



LIGNOSULFONADOS COMO AGENTES AUXILIARES EN LA PURIFICACIÓN DE AGUAS RESIDUALES, UN ESTUDIO TEÓRICO

UNIVERSIDAD DEL CAUCA – INSTITUTO DE POSTGRADOS

PABLO JAVIER SALAZAR VALENCIA

UNIVERSIDAD DEL CAUCA



**LIGNOSULFONADOS COMO AGENTES
AUXILIARES EN LA PURIFICACIÓN DE
AGUAS RESIDUALES, UN ESTUDIO
TEÓRICO**

Pablo Javier Salazar Valencia

DRA. LUZ ELENA BOLÍVAR MARINEZ

DIRECTORA TRABAJO DE GRADO

Este texto es el resultado del Trabajo de Grado, modalidad trabajo de investigación, para optar al Título de Magister en Ingeniería Física que ofrece el Instituto de Posgrados de la Universidad del Cauca.

NOTA DE ACEPTACIÓN

DRA. LUZ ELENA BOLÍVAR MARINEZ
DIRECTORA

Carlos Alberto Rincón. Ph.D
JURADO

Servio Tulio Perez Merchancano. Ph.D
JURADO

Fecha de sustentación: Popayán, Junio 5 de 2015

TABLA DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE TABLAS.....	5
ÍNDICE DE FIGURAS.....	8
AGRADECIMIENTOS	12
RESUMEN	13
CAPÍTULO 1. ASPECTOS GENERALES DEL PROYECTO	15
1.1 INTRODUCCIÓN	16
1.2. BIBLIOGRAFÍA	21
CAPÍTULO 2. METODOLOGÍA.....	22
2.1. GENERALIDADES.....	23
2.2. LOS MÉTODOS SEMIEMPÍRICOS	25
2.3. LA APROXIMACIÓN CI	30
2.4. BIBLIOGRAFÍA	33
CAPÍTULO 3. LOS LIGNOSULFONADOS	35
3.1. INTRODUCCIÓN	36
3.2. LA LIGININA	38
3.3. CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES	41
3.4. CARACTERÍSTICAS ELECTRÓNICAS Y ÓPTICAS.....	47
3.5. BIBLIOGRAFÍA	51
CAPÍTULO 4. EL PARACETAMOL	52
4.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL PARACETAMOL.....	53
4.2 INTERACCIÓN DEL PARACETAMOL CON LOS LS	59
4.3. BIBLIOGRAFÍA	68
CAPÍTULO 5. EL IBUPROFENO.....	69
5.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL IBUPROFENO	70
5.2 INTERACCIÓN DEL IBUPROFENO CON LOS LS	77
5.3. BIBLIOGRAFÍA	83
CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES Y TRABAJOS FUTUROS	85

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.1. Agentes y fuentes de contaminación más notables para el agua.....	17
Tabla 3.1. Aplicaciones de las ligninas y sus derivados	37
Tabla 3.2. Calor de formación en kcal/mol para la polimerización de los LS estudiados en diferentes estados de carga obtenidos con los métodos AM1 (LS con: Amonio, Azufre y Sodio) y PM3 (LS con Calcio).....	41
Tabla 3.3. Calor de formación en kcal/mol para la polimerización de los LS estudiados en ambiente acuoso y diferentes estados de carga obtenidos con los métodos AM1 (LS con: Amonio, Azufre y Sodio) y PM3 (LS con Calcio).....	43
Tabla 3.4. Calor de formación en kcal/mol para los LS estudiados en una serie de medios acuosos, ácidos y básicos. Estado neutro de carga, valores obtenidos con los métodos semiempíricos AM1 y PM3.....	45
Tabla 3.5. Valores del GAP energético en eV para los LS estudiados en el vacío y varios estados de carga obtenidos con el método ZINDOS en configuración CI.....	47
Tabla 3.6. Valores del GAP energético en eV para los LS estudiados en un medio acuoso y varios estados de carga obtenidos con el método ZINDOS en configuración CI.....	48
Tabla 3.7. Valores del GAP energético en eV para los LS estudiados en medios ácidos y básicos obtenidos con el método ZINDOS en configuración CI.....	49
Tabla 4.1. Calor de formación en kcal/mol para el paracetamol en estado neutro y vacío.	54
Tabla 4.2. Calor de formación en kcal/mol para el paracetamol para el vacío y el agua en diversos estados de carga, resultados obtenidos con el método PM3	55
Tabla 4.3. Energía de los orbitales HOMO y LUMO, energía del GAP en eV para el paracetamol en el vacío y en agua, en diferentes estados de carga, valores obtenidos con el método ZINDO/CI.....	56
Tabla 4.4. Calor de formación en kcal/mol para el paracetamol en los diferentes medios considerados. Valores encontrados con el método AM1.....	58

Tabla 4.5. Energía de los orbitales HOMO y LUMO, energía del GAP en eV para el paracetamol estudiado en presencia de diferentes solventes, valores obtenidos con el método ZINDO/CI.	58
Tabla 4.6. Calor de formación en kcal/mol para el paracetamol en combinación con los LS estudiados, en el vacío y varios estados de carga. Valores obtenidos con los métodos semiempíricos AM1 y PM3.	59
Tabla 4.7. Calor de formación en kcal/mol para el paracetamol en combinación con los LS estudiados, en un medio acuoso y varios estados de carga. Valores obtenidos con los métodos semiempíricos AM1 y PM3.	60
Tabla 4.8. GAP energético en electronvoltios para el paracetamol en combinación con los LS estudiados, en todos los medios estudiados. Valores obtenidos con el método semiempírico ZINDOS en configuración CI, los fragmentos de LS tienen 3 unidades de tamaño.	63
Tabla 4.9. Calor de formación en kcal/mol para el paracetamol en combinación con los LS estudiados, en todos los medios estudiados. Valores obtenidos con los métodos semiempíricos AM1 y PM3, los fragmentos de LS tienen 3 unidades de tamaño.	65
Tabla 5.1. Calor de formación en kcal/mol para el ibuprofeno según los resultados de las optimizaciones de geometría usando los tres métodos considerados.	72
Tabla 5.2. Calor de formación en kcal/mol para el ibuprofeno en el vacío, agua y varios estados de carga, resultados obtenidos con el método PM3.	73
Tabla 5.3. Energía de los orbitales HOMO y LUMO, energía del GAP en eV para el ibuprofeno en diferentes estados de carga, para el vacío y el agua, valores obtenidos con el método ZINDO/CI.	74
Tabla 5.4. Calor de formación en kcal/mol para el ibuprofeno en los medios considerados. Valores encontrados con el método PM3.	76
Tabla 5.5. Energía de los orbitales HOMO y LUMO, energía del GAP en eV para el ibuprofeno en los medios y solventes considerados, valores obtenidos con el método ZINDO/CI.	77
Tabla 5.6. Calor de formación en kcal/mol para el ibuprofeno en combinación con los LS estudiados, en el vacío y varios estados de carga. Valores obtenidos con el método semiempírico PM3.	78

Tabla 5.7. Calor de formación en kcal/mol para el ibuprofeno en combinación con los LS estudiados, en agua para varios estados de carga. Valores obtenidos con el método semiempírico PM3.....	78
Tabla 5.8. Calor de formación en kcal/mol para el ibuprofeno en combinación con los LS estudiados, en todos los medios estudiados. Valores obtenidos con los métodos semiempíricos AM1 y PM3, los fragmentos de LS tienen 3 unidades de tamaño.	81
Tabla 5.9. GAP energético en electronvoltios para el ibuprofeno en combinación con los LS estudiados, en todos los medios estudiados. Valores obtenidos con el método semiempírico ZINDOS en configuración CI, los fragmentos de LS tienen 3 unidades de tamaño.	82

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1. Representación esquemática del ciclo del agua en la naturaleza.....	16
Figura 1.2. Etapas de tratamiento de las aguas residuales.....	17
Figura 1.3. Rutas de incorporación de las SFA a las aguas residuales y potables.....	19
Figura 1.4. Estructura química del Acetaminofén y el Ibuprofeno, junto a los antibióticos son las SFA de mayor consumo y abuso.....	20
Figura 3.1. Esbozo estructural del proceso de formación de un LS	36
Figura 3.2. Ejemplo de una unidad básica de un LS.....	38
Figura 3.3. Precursores de la lignina. (a) Unidad básica (números y letras ayudan a la identificación del tipo de enlace). (b) Los tres precursores en su forma básica, en su orden: Alcohol p Cumaril; Alcohol Coníferil, Alcohol Sinapil.....	39
Figura 3.4. Enlace β -O-4 para los precursores de la lignina.....	40
Figura 3.5. Ejemplo de una un LS de Calcio, de dos unidades básicas de tamaño y en forma de macromolécula.....	40
Figura 3.6. Estructura molecular de los LS estudiados en el vacío y estado neutro de carga. (a) Amonio. (b) Azufre. (c) Calcio. (d) Sodio.....	42
Figura 3.7. Estructura molecular de los LS estudiados en un ambiente acuoso y estado neutro de carga, las moléculas de agua no se muestran para facilitar la visualización de las estructuras. (a) Amonio. (b) Azufre. (c) Calcio. (d) Sodio.....	44
Figura 3.8. Representación gráfica de los sistemas moleculares correspondientes a los mejores y peores valores del calor de formación para los medios en los que han sido estudiados los LS	46
Figura 3.9. Potencial Electrostático de los LS estudiados en el vacío y estado neutro de carga. (a) Amonio. (b) Azufre. (c) Calcio. (d) Sodio.....	50
Figura 4.1. Estructura del paracetamol (acetaminofén).....	53
Figura 4.2. Estructura de las especies moleculares en las que el paracetamol es metabolizado hepáticamente.....	54

Figura 4.3. Estructura molecular del Paracetamol, obtenida mediante la optimización de geometría con el método semiempírico PM3.	55
Figura 4.4. Representación gráfica del potencial electrostático, orbitales HOMO y LUMO para el paracetamol en varios estados de ionización. Resultados obtenidos de la aplicación del método ZINDO/CI.	57
Figura 4.5. Representaciones gráficas de las interacciones moleculares entre el paracetamol y fragmentos monoméricos de los LS estudiados, en agua. (a) LS con Amonio. (b) LS con Azufre. (c) LS con Calcio. (d) LS con Sodio.	61
Figura 4.6. Representaciones gráficas de las estructuras moleculares de los LS estudiados en combinación con el paracetamol en un medio acuoso. Moléculas de agua no mostradas para facilitar la visualización. (a) LS con Amonio. (b) LS con Azufre. (c) LS con Calcio. (d) LS con Sodio.	62
Figura 4.7. Representaciones gráficas del potencial electrostático de las interacciones moleculares entre el paracetamol y fragmentos monoméricos de los LS estudiados. (a) LS con Amonio. (b) LS con Azufre. (c) LS con Calcio. (d) LS con Sodio.	64
Figura 4.8. Mejor combinación encontrada: Paracetamol + LS con Calcio + Agua + Ácido Sulfúrico.	66
Figura 4.9. Espectro de absorción óptica correspondiente a la mejor combinación encontrada: Paracetamol + LS con Calcio + Agua + Ácido Sulfúrico. Método aplicado: ZINDOS/CI.	67
Figura 5.1. Estructura molecular del ibuprofeno.	70
Figura 5.2. Estructura de (a) R-Ibuprofeno y (b) S-Ibuprofeno, especies moleculares en las que puede existir esta molecular.	71
Figura 5.3. Ruta metabólica del ibuprofeno en los seres humanos.	71
Figura 5.4. Estructura molecular del Ibuprofeno, obtenida mediante la optimización de geometría con el método semiempírico PM3.	73
Figura 5.5. Potencial electrostático, orbitales HOMO y LUMO para el ibuprofeno en varios estados de ionización. Resultados obtenidos de la aplicación del método ZINDO/CI.	75
Figura 5.6. Representaciones gráficas de las estructuras moleculares de los LS estudiados en combinación con el ibuprofeno en un medio acuoso.	

Moléculas de agua no mostradas para facilitar la visualización. (a) LS con Amonio. (b) LS con Azufre. (c) LS con Calcio. (d) LS con Sodio..... 79

Figura 5.7. Representaciones gráficas del potencial electrostático de la interacción de unidades monoméricas de los LS estudiados con el ibuprofeno. (a) LS con Amonio. (b) LS con Azufre. (c) LS con Calcio. (d) LS con Sodio. 80

Figura 5.8. Mejor combinación encontrada: Ibuprofeno + LS con Calcio + Agua + Ácido Sulfúrico..... 83

DEDICATORIA

Para las tres personas más importantes de mi vida: Reinel, Celina y Cristian

AGRADECIMIENTOS

El autor desea expresar su más sincero y profundo agradecimiento a todas las personas que contribuyeron al desarrollo de este trabajo, en especial a mi familia, amigos y compañeros de trabajo; a la profesora Luz Elena Bolívar, directora y orientadora, y a mi Universidad del Cauca.

RESUMEN

Durante los últimos años y coincidiendo con la ampliación del acceso a los medicamentos por parte de la población en general se ha venido identificando de manera progresiva un aumento de la presencia en aguas residuales y potables de sustancias farmacológicamente activas, las cuales contaminan el medio ambiente y ponen en peligro la salud de los seres humanos con alteraciones que van desde problemas hormonales a reproductivos e incluso neuronales. Estos contaminantes farmacológicos de tamaño molecular, particularmente los analgésicos paracetamol e ibuprofeno, se incorporan a las aguas residuales al ser excretados por los seres vivos y no son totalmente eliminados por los procesos de tratamiento de las aguas residuales con pocas posibilidades de ser degradados de forma natural. La alternativa de solución planteada en este trabajo contempla el aprovechamiento de las características aglutinantes y floculantes de las ligninas sulfonadas o lignosulfonados para atrapar las moléculas contaminantes de forma que se pueda evaluar su potencial como un mecanismo de remoción de estos contaminantes de las aguas potables y residuales

Esta evaluación se desarrolló usando métodos semiempíricos de la física teórica, de la familia NDDO, los cuales permiten determinar las características estructurales, electrónicas y ópticas de sistemas moleculares orgánicos con un costo computacional razonable. Los lignosulfonados con Azufre, Amonio, Calcio y Sodio, fueron caracterizados por separado en estados neutro e ionizado de carga, tanto en el vacío como en medios acuosos con solventes ácidos y básicos. Los solventes empleados son de uso común en productos de limpieza tanto en hogares como en ambientes hospitalarios. Dado que los métodos utilizados no incorporan de manera explícita los medios y solventes, fue necesaria la implementación de un procedimiento alternativo para poder observar los efectos que el medio tiene sobre los sistemas moleculares. Los analgésicos paracetamol e ibuprofeno fueron caracterizados de la misma forma y bajo las mismas condiciones que los lignosulfonados considerados.

Para evaluar las capacidades de captura molecular de los lignosulfonados sobre los analgésicos, se construyeron combinaciones de estas moléculas a las que se caracterizó en la forma y condiciones antes mencionadas. Los resultados obtenidos muestran que los sistemas moleculares que mejores posibilidades presentan para realizar la captura de los contaminantes considerados en este trabajo son los lignosulfonados que incorporan iones de Calcio y Sodio, y que los medios que más favorecen el mecanismo de captura son los ácidos. Hemos encontrándose indicios significativos de acoplamiento entre las estructuras aromáticas de los compuestos y una abundancia de regiones ricas y pobres en electrones en las estructuras estudiadas, esto indica que los sistemas moleculares estudiados presentan una gran afinidad a ataques tanto electrófilos y nucleófilos que busquen alterar o enlazar las estructuras moleculares. Este comportamiento presenta unas muy interesantes posibilidades

para plantear alternativas en la purificación de aguas residuales y para la preservación del medio ambiente y el recurso agua.

UNIVERSIDAD DEL CAUCA

CAPÍTULO 1. ASPECTOS GENERALES DEL PROYECTO

Maestría en Ingeniería Física

Pablo Javier Salazar Valencia

1.1 INTRODUCCIÓN

Vivimos en un planeta donde cerca del 74% de su superficie está cubierta de agua y de esta enorme cantidad solo cerca del 0.024% es apto para el consumo humano, además el acceso de la población a este recurso se ve severamente limitado por las enormes deficiencias en infraestructura, necesarias para tratar, potabilizar y distribuir tanto el agua potable como las aguas residuales. También debemos tener en cuenta que el agua del planeta se encuentra atrapada en un proceso cíclico, donde cualquier elemento que se adicione tiene una alta probabilidad de incorporarse a él, cualquier contaminante representa entonces un gran peligro para todos los seres vivos, ya que todos dependemos de este ciclo para la vida. Una ilustración del ciclo del agua en la naturaleza se puede apreciar en la figura 1.1. [1]

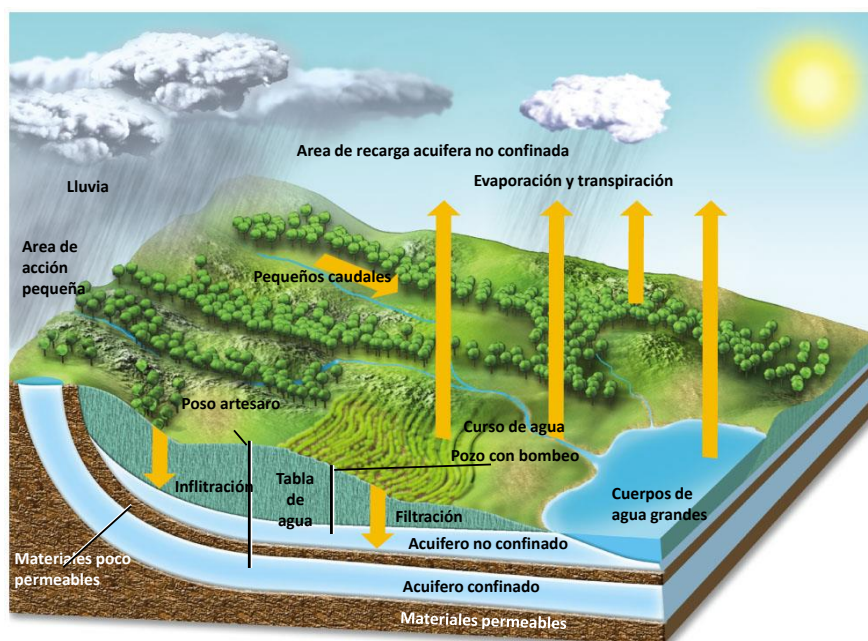


Figura 1.1. Representación esquemática del ciclo del agua en la naturaleza

Una definición sencilla para la contaminación del agua la podemos expresar como cualquier cambio biológico, físico o químico en la calidad de la misma que tenga un efecto perjudicial sobre los organismos vivos y haga el agua inútil para su uso deseado. El agua es contaminada por una gran variedad de agentes (Tabla 1.1) los cuales a su vez provienen de diferentes fuentes y orígenes. [2]

AGENTES	FUENTES
<ul style="list-style-type: none"> • Infecciosos: Bacterias y virus. • Orgánicos: desechos animales, industria agrícola, etc. • Inorgánicos: Químicos y desechos industriales. • Combustibles y petroquímicos • Nutrientes vegetales, fertilizantes y abonos. • Sedimentos (erosión) • Calor • Radioactividad 	<ul style="list-style-type: none"> • Puntuales: <ul style="list-style-type: none"> a. Descargas de alcantarillados (urbano e industriales) • No puntuales: <ul style="list-style-type: none"> a. Desechos que se filtran (animales, urbanos, rurales)

Tabla 1.1. Agentes y fuentes de contaminación más notables para el agua.

Lamentablemente la infraestructura necesaria para lograr un adecuado tratamiento de las aguas, tanto potables como residuales es costosa y compleja, y enfrenta grandes retos en áreas como cobertura, eficiencia, y adaptación a la presencia de nuevos agentes y fuentes contaminantes.

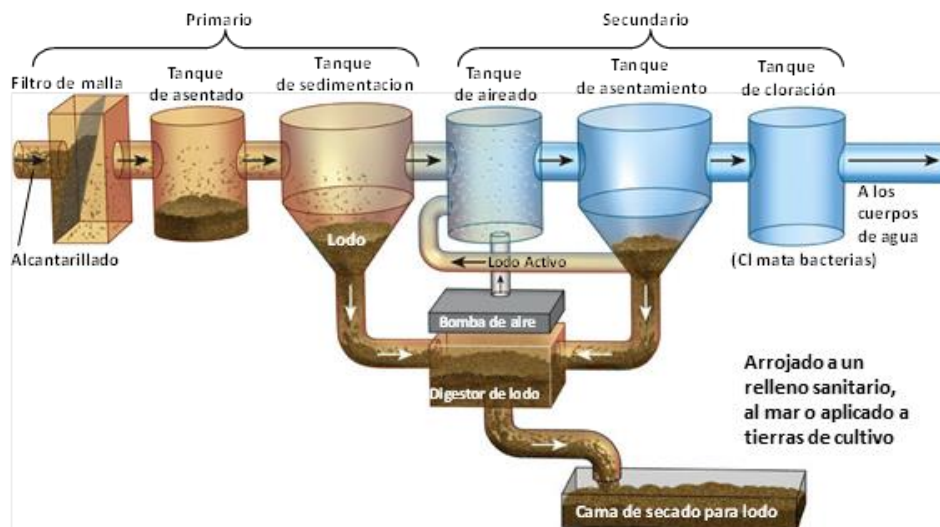


Figura 1.2. Etapas de tratamiento de las aguas residuales.

El tratamiento de las aguas residuales depende también del área donde se lo implemente, en las áreas rurales se utilizan generalmente pozos sépticos y en las áreas urbanas se espera una infraestructura que comprende varias etapas de tratamiento, uno primario que es un proceso físico de remoción de sedimentos y elementos grandes, uno secundario que es un proceso biológico y una etapa de cloración para la eliminación de las bacterias, sin embargo existen agentes contaminantes que se escapan a estos procesos y alteran de forma notable la calidad del agua. (Figura1.2). [3]

Otra fuente de contaminación, de gran importancia, pero que muchas veces es ignorada, es la procedente de las sustancias farmacológicamente activas o SFA. Una SFA es cualquier sustancia que afecte la fisiología y el cuerpo de un ser vivo, por ejemplo los medicamentos, suplementos vitamínicos y alimentos fortificados, abonos, fungicidas, etc. Durante las últimas décadas el acceso a los medicamentos se ha ampliado para una buena parte de la población, sin embargo debe tenerse en cuenta que estos nunca son absorbidas en su totalidad por el organismo y entre un 10 % y un 60 % se eliminan por vía renal (excretadas) o hepática, a esto se le debe añadir que prácticas peligrosas como la automedicación y abuso de las SFA hace que la alta presencia de estas en las aguas residuales sea considerada como un asunto de capital importancia en la salud pública. [4]

Las rutas mediante las cuales las SFA se incorporan a las aguas residuales y a los suministros de aguas potables son extremadamente variadas, las SFA pueden provenir de dos fuentes principales, las de uso humano y de uso animal, ambas son excretadas por los seres vivos y pasan a través los sistemas de tratamiento de desechos para terminar de forma irremediable incorporadas a los cuerpos de agua, eventualmente llegando a los suministros de agua potable para las poblaciones humanas. (Ver Figura 1.3).

Entre los medicamentos más ampliamente usados tenemos: antibióticos, analgésicos, medios de contraste, anticonceptivos, suplementos hormonales, agentes para quimioterapia, agentes para control de lípidos, etc y su abuso o ingesta no prescrita puede llevar a problemas que en los seres humanos van desde pérdida de la fertilidad hasta cáncer causado por desbalances hormonales, malformaciones en los fetos, desórdenes neurológicos, etc.

