

TECNOLÓGICO NACIONAL DE MÉXICO

INSTITUTO TECNOLÓGICO DE NUEVO LEÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



**ADSORCIÓN DE PLOMO (II) USANDO
BIOCOMPOSITOS DE QUITOSANO Y SÍNTESIS
DE ANÁLOGOS DE FLUOROQUINOLONAS
CON 2 -PICOLIL**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRO EN INGENIERÍA

P R E S E N T A

Ing. Jorge Luis Lozano Montante

DIRECTOR DE TESIS

Dr. José Luis Hernández García

CODIRECTOR DE TESIS

Dr. Mario Eduardo Almada Ortiz

Guadalupe, Nuevo León a 15 de Enero del 2021



“2021, Año de la Independencia”

Aceptación de documento de Tesis

Guadalupe Nuevo León, 11/enero/2021

DR. MARIO CÉSAR OSORIO ABRAHAM
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ESTUDIOS
DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
PRESENTE:

El Comité Revisor de Tesis nos es grato comunicarle que, conforme a los lineamientos para la obtención del grado de Maestría en Ingeniería de este Instituto, y después de haber sometido a revisión académica el proyecto de Tesis titulado: **“ADSORCIÓN DE PLOMO (II) USANDO BIOCOSMÉTICOS DE QUITOSANO Y SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DE FLUOROQUINOLONAS CON 2-PICOLIL”** realizada por la **ING. JORGE LUIS LOZANO MONTANTE**, No. De Control: **G13480487**, dirigida por **DR. JOSÉ LUIS HERNÁNDEZ GARCÍA**, y **M. MARIO EDUARDO ALMADA ORTIZ**, habiendo realizado las correcciones que le fueron indicadas, acordamos **ACEPTAR** el documento final de proyecto de Tesis, así mismo le solicitamos tenga a bien extender el correspondiente oficio de autorización de impresión.

Sin otro particular, agradecemos la atención.

ATENTAMENTE

Excelencia en Educación Tecnológica
“CIENCIA Y TECNOLOGÍA AL SERVICIO DEL HOMBRE”

DIRECTOR DE TESIS

JOSÉ LUIS HERNÁNDEZ GARCÍA
DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS
CÉDULA: 09600053

CODIRECTOR DE TESIS

MARIO EDUARDO ALMADA ORTIZ
MAESTRÍA EN BIOCENCIAS OPCIÓN
BIOCENCIAS MOLECULARES
CÉDULA: 10364286

REVISOR

NORMA ALICIA DE JESUS RAMOS DELGADO
DOCTORADO EN CIENCIAS CON ORIENTACIÓN EN
QUÍMICA ANALÍTICA AMBIENTAL
CÉDULA: 8612064

REVISOR

ROBERTO RAMÍREZ CORTES
MAESTRÍA EN CIENCIAS EN DESARROLLO DE
PRODUCTOS BIÓTICOS
CÉDULA: 09888398

C.c.p.- Expediente





"2021, Año de la Independencia"

Guadalupe Nuevo León, 11/enero/2021

Asunto: Autorización para participar como Jurado en Examen de Maestría

ROBERTO RAMÍREZ CORTES
MAESTRÍA EN CIENCIAS EN DESARROLLO DE PRODUCTOS BIÓTICOS
CÉDULA: 09888398
PRESENTE:

A propuesta del Consejo de Posgrado de la Maestría en Ingeniería y de acuerdo a lo señalado en el numeral 2.14, referido a las funciones y responsabilidades del jurado de examen de los Lineamientos para la Operación de los Estudios de Posgrado en el Tecnológico Nacional de México y porque demostró cubrir los requisitos de suficiencia en su perfil académico, ejercicio profesional y de contar con registro de Cédula Profesional, número 09888398, de mayor grado al que aspira el estudiante a examinar, se emite la presente

AUTORIZACIÓN

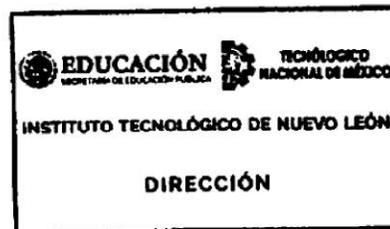
Para ser parte del Jurado de Examen de grado de **ING. JORGE LUIS LOZANO MONTANTE, NO. DE CONTROL: G13480487, ESTUDIANTE DE LA MAESTRÍA EN INGENIERÍA**, que sustentará el tema de tesis **"ADSORCIÓN DE PLOMO (II) USANDO BIOCOPÓSITOS DE QUITOSANO Y SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DE FLUOROQUINOLONAS CON 2-PICOLIL"**, para obtener el grado de Maestro en Ingeniería. En el cumplimiento de dicha función, será citado mediante oficio y deberá considerar el análisis y dictamen de la aprobación del examen de Grado de Maestría de acuerdo con el expediente académico del sustentante, a la tesis que presente y a la defensa de la misma.

Sin otro particular, agradecemos la atención.

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

DR. MARIO ALBERTO MARTÍNEZ HERNÁNDEZ
DIRECTOR

C.c.p.- Expediente





"2021, Año de la Independencia"

Guadalupe Nuevo León, 11/enero/2021
Asunto: Autorización para participar como Jurado
en Examen de Maestría

GIOVANNI GONZALEZ PEREZ
DOCTORADO EN CIENCIA E INGENIERÍA DE MATERIALES
CÉDULA: 1119244
PRESENTE:

A propuesta del Consejo de Posgrado de la Maestría en Ingeniería y de acuerdo a lo señalado en el numeral 2.14, referido a las funciones y responsabilidades del jurado de examen de los Lineamientos para la Operación de los Estudios de Posgrado en el Tecnológico Nacional de México y porque demostró cubrir los requisitos de suficiencia en su perfil académico, ejercicio profesional y de contar con registro de Cédula Profesional, número 09888398, de mayor grado al que aspira el estudiante a examinar, se emite la presente

AUTORIZACIÓN

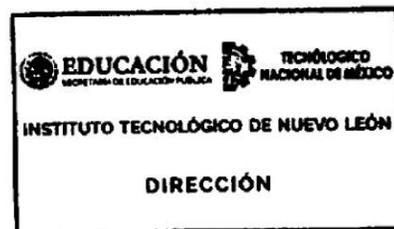
Para ser parte del Jurado de Examen de grado de **ING. JORGE LUIS LOZANO MONTANTE, NO. DE CONTROL: G13480487, ESTUDIANTE DE LA MAESTRÍA EN INGENIERÍA**, que sustentará el tema de tesis **"ADSORCIÓN DE PLOMO (II) USANDO BIOCOSMÉTICOS DE QUITOSANO Y SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DE FLUOROQUINOLONAS CON 2-PICOLIL"**, para obtener el grado de Maestro en Ingeniería. En el cumplimiento de dicha función, será citado mediante oficio y deberá considerar el análisis y dictamen de la aprobación del examen de Grado de Maestría de acuerdo con el expediente académico del sustentante, a la tesis que presente y a la defensa de la misma.

Sin otro particular, agradecemos la atención.

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

DR. MARIO ALBERTO MARTÍNEZ HERNÁNDEZ
DIRECTOR

C.c.p.- Expediente





"2021, Año de la Independencia"

Aceptación de impresión de Tesis

Guadalupe Nuevo León, 11/enero/2021

ING. JORGE LUIS LOZANO MONTANTE,
NO. DE CONTROL: G13480487
ESTUDIANTE DE LA MAESTRÍA EN INGENIERÍA
PRESENTE:

Después de haber atendido las recomendaciones sugeridas por la Comisión del Consejo de Posgrado de Ingeniería, en relación a su trabajo de Proyecto de Tesis, cuyo título es: **"ADSORCIÓN DE PLOMO (II) USANDO BIOCOPÓSITOS DE QUITOSANO Y SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DE FLUOROQUINOLONAS CON 2-PICOLIL"**, me permito comunicarle que, conforme a los Lineamientos para la Operación de los Estudios de Posgrado, se le concede la autorización para que proceda con la impresión de su proyecto de Tesis.

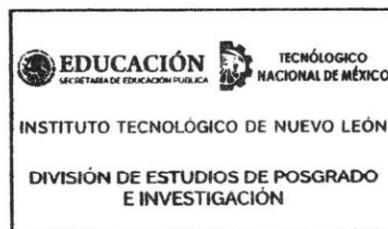
Sin otro particular, agradecemos la atención.

A T E N T A M E N T E

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

DR. MARIO CÉSAR OSORIO ABRAHAM
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO.

C.c.p.- Expediente





"2021, Año de la Independencia"

AUTORIZACIÓN PARA PRESENTAR EXAMEN DE GRADO DE MAESTRÍA

Guadalupe Nuevo León, 11/enero/2021

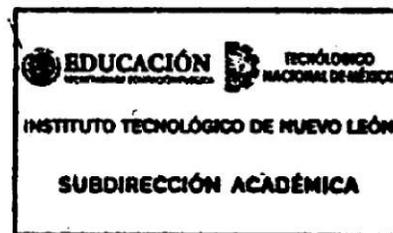
ING. JORGE LUIS LOZANO MONTANTE,
NO. DE CONTROL: G13480487
ESTUDIANTE DE LA MAESTRÍA EN INGENIERÍA
PRESENTE:

Por medio del presente me es grato comunicarle que SE AUTORIZA la presentación del examen de Maestría en Ingeniería, toda vez que ha cubiertos los requisitos necesarios de Proyecto de Tesis, cuyo título es: "ADSORCIÓN DE PLOMO (II) USANDO BIOCOSMÉTICOS DE QUITOSANO Y SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DE FLUOROQUINOLONAS CON 2-PICOLIL".

