recent advances in innovative strategies for enhanced cancer photodynamic therapy. *Theranostics* 11(7): 3278-3300. <https://doi.org/10.7150/thno.54227>
- Imberti, C., Zhang P., Huang, H. & Sadler, P. J. (2020). New designs for phototherapeutic transition metal complexes. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 59(1): 61–73. <https://doi.org/10.1002/anie.201905171>
- Karges, J. (2022). Clinical development of metal complexes as photosensitizers for photodynamic therapy of cancer. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 61(5): e202112236. <https://doi.org/10.1002/anie.202112236>
- Li, X., Lovell J. F., Yoon, J. & Chen, X. (2020). Clinical development and potential of photothermal and photodynamic therapies for cancer. *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 17: 657–674. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0410-2>
- Mari, C., Pierroz, V., Ferrari, S. & Gasser, G. (2015). Combination of Ru(II) complexes and light: new frontiers in cancer therapy. *Chem. Sci.* 6(5): 2660–2686. <https://doi.org/10.1039/C4SC03759F>

- McFarland, S. A., Mandel, A., Dumoulin-White, R. & Gasser, G. (2020). Metal-based photosensitizers for photodynamic therapy: the future of multimodal oncology? *Curr. Opin. Chem. Biol.* 56: 23-27. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2019.10.004>
- Monro, S., Colón, K. L., Yin, H., Roque III, J., Konda, P., Gujar, S., Thummel, R. P., Lilge, L., Cameron, C. G. & McFarland, S. A. (2019). Transition metal complexes and photodynamic therapy from a tumor-centered approach: challenges, opportunities, and highlights from the development of tld1433. *Chem. Rev.* 119(2): 797–828. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00211>
- O'Connor, A., Gallagher, W. M. & Byrne, A. T. (2009). Porphyrin and nonporphyrin photosensitizers in oncology: preclinical and clinical advances in photodynamic therapy. *Photochem. Photobiol.* 85(5): 1053-1074. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.2009.00585.x>
- Parab, S., Achalla, P. K., Yanamandala, N., Singhvi, G., Kesharwani, P. & Dubey, S. K. (2023). Nanomaterials for photodynamic therapy. In *Sensitizers in photodynamic therapy* (pp. 81-103). Woodhead Publishing. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-85595-2.00002-5>
- Savjani, K. T., Gajjar, A. K. & Savjani J. S. (2012). Drug solubility: importance and enhancement techniques. *Inter. Sch. Res. Notices* 2012: 195727. <https://doi.org/10.5402/2012/195727>
- Shafirstein, G., Bellnier, D., Oakley, E., Hamilton, S., Potasek, M., Beeson, K. & Parilov, E. (2017). Interstitial photodynamic therapy—A focused review. *Cancers* 9(2):12. <https://doi.org/10.3390/cancers9020012>
- Sivasubramanian, M., Chuang, Y. C. & Lo, L. W. (2019) Evolution of nanoparticle-mediated photodynamic therapy: from superficial to deep-seated cancers. *Molecules*, 24(3): 520. <https://doi.org/10.3390/molecules24030520>
- Smith, C. B., Days L. C., Alajroush, D. R., Faye, K., Khodour, Y., Beebe S. J. & Holder, A. A. (2021). Photodynamic therapy of inorganic complexes for the treatment of cancer. *Photochem. Photobiol.*, 98(1): 17-41. <https://doi.org/10.1111/php.13467>
- Therrien, B. (2013). Transporting and shielding photosensitizers by using water-soluble organometallic cages: A new strategy in drug delivery and photodynamic therapy. *Chem. Eur. J.* 19(26): 8378-8386. <https://doi.org/10.1002/chem.201301348>
- Usuda, J., Kato, H., Okunaka, T., Furukawa K., Tsutsui, H., Yamada, K., Suga, Y., Honda, H., Nagatsuka, Y., Ohira, T., Tsuboi, M. & Hirano, T. (2006). Photodynamic therapy (PDT) for lung cancers. *J. Thorac. Oncol.* 1(5): 489–493. [https://doi.org/10.1016/S1556-0864\(15\)31616-6](https://doi.org/10.1016/S1556-0864(15)31616-6)
- Veld Huis In 't, R. V., Heuts, J., Ma, S., Cruz, L. J., Ossendorp, F. A. & Jager, M. J. (2023). Current challenges and opportunities of photodynamic therapy against cancer. *Pharmaceutics* 15(2): 330. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020330>
- Wang, K. K., Song, S., Jung, S. J., Hwang, J. W., Kim, M. G., Kim, J. H., Sung, J., Lee, J. K. & Kim, Y. R. (2020). Lifetime and diffusion distance of singlet oxygen in air under everyday atmospheric conditions. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 22(38): 21664-21671. <https://doi.org/10.1039/D0CP00739K>
- Zhang, J., Jiang, C., Figueiró Longo, J. P., Azevedo, R. B., Zhang, H. & Muehlmann, L. A. (2018). An updated overview on the development of new photosensitizers for anticancer photodynamic therapy. *Acta Pharm Sin B* 8(2): 137-146. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2017.09.003>