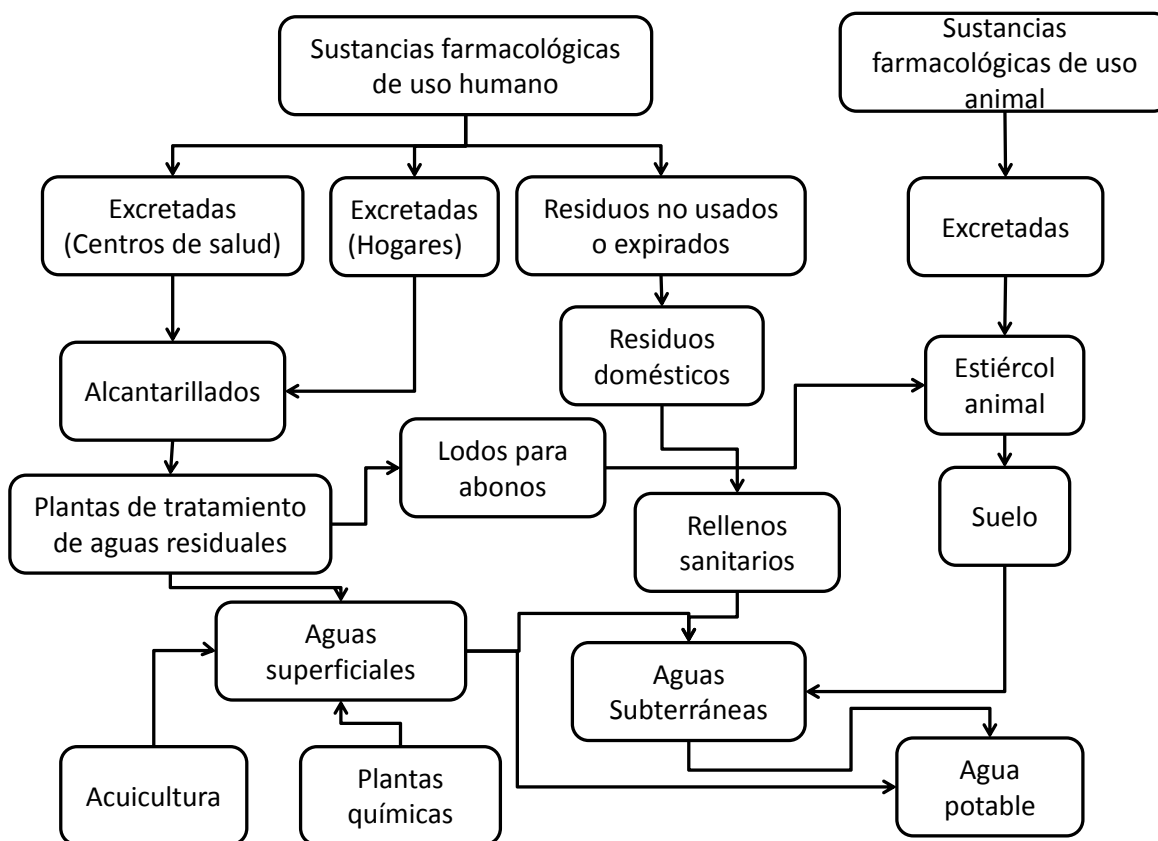


Figura 1.3. Rutas de incorporación de las SFA a las aguas residuales y potables.

En la naturaleza los efectos no son tan inmediatos pero se puede llegar al caso de la extinción de especies animales y vegetales y algo muy preocupante que es el aumento de la resistencia de los agentes patógenos a las SFA con todas las consecuencias que esto presenta para la salud pública. [5]

Unas de las SFA más ampliamente utilizadas y que son objeto de este trabajo de investigación son los analgésicos, y entre estos los más populares son el 2-Arilo-propionato (Ibuprofeno)[6] y el Paracetamol (Acetaminofén)[7], los cuales se utilizan para tratar todo tipo de molestias y patologías, entre los cuales podemos citar dolores musculares, cefaleas, dolores post quirúrgicos y cuadros gripales. (Figura 1.4)

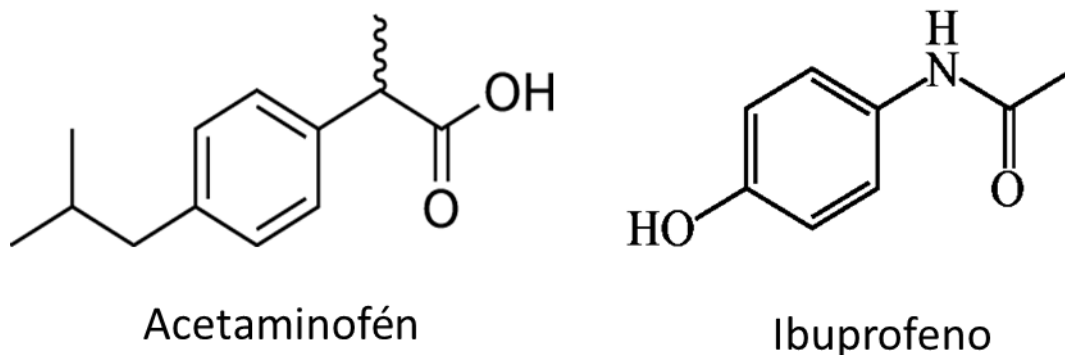


Figura 1.4. Estructura química del Acetaminofén y el Ibuprofeno, junto a los antibióticos son las SFA de mayor consumo y abuso.

Los métodos de purificación industriales y naturales solo eliminan parte de los desechos de las SFA y una buena parte de estos persiste en el ambiente reincorporándose al ciclo del agua donde es evidente lo peligroso que resulta su presencia. Así surge la pregunta alrededor de la cual hemos centrado esta investigación ¿Cómo se puede eliminar estos contaminantes, en particular analgésicos, si son de tamaño molecular y pueden escapar incluso a los procesos de purificación más exigentes?

En este trabajo buscamos dar una respuesta alternativa a esta pregunta, ya que exploraremos de forma teórica y con el auxilio de algunas herramientas computacionales de la materia condensada una propuesta para la eliminación de los contaminantes proveniente de las SFA al examinar las posibilidades de captura de estos desechos moleculares mediante lignosulfonados, (también conocidos como lignosulfonatos, o ligninas sulfonadas) o LS en diferentes medios acuosos donde están presentes. Buscaremos aprovechar las cualidades aglomerantes, floculantes y aislantes de los LS y estudiaremos su comportamiento utilizando la flexibilidad que los métodos teóricos de modelamiento nos proporcionan para valorar la eficiencia de los LS como agentes de captura de partículas moleculares contaminantes de las aguas residuales. Se pretende examinar y explorar las características y propiedades de estos compuestos, observando su interacción a un nivel molecular. [8]

En el desarrollo de este trabajo abordaremos la temática en varios capítulos, en el capítulo 2 se realizará una breve descripción de la metodología utilizada, su alcance, ventajas y limitaciones, así como de los tipos de simulaciones que se realizaron. En el capítulo 3 abordaremos y analizaremos los resultados y características obtenidos al estudiar la estructura molecular de los LS considerados en este trabajo, mientras que en los capítulos 4 y 5 se analizarán los resultados obtenidos al estudiar las

combinaciones entre los LS y los analgésico considerados en este trabajo, se cerrará el trabajo con las conclusiones.

1.2. BIBLIOGRAFÍA

- [1]. Where is Earth's water?, United States Geological Survey. <http://ga.water.usgs.gov/edu/earthwherewater.html> Consultado el 24/04/2014.
- [2]. United States Geological Survey (USGS), Denver, CO (1998). "Ground Water and Surface Water: A Single Resource." Circular 1139. Consultado el 24/04/2013.<http://pubs.usgs.gov/circ/circ1139/>.
- [3]. Degrémont. Water Treatment Handbook. Lavoisier; 7th edition (Agosto 22, 2007).
- [4]. Thomas Heberer. Occurrence, fate, and removal of pharmaceutical residues in the aquatic environment: a review of recent research data. Toxicology Letters 131 (2002) 5-17
- [5]. Amin Rasekh, Kelly Brumbelow. Drinking water distribution systems contamination management to reduce public health impacts and system service interruptions. Environmental Modelling & Software 51 (2014) 12-25.
- [6]. Neal M. Davies. Clinical Pharmacokinetics of Ibuprofen. Clinical Pharmacokinetics. February 1998, Volume 34, Issue 2, pp 101-154.
- [7]. John A. H. Forrest, J. A. Clements, L. F. Prescott. Clinical Pharmacokinetics of Paracetamol. Clinical Pharmacokinetics. April 1982, Volume 7, Issue 2, pp 93-107.
- [8]. P. Miretzkya, A. Fernandez Cirelli. Cr(VI) and Cr(III) removal from aqueous solution by raw and modified lignocellulosic materials: A review. Journal of Hazardous Materials 180 (2010) 1-19.

UNIVERSIDAD DEL CAUCA

CAPÍTULO 2. METODOLOGÍA

Maestría en Ingeniería Física

Pablo Javier Salazar Valencia

2.1. GENERALIDADES

En el desarrollo de este trabajo se partió de una amplia revisión bibliográfica donde se identificaron los modelos estructurales de los LS y los analgésicos a estudiar, así como las características más relevantes de ellas, los LS considerados fueron construidos en base a las propiedades y mecanismos de reacciones asociados a la lignina, para la cual se conocen de trabajos previos las secuencias de polimerización, los mecanismos de reacción y las propiedades básicas. Dado que vamos a trabajar con sistemas moleculares orgánicos, el marco de los métodos semiempíricos es apropiado y se ha demostrado de forma consistente que sus resultados son confiables y de alta calidad, estas aproximaciones son métodos de simulación computacional desarrollados en el marco de la física de la materia condensada y han sido ampliamente utilizados para los cálculos de geometría y el estudio de la estructura electrónica produciendo resultados confiables para muchas de sus propiedades moleculares, entre las que se tienen: la conformación geométrica, el calor de formación, el momento de dipolo, etc. [1]

El término simulación se refiere a la aplicación de modelos computacionales al estudio y la predicción del comportamiento de sistemas físicos y está basada en el modelado de los mismos. El modelado es una actividad donde se busca lograr una representación que puede ser abstracta, gráfica, visual, física o matemática de fenómenos, sistemas y procesos con el objetivo de analizar, describir, explicar, controlar y predecir su comportamiento.

En la ingeniería las simulaciones de sistemas tienen como propósito entender el comportamiento de un modelo con el fin de caracterizar, explorar, diseñar y experimentar sobre fenómenos no observables, costosos o peligrosos. En este campo el uso de los computadores presenta ventajas significativas ya que permite investigar sistemas y condiciones inusuales, costosas y peligrosas ahorrando costos, entregando resultados que permiten establecer puntos de partida, criterios de evaluación y condiciones de calidad para otros estudios teóricos y experimentales. Los modelos utilizados emplean un lenguaje matemático junto a una descripción de las leyes naturales para determinar el valor de propiedades experimentales de manera teórica.

En el campo de la física teórica existe un problema de visualización inherente, ya que no podemos “ver” un átomo en el sentido más básico de la palabra, y alrededor de este hecho surgen preguntas como ¿cómo es una molécula? o ¿qué es y cómo se representa un átomo o una reacción?. La respuesta a estos interrogantes es sencilla, podemos describirlo mediante un modelo matemático conocido como la ecuación de Schrödinger, la cual es la base de la mecánica cuántica y proporciona una descripción matemática completa de la estructura electrónica de sistemas atómicos y moleculares.

Los sistemas moleculares estudiados fueron simulados utilizando el paquete computacional HyperChem 5.11, desarrollado por la compañía HyperCube Inc [2], el cual proporciona un entorno gráfico que facilita la construcción y el diseño de sistemas moleculares y permite interpretar los resultados obtenidos de diversas formas. Las geometrías correspondientes a la estructura molecular aproximada en el estado fundamental de los sistemas considerados fueron optimizadas utilizando un algoritmo Polak – Ribiere con un criterio de convergencia de 1×10^{-4} kcal/mol.

Una cantidad fundamental a estudiar es el calor de formación, el cual es una cantidad que indica el cambio de entalpía de la formación de 1 mol del compuesto a partir de sus elementos constituyentes, con todas las sustancias en sus estados normales, es decir, cuánta energía es necesaria para crear la estructura, y mientras más negativo sea su valor mayor será la probabilidad de que la estructura exista y sea estable. Su importancia radica en que proporciona las características de la estructura electrónica asociadas a la geometría aproximada del estado fundamental permitiendo estimar las propiedades de esta y suministrando un punto de partida para realizar estudios posteriores en aspectos estructurales, electrónicos, ópticos e incluso un punto de partida para el estudio y la simulación de reacciones químicas.

Las estructuras moleculares de los analgésicos estudiados fueron obtenidas de la literatura científica [3] y son ampliamente conocidas; cabe aclarar que en este trabajo en aras de tener una visión general y manejable de los sistemas moleculares considerados solo se trabajó con las estructuras moleculares correspondientes a las formas más estables de los analgésicos y no con sus metabolitos, los cuales conforman una familia bastante amplia que amerita un estudio más elaborado y complejo, el cual escapa de los objetivos de este trabajo pero abre un amplio abanico de posibles estudios futuros.

Los LS considerados fueron polimerizados hasta un tamaño de 3 unidades precursoras creadas siguiendo los lineamientos de la polimerización por radical libre encontrada en los patrones estructurales de la lignina. Estudios previos han mostrado que fragmentos poliméricos más grandes pierden la periodicidad y tienden a formar macromoléculas amorfas, sin embargo la mayoría de los LS comerciales es producida con pesos moleculares muy pequeños lo cual indica fragmentos moleculares pequeños, que pueden extrapolarse de acuerdo con su crecimiento a la estructura polimérica necesaria.

Dado que una parte importante de este trabajo involucra estudiar los sistemas moleculares considerados en una serie de medios acuosos, ácidos y básicos fue necesaria la creación de un procedimiento que permitiese construir tales medios. Esto se logró modificando un “script” o macro previamente disponible en el paquete computacional HyperChem 5.11. En este procedimiento se crean “cajas periódicas” que simulan un medio continuo, el contenido de la caja es reflejado en todas sus caras y todo lo que suceda en su interior es replicado afuera, de manera que se obtienen resultados de completa confiabilidad.

2.2. LOS MÉTODOS SEMIEMPÍRICOS

Resolver la ecuación de Schrödinger que describe un sistema molecular permite encontrar la energía y las propiedades asociadas a los sistemas moleculares teniendo en cuenta el comportamiento dual onda – partícula de los electrones, protones y neutrones. Sin embargo los sistemas que tienen una solución exacta y simple son muy pocos y para sistemas de muchos cuerpos, como los considerados en este trabajo es necesario utilizar aproximaciones que simplifiquen y hagan manejables la solución de los sistemas. Para escoger las aproximaciones adecuadas a utilizar es necesario tener en cuenta unos criterios: el tipo de información que deseamos obtener, el nivel de precisión y calidad requeridos y el tiempo que se puede destinar al proceso.

En este trabajo se han escogido los métodos semiempíricos debido a que satisfacen los requerimientos de calidad y costo computacional esperados en este tipo de análisis, son metodologías que demandan recursos hardware y software a nuestro alcance y se

ha comprobado ampliamente por la comunidad científica que proporcionan muy buenos resultados al tratar moléculas orgánicas. La aproximación básica empleada por todos los métodos semiempíricos es la de Hartree – Fock, la cual simplifica el problema al suponer que los núcleos del sistema molecular se encuentran en reposo debido a que son mucho más masivos que los electrones y que los únicos electrones que interactúan son los de valencia.

Otra aproximación importante a tener en cuenta es que los métodos semiempíricos tienen como punto de inicio una descripción matemática del sistema molecular a tratar, esta descripción se construye utilizando conjuntos de funciones que representan a todos los cuerpos presentes (electrones, protones, neutrones) y a todas las interacciones que ocurren entre ellos (orbitales y enlaces). Estos conjuntos de funciones son armónicos esféricos, y cada interacción entre los cuerpos del sistema molecular implica “ver” matemáticamente que sucede con estas funciones, en un método de primeros principios o “Ab Initio” todas estas interacciones se deben resolver de manera exacta y el costo computacional es grande. Para los métodos semiempíricos el costo es menor dado que se utilizan las aproximaciones antes citadas y muchos de términos que involucran las interacciones que se mencionan se ignoran o reemplazan con parámetros experimentales (energía de ionización, potenciales, etc.). Entre las interacciones que se aproximan se cuentan las integrales de uno y dos centros atómicos, que son más que interacciones entre los electrones internos de varios átomos distantes y que interaccionan poco.

Todos los métodos utilizados en este trabajo son métodos de campo auto-consistentes (SCF), que tienen en cuenta la repulsión electrostática y la estabilización por intercambio de orbitales electrónicos, todas las integrales calculadas son evaluadas mediante aproximaciones numéricas. Para describir los sistemas moleculares todos estos métodos utilizan un conjunto base restringido de orbitales atómicos consistente de un orbital s y tres orbitales p (p_x , p_y , y p_z) y, en ocasiones cinco orbitales d por átomo. Se ignoran las integrales de superposición en la ecuación de Schrödinger simplificando sustancialmente el cálculo numérico. [4]

La gran ventaja de las aproximaciones es que simplifican considerablemente los cálculos mecánico cuánticos para los sistemas estudiados, en consecuencia, sistemas más grandes pueden ser estudiados; se debe aclarar que los métodos computacionales son sólo modelos y no hay ninguna ventaja en resolver la ecuación de Schrödinger

para un sistema grande con todo el rigor si al final se debe abreviar el cálculo a fin de hacer los cálculos manejables. En consecuencia los métodos semiempíricos, son una aproximación equilibrada lo suficientemente precisa para hacer predicciones útiles, de calidad y con la rapidez necesaria al estudiar sistemas moleculares grandes.

Los métodos computacionales utilizados corresponden a la familia de métodos basados en la aproximación “Neglect of Differential Diatomic Overlap” o NDDO la cual se simplifica al eliminar o reemplazar las integrales de superposición con un conjunto de parámetros experimentales, los cuales van a cumplir el papel de representar la interacción de los orbitales atómicos, ya sea en un átomo o entre dos o más átomos. Cada método de esta familia tienen su propia parametrización, y los métodos AM1 o “Austin Model 1” y PM3 o “Parametric Model 3” son los que incluyen la mayor cantidad de elementos e interacciones.[5]

Los métodos AM1 y PM3 son mejoras construidas sobre la base del método MNDO, o “Modified Neglect of Differential Overlap” el cual es uno de los primeros métodos semiempíricos autoconsistentes de la familia NDDO en ser usado para el estudio de geometrías moleculares, trayectorias de reacción y la determinación de las propiedades de las estructuras electrónicas de sistemas moleculares orgánicos. Tanto AM1 como PM3 comparten la formulación básica de MNDO y difieren fundamentalmente en la cantidad y calidad de elementos de parametrización. [6]

El método MNDO fue desarrollado por el grupo de Michael Dewar en 1977, y al igual que otros métodos de la familia NDDO representan los orbitales moleculares ψ_i usando una combinación lineal de orbitales atómicos (ϕ_v):

$$\psi_i = \sum_v C_{vi} \phi_v \quad (1)$$

Donde los coeficientes C_{vi} son determinados a partir de las ecuaciones de Roothan – Hall que en la aproximación previa desarrollada por Pople [7] en 1965, toman la forma:

$$\sum_v (F_{vi} - E_i \delta_{\mu\nu}) C_{vi} = 0 \quad (2)$$

Donde E_i es un valor propio asociado a un orbital molecular ψ_i y $\delta_{\mu\nu}$ es el delta de Kronecker. Utilizando la notación ϕ_μ y ϕ_ν para los orbitales atómicos centrados en los átomos A y ϕ_λ y ϕ_σ para los centrados en el átomo B (siendo A diferente de B) los elementos de la matriz de Fock son dados por:

$$F_{\mu\mu} = U_{\mu\mu} + \sum_B V_{\mu\mu,B} + \sum_v^A P_{vv} \left[(\mu\mu, \nu\nu) - \frac{1}{2} (\mu\nu, \mu\nu) \right] + \sum_B \sum_{\lambda,\sigma}^B P_{\lambda\sigma} (\mu\mu, \lambda\sigma) \quad (3)$$

$$F_{\mu\nu} = \sum_B V_{\mu\nu,B} + \frac{1}{2} \sum_v^A P_{\mu\nu} \left[3(\mu\nu, \mu\nu) - (\mu\mu, \nu\nu) \right] + \sum_B \sum_{\lambda,\sigma}^B P_{\lambda\sigma} (\mu\nu, \lambda\sigma) \quad (4)$$

$$F_{\mu\lambda} = \beta_{\mu\lambda} - \frac{1}{2} \sum_v^A \sum_\sigma^B P_{v\sigma} (\mu\nu, \lambda\sigma) \quad (5)$$

Donde

$P_{\mu\nu}$ es una matriz de dos índice de enlace (bond order).

$U_{\mu\mu}$ son las energías monoeléctricas de un centro.

$(\mu\mu, \nu\nu)$ y $(\mu\nu, \mu\nu)$ son las integrales de Coulomb y de intercambio, respectivamente.

$\beta_{\mu\lambda}$ son las integrales de resonancia de dos centros.

$V_{\mu\nu,B}$ representa el termino de atracción electrostática.

$(\mu\nu, \lambda\sigma)$ es la integral de repulsión de dos términos.

La energía total E_{tot}^{mol} es escrita como la suma de la energía electrónica y de las repulsiones E_{AB}^{car} entre los núcleos de los átomos A y B.

$$E_{tot}^{mol} = E_{ele} + \sum_{A<B} \sum E_{AB}^{car} \quad (6)$$

El método MNDO conserva todos los términos de dos centros que involucren recubrimiento diferencial monoatómico, incluyendo las interacciones de multipolos de orden superior, sin embargo, las descripciones de los enlaces de Hidrogeno no son las mejores y sobreestima las repulsiones entre los átomos no enlazados, por estas razones fue necesario la corrección de los términos de repulsión núcleo - núcleo dando origen a al método denominado AM1, o “Austin Model 1”. Este método fue desarrollado por el grupo de Michael Dewar y publicado en 1985 [8]. El método AM1 es un intento de mejorar el modelo MNDO al reducir la repulsión de los átomos a distancias de separación pequeñas, así pues, los términos de repulsión núcleo - núcleo (CRF) fueron modificados con la inclusión de funciones gaussianas en los términos de interacción de la forma:

$$CRF(AB) = Z_A Z_B \gamma_{SS} [1 + F(A) + F(B)] \quad (7)$$

Donde

$$F(A) = \exp(-\alpha_A R_{AB}) + \sum_i K_{Ai} \exp\left[L_{Ai} (R_{AB} - M_{Ai})^2\right] \quad (8)$$

$$F(B) = \exp(-\alpha_B R_{AB}) + \sum_j K_{Bj} \exp\left[L_{Bj} (R_{AB} - M_{Bj})^2\right] \quad (9)$$

Z_A y Z_B son los números atómicos de los núcleos A y B respectivamente.

L son los parámetros que determinan el tamaño de las Gaussianas.

M y K son los parámetros que fueron optimizados

El formalismo utilizado en el método AM1 es esencialmente el mismo del MNDO con la excepción de los términos de repulsión núcleo - núcleo. Las integrales de repulsión electrónica permanecen inalteradas. Los parámetros K , α y M están contenidos en los términos de repulsión. El método AM1 demostró ser superior al MNDO debido

al hecho de que las geometrías de equilibrio estén en mejor concordancia con los resultados experimentales.