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

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

DR. MIGUEL ÁNGEL OCHOA VILLEGAS
SUBDIRECTOR ACADÉMICO



C.c.p.- Expediente



Jorge Lozano

TESIS JLLM G13480487 120121.pdf

Resumen de fuentes

22%

SIMILITUD GENERAL

1	www.scribd.com INTERNET	2%
2	journalusco.edu.co INTERNET	1%
3	famm.mx INTERNET	1%
4	www.mdpi.com INTERNET	<1%
5	www.tandfonline.com INTERNET	<1%
6	tesis.pucp.edu.pe INTERNET	<1%
7	es.scribd.com INTERNET	<1%
8	docplayer.es INTERNET	<1%
9	digital.csic.es INTERNET	<1%
10	CONACYT on 2017-09-04 TRABAJOS ENTREGADOS	<1%
11	mafiadoc.com INTERNET	<1%
12	documentop.com INTERNET	<1%
13	University of Lancaster on 2020-09-01 TRABAJOS ENTREGADOS	<1%
14	Universidad San Ignacio de Loyola on 2017-06-21 TRABAJOS ENTREGADOS	<1%
15	tesis.ucsm.edu.pe INTERNET	<1%
16	www.scielo.org.co INTERNET	<1%
17	Boamah, Peter Osei, Yan Huang, Mingqing Hua, Qi Zhang, Yuanyuan Liu, Jacqueline Onumah, Wei Wang, and Yongxiu Song. "Removal of cadmium from aqueous solution using low mol... CROSSREF	<1%
18	www.tballiance.org INTERNET	<1%
19	BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE PUEBLA BIBLIOTECA on 2019-10-21 TRABAJOS ENTREGADOS	<1%
20	Instituto Politecnico Nacional on 2020-05-20 TRABAJOS ENTREGADOS	<1%
21	tesis.ipn.mx INTERNET	<1%
22	Instituto Politecnico Nacional on 2019-10-11 TRABAJOS ENTREGADOS	<1%
23	res.mdpi.com INTERNET	<1%
24	www.unwater.org INTERNET	<1%



"2021, Año de la Independencia"

Guadalupe Nuevo León, 11/enero/2021
Asunto: Cesión de derechos.

DR. MARIO ALBERTO MARTÍNEZ HERNÁNDEZ
INSTITUTO TECNOLÓGICO DE NUEVO LEÓN
DIRECTOR
PRESENTE

Hago manifiesta la

CESIÓN DE DERECHOS

De la tesis **ADSORCIÓN DE PLOMO (II) USANDO BIOCOSMÉTICOS DE QUITOSANO Y SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DE FLUOROQUINOLONAS CON 2 -PICOLIL** que fue dirigida por el **DR. JOSÉ LUIS HERNÁNDEZ GARCÍA** y el Codirector **M. Mario Eduardo Almada Ortiz**.

En cumplimiento a los requisitos de obtención del grado que señala el numeral 2.15.5 de los Lineamientos para la Operación de los Estudios de Posgrado en el Tecnológico Nacional de México.

Sin otro particular, agradezco la atención.

A T E N T A M E N T E

Excelencia en Educación Tecnológica

"CIENCIA Y TECNOLOGÍA AL SERVICIO DEL HOMBRE"

ING. JORGE LUIS LOZANO MONTANTE
CANDIDATO AL GRADO DE MAESTRO DEL PROGRAMA MAESTRÍA EN INGENIERÍA

C.c.p.- Expediente



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

Bajo la dirección de Dr. José Luis Hernández García y Dr. Mario Eduardo Almada Ortiz, así mismo agradezco el apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología quien me otorgo una beca con número (CVU/Becario): 932643.

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

Bajo la direcciones Dr. José Luis Hernandez Garcia, a cargo del proyecto de ciencia básica SEP-CONACYT 175913.

Agradecimientos

-Si pudieras ver toda tu vida de principio a fin, ¿cambiarías algo?.

-No sé...

-Quizá diría más a menudo lo que siento.

-“Lo que sucede es la única cosa que podía haber sucedido”. -Durante mi vida académica en el instituto tecnologico de nuevo león, nunca llegue a pensar que estaría formándome en ella durante 7 años, ha sido una parte de mi vida que quedara siempre en mi memoria hasta el final y siempre agradecido que sucediera tal cual sucedió. Agradezco a todos los maestros y personal que me ayudaron durante este periodo.

-“Cualquier momento que comience es el momento correcto”. -Siempre he creído que existe un ser que nos guía, nos ayuda en todo lo que hacemos, estaré agradecido con ello siempre, aunque me gusta llamarlo por diferente nombre, Dios o destino, en general algo más grande que nuestra existencia, que sería imposible describir con palabras, solo hay que sentirlo y creer en él.

-“La persona que llega es la persona correcta”. -Las personas a las que agradezco y dedico este trabajo, primeramente, mi familia, que me han apoyado siempre en todo lo que he necesitado y han estado en cada uno de los pasos que me han llevado hasta aquí. A mis padres, Hortencia y Agapito, a mis hermanos, Francisco y Cecilia, a mi tía Angélica, y a mis abuelos Rodolfo, Francisco y Eva...gracias.

Agradezco especialmente al Dr. José Luis Hernández García, que desde aquel 2016 me ha encaminado por el sendero del conocimiento y la ciencia, de una manera única, que se ha convertido en mi padre científico y ha despertado en mí una gran pasión por la ciencia...gracias.

Agradezco a mis amigos, personas que llegaron y ahora son las personas correctas, Cesar Oliver, Cristian, Kelsi, Isabel, Víctor, Adrián, Ángel, que después de terminar nuestra carrera, seguimos apoyándonos como cuando nos preparábamos para los exámenes o tareas, solo que ahora suelen ser platicas, cheves y carnita...gracias

Agradecer también al equipo de trabajo del lab 2 del CIIT 2020, Cecilia Ibarra, Jesús Martínez, Melisa....especialmente a Karla López, por ser mi mejor amiga de laboratorio, fuiste un apoyo muy importante, ese último empujón que me ayudo a terminarlo...gracias

Aunque sé que puedan faltar personas por mencionar, no quiere decir que no los recuerde, nunca olvidare aquellas personas que compartieron algo conmigo y si me recuerdan, quiere decir que yo también...gracias

-“Cuando algo termina, termina”. Simplemente así... cuando trabajas y te esfuerzas por algo, la oportunidad de hacer lo que quieres se te presenta, y así fue, realizar una maestría y terminar por fin me hace feliz...

RESUMEN

ADSORCIÓN DE PLOMO (II) USANDO BIOCOSMOS DE QUITOSANO Y SÍNTESIS DE ANÁLOGOS DE FLUOROQUINOLONAS CON 2-PICOLIL.

La contaminación por plomo en cuerpos de agua, es un problema actual, que genera daños al ambiente y a los humanos. En ciudades como Monterrey y su área metropolitana, una ciudad con muchas industrias y con una población que crece considerablemente, es un problema latente. La adsorción es una técnica viable para la remoción de plomo presente en agua, y esto se puede realizar con diferentes tipos de adsorbentes. En el capítulo 1 se presenta el desarrollo de un biocompósito a base de quitosano modificado con derivados del ácido 4-aminobenzoico y metilpiridinas (M4QSMO y M5QSDI), también se realizó la modificación de quitosano con metilpiridinas en 2 diferentes proporciones, 1:1 y 1:1.5 (m:m) (M2QSPY y M3QSPY). La caracterización de los compuestos sintetizados se realizó utilizando espectrometría de FT-IR y resonancia ^1H -RMN. Con las membranas sintetizadas se realizaron cinéticas de adsorción tipo batch, en 100 ml de solución con una concentración de 100 ppm de Pb (II), a temperatura ambiente y un pH de 5. Las muestras de las cinéticas se analizaron por espectrometría de emisión atómica de plasma de microondas. Posteriormente los datos obtenidos, fueron procesados aplicando las ecuaciones de los modelos de pseudo primer y pseudo segundo orden, para así conocer la capacidad de adsorción de cada membrana. Los resultados mostraron que la membrana M4QSMO, obtuvo la mayor capacidad de adsorción en equilibrio con valor de $q_e=36.65$ mg/g de Pb (II) adsorbido, con un valor de la $R^2=0.996$, ajustado para el modelo de pseudo segundo orden, con lo cual asume un mecanismo de quimisorción.

En el capítulo 2 se trabajó para la obtención de un nuevo análogo de fluorquinolonas, en este trabajo se modificó el sustituyente en la posición N1 con 2-picolil, para la obtención de un nuevo análogo, con el cual posteriormente se realizaran pruebas biológicas.

Palabras Clave: Quitosano, adsorción, quelación, fluorquinolonas.

Índice de contenido Capítulo 1

Índice de figuras.

Figura 1. Logo de servicios de agua y drenaje paraestatales encargadas del manejo de agua en Nuevo León	8
Figura 2. Mapa Área Metropolitana de Monterrey	8
Figura 3. Esquema de proceso de Absorción y Adsorción	16
Figura 4. Similitud entre Hemoglobina y Clorofila	18
Figura 5. Quelación de diferentes estructuras a) estructura del EDTA, b y c) moléculas con grupos piridina.	19
Figura 6. Clasificación de compósitos	20
Figura 7. Micrografías de SEM de los macro poros en las membranas reportados por Zeng y Ruckenstein.	24
Figura 8. Micrografías de SEM de los poros en las membranas reportados por Pandis y col.	25
Figura 9. Micrografías de SEM de los poros en las membranas reportados por Alias y col.	25
Figura 10. Membranas desarrolladas por Urbina y col, por la ruta <i>in situ</i> y <i>ex situ</i> .	27
Figura 11. Modelo de cinéticas.	26
Figura 12. Desarrollo de membranas con quitosano y quitosano modificado.	57
Figura 13. Imágenes de membranas con el estereoscopio. *quitosano-monosustituido.	59
Figura 14. Imágenes de membranas en la prueba mecánica de agitación. *quitosano-monosustituido.	59

Índice de Tablas.

Tabla 1. Consumo agua potable 2002-2015 Área Metropolitana de Monterrey.	9
Tabla 2. Contaminantes comunes en aguas residuales.	10
Tabla 3. Listado de NOM en materia de regulación de aguas residuales.	12
Tabla 4. Límites máximos permisibles de metales pesados y cianuros NOM-001-SEMANART-1996	12
Tabla 5. Límites máximos permisibles de metales pesados y cianuros NOM-002-SEMANART-1996	13
Tabla 6. Origen antropogénico de metales pesados	14
Tabla 7. Experimentos realizados para obtener compuesto mono sustituido y di sustituido.	34
Tabla 8. Metodologías utilizadas para la síntesis del quelante con el éster.	36
Tabla 9. Reacciones de modificación al quitosano.	46
Tabla 10. Reacción de modificación al quitosano con metilpiridinas.	54
Tabla 11. Membranas desarrolladas	58
Tabla 12. Constantes obtenidas mediante el análisis lineal de los modelos pseudo primer y pseudo segundo orden.	64

Índice de Esquemas.