Zhang, Y., Doan, B. T. & Gasser, G. (2023). Metal-based photosensitizers as inducers of regulated cell death mechanisms. *Chem. Rev.* 123(16): 10135–10155. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.3c00161>

Zheng, Y., Li, Z., Chen, H. & Gao, Y. (2020). Nanoparticle-based drug delivery systems for controllable photodynamic cancer therapy. *Eur. J. Pharm. Sci.* 144: 105213. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105213>

2023 TECNOCENCIA CHIHUAHUA.

Esta obra está bajo la Licencia Creative Commons Atribución No Comercial 4.0 Internacional.



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>



UACH
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
CHIHUAHUA

Dirección de
Investigación y Posgrado



Oradores invitados

Dr. Juventino García Alejandro
Facultad de Química, UNAM

Dr. Thedford Keith Hollis
Department of Chemistry, Mississippi State University

Dr. Ernesto Rivera García
Instituto de Investigaciones en Materiales, UNAM

Dr. Ronan LeLagadec
Instituto de Química, UNAM

Dr. Josué Juárez Onofre
Universidad de Sonora (UNISON)

Dr. Armando Reyes Rojas
Departamento de Física de Materiales, CIMAV

Dra. Hilda Esperanza Esparza Ponce
Departamento de Física de Materiales, CIMAV

Dr. Jesús Rivera Islas
Facultad de Farmacia, UAEMor.

Dr. Omar Felipe Fabela Sánchez
Centro de Investigación en Química Aplicada

Dra. Viviana Reyes Márquez
Universidad de Sonora (UNISON)

Dr. Javier Illescas Martínez
TecNM - Toluca

Dra. Erika Santacruz Juárez
Universidad Politécnica de Tlaxcala

Dr. Ramsés E. Ramírez Gutiérrez
Facultad de Ciencias Químicas, BUAP

Dra. Tania Isolina Coral Martínez
Facultad de Química, UADY

Dr. David Morales Morales
Instituto de Química, UNAM

Dr. Alejandro Lozano Morales
Centro de Investigación en Química Aplicada

Dr. Francisco Javier Enríquez Medrano
Centro de Investigación en Química Aplicada

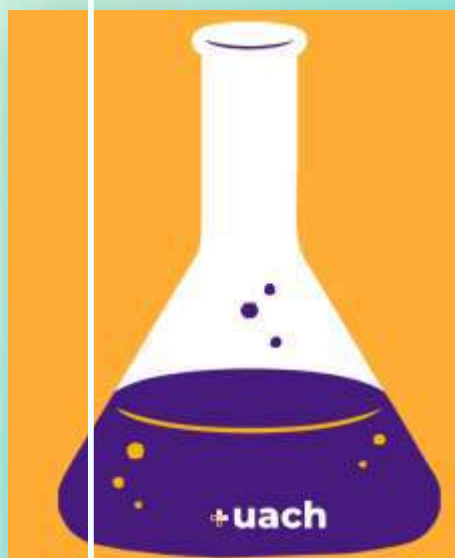
Dra. Lucero González Sebastián
UAM-Iztapalapa

Dr. Gonzalo Joaquín Mena Rejón
Facultad de Química, UADY



UACH
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
CHIHUAHUA

Dirección de
Investigación y Posgrado



Simposio de Tendencias Actuales de la Química y Ciencia de Materiales