Finalmente el método PM3, o “Parameterized Model number 3”, usa el mismo formalismo y ecuaciones que el método AM1, las únicas diferencias son que en el PM3 se cambia la cantidad de gaussianas que modifican los términos de repulsión núcleo – núcleo aumentando cantidad de parámetros utilizados, este método fue publicado por J. J. P. Stewart en 1989. [9]

A pesar de los buenos resultados en general obtenidos con los métodos semiempíricos, algunos átomos han sido difíciles de parametrizar. En general existe un consenso de que el AM1 y el PM3 son mejores que el MNDO para optimizaciones de geometría, la cuestión de que si el PM3 es mejor que el AM1 y el MNDO aun continua en discusión.

2.3. LA APROXIMACIÓN CI

Ahora bien, aunque los resultados de los métodos de la familia NDO son muy buenos para las geometrías y los calores de formación, sus resultados espectroscópicos no son de la misma calidad. Es necesario incluir la correlación electrónica para describir los espectros de absorción electrónica de las moléculas en comparación con los valores experimentales, pues la aproximación Hartree – Fock pura utilizada en estos métodos sobreestima la separación de energía entre los estados ocupados y desocupados y en consecuencia, las energías de las excitaciones ópticas. Por esta razón es recomendable para investigar transiciones electrónicas y espectros ópticos utilizar un método espectroscópico de tipo configuración de interacciones o “CI” que está parametrizado específicamente para describir transiciones electrónicas y propiedades ópticas. [10]

Un método CI considera que la función de onda exacta Ψ no puede ser expresada con un solo determinante tal como lo supone la teoría de Hartree – Fock. El método CI procede entonces a construir otros determinantes al reemplazar uno o más orbitales ocupados al interior del determinante de Hartree – Fock con un orbital virtual.

En una sustitución simple, un orbital virtual, ϕ_a reemplaza a un orbital ocupado ϕ_i al interior del determinante, acción que es equivalente a excitar un electrón a un orbital de mayor energía. De forma similar, en una sustitución doble, dos orbitales ocupados son reemplazados por orbitales virtuales así: $\phi_a \leftarrow \phi_i$ y $\phi_b \leftarrow \phi_j$, una sustitución triple reemplazará tres orbitales y así sucesivamente.

Existen dos formas de tratar la CI, una forma completa donde la función de onda es expresada como una combinación lineal del determinante de Hartree – Fock y de todos los posibles determinantes sustituidos, de forma tal que se representen la mezcla de todos los posibles estados electrónicos de la molécula. La forma parcial deja a disposición del usuario la consideración de cuantos orbitales serán excitados teniendo en cuenta que en el tratamiento mecánico cuántico del problema de todas las transiciones posibles solo algunas son realmente significativas.

El método ZINDO/S es un método INDO o “Intermediate Neglect of Differential Overlap” modificado, parametrizado para reproducir las transiciones espectroscópicas ultravioleta – visible cuando es usado en combinación con la técnica de interacción de configuraciones CI. [11]

Este método reproduce de forma bastante precisa la intensidad de las transiciones electrónicas, que están relacionadas con la fuerza del oscilador una unidad arbitraria que sirve para ilustrar comparativamente la intensidad de las transiciones electrónicas y su relación con los orbitales involucrados. Esta aproximación es usada sobre las geometrías ya optimizadas obtenidas con un método que trate mejor la parte estructural.

En la aproximación INDO los orbitales moleculares de la base son ortonormales:

$$\int \phi_{\mu}^A(1) \phi_{\nu}^B dr_1 = \delta_{\mu\nu} \quad (10)$$

y

$$\begin{aligned} (\mu^A \nu^B | \sigma^C \lambda^D) &= (\mu^A \nu^A | \sigma^A \lambda^A) && \text{para } A=C \\ &= (\mu^A \nu^B | \sigma^C \lambda^C) = \gamma_{\alpha\beta} && \text{para } A \neq C \end{aligned} \quad (11)$$

Donde μ_A es el orbital atómico ϕ_μ centrado en el átomo A; todas las integrales de un centro se conservan en esta teoría lo que es muy importante para la precisión del espectro calculado a partir de la computación de la interacción de configuraciones CI. [12]

Los elementos de la matriz de Fock en el modelo INDO son:

$$F_{\mu\mu} = U_{\mu\mu} - \sum_{B \neq A} Z_B (\phi_\mu | R_B^{-1} | \phi_\mu) + \sum_{\sigma} P_{\sigma\sigma} \gamma_{\mu\sigma} - P_{\mu\mu} \gamma_{\mu\mu} + \Delta G_{\mu\mu}^A; \quad \mu \in A \quad (12)$$

$$F_{\mu\nu} = \beta_{\mu\nu} - P_{\mu\nu} \gamma_{\mu\nu} + \Delta G_{\mu\nu}^{AB}; \quad \mu \neq \nu \quad (13)$$

Donde

$$U_{\mu\mu} = \left(\phi_\mu \left| -\frac{1}{2} \nabla^2 - \frac{Z_A}{Z_B} \right| \phi_\nu \right) + V_{\mu\mu} \quad (14)$$

$$\beta_{\mu\nu}^{AB} = \bar{S}_{\mu\nu} \frac{(\beta_\mu^A + \beta_\mu^B)}{2} \quad (15)$$

$$\Delta G_{\mu\nu}^{AB} = \left\{ \sum_{\sigma, \lambda}^A [P_{\sigma\lambda} (\mu\sigma, \sigma\lambda) - P_{\sigma\lambda} (\mu\sigma | \nu\lambda)] + P_{\mu\mu} \gamma_{\mu\nu} - \sum_{\sigma} P_{\sigma\sigma} \gamma_{\mu\sigma} \delta_{\mu\nu} \right\} \delta_{AB} \quad (16)$$

En las integrales de resonancia los términos β_μ^A son parámetros totalmente empíricos, que son definidos para reproducir el espectro experimental.

$\bar{S}_{\mu\nu}$ está relacionado con la matriz de recubrimiento $S_{\mu\nu}$

$$\bar{S}_{\mu\nu} = \sum f_{l,m} g_{l,m} S_{\mu}(m) v(m) \quad (17)$$

Donde $f_{l,m}$ son los elementos de la matriz de rotación de la transformación a lo largo de eje dado.

$g_{l,m}$ son factores empíricos para mejorar el orden de los orbitales de tipo π y σ .

$S_{\mu}(m)v(m)$ son las componentes π o σ de las integrales de recubrimiento del sistema local: $g_{1,\sigma} = 1,267$ y $g_{1,\pi} = 0,585$

$$S_{pp'} = 1,267 f_{1\sigma} S_{\sigma\sigma'} + 0,585 f_{1\pi} S_{\pi\pi'} \quad (18)$$

Con $g_{1,m} = 1$. Esta modificación es útil para corregir el posicionamiento de los orbitales moleculares del tipo π en relación a los de simetría σ . Las simulaciones de los espectros ópticos se obtuvieron utilizando el modo CI del método ZINDOS/CI en una aproximación parcial 6 orbitales excitados, el rango está restringido al ultravioleta visible. [13]

2.4. BIBLIOGRAFÍA

- [1]. P. J. Salazar-Valencia, S. T. Pérez-Merchancano, and L. E. Bolívar-Marinéz. Optical Properties in Biopolymers: Lignin Fragments. Brazilian Journal of Physics, vol. 36, no. 3B, September, 2006
- [2]. HyperChem versión 5.1. Serial 500-10005433. Grupo SENUMA.
- [3]. Forrest JA, Clements JA, Prescott LF. Clinical pharmacokinetics of paracetamol. Clin Pharmacokinet. 1982 Mar-Apr;7(2):93-107.
- [4]. Dewar, M. J. S., J. Am. Chem. Soc. 99:4899, 1977.
- [5]. Stewart, J. J. P. Optimization of parameters for semiempirical methods I. Method. Journal of Computational Chemistry, Vol. 10, No. 2, 209-220 (1989).

-
- [6]. Fabian, W M. AM1 Calculations of rotation around essential single bonds and prefer conformations in conjugated molecules. *Journal of Computational Chemistry*, Vol. 9, No. 4, 369-377 (1988).
- [7]. Anderson W. P., Cundari T R., and Zerner M. C., *Int. J. Quantum Chem.* 39, 31(1991).
- [8]. Pople, Jon A et al. *Aproximate Molecular Orbital Theory*. McGrawHill Book Company. 1970.
- [9]. Hypercube, Inc. *HyperChem, Computational Chemistry*. Hypercube Inc (2004).
- [10]. Atkins. P. *Molecular Quantum Mechanics*. Oxford University Press; 3rd Edición. 1999.
- [11]. Hypercube, Inc. *HyperChem, Getting Started*. Hypercube Inc (1998).
- [12]. John P. Lowe, Kirk A. Peterson. *Quantum Chemistry*. Third Edition. 2006, Elsevier Inc.
- [13]. Jean-Pierre Doucet, Jacques Weber. *Computer-Aided Molecular Design: Theory and Applications*. ACADEMIC PRESS LIMITED. Second Printing 1997.

UNIVERSIDAD DEL CAUCA

CAPÍTULO 3. LOS LIGNOSULFONADOS

Maestría en Ingeniería Física

Pablo Javier Salazar Valencia

3.1. INTRODUCCIÓN

Los lignosulfonados (LS), también llamados lignosulfonatos, sulfonatos de lignina o sulfitos de lignina son esencialmente ligninas en formas sulfonada, obtenidas de los “licores de sulfito” que a su vez son un residuo del proceso de extracción de la pulpa de papel en la industria de los derivados de la madera. Su utilidad principal radica en el amplio abanico de propiedades que poseen, se los puede utilizar como agentes aditivos, dispersivos, adherentes, fluidificantes, aglutinante, etc. en campos que van desde los alimentos a los fertilizantes e incluso como agentes en la preparación de membranas de intercambio de iones. Dado que se pueden manufacturar con relativa facilidad y rapidez, y que su tamaño molecular puede ser manipulado para obtener fragmentos de muy bajo peso molecular, se aprovechan como agentes transporte en la industria alimenticia, cosmética, farmacéutica y en el desarrollo de medicamentos y elementos moleculares para el tratamiento de problemas sanitarios. [1]

El proceso de extracción de los LS se conoce como delignificación y actúa rompiendo los enlaces éster (C-O-C) que conectan los elementos constituyentes de la lignina, luego los carbocationes electrofílicos producidos durante el rompimiento de los enlaces éster reaccionan con los iones de bisulfito para producir los sulfonados a la vez que logra la incorporación de grupos funcionales a la estructura molecular. Entre los iones incorporados se encuentran por ejemplo: Calcio, Sodio, Magnesio y Amonio, este proceso se puede ver esquematizado brevemente en la figura 3.1. [2]

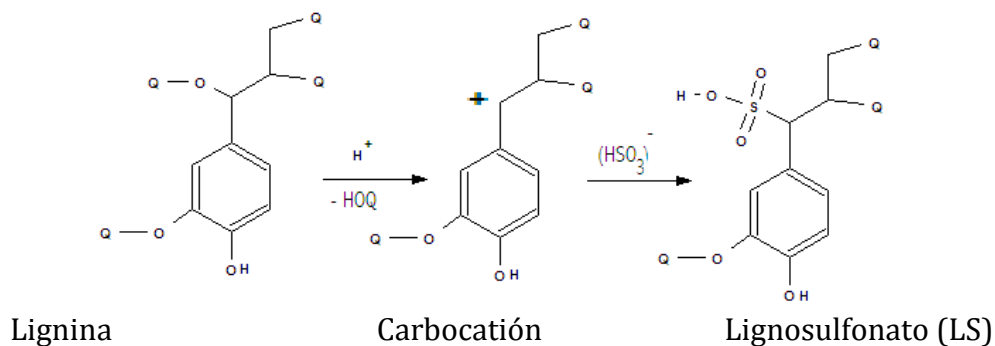


Figura 3.1. Esbozo estructural del proceso de formación de un LS

En este proceso al eliminar los componentes adherentes del tejido leñoso se obtiene como resultado una clase de polímeros poli electrolíticos con una alta acidez debido a la presencia en su estructura molecular de grupos de ácido sulfónico altamente disociados y que al contrario de la lignina cuando esta se encuentra en las paredes celulares son solubles en agua, esta familia de moléculas se conoce colectivamente con el nombre de ligninas y en la tabla 3.1 tenemos un panorama general condesando de las múltiples aplicaciones que se han encontrado para las ellas. [3]

Productos Multipolares		Materiales
Dispersión	Otros	
– Cerámicos	– Agentes complejantes o quelantes	– Resina Fenólicas
– Perforaciones petroleras	– Floculantes	– Poliuretanos
– Ladrillos y azulejos	– Aglutinantes de metales pesados	– Epoxis
– Cementos	– Intercambiadores de iones	– Tableros Aglomerados
– Concretos	– Ablandadores de Agua	– Reforzadores de cauchos
– Tableros aglomerados	– Coagulantes de proteínas	– Copolímeros de bloque
– Tintes para textiles	– Desestabilizadores de aceites emulsificados	– Materiales Compuestos
– Electrolitos	– Protección contra la corrosión	– Poliolefinas biodegradables
Emulsificantes	– Desincrustantes	– Tamices de carbono
– Ceras	– Limpiadores de Metales	– Carbones activados
– Asfaltos	– Agentes de molido	– Antioxidantes resistentes al calor
– Betunes		– Antiinflamatorios para papel
– Vitaminas		
– Micronutrientes		
Agricultura	Aplicaciones de Alto Valor Agregado y Alta Pureza	Misceláneo
– Rehabilitación de suelos	– Efectos Antibacteriales	– Producción de energía
– Fertilizantes de liberación lenta	– Inhibición del virus del VIH	– Combustible diesel
– Humus artificial	– Reguladores de la digestión	– Estabilizadores de espumas
– Encapsuladores de fertilizantes	– Antioxidantes	– Adhesivos
– Agentes con compostación	– Inmunología vegetal	– Agentes de teñido
– Tratamiento de estiércoles	– Estimuladores del crecimiento	– Hidrofobización
– Mejoradores de humus	– Eliminador de oxígenos	– Adsorbentes
– Estabilización del suelo	– Hidrogeles	
– Insecticidas		
– Granulación		
– Peletización		
– Quelación		

Tabla 3.1. Aplicaciones de las ligninas y sus derivados

Se ha observado también, y de forma empírica mayoritariamente, que los LS poseen capacidades que los hacen comportarse de manera muy efectiva como capturadores de radicales libres y antioxidantes [4]. La importancia del estudio de la interacción entre los LS y los radicales libres se fundamenta en el papel que tienen los radicales libres derivados del oxígeno en el origen de muchas enfermedades, tales como, cáncer, artritis reumatoide, y arterioesclerosis, así como en procesos degenerativos asociados con el envejecimiento, estos radicales libres son generados mediante procesos metabólicos a partir de fuentes exógenas tales como alimentos, medicamentos, luz ultravioleta, radiación ionizante, y contaminación ambiental [5].

Las propiedades de los LS dependen, como en cualquier sistema molecular, de la estructura que presente y de sus componentes individuales, en la figura 3.2 podemos apreciar un esbozo estructural de cómo es la parte principal de la molécula. Los LS comparten con la lignina la forma básica de los precursores y los mecanismos de enlace con que estos se unen o polimerizan para crear la macroestructura.

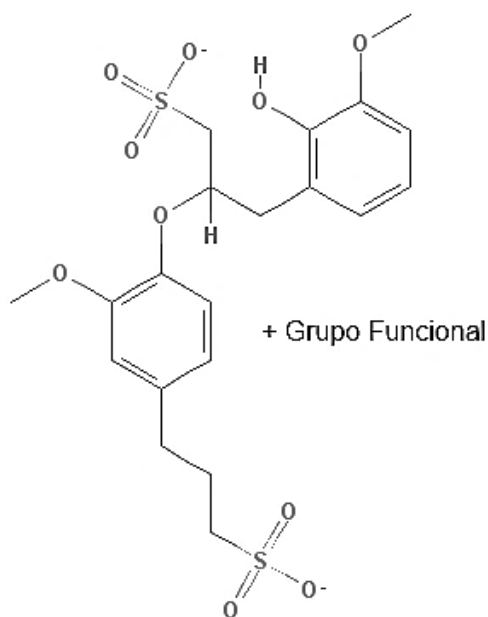


Figura 3.2. Ejemplo de una unidad básica de un LS

3.2. LA LIGININA

Para entender mejor las propiedades y el comportamiento de los LS es necesario hablar brevemente de la lignina, un polímero fenólico de origen natural o biopolímero extremadamente abundante en los tejidos vegetales terrestres, que representa cerca de la tercera parte del material encontrado en las paredes celulares vegetales y es considerada la segunda fuente más abundante de carbono en el planeta después de los

hidrocarburos. Su papel es fundamental para las plantas en términos del transporte de fluidos, la protección contra ataques químicos y biológicos, además de proporcionar integridad estructural; es también uno de los mayores componentes de la fibra consumida en la dieta humana. [6] Se la considera un complejo molecular amorfo, tridimensional, altamente ramificado e hidrófobo que aparece en las paredes celulares junto a los heteroxilanos. Los grupos funcionales más predominantes en la lignina incluyen una gran cantidad de elementos aromáticos, grupos hidroxilo, carbonilo, metoxilo, y carboxilo en diversas cantidades y proporciones, dependiendo estas del origen genético de la planta y del proceso de extracción aplicado. En la figura 3.3 podemos apreciar los precursores de la lignina y su nomenclatura.

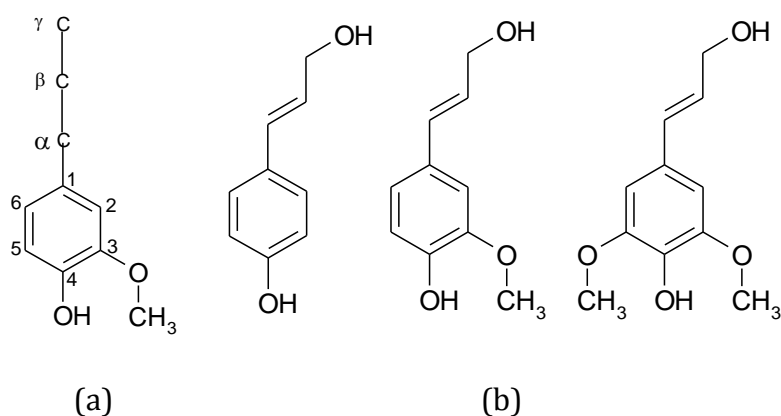


Figura 3.3. Precursores de la lignina. (a) Unidad básica (números y letras ayudan a la identificación del tipo de enlace). (b) Los tres precursores en su forma básica, en su orden: Alcohol p Cumaril; Alcohol Coníferil, Alcohol Sinapil.

La lignina puede discriminarse de acuerdo a la proporción de los precursores químicos presentes en ella, para las maderas blandas, que son las más utilizadas en la industria de la celulosa y sus derivados, tiende a estar compuesta principalmente de del Alcohol Coniferyl (90 - 95%). Su estructura se forma a través de una polimerización mediante el mecanismo de radical libre, el cual crea una serie de estructuras transitorias las cuales tienden a estabilizarse formando enlaces que se identifican de acuerdo a los elementos estructurales que se conectan al polimerizar los precursores. [7] Para las maderas blandas el enlace que aparece en mayor proporción (50%) es el conocido como enlace β -O-4, el cual podemos apreciar en la figura 3.4.

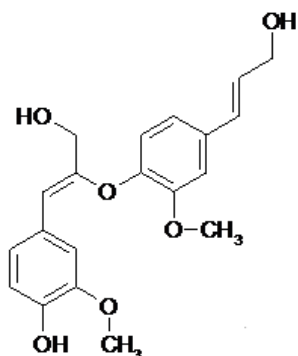


Figura 3.4. Enlace β -O-4 para los precursores de la lignina

En consecuencia lo que se encontrará al observar la estructura molecular de un LS, es una serie de pequeños agregados de 2 o 3 unidades precursoras unidas a través de enlaces de Carbono Oxígeno en una alta proporción del tipo β -O-4, que conectarán las partes aromáticas con un cadena de Carbonos, en esta cadena se adhieren otros grupos sustituyentes, los cuales en el caso de los LS son sulfonatos (grupos funcionales que contienen un ion SO_3^-); otros grupos funcionales se adhieren bien sea a los sulfonatos, a posiciones disponibles en la cadena de Carbonos o simplemente aparecen en forma molecular cerca de la estructura. Esto lo podemos apreciar en la figura 3.5, donde vemos un ejemplo de un LS de calcio, el cual está formado por una unidad básica con un átomo de Ca (que puede estar o no ionizado) en su cercanía. [8]

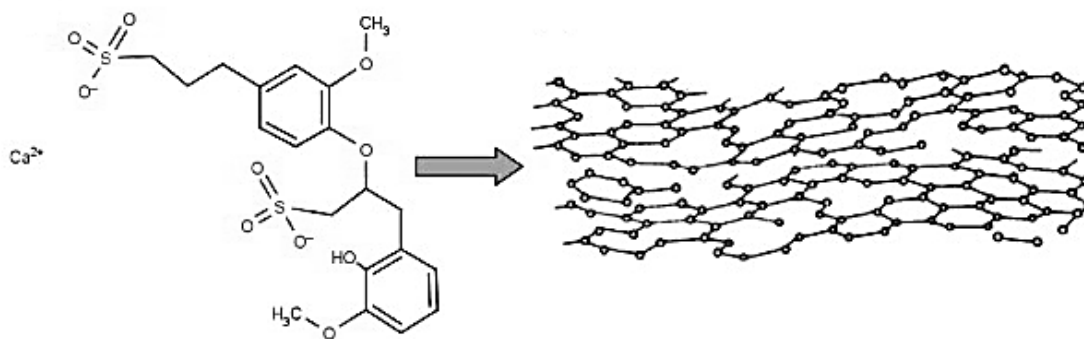


Figura 3.5. Ejemplo de una un LS de Calcio, de dos unidades básicas de tamaño y en forma de macromolécula.

La macromolécula luego crece al polimerizar de forma aleatoria hasta formar un biopolímero amorfo y tridimensional el cual, al igual que la lignina, es difícil de estudiar debido a su tamaño y a la aleatoriedad de su formación. Afortunadamente para nosotros, estudios previos han mostrado que en el caso de las ligninas en general, las propiedades de las unidades básicas o precursores se pueden extrapolar

fácilmente y ser usadas para describir con certeza las características y el comportamiento de la macroestructura. [9]

3.3. CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES

En la tabla 3.2 tenemos consignados los valores del calor o entalpía de formación para los precursores de la lignina sulfonada junto a otros grupos funcionales en diferentes estados de carga, las unidades precursoras han sido unidas mediante un enlace de tipo β -0-4 y el crecimiento se llevó hasta un fragmento de 3 unidades. El calor o entalpía de formación es una cantidad que indica el cambio de entalpía de la formación de 1 mol del compuesto a partir de sus elementos, con todas las sustancias en sus estados normales, es decir, cuanta energía es necesaria para crear la estructura, y mientras más negativo sea su valor, mayor será la probabilidad de que la estructura exista y sea estable.