Esquema 1. Estructura del Quitina y Quitosano	20
Esquema 2. Estructura del Quitosano entrecruzado a) N-(2-piridilmethyl), b) N-(4-piridilmetil), y su actividad quelante con Cu ²⁺ .	22
Esquema 3. Estructura del Quitosano funcionalizado con [-bis-(piridilmetil)aminometil]-4-metil-6-formilfenol (BPMAMF).	23
Esquema 4. Estructura del Quitosano funcionalizado con 2,6-bis[(N-metilpiperazina-1-yl)metil]-4-formilfenol (BNL).	23
Esquema 5. Reacción de Peng y col.	33
Esquema 6. Modificación a las condiciones reportadas por Peng y col.	34
Esquema 7. Subproducto obtenido adicionando base fuerte y aumentando temperatura.	35
Esquema 8. Protección al grupo ácido, obtención del éster correspondiente 4-amino- <i>p</i> -benzoato.	35
Esquema 9. Ruta sintética completa para la obtención del compuesto monosustituido posterior a la esterificación.	36
Esquema 10. Ruta sintética completa para la obtención del compuesto disustituido.	37
Esquema 11. Ruta sintética de nuevo compuesto quelante utilizando piridindicarbonil cloro.	38
Esquema 12. Ruta sintética de compuesto dimetil 4,4'-((piridin-2,6-	38

dicarbonil)bis(azanedil))dibenzoato quelante utilizando pirindindicarbonil cloro.	
Esquema 13. Reacción de Keun An y col, para la formación de amidas.	48
Esquema 14. Reacción de sustitución utilizando las condiciones de Keun An y col.	49
Esquema 15. Generación de Quitosano-Piridina	52

Índice de Ecuaciones.

Ecuación 1. Modelo cinéticas.	27
Ecuación 2. Modelo cinéticas despejado.	28
Ecuación 3. Modelo pseudo primer orden.	28
Ecuación 4. Modelo pseudo segundo orden.	28

Índice de Espectros.

Espectro 1. FT-IR a) Ácido 4 aminobenzoico. b) Metil 4-aminobenzoato.	40
Espectro 2. FT-IR a) Metil- <i>p</i> -aminometilpiridin-benzoato. b) Metil 4-aminobenzoato	41
Espectro 3. FT-IR a) dimetil 4,4'-((piridin-2,6-dicarbonil)bis(azanedil))dibenzoato. b) Metil 4-aminobenzoato	42
Espectro 4. ¹ H-RMN Metil- <i>p</i> -aminometilpiridin-benzoato.	44
Espectro 5. ¹ H-RMN Dimetil 4,4'-((piridin-2,6-dicarbonil)bis(azanedil))dibenzoato.	45
Espectro 6. FT-IR a) Quitosano modificado con metil- <i>p</i> -aminometilpiridin-benzoato comparado con b) Quitosano	50
Espectro 7. FT-IR a) Quitosano modificado con dimetil 4,4'-((piridin-2,6 dicarbonil)bis(azanedil))dibenzoato comparado con b) Quitosano	50
Espectro 8. FT-IR a) Quitosano comparado con b) Quitosano-Piridina	53
Espectro 9. ¹ H-RMN Rx-I modificación al quitosano con metilpiridinas.	54
Espectro 10. ¹ H-RMN Rx-II modificación al quitosano con metilpiridinas.	55
Espectro 11. ¹ H-RMN Rx-III modificación al quitosano con metilpiridinas.	56

Índice de Graficas.

Grafica 1. Modelo cinético de las membranas M1QS, M4QSMO, M5QSDI.	61
Grafica 2. Ajuste lineales para el modelo de pseudo primer orden.	62
Grafica 3. Ajuste lineales para el modelo de pseudo segundo orden.	63

Índice de contenido Capítulo 2

Índice de Figuras.

Figura 1. Modelo de fármaco híbrido a base de fluoroquinolona y AZT	76
--	-----------

Índice de Esquemas.

Esquema 1. Síntesis de Fluoroquinolonas con pirrolidinas en C-7.	77
Esquema 2. Modelo de fármaco híbrido a base de fluoroquinolona y un carbohidrato.	78
Esquema 3. Fluoroquinolonas modificadas en N-1.	79
Esquema 4. Síntesis del compuesto 16 en one-pot.	80
Esquema 5. Reacción de ciclación con trifosgeno.	81
Esquema 6. Incorporación del metilpiridina en N1.	82
Esquema 7. Mecanismo de reacción para la formación de 19.	84

Índice de Espectros.

Espectro 1. ¹ H-RMN de compuesto bencilado	81
Espectro 2. ¹ H-RMN de compuesto obtenido	82
Espectro 3. ¹ H-RMN de compuesto obtenido.	83
Espectro 4. ¹³ C-RMN de compuesto obtenido	84

Indice

Capitulo 1	
1-Introducción	3
2-Objetivos	5
2.1-General	5
2.2-Específicos	5
3-Hipótesis	6
4-Marco teórico	7
4.1-Agua, relación con el ambiente	7
4.2-Agua, Situación en Nuevo León.	8
4.3-Aguas residuales	10
4.4 Legislación de Aguas	11
4.5-Metales pesados	14
4.6-Adsorción	16
4.7-Quelación	18
4.8-Compósito	20
4.9-Quitosano	20
5-Antecedentes	22
6-Metodología	27
6.1-Modelos cinéticos	27
6.2-Modelo pseudo primer orden	28
6.3-Modelo pseudo segundo orden	28
7-Materiales y métodos	29
7.1-Materiales	29
7.2-Síntesis de derivados de ácido 4-aminobenzoico con metil-piridinas	29
7.3-Modificación de quitosano	31
7.4-Síntesis de membranas de quitosano	31
8-Resultados y discusión	33
8.1- Síntesis de derivados de ácido 4-aminobenzoico con metil-piridinas	33
8.2- Caracterización por espectroscopia infrarroja por transformada de fourier (FT-IR)	39
8.3- Caracterización por resonancia magnética nuclear (¹H-RMN)	44
8.4-Modificación del quitosano con derivados de ácido 4-aminobenzoico con metil-piridinas	46
8.5-Modificación del quitosano con metil-piridinas	52
8.6- Síntesis de membranas de quitosano	57
8.7- Estudio de la capacidad de adsorción de las membranas con los modelos cinéticos, pseudo primer y psuedo segundo orden	60
9-Conclusiones	65
10-Referencias	66

Capitulo 2	
1-Introducción	74
2-Objetivos	75
2.1-General	75
2.2-Específicos	75
3-Antecedentes	76
4-Resultados	80
5-Conclusiones	85
5-Refereencias	86



CAPÍTULO 1

**ADSORCIÓN DE PLOMO
(II) USANDO
BIOCOMPOSITOS DE
QUITOSANO**

1-Introducción

Desde el inicio, el desarrollo de la civilización humana, ha afectado en diferentes maneras a nuestro planeta, si bien, en un comienzo solo eran pequeños cambios, como caminos y brechas, hoy en nuestros días, las consecuencias han sido más grandes, como la creación de ciudades con actividad industrial, estos cambios en su mayoría son impactos negativos para el ambiente.

Una de las consecuencias de estos cambios es la contaminación ambiental, la cual se define como los cambios perjudiciales en las características físicas, químicas o biológicas del aire, el suelo o el agua, estos cambios pueden afectar negativamente la flora y fauna y por consiguiente a los humanos.¹ El estilo de vida que actualmente todos los seres humanos llevamos, genera inevitablemente contaminación en pequeñas o mayores cantidades dependiendo de la urbanización de la zona. Los procesos industriales son las principales fuentes de esta contaminación sin embargo no es la única

El agua es un recurso de vital importancia para los seres vivos. La contaminación de las fuentes de agua sucede debido a las actividades antropogénicas, por ejemplo, actividades en el sector industrial, agricultura y servicios domésticos.² Entre los diferentes tipos de contaminación presentes en agua se encuentran los producidos por los metales pesados.

Los metales comúnmente se hallan de manera natural en la corteza terrestre en forma de minerales, sales u otros componentes,³ son materia prima que es utilizada por diversas actividades industriales como en la galvanoplastia, industria textil, industria papelería, metalúrgica, minería, fabricación química, baterías, entre otras.^{2,4}

El uso de estos metales, es imprescindible para nuestro estilo de vida, pero también, los metales pesados se han convertido en un gran problema para el medio ambiente y los seres vivos en el planeta, debido a que algunos son tóxicos incluso a bajas concentraciones además de ser bioacumulables, generando diversos efectos adversos sobre la salud.⁵

Los metales pesados en los seres humanos pueden llegar a ser muy tóxicos, al introducirse en el organismo. En elevadas concentraciones, estos pueden ocasionar: erupciones cutáneas, malestar de estómago (úlceras), problemas respiratorios, debilitamiento del sistema inmune,

daño en los riñones e hígado, hipertensión, alteración del material genético, cáncer, alteraciones neurológicas e incluso la muerte.⁶

Actualmente se utilizan métodos muy costosos o poco efectivos en el manejo y tratamiento de aguas residuales que contienen iones metálicos.⁷ Por esta razón diferentes grupos de investigación se han empeñado en generar nuevos materiales que ayuden a resolver esta problemática. En años recientes se ha observado un incremento en el uso de biocompuestos para remover o adsorber metales pesados de efluentes industriales. En este proyecto se hace uso de un biopolímero conocido como quitosano el cual es funcionalizada con metil piridina, para generar un compósito que coadyuve combatir el problema.

2.-Objetivos

2.1-General

Desarrollar membranas a base de quitosano modificado para la remoción de plomo (II) en medio acuoso.

2.2-Específicos

- Sintetizar derivados del ácido 4-aminobenzoico incorporando metil-piridina.
- Realizar modificaciones químicas en el quitosano utilizando los compuestos sintetizados.
- Realizar la caracterización de los compuestos obtenidos mediante FT-IR y ¹H-RMN
- Desarrollar la metodología para la obtención de membranas de quitosano y quitosano modificado.
- Evaluar la capacidad de adsorción de Pb (II) de las membranas funcionalizada, utilizando los modelos cinéticos de pseudo primer y pseudo segundo orden.