LS con:	Carga	1 unidad	2 unidades	3 unidades
Amonio	+1	-33.16	-200.61	-434.13
	0	-222.79	-418.52	-616.55
	-1	-265.79	-469.76	-674.05
Azufre	+1	-22.18	-213.49	-398.56
	0	-209.03	-393.95	-580.14
	-1	-257.44	-451.04	-641.17
Calcio	+1	-612.03	-1462.35	-1748.48
	0	-660.41	-1596.68	-1817.11
	-1	-728.58	-1649.98	-1903.79
Sodio	+1	-143.97	-444.94	-658.71
	0	-245.70	-528.33	-816.64
	-1	-303.77	-593.51	-868.73

Tabla 3.2. Calor de formación en kcal/mol para la polimerización de los LS estudiados en diferentes estados de carga obtenidos con los métodos AM1 (LS con: Amonio, Azufre y Sodio) y PM3 (LS con Calcio).

Los resultados muestran una progresiva disminución en el valor del calor de formación a medida que se agregan más unidades a los fragmentos, la disminución es bastante notoria y abarca diferencias desde -200 kcal/mol hasta -1000kcal/mol mostrando un comportamiento de gran estabilidad para los fragmentos. Al observar los valores de las estructuras ionizadas, se puede apreciar que el comportamiento del

calor de formación mejora para los estados de carga -1, lo que confirma la naturaleza aceptadora de electrones de las moléculas; sin embargo es interesante notar que la diferencia de valores entre los estados neutro y -1 se hace cada vez más pequeña a medida que el fragmento crece, con el caso de las 3 unidades en el que la diferencia es mínima. Los LS con Calcio no pudieron ser estudiados con el método AM1 debido a que este elemento no se encuentra parametrizado en este método, por esta razón para estudiar todos los sistemas moleculares que contengan Calcio en su estructura se utilizará el método PM3.

A continuación tenemos, en la figura 3.6, una representación gráfica de las estructuras moleculares de los LS estudiados en el vacío y un estado neutro de carga. Podemos apreciar que para los LS con Amonio y Azufre la estructura tiende a extenderse hacia los extremos, mientras que para los LS con Calcio y Sodio la estructura tiene a cerrarse sobre sí misma rodeando a los elementos externos a la parte principal de la molécula tendiendo a encerrarlos. Las estructuras representadas no muestran de forma explícita los hidrógenos para facilitar su visualización, ya que de lo contrario la representación sería muy confusa y no podríamos apreciar con facilidad la situación en la que se encuentran los elementos estructurales que nos interesan.

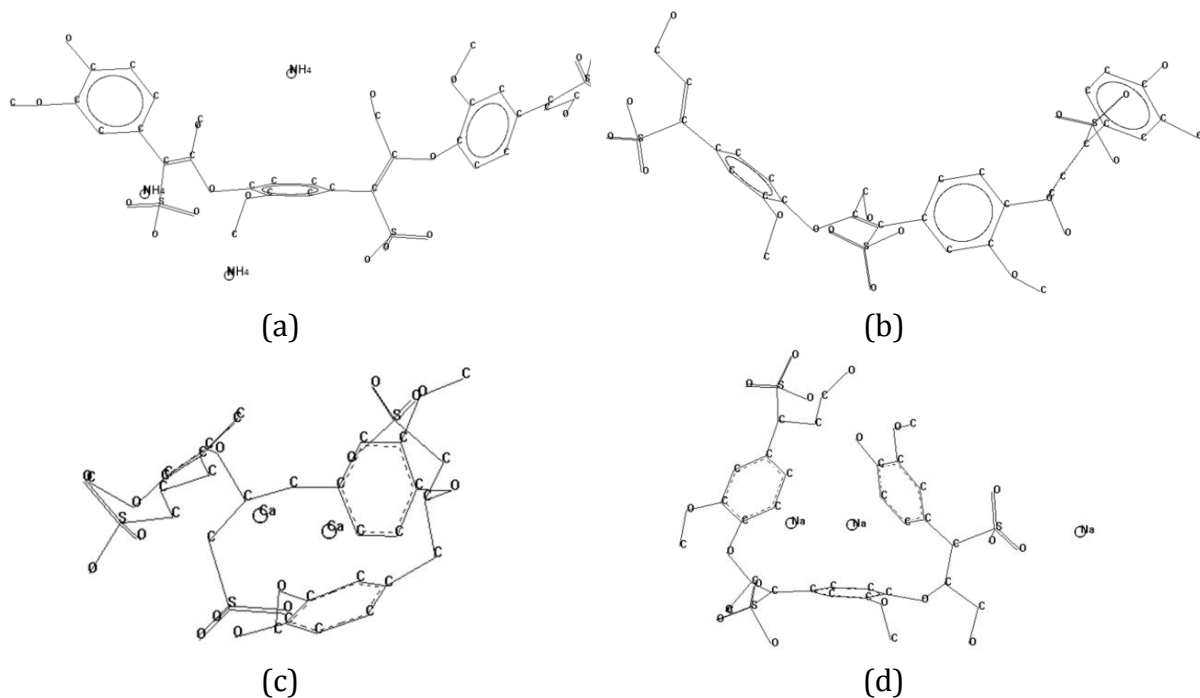


Figura 3.6. Estructura molecular de los LS estudiados en el vacío y estado neutro de carga. (a) Amonio. (b) Azufre. (c) Calcio. (d) Sodio

LS con:	Carga	1 unidad	2 unidades	3 unidades
Amonio	+1	-2156.99	-1888.85	-3722.44
	0	-2321.92	-2107.97	-3938.01
	-1	-2394.50	-2163.43	-4011.67
Azufre	+1	-2439.65	-2307.57	-3081.13
	0	-2517.81	-1599.16	-3234.59
	-1	-2917.00	-3635.19	-3311.40
Calcio	+1	-2652.95	-3079.56	-2886.98
	0	-2819.23	-4233.09	-8660.77
	-1	-2946.49	-3249.89	-3089.56
Sodio	+1	-2646.73	-2023.53	-2161.18
	0	-1737.7	-3021.14	-7054.17
	-1	-2773.99	-2163.69	-2862.78

Tabla 3.3. Calor de formación en kcal/mol para la polimerización de los LS estudiados en ambiente acuoso y diferentes estados de carga obtenidos con los métodos AM1 (LS con: Amonio, Azufre y Sodio) y PM3 (LS con Calcio).

La tabla 3.3 muestra los valores de calor de formación para los LS estudiados en un ambiente acuoso y diferentes estados de carga. Lo primero que salta a la vista es la muy notoria disminución de los valores para los LS en agua y estado neutro de carga, presentándose valores mayores a los -2000 kcal/mol, se observa, para la mayoría de los casos, una disminución de los valores en el estado de carga -1 lo que refuerza la imagen de aceptadores de electrones que ya habíamos apreciado para las estructuras en el vacío. Es importante notar que en el caso del estado de carga -1 la diferencia entre los valores del calor de formación obtenidos al realizar el crecimiento de la estructura desde 1 hasta 3 unidades no es tan amplia, indicando que este estado de carga aunque no facilita la formación de la estructura molecular si proporciona estabilidad y capacidad de captura de iones. Se excluye a este comportamiento el caso del LS con Amonio, donde el cambio de valores al crecer la estructura hasta 3 unidades si es significativo, al observar el conjunto de los resultados resulta también evidente que los LS ionizados en agua son buenos capturadores, tanto de electrones como de protones. Como un caso especial se tiene al LS con Calcio, el cual se trabajó con el método PM3 por las razones antes citadas, en este caso la estructura neutra en agua presenta un valor marcadamente diferente al observado en todos los demás casos, esto amerita una exploración más detallada de esta estructura.

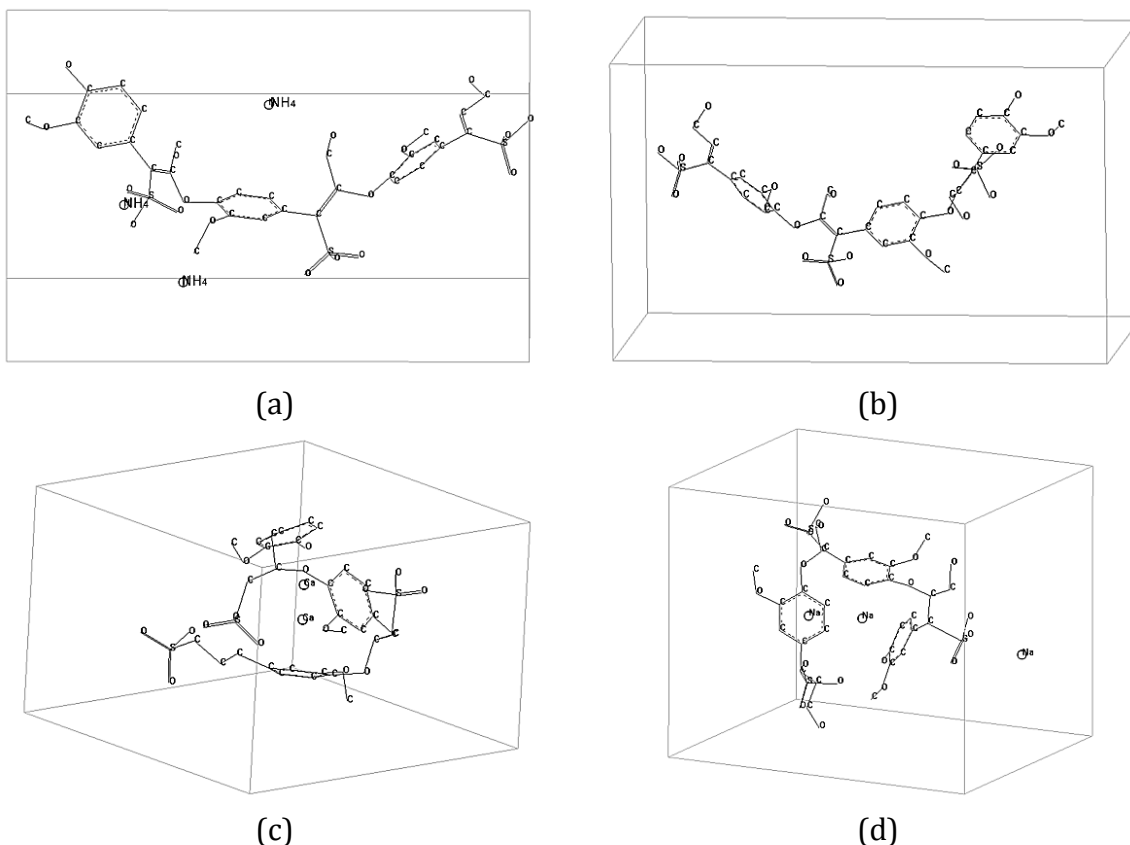


Figura 3.7. Estructura molecular de los LS estudiados en un ambiente acuoso y estado neutro de carga, las moléculas de agua no se muestran para facilitar la visualización de las estructuras. (a) Amonio. (b) Azufre. (c) Calcio. (d) Sodio

Aunque los valores del calor de formación para las estructuras en un medio acuoso disminuyen notablemente, en especial para los LS con Calcio y Sodio, al observar las estructuras tenemos que geométricamente no se observan cambios significativos. Sin embargo, la presencia de medio acuoso favorece la formación de estas estructuras y las presenta como muy buenas candidatas para ser utilizadas como medio de captura de otras especies moleculares. Las representaciones gráficas de los LS en un medio acuoso las podemos apreciar en la figura 3.7.

A continuación tenemos en la tabla 3.4 los valores de calor de formación para los LS en los medios acuosos ácidos y básicos, para el estado neutro de carga, las estructuras constan de 3 unidades enlazadas mediante el mecanismo β -O-4. Para el caso del LS con Amonio, tenemos que el mejor solvente es el agua, sin ningún tipo de aditivo, mientras que el ácido clorhídrico es el que menos favorece la estabilidad de la estructura.

Medio	LS con Amonio	LS con Azufre	LS con Calcio	LS con Sodio
Vacío	-616.55	-580.14	-1817.11	-816.64
Agua	-3938.01	-3234.59	-8660.77	-7054.17
Agua + Ácido Sulfúrico	-3177.18	-3475.96	-7186.21	-2868.06
Agua + Ácido Clorhídrico	-2795.04	-2931.83	-6851.75	-4560.08
Agua + Ácido Nítrico	-3059.42	-2729.72	-6409.62	-3309.98
Agua + Hidróxido de Sodio	-3426.71	-4400.44	FALLA	-4917.86
Agua + Hidróxido de Amonio	-3158.39	-2684.38	-5728.40	-3450.25

Tabla 3.4. Calor de formación en kcal/mol para los LS estudiados en una serie de medios acuosos, ácidos y básicos. Estado neutro de carga, valores obtenidos con los métodos semiempíricos AM1 y PM3.

Para el LS con Azufre el mejor solvente es el hidróxido de sodio y el menos favorable el hidróxido de amonio. Para el LS con Calcio se tiene que el agua presenta los mejores valores, la simulación con el hidróxido de sodio falla y el hidróxido de amonio da los peores valores. Para el LS de Sodio se tiene que el mejor valor es de nuevo solo en agua, mientras que el peor es con ácido sulfúrico.

Por lo anterior, podemos resumir que el agua sin aditivos es el mejor solvente para tres de los cuatro LS considerados y que el comportamiento con los demás medios, ácidos y básicos es irregular, para poder especificar mas acerca de estos resultados pasamos a observar como el medio afecta a los LS mediante la representación gráfica del sistema molecular estudiado. Esto lo podemos apreciar en la figura 3.8, donde se encuentran los LS organizados de acuerdo a los medios que mejores y peores valores de calor de formación arrojaron.

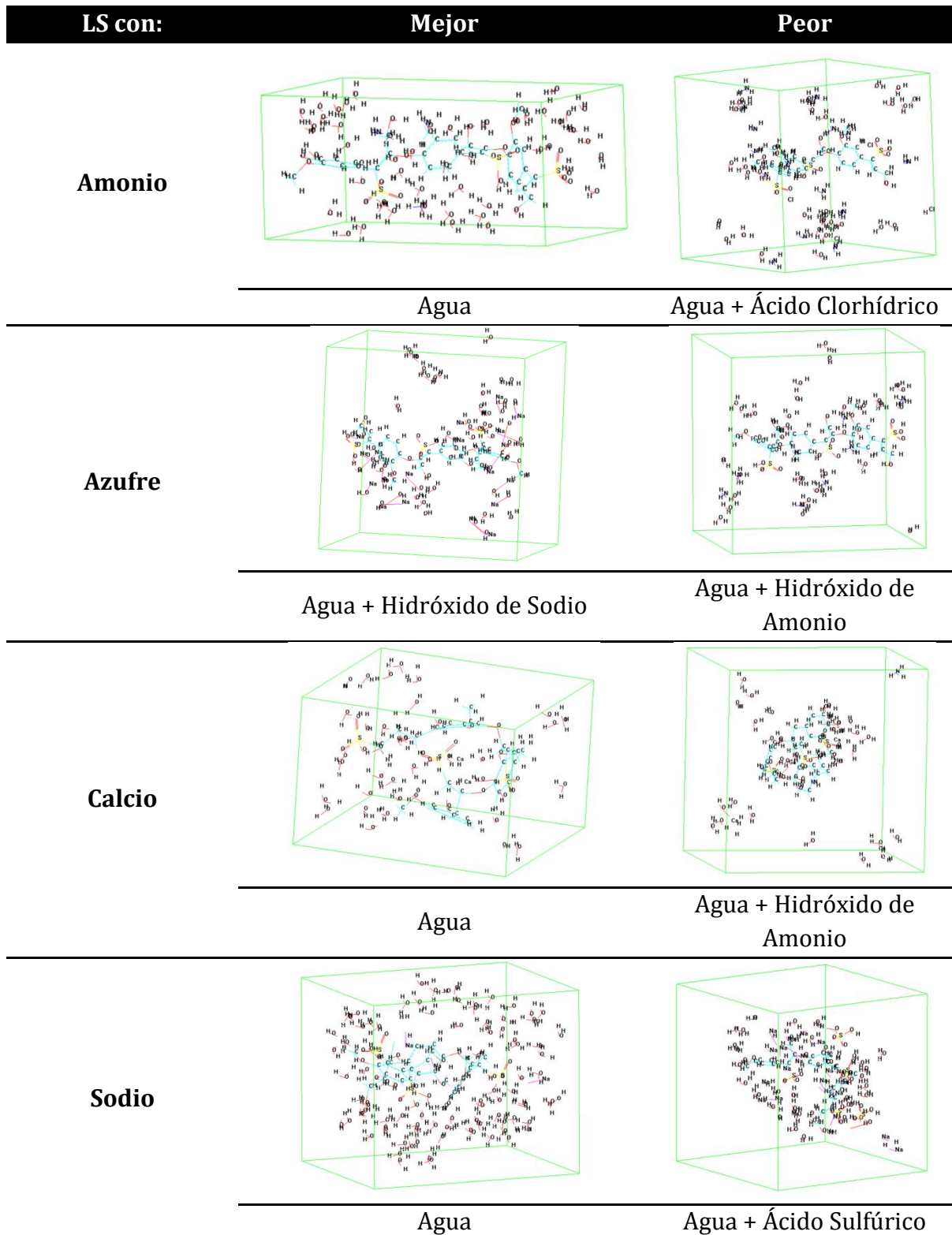


Figura 3.8. Representación gráfica de los sistemas moleculares correspondientes a los mejores y peores valores del calor de formación para los medios en los que han sido estudiados los LS.

En concordancia con lo mostrado por los valores obtenidos para el calor de formación, las representaciones gráficas de los sistemas moleculares estudiados indican que los mejores valores de calor de formación corresponden a combinaciones donde las moléculas del solvente se distribuyen de forma uniforme alrededor del LS. Para los casos en que los valores de calor de formación son muy altos se puede apreciar que las moléculas del medio se agrupan muy cerca del LS y se asocian también en pequeños agrupaciones lejos de él.

3.4. CARACTERÍSTICAS ELECTRÓNICAS Y ÓPTICAS

LS con:	Carga	1 unidad	2 unidades	3 unidades
Amonio	+1	5.54	6.11	5.01
	0	8.36	8.03	7.95
	-1	3.40	1.15	1.46
Azufre	+1	5.80	5.34	5.80
	0	8.25	7.87	8.09
	-1	2.91	1.19	1.30
Calcio	+1	2.24	2.58	2.69
	0	7.68	7.20	7.46
	-1	2.38	2.25	2.15
Sodio	+1	4.66	2.77	5.23
	0	12.42	6.24	7.00
	-1	2.66	0.95	1.82

Tabla 3.5. Valores del GAP energético en eV para los LS estudiados en el vacío y varios estados de carga obtenidos con el método ZINDOS en configuración CI.

Los valores del GAP energético en electronvoltios (eV) para los LS desde 1 hasta 3 unidades, en el vacío y varios estados de carga se presentan en la tabla 3.5. El GAP energético se entiende como la diferencia entre los auto valores de energía correspondientes al orbital más alto ocupado (HOMO) y el orbital más bajo desocupado (LUMO). Este valor nos da una muy buena idea de cómo se comporta la conducción eléctrica en una estructura molecular y permite clasificarlas según su valor en conductores, semiconductores y aislantes. Los valores obtenidos muestran que para el estado neutro de carga el comportamiento para los compuestos es el de un aislante, con valores que tienden a estabilizarse entre los 7 y los 8 eV, los estados de carga +1 y -1 presenta caídas del valor del GAP energético, siendo más significativas las correspondientes al estado de carga -1 con disminuciones bastante pronunciadas

llegando a los 1.3 eV para el LS con Azufre y 1.46 eV para el LS con Amonio. Esto muestra que los LS se comportan no solo como aceptadores de electrones si no que son muy buenos candidatos para trabajar como semiconductores orgánicos cuando son dopados con Azufre y Amonio.

Para el caso de los LS en un medio acuoso y diferentes estados de carga, los valores del GAP óptico obtenidos en eV (tabla 3.6) corroboran lo observado en el caso anterior, mostrando que estos materiales presentan comportamiento como aceptadores de carga independiente del medio en el que se encuentran.

LS con:	Carga	1 unidad	2 unidades	3 unidades
Amonio	+1	5.57	5.95	6.15
	0	8.41	8.22	7.86
	-1	2.91	1.05	1.33
Azufre	+1	5.53	5.78	5.84
	0	8.14	7.60	7.77
	-1	2.98	1.28	1.29
Calcio	+1	3.36	2.78	2.93
	0	7.87	7.54	7.58
	-1	2.39	2.48	2.26
Sodio	+1	3.02	2.46	5.16
	0	6.85	6.24	7.75
	-1	3.76	2.17	2.63

Tabla 3.6. Valores del GAP energético en eV para los LS estudiados en un medio acuoso y varios estados de carga obtenidos con el método ZINDOS en configuración CI.

Como ya hemos visto anteriormente, el medio influye en el comportamiento de las estructuras, en la tabla 3.7 tenemos los valores del GAP energético en eV para los LS estudiados en los medios ácidos y básicos que hemos considerado en este trabajo, los resultados que se han obtenido hasta el momento muestran que el mejor solvente para los LS es el agua, con la única excepción del LS con Azufre, el cual parece tener mejor afinidad con el medio de agua e hidróxido de sodio, los valores obtenidos muestran un comportamiento uniforme, con todas las estructuras comportándose como aislantes y valores de GAP que oscilan entre los 6 eV y los 8 eV.

Medio	LS con Amonio	LS con Azufre	LS con Calcio	LS con Sodio
Vacío	7.95	8.09	7.46	7.00
Agua	7.86	7.77	7.58	7.75
Agua + Ácido Sulfúrico	7.96	8.08	7.75	6.19
Agua + Ácido Clorhídrico	7.77	7.83	6.34	6.53
Agua + Ácido Nítrico	6.35	6.34	7.38	6.93
Agua + Hidróxido de Sodio	6.86	6.52	FALLA	6.38
Agua + Hidróxido de Amonio	7.94	7.88	6.76	6.40

Tabla 3.7. Valores del GAP energético en eV para los LS estudiados en medios ácidos y básicos obtenidos con el método ZINDOS en configuración CI.

Algo importante a tener en cuenta son las dificultades que se han encontrado al estudiar los LS con Calcio y los medios que incorporan Hidróxido de Sodio. Los LS con Calcio solo pueden ser estudiados con el método PM3 y al colocar este LS en el medio que combina agua e hidróxido de sodio las simulaciones fallan al buscar obtener una geometría estable. Esto es un problema que más adelante al iniciar el estudio de las combinaciones entre los LS y los analgésicos se hizo más importante y que forzó a eliminar el Hidróxido de Amonio como un solvente a la hora de estudiar estas combinaciones moleculares.

Las representaciones gráficas del potencial electrostático, también conocidos como mapas de energía potencial, ilustran las distribuciones de carga moleculares en dos o tres dimensiones, estas permiten visualizar cómo están distribuidas y cómo se comportan las regiones eléctricamente cargadas de las moléculas y al conocerlo se puede determinar cómo interactúan las moléculas entre sí.

Estas representaciones permiten ilustrar otras características tales como polaridad, electronegatividad o cualidades propias de los enlaces, aprovechando que la distribución de carga está vinculada de forma innata a estas características, y dado no existe una ecuación exacta que prediga estas propiedades para moléculas complejas, estas representaciones son la mejor forma de analizar las características antes mencionadas.

En la química orgánica, estas representaciones son bastante útiles dado que además no existen ecuaciones que describan con suficiente calidad las complejidades de la interacción entre moléculas; proporcionando una gran herramienta que permite identificar los sitios más reactivos ya sean nucleofílicos (afinidad protónica) o electrofílicos (afinidad electrónica) y como estos cambian a medida que las moléculas interactúan. La importancia de estos sitios reactivos se hace más evidente al notar que es en estos sitios donde los grupos funcionales son ganados o perdidos por las moléculas.

Las representaciones gráficas del potencial electrostático obtenidos a partir de las geometrías moleculares de los LS estudiados, son mostradas en la figura 3.9, estas representaciones muestran los sitios del sistema molecular que son más repulsivos o atractivos, es decir los sitios donde hay una mayor probabilidad de que sistemas moleculares diferentes interactúen y formen algún tipo de vínculo o enlace. Para los LS estudiados se puede apreciar que las estructuras más reactivas corresponden a los LS con Calcio y Sodio y la menos reactiva es el LS con Amonio, este comportamiento es correspondiente con lo conocido acerca de estos dos LS, ya que son ampliamente utilizados como agentes desecantes y coagulantes aprovechando precisamente su alta reactividad.

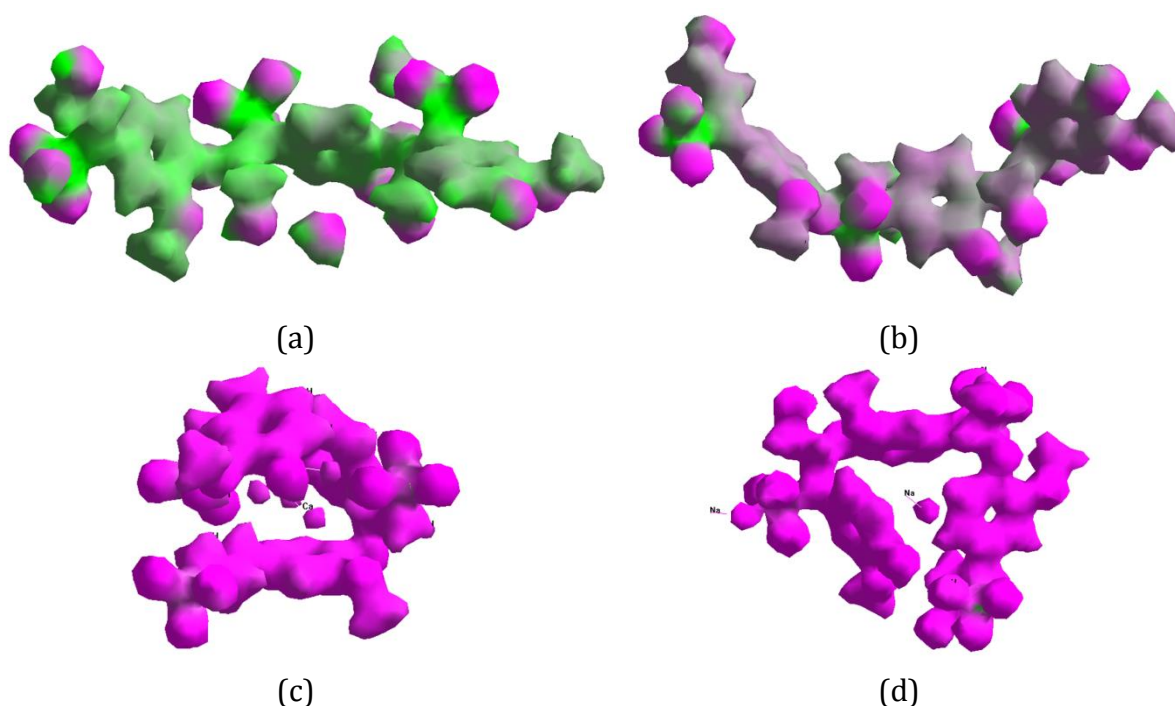


Figura 3.9. Potencial Electrostático de los LS estudiados en el vacío y estado neutro de carga. (a) Amonio. (b) Azufre. (c) Calcio. (d) Sodio

3.5. BIBLIOGRAFÍA

- [1]. Eero Sjöström. Wood Chemistry: Fundamentals and Applications. Gulf Professional Publishing, 1993. Chapter 11.
- [2]. Brunow G (2001) Methods to Reveal the Structure of Lignin. In: Hofrichter M and Steinbüchel A (eds) Lignin, Humic Substances and Coal, vol. 1, pp. 89–116. Weinheim: Wiley-VHC
- [3]. Gisela Richardson, Yemin Sun, Maud Langton, Anne-Marie Hermansson. Effects of Ca - and Na-lignosulfonate on starch gelatinization and network formation. Carbohydrate Polymers 57 (2004) 369–377.
- [4]. John Ralph, Gösta Brunow, Wout Boerjan. Lignins. ENCYCLOPEDIA OF LIFE SCIENCES & 2007, John Wiley & Sons.
- [5]. Grzegorz Milczareka, Tomasz Rebisa, Justyna Fabianskab. One-step synthesis of lignosulfonate-stabilized silver nanoparticles. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 105 (2013) 335– 341.
- [6]. Sarkanen KV, Ludwig CH (1971) Lignins, Occurrence, Formation, Structure and Reactions. New York: Wiley-Interscience.
- [7]. J. Paul Simon, Karl-Erik L. Eriksson. The significance of intra-molecular hydrogen bonding in the β -O-4 linkage of lignin. Journal of Molecular Structure 384 (1996) 1-7.
- [8]. P. Miretzkya, A. Fernandez Cirelli. Cr(VI) and Cr(III) removal from aqueous solution by raw and modified lignocellulosic materials: A review. Journal of Hazardous Materials 180 (2010) 1–19
- [9]. Ruben Vanholme, Kris Morreel, John Ralph and Wout Boerjan. Lignin engineering. Current Opinion in Plant Biology 2008, 11:278–285

UNIVERSIDAD DEL CAUCA

CAPÍTULO 4. EL PARACETAMOL

Maestría en Ingeniería Física

Pablo Javier Salazar Valencia

4.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL PARACETAMOL

El paracetamol, también conocido como acetaminofén es un fármaco con propiedades analgésicas, sin propiedades antiinflamatorias clínicamente significativas. Actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas, mediadores celulares responsables de la aparición del dolor. Además, tiene efectos antipiréticos o de control de la fiebre. Se presenta habitualmente en forma de cápsulas, comprimidos, supositorios o gotas de administración oral. Es un ingrediente frecuente de una amplia gama de productos contra el resfriado común y la gripe. A dosis estándar es muy seguro, pero su bajo precio y amplia disponibilidad han dado como resultado frecuentes casos de sobredosis. [1]

En las dosis indicadas el paracetamol no afecta a la mucosa gástrica, la coagulación sanguínea o los riñones, pero un leve exceso respecto de la dosis normal prescrita puede dañar el hígado, a diferencia de los analgésicos opioides no provoca euforia ni altera el estado de humor del paciente. Los nombres paracetamol y acetaminofén pertenecen a la historia de este compuesto y provienen de la nomenclatura tradicional de la química orgánica, N-acetil-para-aminofenol y para-acetil-aminofenol usándose de forma indistinta. En la figura 4.1 podemos apreciar la estructura molecular del paracetamol ó acetaminofén. [2]

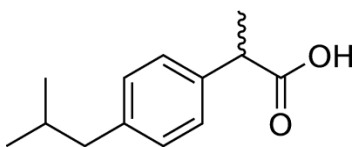


Figura 4.1. Estructura del paracetamol (acetaminofén)

El paracetamol se metaboliza principalmente en el hígado, procesándose en productos tóxicos y no tóxicos. Se consideran tres vías metabólicas principales: [3]

- La glucuronidación (adición de ácido glucurónico) que representa del 40% al 60% de los productos metabolizados.
- La sulfatación que puede comprender entre el 20% y el 40% de los productos metabolizados.
- N-hidroxilación y reordenación, seguida por una conjugación GSH, que representa menos del 15% de los productos metabolizados.

Las dos primeras formas generan productos finales inactivos, no tóxicos, y que eventualmente serán excretados por los riñones. La tercera forma, sin embargo da origen a un producto tóxico intermedio, el NAPQI o N-acetil-p-benzoquinona imina, el

cual es considerado el principal responsable de los efectos tóxicos de paracetamol, lo que constituye un ejemplo de intoxicación. [4, 5] En la figura 4.2 podemos apreciar las especies moleculares en la que se puede degradar el acetaminofén al ser metabolizado en el hígado.

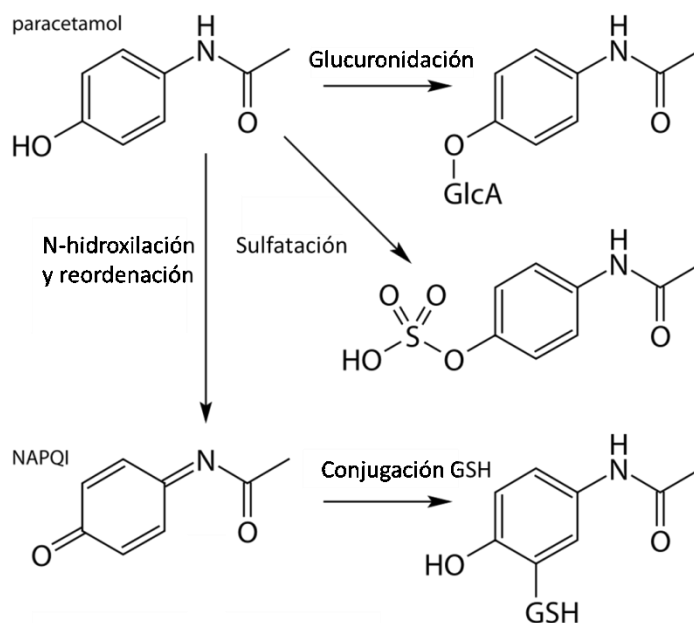


Figura 4.2. Estructura de las especies moleculares en las que el paracetamol es metabolizado hepáticamente.

En la tabla 4.1 aparecen consignados los valores del calor o entalpia de formación obtenidos mediante las optimizaciones de geometría para el paracetamol utilizando los tres métodos principales de la aproximación NDDO, el mejor valor lo proporciona el método PM3, con una diferencia de aproximadamente 10 kcal/mol con respecto a los métodos AM1 y MNDO.

Método	Calor de Formación
MDNO	-58.01
AM1	-56.97
PM3	-67.12

Tabla 4.1. Calor de formación en kcal/mol para el paracetamol en estado neutro y vacío.

Dado que PM3 ofrece los mejores resultados se decidió utilizarlo para desarrollar el resto de optimizaciones de geometría en este trabajo. Una representación de la

estructura geométrica obtenida a partir de estos cálculos se puede apreciar en la figura 4.3

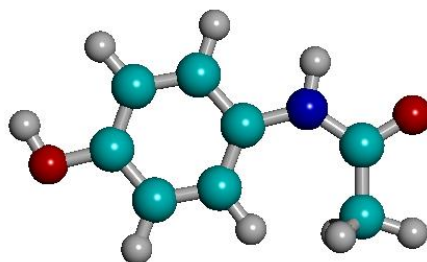


Figura 4.3. Estructura molecular del Paracetamol, obtenida mediante la optimización de geometría con el método semiempírico PM3.

Se debe aclarar que las representaciones gráficas de las geometrías obtenidas para los sistemas moleculares estudiados en este trabajo son proyecciones bidimensionales de estructuras tridimensionales por lo que siempre se van a presentar problemas de visualización, por ejemplo la geometría obtenida muestra una molécula mayoritariamente plana, de aproximadamente 6.5 Å de longitud por 2.42 Å de ancho, con una pequeña cadena lateral que sale del plano con un ángulo de torsión de cerca de -27° y una masa molecular de 151.15 uma (unidades de masa atómica), la figura 4.3 no logra mostrar toda esta información de manera completa, por esta razón es necesario enfocarse en otras cantidades como el calor de formación para comprender mejor lo que sucede con los sistemas moleculares estudiados.

A continuación se realizaron optimizaciones de geometría en un ambiente acuoso, el cual fue construido tal como se especifica en el capítulo 2, en este caso particular se trabajó con 50 moléculas de agua y se ionizó el sistema con 1 protón y 1 electrón para determinar si se comporta como aceptador o donador de electrones.

Estado de Carga	Calor de Formación	
	Vacío	Agua
+1	117.73	-1147.02
0	-67.12	-1409.72
-1	-77.71	-1401.16

Tabla 4.2. Calor de formación en kcal/mol para el paracetamol para el vacío y el agua en diversos estados de carga, resultados obtenidos con el método PM3

Esta información aparece consignada en la tabla 4.2, donde para efectos de dar una visión más completa de los cambios que experimenta el comportamiento del sistema se trata al paracetamol en el vacío y en el ambiente acuoso, para los estados ionizados y neutros de carga. Lo primero que observamos es que hay una espectacular disminución del valor del calor de formación al pasar del vacío al ambiente acuoso lo que muestra una enorme afinidad del paracetamol con el agua; otro aspecto destacado es que en el vacío el paracetamol se comporta como un aceptador de electrones, sin embargo en agua, los valores del calor de formación no son muy diferentes a los hallados en el vacío, y al menos para esta estructura el mecanismo de enlace por radical libre se descarta.

Medio	Estado de Carga	Energía HOMO	Energía LUMO	Energía GAP
Vacío	+1	-9.87	-4.03	5.84
	0	-8.36	0.44	8.80
	-1	2.47	4.65	2.18
Agua	+1	-10.53	-3.51	7.02
	0	-8.31	0.44	8.75
	-1	1.06	3.11	2.05

Tabla 4.3. Energía de los orbitales HOMO y LUMO, energía del GAP en eV para el paracetamol en el vacío y en agua, en diferentes estados de carga, valores obtenidos con el método ZINDO/CI.

Las características electrónicas fueron observadas utilizando el método ZINDOS/CI, los datos correspondientes aparecen en la tabla 4.3 y muestran que el paracetamol se comporta como un aislante eléctrico independiente del medio en el que se lo coloque, este comportamiento eléctrico no es afectado al ionizar la estructura. Sin embargo ionizar la estructura si afecta la electronegatividad de la misma, esta información se presenta de forma gráfica en la figura 4.4.

La electronegatividad nos muestra los sitios del sistema molecular que son más repulsivos o atractivos, es decir los sitios donde hay una mayor probabilidad de que sistemas moleculares diferentes interactúen y formen algún tipo de vínculo o enlace. Para el caso del paracetamol se puede apreciar que en el estado neutro de carga los sitios más reactivos corresponden a aquellos donde se ubican los átomos de Nitrógeno y Oxígeno, al ionizar con un electrón, es decir en el estado -1 las regiones más reactivas se hacen más grandes y tienden a abarcar los alrededores del anillo aromático.

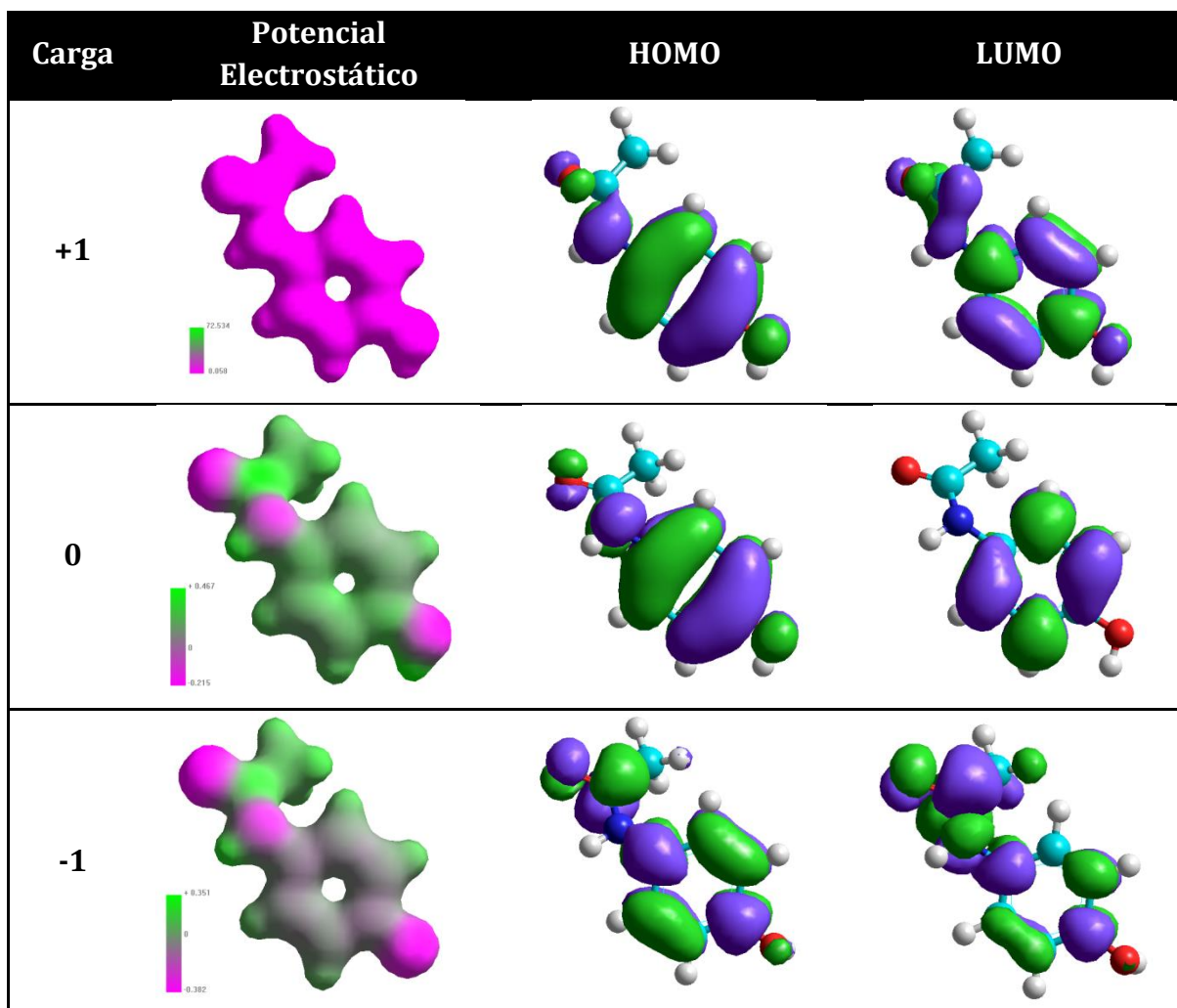


Figura 4.4. Representación gráfica del potencial electrostático, orbitales HOMO y LUMO para el paracetamol en varios estados de ionización. Resultados obtenidos de la aplicación del método ZINDO/CI.

Sin embargo el estado donde más reactividad presenta la molécula es el correspondiente a la ionización +1, es decir, en presencia de un protón; en este caso toda la molécula es reactiva, sin embargo los valores de calor de formación para este estado muestran que las probabilidades de que el sistema molecular exista en este estado de carga, ya sea en el vacío o en agua, son muy pocas.

A continuación se estudió la interacción del paracetamol con otros medios acuosos ácidos y básicos entre los que se consideró aquellos más utilizados en los laboratorios “clásicos”. Al realizar estas combinaciones el sistema molecular a estudiar crece, ya que se incorpora la molécula de paracetamol a una combinación de moléculas de agua y solventes, esto hace que el tiempo de simulación se incremente de manera exponencial, sin embargo este aspecto nos ha hecho notar la gran versatilidad de los

métodos semiempíricos, ya que se logró una relación adecuada de tiempo de simulación versus calidad de los resultados.

Medio	Calor de Formación
Agua	-1409.72
Agua + Ácido Sulfúrico	-3005.23
Agua + Ácido Clorhídrico	-1315.55
Agua + Ácido Nítrico	-1773.51
Agua + Hidróxido de Sodio	-2311.37
Agua + Amonio	-1063.92

Tabla 4.4. Calor de formación en kcal/mol para el paracetamol en los diferentes medios considerados. Valores encontrados con el método AM1.

Los datos correspondientes a la tabla 4.4 muestran los valores del calor de formación para los nuevos sistemas moleculares, estos valores muestran la afinidad del paracetamol con los medios considerados en este trabajo y de inmediato se nota que el mejor medio el que incorpora moléculas de agua y ácido sulfúrico. Para terminar esta parte se observaron también las características electrónicas de las combinaciones a través de los resultados de la aplicación del método ZINDOS/CI, estos datos aparecen en la tabla 4.5 donde los valores del GAP energético muestran de manera consistente un comportamiento aislante. La combinación del paracetamol con agua y ácido nítrico presenta un valor de GAP más pequeño que los otros por casi 2 eV y al estudiar la combinación con hidróxido de sodio el método falla al no contar con los suficientes parámetros para resolver el sistema.

Medio	Energía HOMO	Energía LUMO	Energía GAP
Agua	-8.31	0.44	8.75
Agua + Ácido Sulfúrico	-7.97	0.37	8.34
Agua + Ácido Clorhídrico	-8.34	0.25	8.59
Agua + Ácido Nítrico	-8.27	-1.98	6.29
Agua + Hidróxido de Sodio	FALLA	FALLA	FALLA
Agua + Amonio	-8.39	0.22	8.61

Tabla 4.5. Energía de los orbitales HOMO y LUMO, energía del GAP en eV para el paracetamol estudiado en presencia de diferentes solventes, valores obtenidos con el método ZINDO/CI.

Este tipo de fallos son comunes al tratar elementos que no están parametrizados por completo en los métodos semiempíricos, se debe notar sin embargo que esto no le

quita validez a los resultados, solo refleja la necesidad de continuar con el desarrollo de los mismos, y las ventajas de estas metodologías tal como se han notado en el desarrollo de este trabajo respaldan esta posición.

4.2 INTERACCIÓN DEL PARACETAMOL CON LOS LS

A continuación se incorporan nuevos elementos a los sistemas moleculares, los LS considerados en este trabajo y que han sido descritos en el capítulo 3, estos LS fueron incorporados a los sistemas moleculares a medida que se los hacía crecer desde 1 hasta 3 unidades precursoras, no se trabajó con LS mas grandes debido a las limitaciones de la plataforma de computo disponible. Sin embargo esto no resta validez a los resultados ya que los LS comerciales presentan una enorme variedad de tamaños moleculares y al compartir características con la lignina las propiedades de las macromoléculas pueden ser inferidas con aquellas correspondientes a los precursores y fragmentos poliméricos pequeños.

Paracetamol + LS con:	Carga	1 Unidad	2 Unidades	3 Unidades
Amonio	+1	-108.79	-305.67	-502.14
	0	-287.27	-484.87	-683.88
	-1	-332.97	-532.37	-739.16
Azufre	+1	-58.68	-289.52	-478.23
	0	-234.33	-459.50	-643.75
	-1	-282.38	-520.73	-706.33
Calcio	+1	-719.48	-1624.85	-1775.58
	0	-834.01	-1723.80	-1889.31
	-1	-887.65	-1774.03	-1963.21
Sodio	+1	-234.34	-491.21	-834.89
	0	-367.08	-605.69	-871.60
	-1	-423.99	-656.13	-896.27

Tabla 4.6. Calor de formación en kcal/mol para el paracetamol en combinación con los LS estudiados, en el vacío y varios estados de carga. Valores obtenidos con los métodos semiempíricos AM1 y PM3.

En el vacío los valores obtenidos muestran que los sistemas moleculares se hacen más estables a medida que los LS crecen, con una disminución significativa en los valores del calor de formación, y al ionizar estos sistemas se observa una tendencia a

comportarse como aceptadores de electrones, si bien la diferencia entre los estados neutro y -1 de carga disminuye de forma progresiva, es razonable esperar que eventualmente sistemas que contengan LS mas grandes no presenten este comportamiento. Esta información se encuentra en la tabla 4.6.