3-.Hipótesis

La capacidad de adsorción de Pb (II) de membranas de quitosano, se incrementará al realizar la modificación química del quitosano con derivados de piridinas, cuando estas membranas sean evaluadas en medio acuoso.

4.-Marco teórico

4.1-Agua, relación con el ambiente

Seguridad hídrica es la “capacidad de una población para salvaguardar el acceso sostenible a cantidades adecuadas de agua de calidad aceptable para el sostenimiento de los medios de vida, el bienestar humano y el desarrollo socio-económico, para garantizar la protección contra la contaminación transmitida por el agua y los desastres relacionados con el agua, y para la conservación de los ecosistemas en un clima de paz y estabilidad política”.⁸

Entendiendo lo anterior, el agua es el recurso natural más importante. Es un pilar tanto para la vida como para el desarrollo económico y social de la humanidad, el impacto que tendría la falta del agua en nuestro presente estilo de vida, generaría una problemática grave, por lo tanto el cuidado y buen manejo del agua, es esencial para que futuras generaciones sigan aprovechándola.

El agua existe en tres estados de agregación líquido, sólido y gaseoso, la transición del agua por estos estados de agregación es lo que se conoce como ciclo hidrológico, donde se genera una continua recirculación del agua por el ecosistema, gracias a esto es aprovechada para generar bienes y servicios para el consumo humano.

La molécula de agua consiste químicamente en 2 átomos de hidrogeno unidos mediante un enlace covalente polar a un átomo de oxígeno, la diferencia de electronegatividades ocasiona la formación de un dipolo marcado hacia el átomo de oxígeno. Los pares libres de electrones que presenta el átomo de oxígeno dan pie a la interacción con diferentes especies de carga positiva o deficientes de esta, además, su bajo peso molecular entre otros factores, da grandes propiedades a esta molécula, como la capacidad de solubilizar las sales inorgánicas, minerales, algunos compuestos orgánicos etc., por lo anterior es aprovechada de diferentes maneras por el planeta y los seres vivos.⁹

4.2-Agua, Situación en Nuevo León.

El estado de Nuevo León, perteneciente a la República Mexicana, tiene una superficie de 64,924 km² y 5,119,504 habitantes.¹⁰ El 87.4% de dicha población reside en el área metropolitana. A pesar de localizarse en un entorno de relativa escasez de agua, en Nuevo León el 95.3% de las viviendas disponen de agua de la red pública, y el 95.7%, de drenaje.¹¹



Figura 1. Logo de servicios de agua y drenaje paraestatales encargadas del manejo de agua en Nuevo León

Servicios de agua y drenaje de monterrey (SADM) es una institución pública descentralizada del Gobierno del Estado, único organismo operador de agua en Nuevo León. SADM abastece el sector residencial, comercial, industrial y público, aunque éstos pueden abastecerse de forma simultánea con concesiones particulares de agua subterránea. El uso del agua para actividades agrícolas y pecuarias es operado directamente por la Comisión nacional del Agua (CONAGUA).¹²

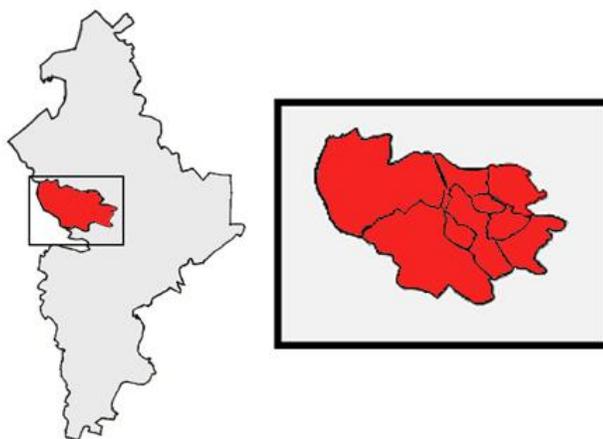


Figura 2. Mapa Área Metropolitana de Monterrey

La región hidrológica administrativa VI Río Bravo, en la cual se ubica la mayor parte de Nuevo León, se encontraba en condiciones de estrés alto, de acuerdo con la clasificación del grado de presión de CONAGUA, al tenerse concesionados 9,524 hm³ de los 12, 352 hm³ de agua renovable al año. En 2015 se reportó un uso total de 2,069 hm³ al año, de los cuales el 71% del agua en Nuevo León es asignado al sector agrícola, el 25% al abastecimiento público y el 4% a la industria.¹²

En la Tabla 1 se muestra el consumo de agua por sector entre el 2002-2015 donde podemos observar que el consumo en residencial ha aumentado un 20.9% y un 73.8 en sector publico riego de (Parques y espacios públicos, escuelas públicas, edificios públicos, etc.), en el sector comercial-industrial se aprecia un valor negativo en el crecimiento del consumo sin embargo, la industria no solo es abastecida desde la SADM, algunas industrias cuentan con permisos de auto abastecimiento de pozos. Aunque es claro la diferencia en el volumen de consumo entre los 3 sectores no podemos afirmar que con base a esto la contaminación en agua por efectos industriales sea poca.

Tabla 1. Consumo agua potable 2002-2015 en el Área Metropolitana de Monterrey.

AÑO	RESIDENCIAL		COMERCIAL- INDUSTRIAL		PUBLICO		TOTAL	
	CONSUMO	CREC %	CONSUMO	CREC %	CONSUMO	CREC %	CONSUMO	CREC %
2002	167	-	35.0	-	31.7	-	234.4	-
2003	171.2	2.1	33.9	-3.1	23	-27.4	228.1	-2.7
2004	175	2.2	33.6	-0.9	20.2	-12.2	225.8	0.3
2005	179.5	2.6	34.7	3.3	23.2	14.9	237.4	3.8
2006	184.6	2.8	35.6	2.6	26.4	13.8	246.6	3.9
2007	181.8	-1.5	34.9	-2.0	24.9	-5.7	241.6	-2.0
2008	188.1	3.5	35.2	0.9	34.3	38.8	257.6	6.6
2009	192.7	2.4	33.3	-5.4	34.0	-0.9	260.0	0.9
2010	188.4	-2.2	32.0	-3.9	44.5	30.9	264.9	1.9
2011	198.2	5.1	33.0	3.1	39.5	-11.2	270.6	2.2
2012	193.3	-2.4	31.7	-3.9	42.3	7.1	267.3	-1.2
2013	186.8	-3.4	30.7	-3.2	44.1	1.3	261.6	-2.1
2014	199.1	6.6	31.9	3.9	47.7	8.2	278.7	6.5
2015	202.8	1.9	33.5	5.0	55.1	15.5	291.4	4.6
CRECIMIENTO (2002-2015)		20.9		-4.3		73.8		24.3

4.3-Aguas residuales

El aire, suelo y agua son los componentes que involucran un ecosistema, y debido a eso, un cambio en ellos sería de gran impacto para todo el ecosistema, estos cambios son variados y uno de ellos es la contaminación, ésta en la mayoría del tiempo es generada por los humanos. La contaminación del agua ocurre cuando se vierten compuestos, sustancias, orgánicas o inorgánicas que exceden la concentración no toxica permisible en el ambiente,¹³ por lo tanto las aguas residuales se pueden definir como: las aguas de composición variada provenientes de las descargas de usos municipales, industriales, comerciales, de servicios, agrícolas, pecuarios, domésticos, incluyendo fraccionamientos y en general de cualquier otro uso, así como la mezcla de ellas.¹⁴

Es común clasificar a las aguas residuales en dos tipos: industriales y municipales. En muchos casos las aguas residuales industriales requieren tratamiento antes de ser descargadas en el sistema de alcantarillado municipal; las características de estas aguas cambian de una a otra industria, los procesos de tratamiento son también muy variables. No obstante, muchos de los procesos empleados para tratar aguas residuales municipales se emplean también con las industriales. Existen aguas residuales industriales que tienen características compatibles con las municipales, por lo que se descargan directamente en los sistemas públicos de alcantarillado.¹⁵ (Tabla 2)

Tabla 2. Contaminantes comunes en aguas residuales.

Contaminante	Fuente	Importancia ambiental
Sólidos suspendidos.	Uso doméstico, desechos industriales y agua infiltrada a la red.	Causa depósitos de lodo y condiciones anaerobias en ecosistemas acuáticos.
Compuestos orgánicos biodegradables.	Desechos domésticos e industriales.	Causa degradación biológica, que incrementa la demanda de oxígeno en los cuerpos receptores y ocasiona condiciones indeseables.
Microorganismos patógenos.	Desechos domésticos.	Causan enfermedades transmisibles.
Nutrientes.	Desechos domésticos e industriales.	Pueden causar eutroficación.
Compuestos orgánicos refractarios*.	Desechos industriales.	Pueden causar problemas de sabor y olor; pueden ser tóxicos o carcinogénicos.
Metales pesados	Desechos industriales, minería, etc.	Son tóxicos, pueden interferir con el tratamiento y reúso del efluente.
Sólidos inorgánicos disueltos.	Debido al uso doméstico o industrial se incrementan con respecto a su nivel en el suministro de agua.	Pueden interferir con el reúso del efluente.

*Refractario: se aplica al cuerpo que resiste la acción de agentes químicos o físicos, especialmente altas temperaturas, sin descomponerse.

4.4 Legislación de Aguas

La constitución política de los estados unidos mexicanos establece en su artículo 27 lo siguiente:

“La propiedad de las tierras y aguas comprendidas dentro de los límites del territorio nacional, corresponde originariamente a la Nación, la cual ha tenido y tiene el derecho de transmitir el dominio de ellas a los particulares, constituyendo la propiedad privada.”

De esta promulgación se derivaron la Ley de Aguas Nacionales (LAN) y La Ley General del Equilibrio Ecológico y la Protección al Ambiente (LGEEPA) que describen la manera en cómo se hará el uso de los recursos hídricos disponibles.

La Ley de Aguas Nacionales destina un Título a esta materia, en el cual, en primer término, se desarrolla un catálogo de las atribuciones de la Comisión Nacional del Agua (CONAGUA) en este campo y, en segundo término, se establecen las normas para prevenir y controlar la contaminación del agua.