Al observar estos mismos sistemas moleculares en un medio acuoso (tabla 4.7) se encuentra de nuevo que el valor del calor de formación disminuye de forma significativa a medida que los LS crecen, mostrando como este crecimiento proporciona estabilidad al sistema, se aprecia también una tendencia de los sistemas a comportarse como aceptador de electrones, sin embargo las diferencias entre los valores de calor de formación para el estado neutro y el estado -1 de carga se hacen también muy pequeñas al crecer el LS, la única excepción es la combinación con el LS con Azufre, en este caso el mejor valor del calor de formación aparece cuando el LS tiene un tamaño de 2 unidades precursoras.

Paracetamol + LS con:	Carga	1 Unidad	2 Unidades	3 Unidades
Amonio	+1	-2431.56	-2751.04	-3066.47
	0	-2598.47	-2925.17	-3238.89
	-1	-2655.64	-2972.61	-3298.66
Azufre	+1	-1227.12	-1909.37	-1761.92
	0	-1393.80	-2080.49	-1912.14
	-1	-1395.41	-2140.02	-1982.37
Calcio	+1	-2281.54	-2237.26	-3221.10
	0	-2395.78	-2325.86	-3294.02
	-1	-2457.71	-2378.06	-3391.93
Sodio	+1	-2017.37	-2165.56	-2294.98
	0	-2141.27	-2216.92	-2350.97
	-1	-2214.57	-2291.46	-2433.58

Tabla 4.7. Calor de formación en kcal/mol para el paracetamol en combinación con los LS estudiados, en un medio acuoso y varios estados de carga. Valores obtenidos con los métodos semiempíricos AM1 y PM3.

Trabajos previos [6] han reportado un fenómeno de acoplamiento entre las partes aromáticas de las estructuras del paracetamol y fragmentos de lignina procedente de maderas blandas en su forma natural no procesada, y plantean que este mecanismo se puede utilizar para capturar las moléculas del analgésico en ambientes acuosos. En este trabajo se ha explorado esta posibilidad dado que los LS considerados comparten una gran cantidad de características y propiedades con la lignina natural, la única

diferencia significativa es que los LS son solubles en agua mientras que la lignina natural no lo es. [7]

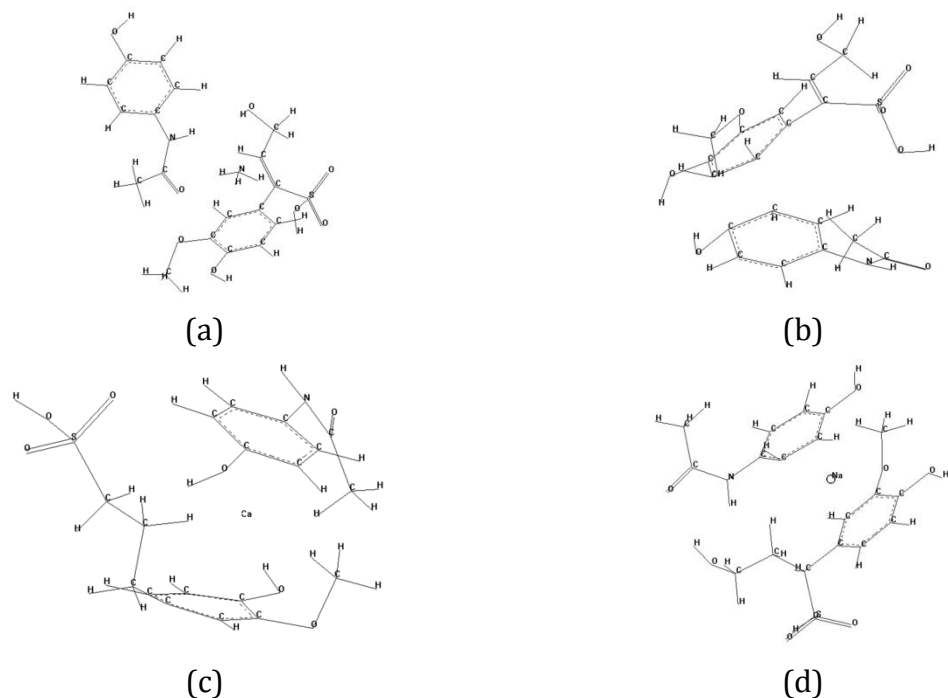


Figura 4.5. Representaciones gráficas de las interacciones moleculares entre el paracetamol y fragmentos monoméricos de los LS estudiados, en agua. (a) LS con Amonio. (b) LS con Azufre. (c) LS con Calcio. (d) LS con Sodio.

Estas interacciones se representan de forma gráfica en la figura 4.5, se debe aclarar que las moléculas de agua del medio no se incluyen para facilitar la visualización. Las representaciones gráficas de la geometría molecular de los sistemas estudiados muestran que el fenómeno de alineación en efecto aparece, solo que no es tan significativo como se había observado para la lignina en forma natural, de todos los LS estudiados solo el combinado con Amonio no presenta el fenómeno de alineación, y de los tres restantes el que presenta los mejores resultados es el LS con Azufre, en el cual la distancia entre los planos que contienen los anillos aromáticos es del orden de 1.5 Å, sin embargo los anillos tienden a unirse por uno de sus lados.

Para los otros dos LS, con Calcio y con Sodio, el acoplamiento observado es mucho mejor con los anillos aromáticos ubicándose unos sobre otros alineándose de forma casi perfecta, este fenómeno se puede explicar en términos de la interacción entre los enlaces π conjugado de las moléculas involucradas, junto con los átomos sustituyentes

involucrados correspondientes a los LS, estos átomos de Calcio y Sodio tienden a ubicarse entre las dos moléculas actuando como elementos de enlace entre ellas.

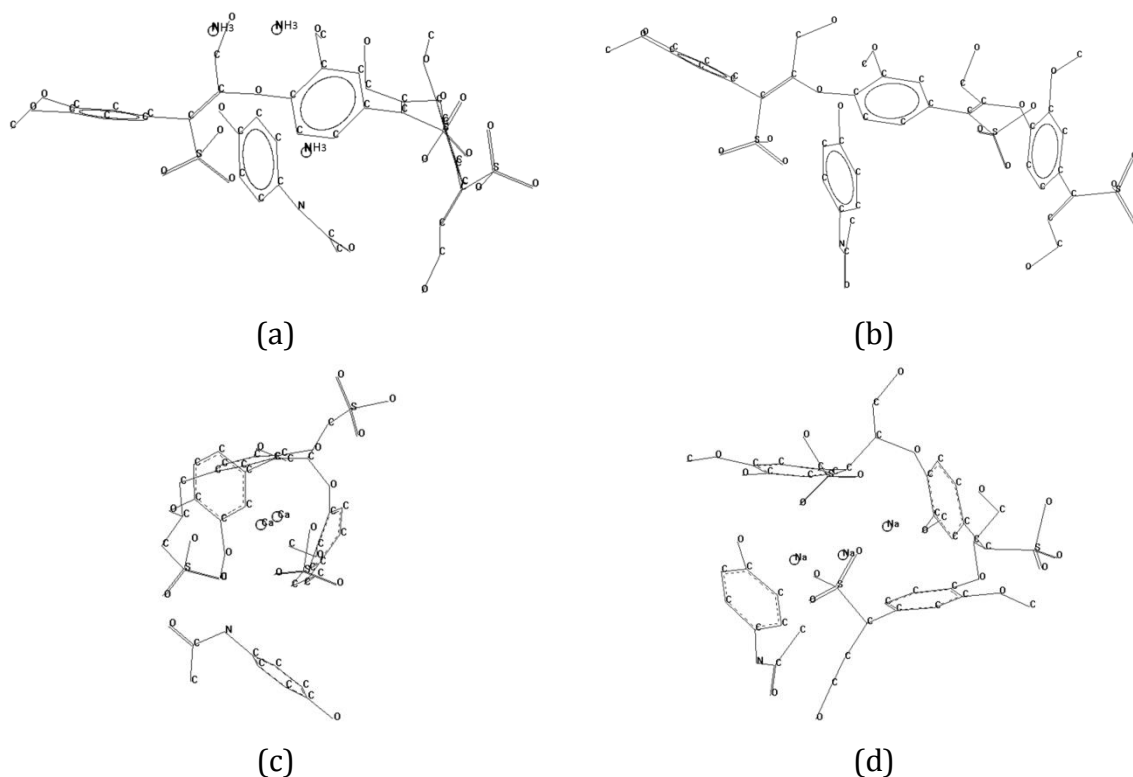


Figura 4.6. Representaciones gráficas de las estructuras moleculares de los LS estudiados en combinación con el paracetamol en un medio acuoso. Moléculas de agua no mostradas para facilitar la visualización. (a) LS con Amonio. (b) LS con Azufre. (c) LS con Calcio. (d) LS con Sodio.

Las distancias resultantes entre las partes aromáticas van desde 2.1 Å para el LS con Calcio y de 3.1 Å para el LS con Sodio, y una observación más detallada muestra un fenómeno interesante, el hecho de que los LS intentan formar enlaces por cualquier medio posible a su alcance, en el caso del LS con Amonio se aprecia que aunque las partes aromáticas no se alinean los bordes de las moléculas tienden a formar enlaces a través de los hidrógenos y demás grupos funcionales presentes. Esta característica muestra una vez más la increíble diversidad y versatilidad que los LS presentan para el desarrollo de todo tipo de productos y aplicaciones.

Al observar la interacción de los LS más grandes (3 unidades) podemos apreciar (figura 4.6) que las estructuras moleculares en un medio acuoso tienen un comportamiento más variado, presentando interacciones que van más allá del acoplamiento entre estructuras aromáticas observado en las combinaciones del paracetamol y los precursores de los LS. Las combinaciones que incluyen los LS con Amonio (a) y Azufre (b), muestran un escenario donde los LS tienden a estirarse longitudinalmente mientras que la molécula de paracetamol se ubica de forma paralela a ellos y tiende a enlazarse con el LS por uno de sus extremos, la geometría encontrada muestra que hay una tendencia a formar enlaces entre los átomos de Oxígeno y es muy probable que la forma de la alineación entre las moléculas se deba a la repulsión causada por la diferencia de tamaño entre estas. [8]

En el caso de las combinaciones que incorporan los LS con Calcio (c) y Sodio (d) la situación es radicalmente diferente, se observa que las geometrías obtenidas muestran a los LS con una tendencia a cerrarse sobre sí mismo, casi rodeando a las moléculas que se encuentran en su cercanía, independiente de que sean grupos sustituyentes o el paracetamol. La forma en que las moléculas se “cierran” unas sobre otras puede encontrarse en la naturaleza de los iones que actúan como grupos sustituyentes para estos LS, el Calcio y el Sodio, estos átomos tienden a ser más electronegativos que el Azufre y el Amonio y en consecuencia tienden a atraer con más intensidad otros elementos atómicos.

Medio	LS con Amonio	LS con Azufre	LS con Calcio	LS con Sodio
Vacío	7.87	7.63	7.49	6.38
Agua	7.86	7.82	7.51	7.02
Agua + Ácido Sulfúrico	7.79	8.04	5.58	6.73
Agua + Ácido Clorhídrico	7.82	8.08	5.59	5.19
Agua + Ácido Nítrico	6.13	6.77	5.63	6.11
Agua + Hidróxido de Amonio	7.8	7.94	6.1	5.54

Tabla 4.8. GAP energético en electronvoltios para el paracetamol en combinación con los LS estudiados, en todos los medios estudiados. Valores obtenidos con el método semiempírico ZINDOS en configuración CI, los fragmentos de LS tienen 3 unidades de tamaño.

Este panorama se complementa observando la reactividad de los sistemas a través de la información obtenida a partir de los valores del GAP óptico (tabla 4.8) y el potencial

electrostático (figura 4.7) correspondientes obtenidos al utilizar el método ZINDOS/CI, los valores obtenidos para el GAP muestran de forma consistente un comportamiento aislante independiente de la combinación, tal como se había observado para los LS y el paracetamol aislados.

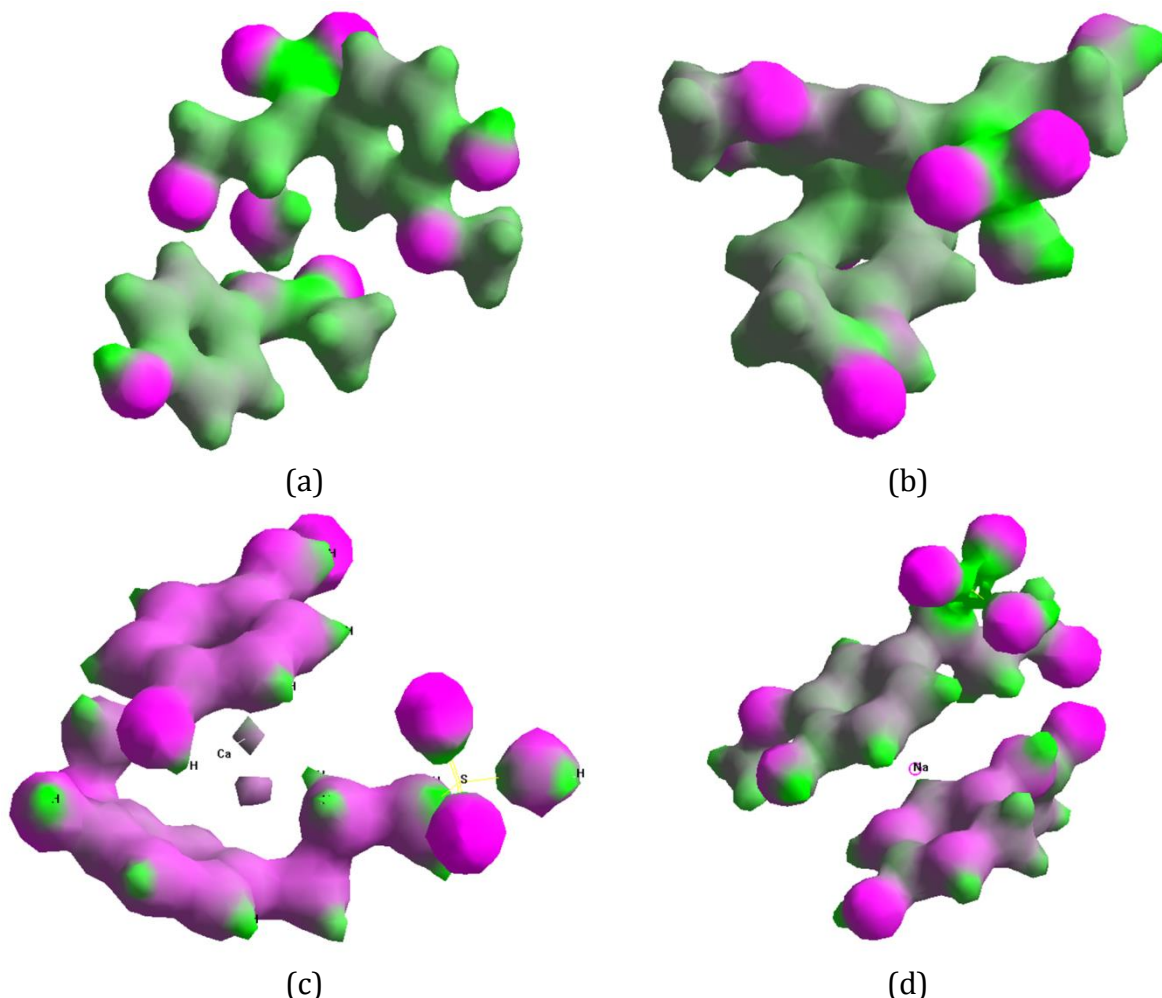


Figura 4.7. Representaciones gráficas del potencial electrostático de las interacciones moleculares entre el paracetamol y fragmentos monoméricos de los LS estudiados. (a) LS con Amonio. (b) LS con Azufre. (c) LS con Calcio. (d) LS con Sodio.

La representación gráfica del potencial electrostático (figura 4.7), para la combinación del paracetamol con el LS con Amonio los sitios más reactivos, representados en las figuras por las regiones de color purpura, se encuentran localizados en los átomos de Oxígeno, Azufre y Nitrógeno con las moléculas separadas; la combinación que incluye el LS con Azufre, muestra que las dos moléculas se han acercado tanto que básicamente se han convertido en una sola entidad con sus propios sitios reactivos,

este fenómeno se debe principalmente a la alineación entre las partes aromáticas y a la formación de enlaces de hidrógeno en los bordes de las moléculas. Sin embargo, este fenómeno no se repite con los otros dos LS, la separación entre ellas es tal que las moléculas no se enlazan, la reactividad en el caso del sistema molecular que incorpora el LS con Calcio es muy buena y se extiende por prácticamente todos los átomos que lo forman. Para el caso de la combinación con el LS con Sodio las moléculas se alienan casi perfectamente y la reactividad es muy buena.

Para tener una visión más completa se estudió lo que sucedía con los sistemas moleculares de paracetamol y los LS al colocarlos en los medios ácidos y básicos considerados en este trabajo. Los valores obtenidos del calor de formación (tabla 4.9) muestran en primer lugar que el hecho de pasar del vacío a un ambiente acuoso favorece de forma significativa la estabilidad de las combinaciones moleculares. También se hace evidente que el medio donde mejor se comportan los sistemas estudiados es el que combina agua y ácido sulfúrico sin que importe el tipo de LS presente. Finalmente, el sistema que tiene el mejor comportamiento energético es aquel donde se combina el paracetamol y un LS con Calcio en ambiente de agua y ácido sulfúrico.

Medio	LS con Amonio	LS con Azufre	LS con Calcio	LS con Sodio
Vacío	-683.88	-643.75	-1889.31	-871.60
Agua	-3238.89	-1912.14	-3294.02	-2350.97
Agua + Ácido Sulfúrico	-3337.89	-3153.88	-6867.12	-5104.75
Agua + Ácido Clorhídrico	-2905.82	-2286.06	-6323.04	-3911.85
Agua + Ácido Nítrico	-2884.61	-2297.74	-5994.98	-3791.55
Agua + Hidróxido de Amonio	-2927.21	-2478.21	-6515.86	-3728.60

Tabla 4.9. Calor de formación en kcal/mol para el paracetamol en combinación con los LS estudiados, en todos los medios estudiados. Valores obtenidos con los métodos semiempíricos AM1 y PM3, los fragmentos de LS tienen 3 unidades de tamaño.

Anteriormente se había observado que el LS con Calcio presenta una estructura en la que la molécula tiende a cerrarse alrededor de sí misma atrayendo a los elementos moleculares de su entorno, este comportamiento no se alteraba al combinarla con el paracetamol y por los valores de calor de formación consignados en la tabla 4.9 podemos ver que incluso en el vacío el comportamiento energético es el mejor. Todas estas características permiten concluir que en un escenario donde el medio acuoso se haga ácido, bien sea por la adición de ácido sulfúrico o una sustancia similar (lejía o

hipoclorito de sodio), los LS con Calcio cumplirían muy bien el papel de captura molecular que se busca en este trabajo.

Si además se considera que los LS con Calcio son sustancias disponibles comercialmente con precios que oscilan entre los U\$ 200 y los U\$ 500 por tonelada, pensar en incorporar este tipo de alternativas en los procesos de tratamiento de las aguas es algo posible y económicamente viable.

Al visualizar la estructura molecular de esta combinación (figura 4.8), se observa que el LS con Calcio tiende a “rodear” a la molécula de paracetamol y que las moléculas del medio, que inicialmente se encontraban distribuidas de forma uniforme llenando la caja, se encuentran ahora agrupándose alrededor del LS y el paracetamol. Este agrupamiento se puede explicar en base a la gran electronegatividad que el LS con Calcio posee, tal como se pudo apreciar en la figura 4.7(c), los átomos de Calcio y Azufre actúan entonces, tal como ya se ha observado, como elementos de enlace entre las moléculas más grandes.

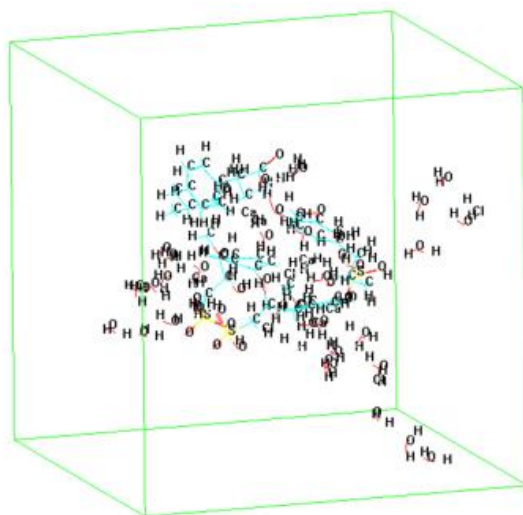


Figura 4.8. Mejor combinación encontrada: Paracetamol + LS con Calcio + Agua + Ácido Sulfúrico.

Para terminar se tiene una representación de como sería un espectro de absorción óptica o ultravioleta (figura 4.9) para una hipotética muestra de agua que incluya al paracetamol con el LS con calcio en un ambiente de agua y ácido sulfúrico, la transición más intensa aparece en la región de los 270 nm y es considerada una marca distintiva de la presencia de los productos derivados de la lignina. Cabe aclarar que los LS con calcio son ampliamente utilizados en la industria alimentaria como agentes

aglomerantes y son en consecuencia perfectamente seguros en términos de toxicidad, esto refuerza la posibilidad de utilizarlo para los objetivos planteados en este trabajo.

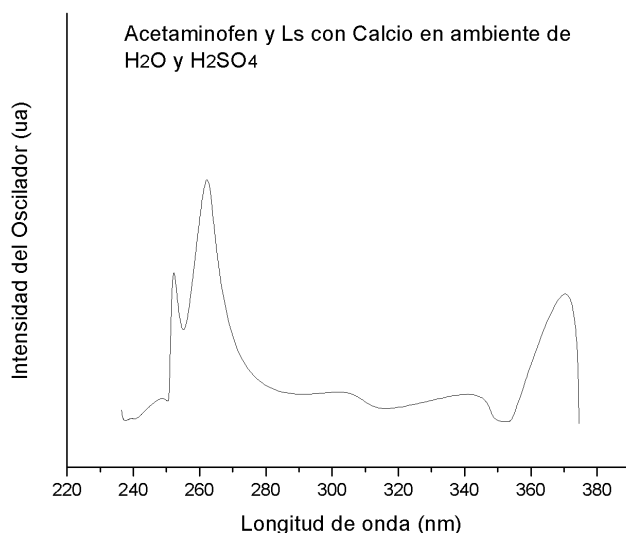


Figura 4.9. Espectro de absorción óptica correspondiente a la mejor combinación encontrada: Paracetamol + LS con Calcio + Agua + Ácido Sulfúrico. Método aplicado: ZINDOS/CI.

Una posibilidad bastante razonable para poder implementar este tipo de proceso de limpieza es a través de la inclusión de los LS en una etapa del tratamiento de las aguas residuales, bien sea en los tanques de asentado o en el tanque de sedimentación (ver Capítulo 1 – Figura 1.2), en estos tanques generalmente se utiliza cal para aglutinar y precipitar los sólidos pequeños que han escapado a los filtros de malla por lo que añadir en esta etapa los LS sería posible y económicamente viable dado su bajo precio comercial. El solvente ácido que según los resultados de este trabajo favorece el proceso de captura molecular, y que en este caso es el ácido sulfúrico presenta inconvenientes dado su altísima toxicidad, pero los resultados muestran que en general todo medio ácido es apropiado por lo que otras alternativas de aditivos pueden ser exploradas.

4.3. BIBLIOGRAFÍA

- [1]. Forrest JA, Clements JA, Prescott LF. Clinical pharmacokinetics of paracetamol. *Clin Pharmacokinet.* 1982 Mar-Apr;7(2):93-107.
- [2]. Fazlul Huq, 2007. Molecular Modelling Analysis of the Metabolism of Paracetamol. *Journal of Pharmacology and Toxicology*, 2: 142-150.
- [3]. Arnaiz, S.L., S. Llesuy, J.C. Cutrin and A. Boveris, 1995. Oxidative stress by acute acetaminophen administration in mouse liver. *Free Radic. Biol. Med.*, 19: 303-310.
- [4]. Bales, J.R., P.J. Sadler, J.K. Nicholson and J.A. Timbrell, 1984. Urinary excretion of acetaminophen and its metabolites as studied by proton NMR spectroscopy. *Clin. Chem.*, 30: 1631-1636.
- [5]. Hinson, J.A., D.W. Roberts, R.W. Benson, K. Dalhoff, S. Loft and H.E. Poulsen, 1990. Mechanism of paracetamol toxicity. *Lancet*, 335: 732-732.
- [6]. Isabel Villaescusa, Núria Fiol, Jordi Poch, Antonio Bianchi, Carla Bazzicalupi. Mechanism of paracetamol removal by vegetable wastes: The contribution of π - π interactions, hydrogen bonding and hydrophobic effect. *Desalination* 270 (2011) 135-142
- [7]. Gisela Richardson, Yemin Sun, Maud Langton, Anne-Marie Hermansson. Effects of Ca - and Na-lignosulfonate on starch gelatinization and network formation. *Carbohydrate Polymers* 57 (2004) 369-377.
- [8]. P. Miretzkya, A. Fernandez Cirelli. Cr(VI) and Cr(III) removal from aqueous solution by raw and modified lignocellulosic materials: A review. *Journal of Hazardous Materials* 180 (2010) 1-19

UNIVERSIDAD DEL CAUCA

CAPÍTULO 5. EL IBUPROFENO

Maestría en Ingeniería Física

Pablo Javier Salazar Valencia

5.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL IBUPROFENO

El ibuprofeno (figura 5.1) es un antiinflamatorio no esteroideo, utilizado frecuentemente como antipirético y para el alivio sintomático del dolor de cabeza (cefalea), dolor dental (odontalgia), dolor muscular o mialgia, molestias de la menstruación (dismenorrea), dolor neurológico de carácter leve y dolor postquirúrgico. También se usa para tratar cuadros inflamatorios, como los que se presentan en artritis, artritis reumatoide y artritis gotosa. Generalmente la dosis recomendada para adultos es de unos 1200 mg diarios. Sin embargo, bajo supervisión médica, la cantidad máxima de ibuprofeno para adultos es de 800 mg por dosis o 3200 mg por día. En niños es de 5 a 10 mg por kg en un intervalo de tiempo de 6 a 8 horas, con una dosis diaria máxima de 30 mg/kg. [1]

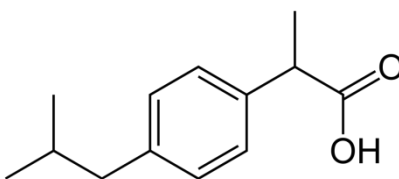


Figura 5.1. Estructura molecular del ibuprofeno

Al igual que el paracetamol, el ibuprofeno también es metabolizado en el hígado y es excretado vía renal, es además una molécula quiral, lo cual quiere decir que la molécula y su imagen especular no se pueden superponer, y puede existir en configuraciones R y S. La inversión metabólica quiral es una característica común de otros derivados arilpropanoicos tales como el ketoprofeno, el flubiprofeno y pranoprofeno. [2] Ambas configuraciones se pueden encontrar en los productos comerciales y su comportamiento es idéntico, y para facilitar el desarrollo de este trabajo se ha trabajado siempre con la configuración R.

Se cree que esta activación metabólica del ibuprofeno a través de inversión quiral no sólo conduce a una mayor potencia terapéutica, sino que también puede causar un mayor riesgo de insuficiencia renal aguda en pacientes con trastornos renales. Los efectos adversos del ibuprofeno incluyen trastornos gastrointestinales y depresión del sistema nervioso central. En la figura 5.2 podemos apreciar las configuraciones moleculares de las formas en las que el ibuprofeno puede existir.[3]



Figura 5.2. Estructura de (a) R-Ibuprofeno y (b) S-Ibuprofeno, especies moleculares en las que puede existir esta molecular

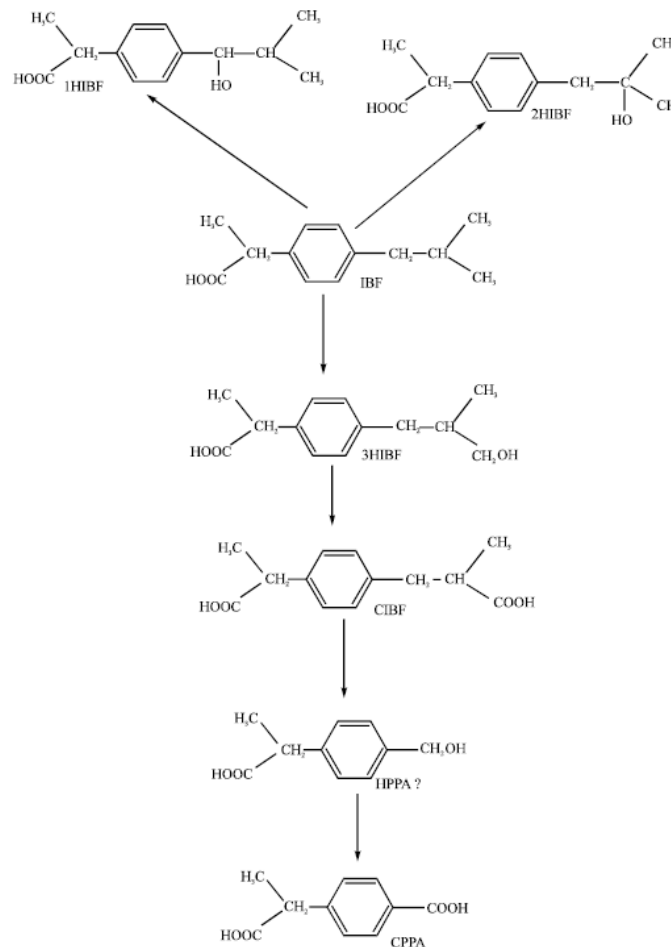


Figura 5.3. Ruta metabólica del ibuprofeno en los seres humanos.

El metabolismo de ibuprofeno implica al igual que en el paracetamol, la conjugación con el ácido glucurónico para formar ibuprofeno acilglucurónido (FIB-GLU) la cual es una reacción estereoselectiva (tipo de reacción química en la que un único reactivo forma una mezcla desigual de los estereoisómeros durante la creación no estereoespecífico de un nuevo estereocentro o durante la transformación no estereoespecífico de un uno pre-existente) para la configuración S, la oxidación

resulta en dos metabolitos principales, 2-hydroxyibuprofeno (2HIBF) y carboxyibuprofeno (CIBF). [4]

Se ha establecido que en un adulto entre un 74% y un 86% de una dosis oral estándar, es excretada por vía urinaria comprendiendo ibuprofeno libre, FIB-GLU, 2HIBF y CIBF. Otros tres productos menores de la oxidación: 1-hydroxyibuprofeno (1HIBF), 3-hydroxyibuprofeno (3HIBF) y 2 - (4-carboxifenil) propanoico (CPPA) también han sido identificados en la orina humana. La figura 5.3 muestra la ruta metabólica del ibuprofeno en los seres humanos. [5]

En la tabla 5.1 aparecen consignados los valores del calor o entalpia de formación obtenidos mediante las optimizaciones de geometría para el ibuprofeno utilizando los tres métodos principales de la aproximación NDDO, el mejor valor lo proporciona el método AM1 seguido de cerca por el método PM3, con una diferencia de solo 3 kcal/mol. Dado que la diferencia entre los resultados obtenidos con PM3 y AM1 es tan pequeña y para tener continuidad con los resultados presentados en el capítulo 4 se decidió utilizar el método PM3 para desarrollar el resto de optimizaciones correspondientes al estudio del ibuprofeno y su interacción con los LS en los medios considerados en este trabajo.

Una representación de la estructura geométrica obtenida a partir de las optimizaciones de geometría del se puede apreciar en la figura 5.4, es importante recordar que las figuras presentadas en este trabajo son proyecciones bidimensionales de estructuras tridimensionales y no mostraran todos los elementos presentes en los sistemas moleculares.

Método	Calor de Formación
MDNO	-90.06
AM1	-103.18
PM3	-100.99

Tabla 5.1. Calor de formación en kcal/mol para el ibuprofeno según los resultados de las optimizaciones de geometría usando los tres métodos considerados.

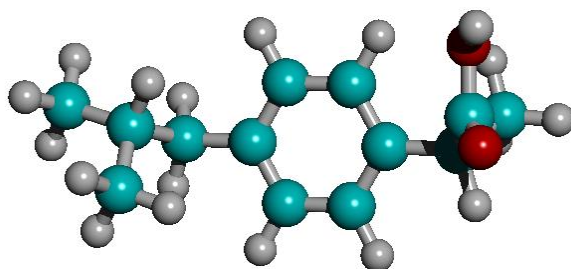


Figura 5.4. Estructura molecular del Ibuprofeno, obtenida mediante la optimización de geometría con el método semiempírico PM3.

La geometría obtenida a partir de las simulaciones muestra una molécula mayoritariamente con una sección plana, con dos cadenas laterales en ambos extremos, de aproximadamente 8.7 Å de longitud por 2.8 Å de ancho, las cadenas laterales salen del plano con ángulos de torsión de 164° y 101°, la molécula tiene una masa de 206.28 uma (unidades de masa atómica).

Las optimizaciones de geometría para el ibuprofeno en el vacío y en un ambiente acuoso, (caja periódica con 50 moléculas de agua) arrojaron los valores de calor de formación consignados en la tabla 5.2, además se ionizó el sistema con 1 protón y 1 electrón para determinar si se comporta como aceptador o donador de electrones.

Estado de Carga	Calor de Formación	
	Vacío	Agua
+1	106.50	-2029.63
0	-100.99	-2222.32
-1	-108.73	-2281.45

Tabla 5.2. Calor de formación en kcal/mol para el ibuprofeno en el vacío, agua y varios estados de carga, resultados obtenidos con el método PM3

Lo primero que se observa es que hay una amplia disminución del valor del calor de formación al pasar del vacío al ambiente acuoso, esto muestra una gran afinidad de la estructura molecular del ibuprofeno con el agua, similar a la observada en el caso del paracetamol; al ionizar el sistema se observa también que tanto en el vacío como en agua el ibuprofeno se comporta como un aceptador de electrones, y tiene una alta probabilidad de unirse con otros sistemas moleculares mediante el mecanismo de enlace por radical libre.

Para tener una idea de que tan reactiva es la molécula de ibuprofeno se aplicó el método ZINDOS/CI para encontrar las propiedades electrónicas y ópticas, se utilizan como base las geometrías moleculares encontradas tanto en el vacío como en agua. La primera parte de esta información aparece consignada en la tabla 5.3, donde podemos

apreciar que al contrario de lo observado para el paracetamol, el ibuprofeno tiende a comportarse como un semiconductor en el estado de carga -1 (presencia de un electrón), en el estado neutro sin embargo la estructura aparece como un aislante.

Medio	Estado de Carga	Energía de HOMO	Energía de LUMO	Energía del GAP
Vacío	+1	-10.28	-4.03	6.25
	0	-8.42	0.41	8.83
	-1	2.31	4.94	2.63
Agua	+1	-9.18	-2.97	6.27
	0	-8.58	0.36	8.94
	-1	1.29	3.85	2.56

Tabla 5.3. Energía de los orbitales HOMO y LUMO, energía del GAP en eV para el ibuprofeno en diferentes estados de carga, para el vacío y el agua, valores obtenidos con el método ZINDO/CI.

Este comportamiento refuerza la imagen de que el ibuprofeno se ioniza fácilmente y se comporta como una molécula que tiene afinidad por los radicales libres, hecho que puede ser usado para explicar su eficacia para interactuar con los tejidos humanos y su gran efectividad analgésica. Este comportamiento lleva también a algo que no es una ventaja, el hecho de ser sensible a los radicales libres significa que sus especies metabólicas (figura 5.3) son muy afines a todo tipo de sistema molecular incrementando su potencial toxicidad al ser usado de forma desmedida o no planificada. [6]

La electronegatividad nos muestra los sitios del sistema molecular que son más repulsivos o atractivos, es decir, los sitios donde hay una mayor probabilidad de que sistemas moleculares diferentes interactúen y formen algún tipo de vínculo o enlace. Para el caso del ibuprofeno se puede apreciar que los estados de carga más reactivos son los estados neutro y +1, con una distribución uniforme de sitios electronegativos comprendiendo los alrededores del anillo aromático y los extremos de la molécula.

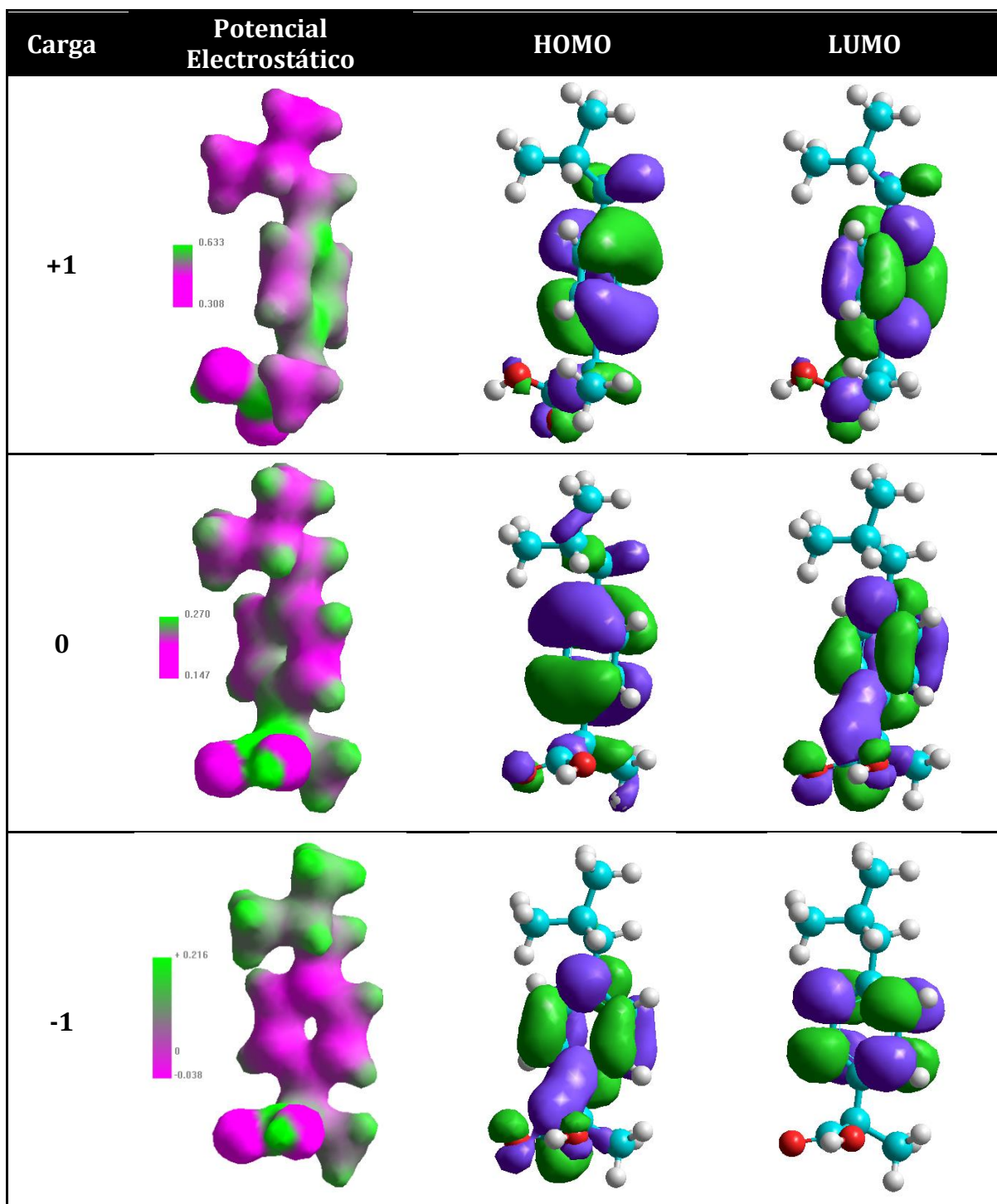


Figura 5.5. Potencial electrostático, orbitales HOMO y LUMO para el ibuprofeno en varios estados de ionización. Resultados obtenidos de la aplicación del método ZINDO/CI.

En el estado de carga -1 los sitios más reactivos corresponden de nuevo a los alrededores del anillo aromático y en los átomos de Nitrógeno y Oxígeno, sin la abundancia que se observa en los estados neutro y +1. El hecho de que aparezcan más sitios reactivos en el estado de carga +1, (presencia de un protón); y al comparar con los resultados obtenidos para el calor de formación (tabla 5.2) se puede apreciar que aunque en el vacío la ionización con protones no es muy probable, si lo es cuando el ibuprofeno se encuentra en agua, ampliando el rango de posibilidades de reactividad para el ibuprofeno mostrando lo versátil y potencialmente peligroso que este medicamento puede ser.

A continuación se procedió a estudiar la interacción del ibuprofeno con los otros medios ácidos y básicos que se están considerando en este trabajo. Los valores obtenidos para el calor de formación (tabla 5.4) muestran que los mejores medios son uno ácido, agua con ácido sulfúrico, y otro básico, agua con hidróxido de sodio. La interacción con el ácido clorhídrico no pudo ser estudiada debido a que los métodos utilizados fallaron al resolver este sistema molecular.

Medio	Calor de Formación
Agua	-2222.32
Agua + Ácido Sulfúrico	-3249.39
Agua + Ácido Clorhídrico	Falla
Agua + Ácido Nítrico	-2085.13
Agua + Hidróxido de Sodio	-3256.61
Agua + Amonio	-2231-23

Tabla 5.4. Calor de formación en kcal/mol para el ibuprofeno en los medios considerados. Valores encontrados con el método PM3.

Al realizar la exploración de las características electrónicas y ópticas se encontró que al aplicar el método ZINDOS/CI en los medios que incorporan ácido clorhídrico e hidróxido de amonio las simulaciones fallan al tratar de resolver los sistemas moleculares, en consecuencia no se obtuvo la información buscada en estos casos. La explicación a este fallo se encuentra en el hecho de que no todos los elementos de la tabla periódica están parametrizados para ser utilizados con las metodologías empleadas en este trabajo, este es un hecho desafortunado aunque no inesperado.

De la información restante (tabla 5.5) se puede apreciar que estos sistemas moleculares se comportan como aislantes eléctricos, sin embargo no hay la uniformidad que se había apreciado para el caso del paracetamol, en el ibuprofeno el rango de valores para el GAP energético es mucho más amplio.

Medio	Energía de HOMO	Energía de LUMO	Energía del GAP
Agua	-8.58	0.36	8.94
Agua + Ácido Sulfúrico	-8.29	-1.78	6.51
Agua + Ácido Clorhídrico	FALLA	FALLA	FALLA
Agua + Ácido Nítrico	-8.66	-2.44	6.22
Agua + Hidróxido de Sodio	FALLA	FALLA	FALLA
Agua + Amonio	-8.36	-2.51	5.85

Tabla 5.5. Energía de los orbitales HOMO y LUMO, energía del GAP en eV para el ibuprofeno en los medios y solventes considerados, valores obtenidos con el método ZINDO/CI.

Al realizar la exploración de las características ópticas se presentaron fallos al intentar resolver el sistema molecular que incorpora Hidróxido de Sodio en el medio. Este fallo está relacionado con aquel observado para las optimizaciones de geometría con Ácido Clorhídrico y se puede explicar en términos de la falta de parametrizaciones de los átomo involucrados, esta vez en el método ZINDO/CI.

5.2 INTERACCIÓN DEL IBUPROFENO CON LOS LS

A continuación tenemos los valores del calor de formación en kcal/mol obtenidos al estudiar los sistemas moleculares conformados por el ibuprofeno y los LS considerados en este trabajo, en el vacío (tabla 5.6). Una vez más se presenta el fenómeno observado en el paracetamol, los valores del calor de formación disminuyen de forma consistente para todos los sistemas moleculares a medida que el LS crece mostrando como la presencia del LS contribuye a la estabilidad de la combinación. Al observar los resultados obtenidos al ionizar los sistemas se encuentra que en general estas combinaciones tienden a ser aceptadores de electrones, reforzando lo ya observado para el ibuprofeno y confirmando que el mecanismo de radical libre debe ser considerado ampliamente a la hora de estudiar la interacción de este analgésico o alguno de sus isómeros con los seres vivos.

Al observar el comportamiento del ibuprofeno y los LS en agua (tabla 5.7) los mejores valores aparecen asociados a los LS con calcio, sodio y azufre, siendo el sodio quien presenta el mejor valor, seguido de cerca por el azufre y el calcio. Al ionizar los

sistemas moleculares se observa que el estado -1, es decir en presencia de un electrón presenta consistentemente muy buenos valores.

Ibuprofeno + LS con:	Carga	1 Unidad	2 Unidades	3 Unidades
Amonio	+1	-155.37	-350.82	-540.59
	0	-334.22	-525.55	-723.98
	-1	-377.25	-572.39	-778.43
Azufre	+1	-134.60	-333.52	-506.29
	0	-313.61	-505.58	-688.51
	-1	-361.21	-556.52	-752.46
Calcio	+1	-827.60	-1692.79	-1857.07
	0	-904.82	-1773.97	-1941.23
	-1	-943.37	-1842.79	-1989.06
Sodio	+1	-248.87	-589.43	-843.85
	0	-365.68	-653.38	-921.99
	-1	-417.29	-692.08	-970.07

Tabla 5.6. Calor de formación en kcal/mol para el ibuprofeno en combinación con los LS estudiados, en el vacío y varios estados de carga. Valores obtenidos con el método semiempírico PM3.

Ibuprofeno + agua +LS con:	Carga	1 Unidad	2 Unidades	3 Unidades
Amonio	+1	-1843.20	-1479.26	-2280.43
	0	-2016.91	-1665.99	-2460.19
	-1	-2069.89	-1711.51	-2528.22
Azufre	+1	-2584.18	-2569.41	-3423.34
	0	-2754.47	-2732.49	-3583.69
	-1	-2826.19	-2807.31	-3663.89
Calcio	+1	-2254.14	-4113.01	-3301.65
	0	-2462.82	-4260.77	-3440.66
	-1	-2563.99	-4327.59	-3500.27
Sodio	+1	-2135.26	-2916.68	-4298.42
	0	-2258.66	-2974.19	-4351.98
	-1	-2316.04	-2970.09	-4416.47

Tabla 5.7. Calor de formación en kcal/mol para el ibuprofeno en combinación con los LS estudiados, en agua para varios estados de carga. Valores obtenidos con el método semiempírico PM3.