Dentro de la LGEEPA en el artículo 92, modificado en 1996, establece que las autoridades deben promover, el tratamiento de las aguas residuales generadas de cualquier uso doméstico, público o industrial, así como su reúso, con el propósito de asegurar la disponibilidad del agua y evitar el mal uso. Por ello, uno de los criterios ecológicos establecidos por la LGEEPA en materia de prevención y control de la contaminación consiste, precisamente, en que el aprovechamiento del agua en actividades productivas susceptibles de producir contaminación conlleva la responsabilidad del tratamiento de las descargas, para reintegrarla en condiciones adecuadas para su uso en otras actividades y para mantener el equilibrio de los ecosistemas (artículo 117, fracción III).

Son tres las Normas Oficiales Mexicanas (NOM's) sobre la materia y; su finalidad es prevenir y controlar la contaminación de las aguas y son de observancia obligatoria para los responsables de las descargas.

Tabla 3. Listado de NOM en materia de regulación de aguas residuales.

NORMAS	ESPECIFICACION
NOM-001-SEMARNAT-1996	Establece los límites máximos permisibles de contaminantes en las descargas de aguas residuales a aguas y bienes nacionales
NOM-002-SEMARNAT-1996	Establece los límites máximos permisibles de contaminantes en las descargas de aguas residuales a los sistemas de alcantarillado urbano o municipal.
NOM-003-SEMARNAT-1997	Establece los límites máximos permisibles de contaminantes para las aguas residuales tratadas que se reúsen en servicios al público.

Dentro de las NOM's se describen los métodos de prevención y control de contaminantes presentes en las aguas residuales, así como datos de referencia para verificar los límites máximos permisibles (LMP) de cada uno de ellos.

Tabla 4. Límites máximos permisibles de metales pesados y cianuros NOM-001-SEMARNAT-1996

LÍMITES MÁXIMOS PERMISIBLES PARA METALES PESADOS Y CIANUROS																				
PARÁMETROS (*)	RÍOS						EMBALSES NATURALES Y ARTIFICIALES				AGUAS COSTERAS				SUELO					
	Uso en riego agrícola (A)		Uso público urbano (B)		Protección de vida acuática (C)		Uso en riego agrícola (B)		Uso público urbano (C)		Explotación pesquera, navegación y otros usos (A)		Recreación (B)		ESTUARIOS (B)		Uso en riego agrícola (A)		HUMEDALES NATURALES (B)	
(miligramos por litro)	P.M.	P.D.	P.M.	P.D.	P.M.	P.D.	P.M.	P.D.	P.M.	P.D.	P.M.	P.D.	P.M.	P.D.	P.M.	P.D.	P.M.	P.D.	P.M.	P.D.
Arsénico	0.2	0.4	0.1	0.2	0.1	0.2	0.2	0.4	0.1	0.2	0.1	0.2	0.2	0.4	0.1	0.2	0.2	0.4	0.1	0.2
Cadmio	0.2	0.4	0.1	0.2	0.1	0.2	0.2	0.4	0.1	0.2	0.1	0.2	0.2	0.4	0.1	0.2	0.05	0.1	0.1	0.2
Cianuro	1.0	3.0	1.0	2.0	1.0	2.0	2.0	3.0	1.0	2.0	1.0	1.0	1.0	3.0	1.0	2.0	2.0	3.0	1.0	2.0
Cobre	4.0	6.0	4.0	6.0	4.0	6.0	4.0	6.0	4	6.0	4	6.0	4.0	6.0	4.0	6.0	4	6.0	4.0	6.0
Cromo	1	1.5	0.5	1.0	0.5	1.0	1	1.5	0.5	1.0	0.5	1.0	1	1.5	0.5	1.0	0.5	1.0	0.5	1.0
Mercurio	0.01	0.02	0.005	0.01	0.005	0.01	0.01	0.02	0.005	0.01	0.01	0.02	0.01	0.02	0.01	0.02	0.005	0.01	0.005	0.01
Níquel	2	4	2	4	2	4	2	4	2	4	2	4	2	4	2	4	2	4	2	4
Plomo	0.5	1	0.2	0.4	0.2	0.4	0.5	1	0.2	0.4	0.2	0.4	0.5	1	0.2	0.4	5	10	0.2	0.4
Zinc	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20	10	20

(*) Medidos de manera total.
P.D.= Promedio Diario, P.M.= Promedio Mensual; N.A.= No es aplicable
(A), (B) y (C): Tipo de Cuerpo Receptor según la Ley Federal de Derechos.

Tabla 5. Límites máximos permisibles de metales pesados y cianuros NOM-002-SEMANART-1996

LIMITES MAXIMOS PERMISIBLES			
PARAMETROS (miligramos por litro, excepto cuando se especifique otra)	PROMEDIO MENSUAL	PROMEDIO DIARIO	INSTANTÁNEO
Grasas y aceites	50	75	100
Sólidos sedimentables (mililitros por litro)	5	7.5	10
Arsénico total	0.5	0.75	1
Cadmio total	0.5	0.75	1
Cianuro total	1	1.5	2
Cobre total	10	15	20
Cromo hexavalente	0.5	0.75	1
Mercurio total	0.01	0.015	0.02
Níquel total	4	6	8
Plomo total	1	1.5	2
Zinc total	6	9	12

4.5-Metales pesados

Desde el punto de vista toxicológico es importante identificar los metales pesados por los daños que ocasionan, en forma inorgánica son los componentes fundamentales de los minerales de la corteza terrestre por lo que se cuentan entre los agentes químicos tóxicos de origen natural más antiguamente conocidos por el hombre.¹⁶

El origen de los metales pesados como contaminación es variada, naturalmente se presenta como desgastes de cerros y volcanes, por otro lado la generación por actividades antropogénicas son mostrados en la tabla 6.¹⁷

Tabla 6. Origen antropogénico de metales pesados

Industria	Metales	Contaminación derivada
Minería de metales ferrosos	Cd, Cu, Ni, Cr, Co, Zn	Drenaje ácido de mina, relaves, escombreras
Extracción de minerales	As, Cd, Cu, Ni, Pb, Zn	Presencia en las menas como en los subproductos
Fundición	As, Cd, Pb, Ti	Procesado del mineral para obtención de metales
Metalúrgica	Cr, Cu, Mn, Pb, Zn	Proceso térmico de metales
Aleaciones y aceros	Pb, Mo, Ni, Cu, Cd, As, Te, U, Zn	Fabricación, eliminación y reciclaje de metales relaves y escoriales
Gestión de Residuos	Zn, Cu, Cd, Pb, Ni, Cr, Hg, Mn	Incineración de residuos o en lixiviados
Corrosión Metálica	Fe, Cr, Pb, Ni, Co, Zn	Inestabilidad de los metales expuestos al medio ambiente
Galvanoplastia	Cr, Ni, Zn, Cu	Los efluentes líquidos de procesos de recubrimiento
Pinturas y pigmento	Pb, Cr, As, Ti, Ba, Zn	Residuos acuosos procedentes de la fabricación y el deterioro de la pintura vieja
Baterías	Pb, Sb, Zn, Cd, Ni, Hg	Fluido de la pila residuos, la contaminación del suelo y las subterráneas
Electrónica	Pb, Cd, Hg, Pt, Au, Cr, As, Ni, Mn	Residuos metálicos acuosa y sólida desde
Agricultura y Ganadería	Cd, Cr, Mo, Pb, U, V, Zn, As, Mn, Cu	Contaminación de escorrentía, aguas superficiales y subterráneas, la bioacumulación planta

La principal fuente de contaminación por metales pesados son los efluentes y los derrames industriales, estos pueden incorporarse a diversos sistemas de abastecimiento de agua como los mantos acuíferos, los pozos de riego, ríos, lagos o lagunas.

Los problemas tóxicos generados por metales pesados pueden ser de diferente grado y tipo dependiendo del metal. Por ejemplo, el Cadmio (Cd), el Plomo (Pb), el Arsénico (As) y el Talio (Tl) se han relacionado con ciertos efectos neurotóxicos, el Cadmio (Cd), Plomo (Pb), Manganeso (Mn), Mercurio (Hg) y Molibdeno (Mo) causan efectos en el sistema reproductivo. Una variedad de mecanismos han sido atribuidos a la toxicidad asociada con este tipo de metales, con frecuencia están relacionados con la generación de radicales libres y disminución en el funcionamiento de enzimas antioxidantes, ocasionando un incremento en el estrés oxidativo pudiendo inducir muerte celular, también disminuyendo la fertilidad de hombres que han estado en contacto con cualquiera de estos metales.^{18,19}

Uno de los metales causantes de estos problemas es el plomo. En el uso diario lo podemos encontrar en baterías de automóvil, soldaduras, aleaciones metálicas, plásticos, vasos plomados, cerámicas entre otros, además de ser producidos por las industrias, también se utilizó durante años en tuberías, y juguetes, por lo es un elemento persistente en la actualidad.¹⁹

El plomo entra al cuerpo a través de la absorción intestinal por medio de la ingestión; a los pulmones ingresa a través de la inhalación y en la piel por adsorción. El plomo que ingresa al organismo es transportado por medio del torrente sanguíneo a todos los órganos y tejidos. Debido a que el plomo interfiere con el metabolismo del calcio, sobre todo cuando el metal está en concentraciones bajas, puede acumularse en huesos, dientes, hígado, pulmón, riñón, cerebro y bazo.^{18,20}

La vida media de plomo puede ser considerada más larga en niños que en adultos, el plomo en la sangre tiene una vida estimada de 35 días, mientras que en tejidos blandos es de 40 días y en hueso de 20 a 30 años.²¹

4.6-Adsorción

La clasificación de las técnicas de tratamiento para la remoción de metales depende de diferentes factores, principalmente debido a la naturaleza del metal que se está buscando separar. En la literatura se han reportado diferentes técnicas con buenas eficiencias para la remoción de metales como; precipitación, filtración por membrana, filtración convencional, adsorción y bioadsorción.

Dentro de estas técnicas, la adsorción es un fenómeno físico-químico de transferencia de masa por el cual una sustancia se transfiere desde la fase líquida a la superficie de un sólido. Este proceso ha sido reconocido como una tecnología viable para el saneamiento del agua. Los procesos de adsorción son ampliamente utilizados para el tratamiento de aguas residuales, aguas subterráneas y efluentes industriales, incluida la producción de agua potable, por ejemplo compuestos recalcitrantes de efluentes (colorantes, metales pesados, fármacos etc.) incluso para recuperar metales de valor comercial como Oro (Au), Plata (Ag), Cobalto (Co).^{13,22}

La técnica presenta una amplia variedad selectiva en remoción de distintos contaminantes, teniendo ventajas como, bajo consumo de energía, costo-efectividad y cinética rápida, sin embargo dependerá directamente del material adsorbente utilizado. Dependiendo la naturaleza de las fuerzas de interacción que se provocan en la adsorción, se puede distinguir entre Fisisorción y quimisorción:^{23, 24}

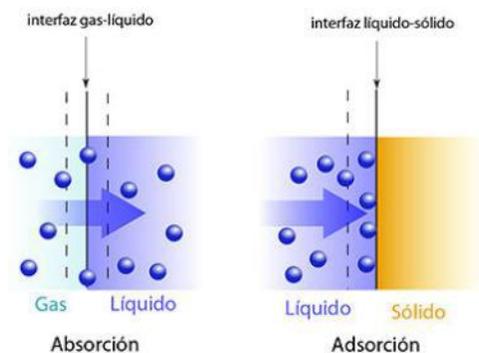


Figura 3. Esquema de proceso de Absorción y Adsorción

En la Fisisorción (adsorción física), están involucradas principalmente fuerzas de Van der Waals. Las moléculas no comparten ni transfieren electrones, es decir, tanto las moléculas de adsorbato como las de adsorbente mantienen su individualidad. Por esta razón la adsorción física es totalmente reversible, pudiendo producirse la desorción. En este caso la energía de estas interacciones oscila entre 5-40 kJ/mol.

La Quimisorción (adsorción química), se produce cuando las moléculas adsorbidas reaccionan químicamente con la superficie, en este caso se forman y se rompen enlaces químicos. Tiene lugar sólo en determinadas zonas del sólido (los centros activos), siendo normalmente un proceso irreversible. La energía necesaria para que se realice este tipo de interacción se encuentra en el rango de 40-800 kJ/mol, y en consecuencia la desorción es difícil.

4.7-Quelación

La materia está formada por átomos, los cuales tienen interacciones entre ellos de diferentes maneras. Hasta ahora se sabe que estas interacciones pueden ser definidas en un concepto más general que llamamos **enlace químico**.

Un enlace químico se conoce como la unión que ocurre entre 2 átomos o grupos de átomos, que mediante interacción de fuerzas intermoleculares, forman aglomerados, estables que se conocen como moléculas.²⁵

Por otra parte, en la naturaleza química de las moléculas y átomos, existen diferentes tipos de enlaces entre ellos, los más representativos son los enlaces químicos covalentes o iónicos. Otras fuerzas donde se observa la interacción entre los átomos son mediante puentes de hidrógeno y también de coordinación. La quelación puede considerarse como una interacción intermolecular, que de igual manera que un enlace químico puede formar compuestos estables, este tipo de compuesto se estudian mediante la llamada Química de Coordinación. La cual está presente en diferentes moléculas esenciales para ciertos tipos de vida, como es el caso de la quelación con un átomo de Hierro (Fe) en la hemoglobina presente en algunos animales y la quelación con un átomo de Magnesio (Mg) presente en la clorofila en plantas. (Figura 4)

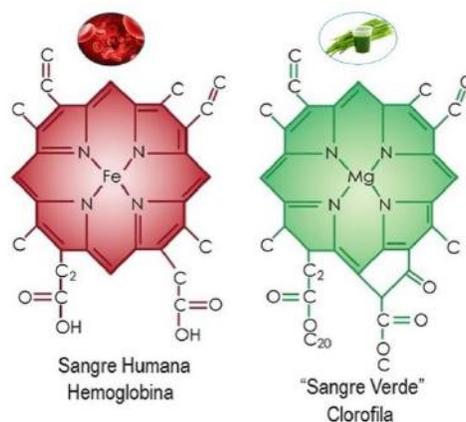


Figura 4. Similitud entre Hemoglobina y Clorofila

Los compuestos en donde existe quelación son llamados "quelato" y los términos bidentado (o didentado), tridentado, tetradentado o multidentado, se usan para indicar el número de posibles sitios de unión del ligando, al menos dos de los cuales deben ser utilizados por el ligando para formar un 'quelato'.²⁵ Los grupos funcionales que se conocen y se ha reportado que tienen este efecto, aunque no son los únicos grupos funcionales que presentan este comportamiento, son los grupos aminas primarias ($R-NH_2$) secundarias ($(R)_2-NH$) o terciarias ($(R)_3-N$), así como las piridinas, ya que gracias a que el átomo de nitrógeno cuenta un par de electrones libres, esta densidad electrónica genera un sitio atractivo para la quelación, otros grupos funcionales son aquellos que involucran al átomo de oxígeno, que involucre un enlace tipo carbono oxígeno o carbonilo, como los ácidos carboxílicos ($-CO_2H$), ésteres ($-CO_2R$), anhídridos ($R-CO-O-CO-R$) etc., (Figura 5) y gracias a su configuración electrónica los oxígenos presentes, tienden a presentar pares de electrones libres, estos son también un sitio atractivo para la quelación, ya que los ligandos que interactúan con estos 2 tipos de sitios genera compuestos estables.

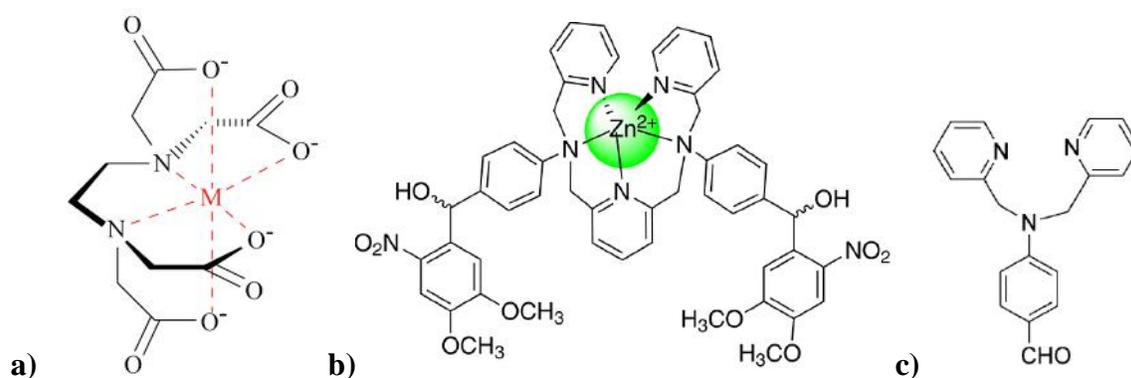


Figura 5. Ejemplos de quelación: a) estructura del EDTA, b y c) moléculas con grupos piridina.

Compuestos de esta naturaleza son utilizados para remover o adsorber contaminantes en diferentes fluidos como agua o aire, pueden ser utilizados también como marcadores biológicos para el seguimiento de metales en el metabolismo, utilizarse como detectores para intereses biológicos y ambientales. Algunos como el ácido etilendiaminatetraacético (EDTA) que son utilizados para quelato terapia para remover metales pesados del cuerpo humano.

4.8- Compósito

Un material compuesto o compósito, se define como la mezcla o combinación de dos o más materiales con origen y propiedades distintas. En la cual el material en mayor proporción se denomina matriz y los materiales agregados constituyentes.²⁶ Existen diferentes tipos de clasificación dependiendo la forma física de los materiales: compósito particulados, compósito laminado y compósito fibroreforzado.

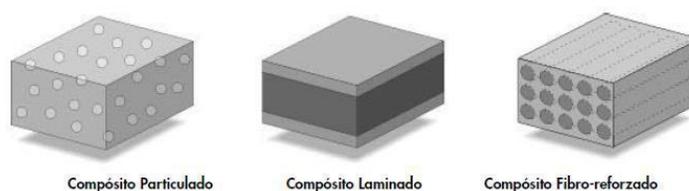
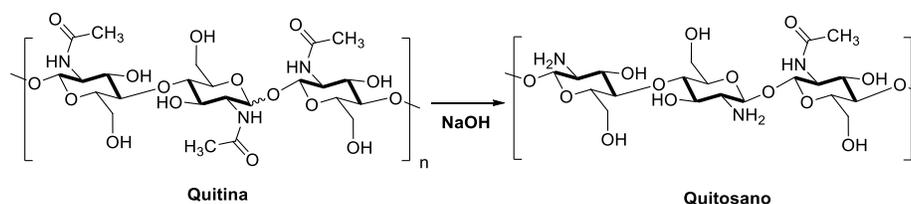


Figura 6. Clasificación de compósitos

Por lo tanto un biocompósito, podría definirse como una matriz de origen biológico con agregados que pueden ser compuestos químicos, para así incrementar las propiedades de la matriz seleccionada.

4.9-Quitosano

El quitosano se obtiene a partir de la quitina, que es un componente importante de la pared celular en hongos, exoesqueletos de crustáceos e insectos, y es el segundo polímero natural más abundante en la tierra. La quitina se convierte en quitosano mediante el proceso de desacetilación de la amida (-NHCOMe), esto ocurre en condiciones básicas con hidróxido de sodio (NaOH). (Esquema 1) Se dice que la quitina se ha convertido en quitosano cuando en la cadena polimérica se presenta grupos amino (-NH₂) en más del 50%.²⁷



Esquema 1. Estructura del Quitina y Quitosano

El quitosano está constituido por monómeros de glucosamina y N-acetil glucosamina unidos por un enlace β -glucosídico entre los carbonos de las posiciones 1,4 respectivamente.²⁸ En la estructura química del quitosano podemos encontrar grupos funcionales como los hidroxilos (-OH) y aminos (-NH₂), los cuales se ha demostrado que actúan como sitios activos para realizar la adsorción de metales, mediante un mecanismo de coordinación.²⁹

Aunque el quitosano es ya un adsorbente por naturaleza, diversos factores muestran que utilizar quitosano puro o sin modificar química o físicamente, para la remoción de metales u otros contaminantes presenta una serie de deficiencias para el proceso,³⁰ se mencionan las siguientes:

1. La poca estabilidad en condiciones de pH.
2. La presencia reducida de sitios activos por estereoquímica.
3. La poca estabilidad física para tratamientos de flujo continuo.
4. La dificultad de definir o estandarizar el grado de des acetilación.