Así podemos apreciar que el comportamiento aceptador de electrones es hasta este punto, una característica constante de las combinaciones moleculares estudiadas ya sea en el vacío o en agua, resalta el caso de la combinación de ibuprofeno y el LS con

calcio para un LS de dos unidades, donde el valor del calor de formación es mucho más grande que para el caso de las tres unidades

En la figura 5.6 se aprecia la interacción entre las moléculas de los LS considerados en este trabajo y el ibuprofeno en un medio acuoso, dado que el paracetamol y el ibuprofeno comparten ciertas características estructurales se esperaba que el fenómeno de acople entre estructuras aromáticas también se presentara. Lamentablemente el fenómeno de alineación no aparece al combinar y los anillos aromáticos se repelen ubicándose de forma perpendicular entre ellos. La mayor parte de las interacciones observadas ocurren entre los átomos y grupos funcionales ubicados en el borde de las moléculas. Ahora bien, los LS si capturan a las moléculas de ibuprofeno, pero emplean otros mecanismos asociados fundamentalmente a la reactividad de los grupos sulfonados y otros átomos reactivos como el oxígeno y el nitrógeno. [7]

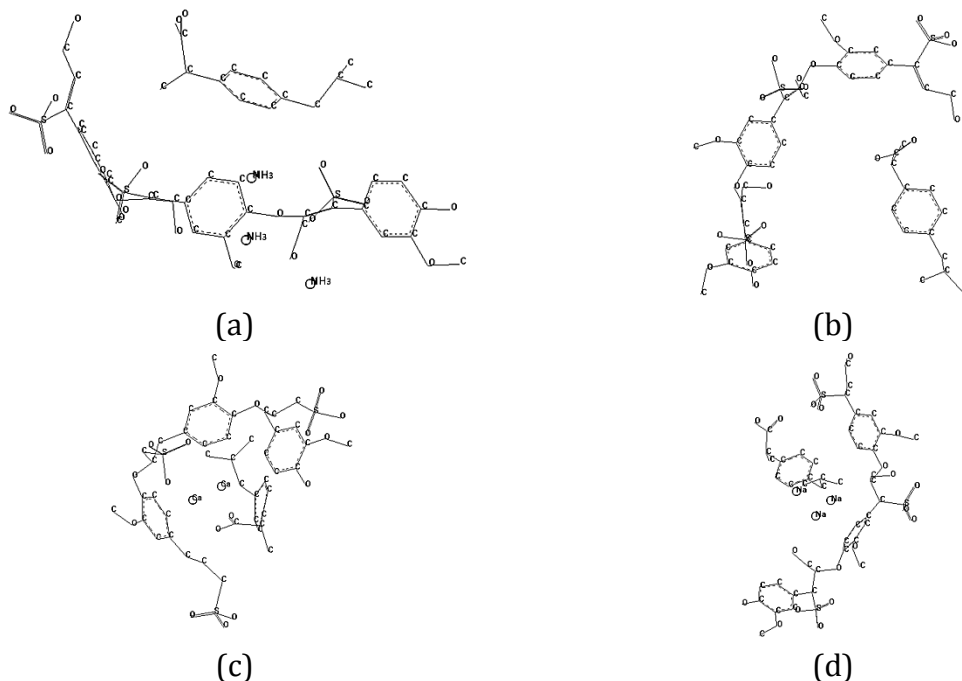


Figura 5.6. Representaciones gráficas de las estructuras moleculares de los LS estudiados en combinación con el ibuprofeno en un medio acuoso. Moléculas de agua no mostradas para facilitar la visualización. (a) LS con Amonio. (b) LS con Azufre. (c) LS con Calcio. (d) LS con Sodio.

Los LS con Calcio y Sodio son los que mejor interacción muestran, al tender a rodear al ibuprofeno, los iones de calcio y sodio se ubican entre las dos moléculas, sirviendo como elementos de enlace entre ellas. En el caso de los LS con Amonio y Azufre, estos tienen a extenderse longitudinalmente alineándose de forma paralela con las moléculas vecinas.

Este comportamiento coincide con lo mostrado por los valores del calor de formación (tabla 5.7) donde estos sistemas presentan los mejores valores. Los mecanismos de enlace observados son muy variados, se tiene la formación de enlaces de hidrógeno, la interacción entre los grupos SO_3 y los iones de calcio y sodio, mostrando una vez más la enorme versatilidad de los LS. Cabe aclarar que las representaciones gráficas mostradas aquí son proyecciones bidimensionales de un sistema tridimensional, por lo tanto han sido manipuladas para mostrar de la forma más clara el comportamiento de las estructuras moleculares estudiadas.

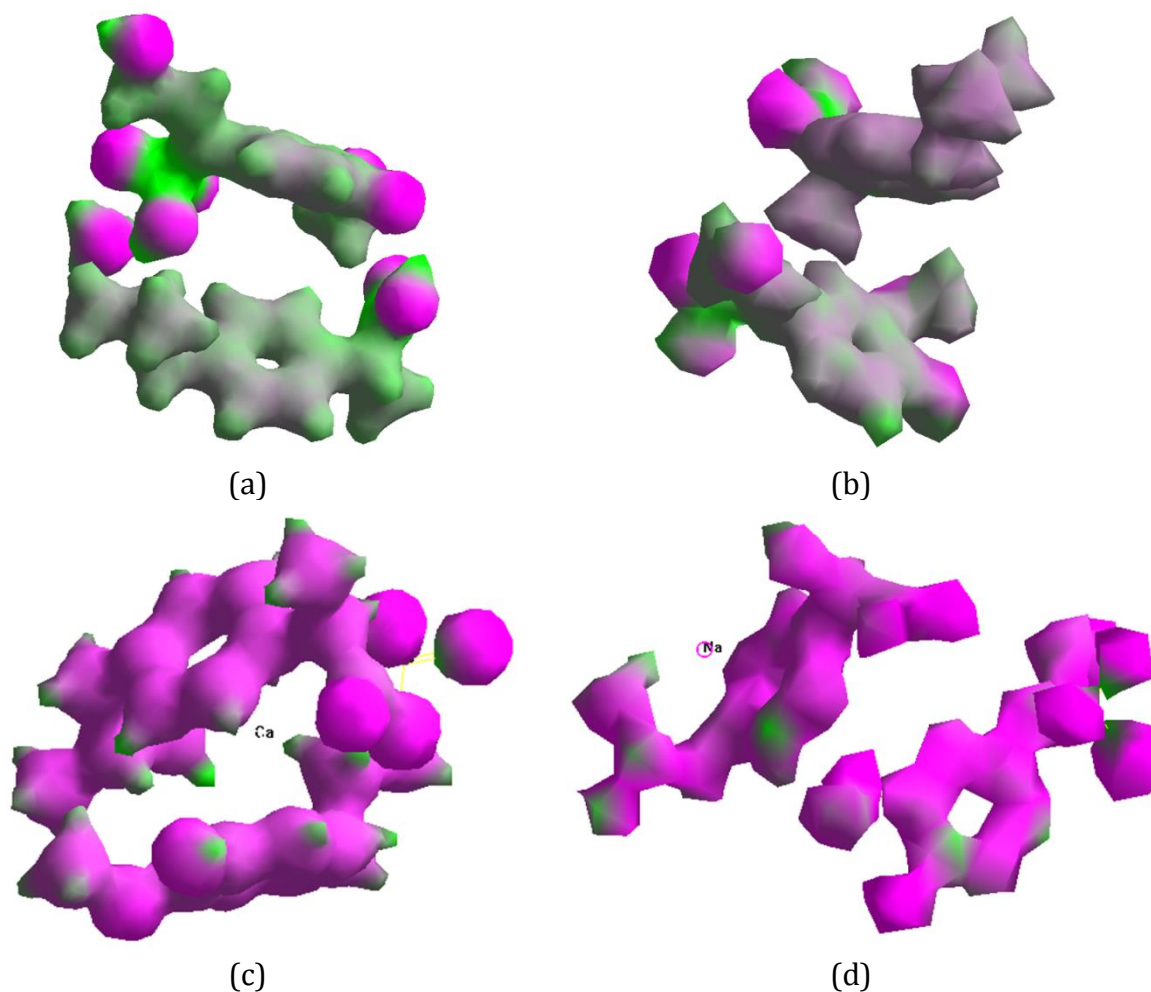


Figura 5.7. Representaciones gráficas del potencial electrostático de la interacción de unidades monoméricas de los LS estudiados con el ibuprofeno. (a) LS con Amonio. (b) LS con Azufre. (c) LS con Calcio. (d) LS con Sodio.

El panorama anterior se puede complementar al observar las representaciones gráficas del potencial electrostático de los sistemas moleculares estudiados, los cuales podemos apreciar en la figura 5.7, el potencial esta representado de tal forma que

mientras más purpura se muestre la estructura, más electronegativa es esta. Así pues, podemos observar que los sistemas más reactivos son aquellos donde se utilizan los LS con calcio (c) y sodio (d), donde prácticamente todo el sistema molecular es reactivo, estos resultados están de acuerdo con los obtenidos para el calor de formación y permiten concluir que en un ambiente acuoso las combinaciones del ibuprofeno con los LS con calcio y sodio son los que mejor se ajustan al comportamiento que buscamos. Las representaciones del potencial electrostático fueron obtenidas en base a los resultados de la aplicación del método ZINDOS/CI.

Aunque los resultados en agua son prometedores, es necesario considerar los medios ácidos y básicos que se han tratado en este trabajo, los resultados del calor de formación obtenidos para los sistemas moleculares que ahora comprenden al ibuprofeno, los LS, agua y un ácido o una base se pueden apreciar en la tabla 5.8. De inmediato salta a la vista que las combinaciones que incluyen al LS con calcio son los que mejores valores presentan los mejores valores para casi todos los medios considerados, independiente de si son ácidos o bases.

Medio	LS con Amonio	LS con Azufre	LS con Calcio	LS con Sodio
Vacío	-723.98	-688.51	-1941.23	-921.99
Agua	-2460.19	-3583.69	-3440.66	-4351.98
Agua + Ácido Sulfúrico	-3281.72	-2912.33	-6778.71	-2809.67
Agua + Ácido Clorhídrico	-2822.05	-3046.89	-6676.35	-3762.04
Agua + Ácido Nítrico	-2848.30	-2884.22	-6318.60	-3692.17
Agua + Hidróxido de Sodio	FALLA	FALLA	FALLA	FALLA
Agua + Hidróxido de Amonio	-2816.50	-2682.52	-5612.51	-3877.39

Tabla 5.8. Calor de formación en kcal/mol para el ibuprofeno en combinación con los LS estudiados, en todos los medios estudiados. Valores obtenidos con los métodos semiempíricos AM1 y PM3, los fragmentos de LS tienen 3 unidades de tamaño.

El hecho de trabajar con estos medios presenta una herramienta sencilla para el tratamiento de este tipo de desechos moleculares, ya que la mayoría de los medios considerados en este trabajo se pueden encontrar de manera rutinaria en multitud de agentes y productos usados para la limpieza y la desinfección, tanto en ambientes hospitalarios como domésticos. Lamentablemente no se pudo trabajar con el hidróxido de sodio debido a que todos los métodos considerados fallaron al intentar resolver el sistema molecular, sin embargo los resultados obtenidos muestran un panorama suficientemente amplio para los objetivos de este trabajo. La conclusión

más importante es que los LS con calcio son los más apropiados para auxiliar la eliminación de los SFA de las aguas residuales en el caso particular de los analgésicos considerados y que los medios donde esto es más efectivo son aquellos que incluyan ácidos, particularmente el ácido sulfúrico. [8]

Es importante anotar que estudios previos acerca de la lignina y sus derivados han mostrado que sus estructuras moleculares tienden a crecer de manera muy estable aprovechando el mecanismo de radical libre, el comportamiento observado en los LS tratados en este trabajo indica una tendencia similar, es por eso razonable suponer que si se colocan LS con calcio o sodio, grandes o pequeños en los medios descritos en este trabajo, su eficacia para capturar las moléculas de analgésico u otras SFA está más que garantizada. Además el hecho de que haya moléculas de ácidos en los ambientes considerados favorece el fenómeno de captura, ya que estas sustancias están presentes en una amplia variedad de productos de limpieza y desinfección (hipoclorito de sodio, lejía, etc) que se utilizan ampliamente en ambientes domésticos, sanitarios e industriales. [9]

Medio	LS con Amonio	LS con Azufre	LS con Calcio	LS con Sodio
Vacío	7.84	8.19	7.63	6.64
Agua	7.83	7.91	7.86	6.59
Agua + Ácido Sulfúrico	7.87	7.95	7.03	5.95
Agua + Ácido Clorhídrico	8.00	8.01	6.36	5.85
Agua + Ácido Nítrico	6.43	6.31	7.61	6.14
Agua + Hidróxido de Sodio	FALLA	FALLA	FALLA	FALLA
Agua + Hidróxido de Amonio	7.88	8.07	7.20	6.14

Tabla 5.9. GAP energético en electronvoltios para el ibuprofeno en combinación con los LS estudiados, en todos los medios estudiados. Valores obtenidos con el método semiempírico ZINDOS en configuración CI, los fragmentos de LS tienen 3 unidades de tamaño.

Los valores obtenidos para el GAP energético (tabla 5.9) de los sistemas moleculares estudiados, muestran que el comportamiento aislante de las combinaciones estudiadas es extremadamente marcado, con valores de GAP que oscilan alrededor de los 6 eV, inferiores a los 8 eV, valores que en promedio son muy similares a los observados para el paracetamol.

La figura 5.8 muestra una representación gráfica del sistema molecular para el que se obtuvieron los mejores resultados, la combinación de ibuprofeno y el LS con calcio en

un ambiente de agua y ácido sulfúrico; en este sistema además de observarse como el LS “abrazo” al analgésico, también se observa que las moléculas del medio tienden a agruparse alrededor del LS. Esta afinidad con el agua es una característica de los LS y muestra su enorme versatilidad para cumplir el objetivo de servir como agentes auxiliares para los objetivos planteados en este trabajo.

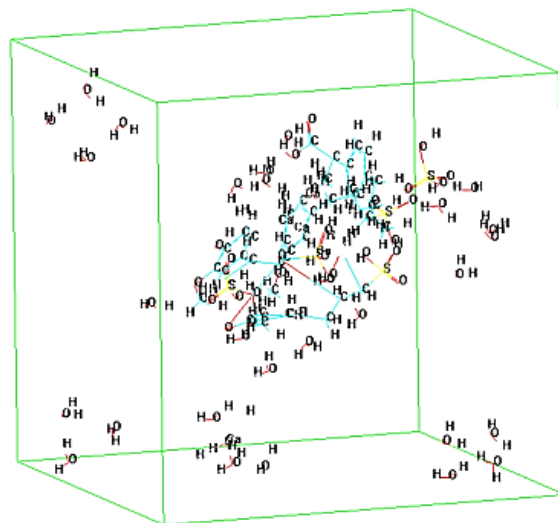


Figura 5.8. Mejor combinación encontrada: Ibuprofeno + LS con Calcio + Agua + Ácido Sulfúrico.

5.3. BIBLIOGRAFÍA

- [1]. Neal M. Davies. Clinical Pharmacokinetics of Ibuprofen. February 1998, Volume 34, Issue 2, pp 101-154.
- [2]. Fazlul Huq, 2006. Molecular Modelling Analysis of the Metabolism of Ibuprofen. Journal of Pharmacology and Toxicology, 1: 456-463.
- [3]. Tan, S.C., B.K. Patel, S.H.D. Jackson, C.G. Swift and A.J. Hutt, 2002. Stereoselectivity of ibuprofen metabolism and pharmacokinetics following the administration of the racemate to healthy volunteers. Br. J. Anaesth., 32: 683-697.
- [4]. Mills, R.F.N., S.S. Adams, E.E. Cliffe, W. Dickinson and J.S. Nicholson, 1973. The metabolism of ibuprofen. Xenobiotica, 3: 589-598.
- [5]. Bennett, M.J., W.G. Sherwood, A. Bhala and D.E. Hale, 1992. Identification of urinary metabolites (+/-) 2 (p isobutylphenyl)propionic acid (ibuprofen) by routine organic acid screening. Clin. Chim. Acta, 210: 56-62.

- [6]. Neal M. Davies. Clinical Pharmacokinetics of Ibuprofen. February 1998, Volume 34, Issue 2, pp 101-154.
- [7]. Isabel Villaescusa, Núria Fiol, Jordi Poch, Antonio Bianchi, Carla Bazzicalupi. Mechanism of paracetamol removal by vegetable wastes: The contribution of π - π interactions, hydrogen bonding and hydrophobic effect. *Desalination* 270 (2011) 135-142
- [8]. Gisela Richardson, Yemin Sun, Maud Langton, Anne-Marie Hermansson. Effects of Ca - and Na-lignosulfonate on starch gelatinization and network formation. *Carbohydrate Polymers* 57 (2004) 369-377.
- [9]. P. Miretzkya, A. Fernandez Cirelli. Cr(VI) and Cr(III) removal from aqueous solution by raw and modified lignocellulosic materials: A review. *Journal of Hazardous Materials* 180 (2010) 1-19

UNIVERSIDAD DEL CAUCA

CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES Y TRABAJOS FUTUROS

Maestría en Ingeniería Física

Pablo Javier Salazar Valencia

Los resultados obtenidos en este trabajo muestran un panorama bastante alentador en el propósito de plantear una alternativa de solución al problema planteado en este trabajo, para el tratamiento de las aguas residuales contaminadas con restos de sustancias farmacológicamente activas, los estudios de las estructuras moleculares de los analgésicos considerados muestran que estos tienden a tener una muy buena compatibilidad con los medios acuosos, especialmente aquellos que incorporan solventes ácidos, y tanto el paracetamol como el ibuprofeno en estos medios muestran fuertes tendencias a comportarse como aceptadores de un electrón, lo cual indica que favorecen la formación de enlaces a través del mecanismo del radical libre, este comportamiento explica la eficaz acción analgésica de los mismos.

Al estudiar las características electrónicas y ópticas de los analgésicos considerados se encontró también que el paracetamol presenta una mayor cantidad de sitios reactivos en el estado de carga -1 (presencia de un electrón), mientras que el ibuprofeno presenta mayor cantidad de sitios reactivos en el estado neutro de carga. Esto resalta y explica la mayor potencia analgésica del ibuprofeno con respecto al paracetamol. A futuro, para poder observar con mejor calidad la solubilidad en agua de los analgésicos estudiados se hace necesario utilizar otras técnicas que complementen los resultados obtenidos en este trabajo, por ejemplo, un método DFT que permita evaluar la energía de solvatación y simular las rutas de reacción química.

Se encontró también que existen regiones ricas y pobres en electrones en las estructuras moleculares de los analgésicos estudiadas, razón por la cual estas pueden ser objeto de ataques tanto electrófilos y nucleófilos que busquen alterar o enlazar las estructuras moleculares de los analgésicos con otras especies moleculares, estos resultados se derivan de la observación de las representaciones gráficas del potencial electrostático. Sin embargo, las grandes diferencias de energía apreciadas en el valor de GAP electrónico observados pueden significar que las tasas de reacción nucleófila y electrófila son bajas, a excepción del estado de carga -1 que en términos generales es mucho más reactivo independiente del medio.

Al estudiar la estructura molecular de los lignosulfonados considerados en este trabajo se encontró que desde el punto de vista energético, al igual que la lignina, los LS se hacen más estables estructuralmente a medida que crecen, presentando una disminución significativa y constante del calor de formación, tanto en vacío con en los ambientes acuosos ácidos y básicos tratados. Al ionizarlos se encontró que en el vacío no hay cambios significativos del calor de formación, mientras que al colocarlos en un ambiente acuoso aquellos que incorporan Calcio y Sodio, presentan una mejora significativa de los valores para el estado de carga -1, lo cual muestra la afinidad de los

LS con el mecanismo del radical libre, característica que comparten con las moléculas analgésicas aquí consideradas.

Las estructuras moleculares obtenidas para los LS estudiados en el vacío y en los medios acuosos ácidos y básicos se aprecia que en términos generales, los LS con Amonio y Azufre tienden a estirarse, formando cadenas largas, comportamiento que contrasta con el observado para los LS con Calcio y Sodio cuyas estructuras moleculares tienden a cerrarse sobre sí mismos rodeando las moléculas o iones presentes en su entorno. Esto nos permite concluir que los LS con Calcio y Sodio son los más apropiados para llevar a cabo la labor de captura de los contaminantes de las SFA consideradas.

Las representaciones gráficas del potencial electrostático muestran que los LS con mayor reactividad son aquellos que incorporan Calcio y Sodio independiente del medio y solvente utilizados, con casi la totalidad de la estructura molecular presentando una alta electronegatividad. Esto muestra que las estructuras moleculares de los LS considerados en este trabajo tienen un enorme potencial para ser objeto de ataques electrófilicos, además, los resultados obtenidos para el GAP electrónico en medios acuosos muestran una importante disminución de esta valor para el estado de carga -1, es decir en presencia de un electrón, confirmado la excelente reactividad de los LS en los medios tratados.

Al estudiar la interacción entre los analgésicos y los LS considerados en este trabajo se encontró que energéticamente las combinaciones que tienen más probabilidades de formarse para contribuir a la solución del problema enfrentado en este trabajo son aquellas que combinan en un ambiente acuoso, respectivamente al paracetamol con los LS con Calcio y Azufre, y al ibuprofeno con los LS con Sodio y Azufre. Sin embargo, el LS con Azufre difiere de los LS con Calcio y Azufre en el sentido que no rodea a las moléculas de su entorno y adopta una configuración lineal y estirada, además su reactividad es menor, por lo cual las posibilidades de que funcione como una herramienta eficiente de captura molecular se ven reducidas.

Ahora bien, los LS con Calcio y Sodio comparten un comportamiento similar ya que tienden a rodear a las moléculas que se encuentran en su entorno y al observarlos junto con los analgésicos considerados en este trabajo, los sistemas moleculares resultantes presentaron no solo excelentes resultados en cuanto al calor de formación, sino que también se observó como atraían a todas las moléculas de su entorno. Al estudiar estas combinaciones moleculares en ambientes acuosos ácidos y básicos se encontró que los medios ácidos favorecen más la captura de los SFA por los LS, particularmente los que incorporan ácido sulfúrico y ácido clorhídrico, los cuales

están presentes en una amplia gama de productos de limpieza y desinfección en entornos domésticos y hospitalarios.

También se observó un fenómeno de alineación entre las partes aromáticas de los LS estudiados con el paracetamol previamente reportada para los precursores de la lignina, siendo esta es especialmente notable en la combinación con el LS con Azufre, en la cual, la alineación propicia la formación, al observar las representaciones del potencial electrostático, de una nueva entidad molecular. En el caso de los otros LS estudiados la alineación se presenta pero no logra que las moléculas se acerquen tanto como para formar enlaces o interacciones más significativas. Finalmente, para el caso de las combinaciones de los LS estudiados con el ibuprofeno se tiene que aunque no hay alineación entre las partes aromáticas, los iones de Calcio y Sodio favorecen un gran incremento en la reactividad de las moléculas haciendo que estas reaccionen más fácilmente con otras moléculas o con el medio.

Los resultados obtenidos en este trabajo permiten pensar en iniciativas de investigación futuras para explorar con mayor detalle fenómenos observados en los resultados aquí obtenidos, entre estos se puede citar la interacción de los LS con otros contaminantes, tales como metales pesados, contaminantes industriales y agrícolas, no solo con las técnicas aquí desarrolladas, sino con otras más elaboradas de la gran familia de la física teórica. También la metodología desarrollada en este trabajo permite plantear la posibilidad de estudiar posibilidades de capturar y eliminar otras sustancias farmacológicamente activas tales como antibióticos y antidepresivos así como sus especies metabólicas que han sido identificadas en las aguas residuales y que presentan una seria amenaza para el equilibrio ecológico.