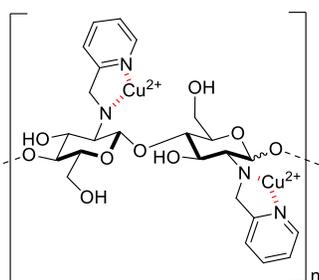
Desde hace algunos años diferentes grupos de investigación han realizado experimentos donde evaluaron la capacidad del quitosano para la remoción de iones metálicos, en algunos casos se realizaron entrecruzamientos o modificaciones químicas o físicas en el quitosano, logrando aumentar esta capacidad de adsorción. Las modificaciones físicas en el quitosano sirven para incrementar su área superficial y sus propiedades mecánicas, con estas modificaciones pueden formarse perlas, membranas, películas o nano-partículas, entre otras. Por otro lado las modificaciones químicas en el quitosano pueden incrementar la estabilidad química del polímero, además de la cantidad disponible de sitios activos y disminuir la inestabilidad a medios ácidos, las modificaciones químicas pueden realizarse por diferentes métodos, funcionalización, entrecruzamiento o impregnación.³¹

Gracias a la presencia del grupo amino (-NH₂) en la estructura del quitosano es posible realizar estas modificaciones, además se han reportado diferentes compuestos químicos que incrementan considerablemente la capacidad de adsorción al ser utilizados para hacer estas modificaciones, como Glutaraldehído,³² Epichlorohidrina (EDC),³² N-Metilpiridina,³³ Polivinylalcohol,³⁴ por mencionar algunos.

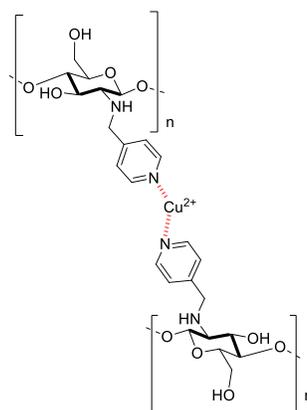
5-Antecedentes

Una de las primeras modificaciones del quitosano relacionadas con el presente trabajo, se reporta en 1998 Rodríguez y colaboradores,³³ muestran la funcionalización de quitosano con N-(2-piridilmetil) y N-(4-piridilmetil), en este estudio se postula una interacción entre los iones de Cu (II). Esta interacción es diferente dependiendo la posición del átomo de nitrógeno en el anillo de la piridina, cuando se encontraba en la posición 2, este complejo favorece la interacción intramolecular, ya que el átomo de nitrógeno del grupo amino (-NH₂) del quitosano interviene en la coordinación, por otro lado cuando la piridina se encuentra sustituida en la posición 4, permite una interacción intermolecular con el ion metálico, aumentando su capacidad de adsorción. (Esquema 2)

a)

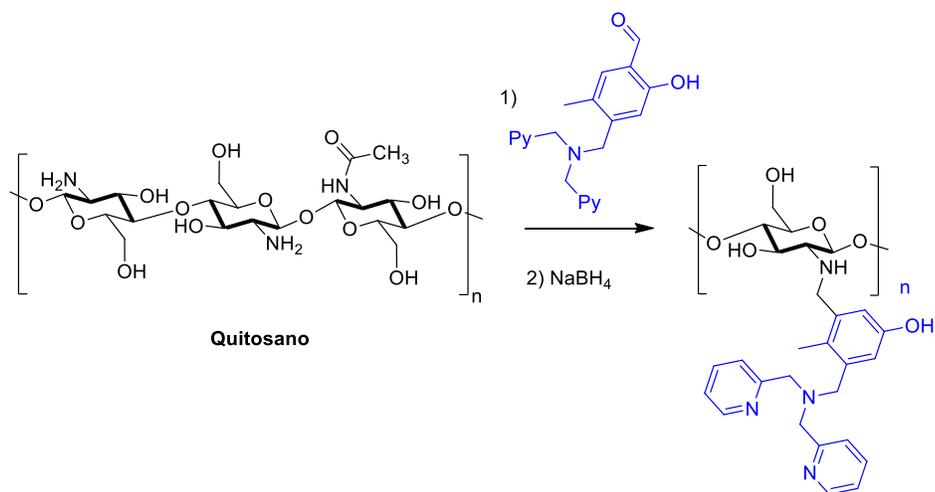


b)



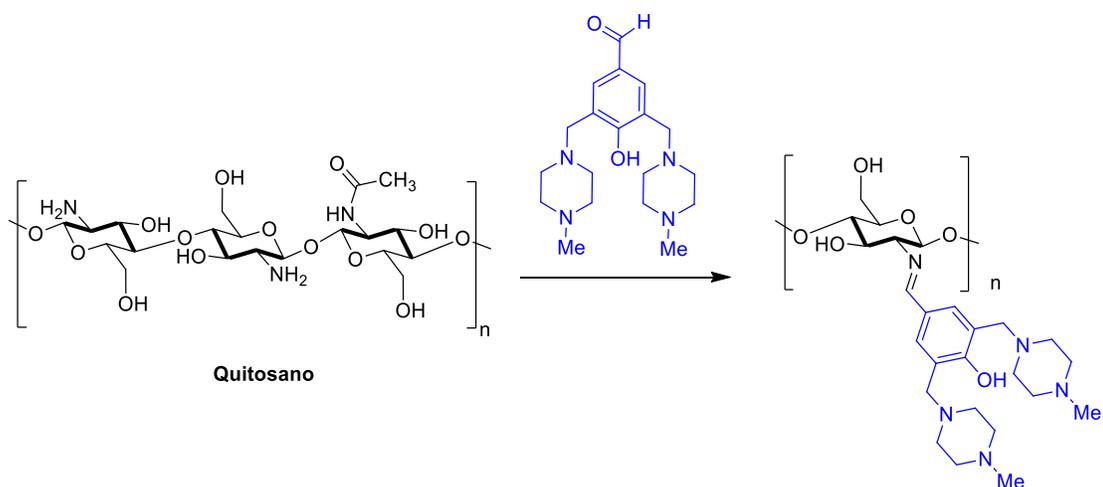
Esquema 2. Estructura del Quitosano entrecruzado a) N-(2-piridilmetil), b) N-(4-piridilmetil), y su actividad quelante con Cu (II).

Debido a que la capacidad de adsorción que tendrá el quitosano modificado depende de la cantidad de sitios activos que tenga disponibles. El grupo de trabajo de Justin, en el 2005 reportó el estudio cinético y adsorción del quitosano con el agente ligante, 2-[-bis-(piridilmetil)-aminometil]-4-metil-6-formilfenol (BPMAMF) para Cu(II), Cd(II) y Ni(II), obteniendo una capacidad de adsorción máxima de 109.9mg/g (Cu) a pH 6, 38.5mg/g (Cd) a pH 3 y 9.6 mg/g (Ni) a pH 2. Ellos lograron obtener una estructura bidentado mostrada en el esquema 3, así aumentaron los sitios activos para realizar la quelacion.³⁵ (Esquema 3)



Esquema 3. Estructura del Quitosano funcionalizado con [-bis-(piridilmetil)aminometil]-4-metil-6-formilfenol (BPMAMF).

Otro nuevo derivado de quitosano modificado fue reportado por Krishnapriya y Kandasway en 2008, utilizando el ligando 2,6-bis-[(N-metilpiperazina-1-il)metil]-4-formilfenol (BNL), realizaron pruebas de adsorción con Cu (II) en solución acuosa, obteniendo 0.94 mmol/g a pH 6 y 1.45 mmol/g a pH 8.5. Concluyendo que la máxima capacidad de adsorción se debe a la presencia de los sitios activos generados por grupos aminos e hidroxilos presentes en el ligante.³⁶ (Esquema 4)



Esquema 4. Estructura del Quitosano funcionalizado con 2,6-bis[(N-metilpiperazina-1-yl)metil]-4-formilfenol (BNL).

El quitosano y sus derivados se han utilizado recientemente para preparar compósitos adsorbentes de diferentes formas como perlas, membranas, películas o nano-partículas (modificaciones físicas). Las membranas basadas en quitosano es una de las formas más comúnmente usadas, ya que son fáciles de manejar, además tienen la posibilidad de desorción, son apropiadas para pruebas cinéticas y muestran un aumento en las propiedades mecánicas.³⁷

Una de las primeras membranas basadas en quitosano fue reportada en el año de 1996 por Xianfang Zeng y Eli Ruckenstein, estas membranas fueron preparadas utilizando partículas de silica, para generar porosidad, la metodología se realizó en tres pasos, (1) el quitosano y la silica se disolvieron en medio ácido, (2) después se removió el solvente por evaporación y (3) finalmente la membrana se sumergió en solución alcalina para disolver las partículas de sílice y así obtener la membrana de quitosano porosa, logrando mejorar sus propiedades.³⁸ (Figura 7)

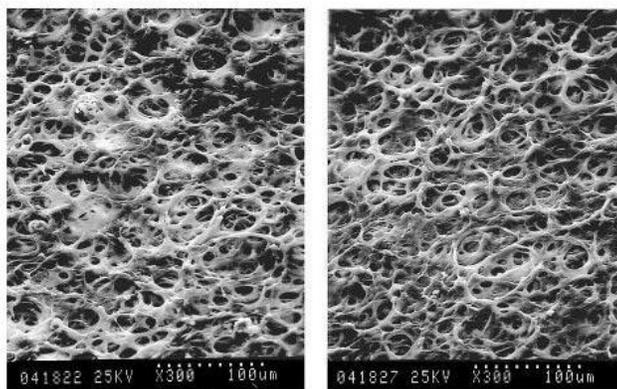


Figura 7. Micrografías de SEM de los macro poros en las membranas reportados por Zeng y Ruckenstein.

Posteriormente en 2014 Pandis y colaboradores, reportaron un nuevo método para el desarrollo de membranas porosas de quitosano-silica híbridas, utilizando el método de sol-gel utilizando Tetraetilortosilicate (TEOS) y 3-glicidoxipropiltrimetoxisilano (GPTMS) como precursores de silica, este método genera una capa que cubre los poros de las membranas. Las propiedades mecánicas fueron probadas mediante stress-strain measurements, obteniendo un aumento en el módulo elástico en 2 órdenes de magnitud.³⁹ (Figura 8)

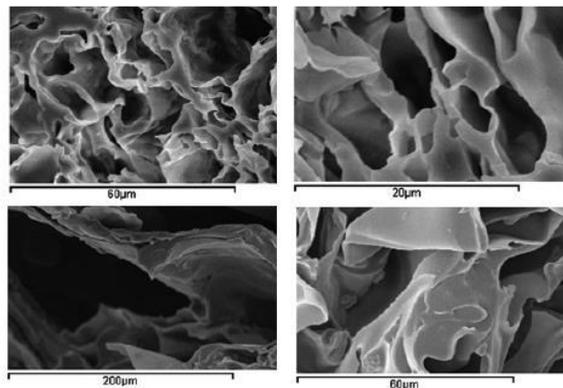


Figura 8. Micrografías de SEM de los poros en las membranas reportados por Pandis y col.

Otro método para preparar membranas de quitosano fue reportado por Alias y colaboradores, en 2015, mediante el método de solución fundida, donde el quitosano y la silica fueron mezclados por ultrasonido, posteriormente la silica fue disuelta en una solución 30 % de NaOH, y confirmaron mediante análisis de Fisisorción que la área superficial fue de $8.2 \times 10^1 \text{ m}^2/\text{g}$ con un diámetro de poro de 75.1nm.⁴⁰ (Figura 9)

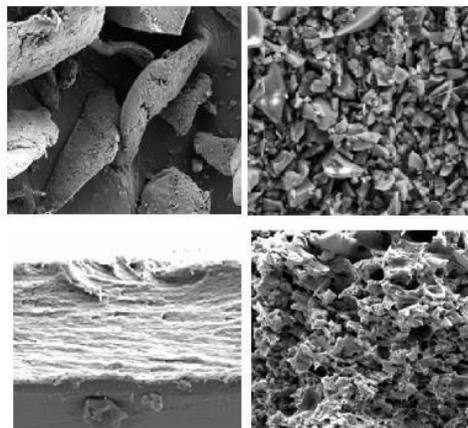


Figura 9. Micrografías de SEM de los poros en las membranas reportados por Alias y col.

Un reporte del uso de membranas de quitosano fue realizado por Urbina y colaboradores, en el 2018 por 2 rutas, basadas en celulosa bacteriana (BC) como plantilla para el quitosano, para la ruta *in situ*, la membrana se creó a partir de una solución de BC con quitosano, y *ex situ*, la membrana de quitosano y la solución de BC se realizaron por separado y al final se unieron, ambas se sometieron a experimentos de remoción. El contenido de quitosano fue muy similar: 35% y 37% en peso para las membranas *in situ* y *ex situ*, respectivamente. La mejor ruta de incorporación con mayor eficiencia fue *in situ* y demostró la remoción de hasta el 50% para concentraciones de 50 y 250 mg/L.⁴¹ (Figura 10)

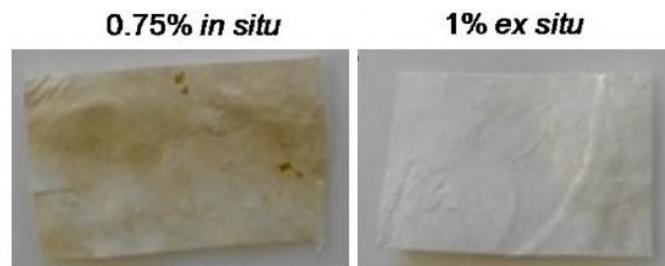


Figura 10. Membranas desarrolladas por Urbina y col, por la ruta *in situ* y *ex situ*.

6-Metodología

6.1-Modelos cinéticos

Diferentes materiales pueden ser utilizados como adsorbentes, en general un buen adsorbente debe ser de bajo costo, disponible, eficiente, con área superficial superior a otros adsorbentes, estabilidad mecánica, química y térmica, fácil de desorber, una eficaz cinética, y principalmente alta capacidad de adsorción. En la figura 11, se muestra un sistema de adsorción discontinua (Batch), en este caso, el adsorbato disminuye su concentración en la fase líquida conforme es transferido a la superficie del adsorbente, este proceso se realiza hasta alcanzar el equilibrio entre el adsorbato disuelto y los sitios activos del adsorbente, como la cantidad del adsorbato es constante, el balance global de masa puede describirse matemáticamente como se muestra en la ecuación 1.

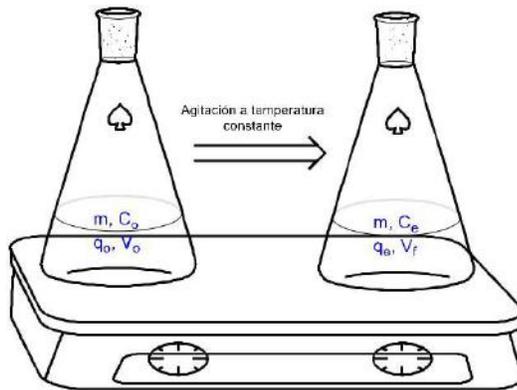


Figura 11. Modelo de cinéticas.

Ecuación 1

$$C_o V_o + q_o m = C_e V_f + q_e m$$

Donde:

C_o y V_o corresponden a la concentración inicial del adsorbato y el volumen inicial, respectivamente.

q_o es la cantidad inicial adsorbato en el adsorbente.

m es la masa de adsorbente.

C_e y V_f corresponde a la concentración del adsorbato en el equilibrio y el volumen final.

q_e es la cantidad final del adsorbato en el adsorbente.

Debido a que q_0 es igual a 0. La ecuación se simplifica de la siguiente manera

Ecuación 2:

$$q_t = \frac{CoVo - CeVf}{m}$$

6.2-Modelo pseudo primer orden

El modelo de pseudo primer orden fue presentado por Lagergren en 1898 y está basado en describir el comportamiento lineal de la capacidad de absorción de sólidos con fisiosorción. Se determina mediante la siguiente ecuación.

Ecuación 3:

$$\ln(q_e - q_t) = \ln q_e - k_1 t$$

Donde q_t y q_e representan la capacidad de absorción en el tiempo y en el equilibrio, respectivamente, y k_1 corresponde a la constante cinética de pseudo primer orden.

6.3-Modelo pseudo segundo orden

Este modelo fue descrito por Ho y McKay en el año 2000, describiendo los procesos de absorción de iones metálicos e indica quimiosorción ya que esta adsorción se realiza por los grupos funcionales de las absorbentes.

Ecuación 4:

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

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

Los modelos de Langmuir y Freundlich, no son presentadas en este trabajo por cuestiones de tiempo, derivados de la pandemia Covid-19.

7-Materiales y métodos

7.1-Materiales

Todos los reactivos fueron adquiridos de Sigma aldrich, el quitosano tiene un grado de desacetilacion de 75%. El óxido de sílice de la marca MERK con un tamaño de partícula de 0.040-0.063 mm. El hidróxido de sodio (NaOH), sulfato de magnesio (MgSO₄), ácido clorhídrico (HCl) y agua deshinizada (H₂O) fueron marca CTR-Cientific

7.2-Síntesis de derivados de ácido 4-aminobenzoico

Síntesis de metil-*p*-aminobenzoato

A una solución de 1 g de ácido 4-aminobenzoico en 30 mL de metanol se agrega 0.08 mL de ácido sulfúrico concentrado (H₂SO₄), y se colocó a una temperatura de 110-120 °C, después de 3 horas de reacción se agrega 0.5 mL más de ácido sulfúrico (H₂SO₄), posteriormente al cabo de 5.5 horas la reacción es neutralizada con 20 mL de una solución 1 N de bicarbonato de sodio, y se concentra a presión reducida en el rotavapor. Finalmente se realiza una extracción con 50 mL de acetato de etilo y 20 mL agua, obteniendo un sólido blanco en un rendimiento del 95%.

Síntesis de metil-*p*-aminometilpiridinbenzoato (mono sustitución)

A una solución de 50 mg del metil-*p*-aminobenzoato en 10 mL de tetrahidrofurano anhidro, se agrega 231 mg de 2-(bromometil) piridina, 633 mg de fosfato de potasio dibasico y 320 mg de ioduro de potasio bajo atmosfera de nitrógeno a temperatura de reflujo de 110°C toda la noche. Para detener la reacción se adicionaron 10 mL de agua y se realiza una extracción liquido: liquido con acetato de etilo, la fase orgánica se evapora y posteriormente se realiza una purificación vía columna con sílice gel con un sistema de 4:1 v:v hexano: acetato de etilo, obteniendo un sólido color café con un rendimiento del 60%.

Síntesis de dimetil 4,4'-((piridin-2,6-dicarbonil)bis(azanedil))dibenzoato. (dimero)

A una solución de 200 mg de metil-*p*-aminobenzoato en 15 mL de CH₂Cl₂ seco, se agregan 146 mg de ácido dicarbonil-cloropiridina y 0.3 mL de trietilamina bajo atmosfera de nitrógeno a temperatura ambiente, y se deja en agitación por 24 horas, posteriormente se neutraliza 2 mL de salmuera, y realiza una extracción con 20 mL de agua y CH₂Cl₂, la fase orgánica se concentra a presión reducida en el rotavapor y finalmente se realiza una purificación vía columna de sílice gel con un sistema de 3:2 v:v hexano: acetato de etilo obteniendo un sólido blanco con un rendimiento del 70%.

7.3-Modificación de quitosano

Desarrollo de membranas de quitosano-metil piridina

Para realizar la modificación con metil piridina, se colocó en un vaso de precipitado 1 g de quitosano y 1 g de 2-bromometil-piridina, se agregaron 0.5 mL de NaOH 5 N y la suspensión se dejó en agitación a 100 rpm a temperatura ambiente, después de 2 horas se agrega 1 mL de H₂O y se deja en agitación durante 24 horas. Pasando este tiempo, la suspensión se lava en un embudo de vidrio poroso, haciendo pasar 20 mL de cada uno de los siguientes disolventes por separado: agua, etanol, acetato de etilo, acetona y hexano, este lavado se hace con la finalidad de eliminar residuos de NaOH y 2-bromometil-piridina. Finalmente se secó a 40°C por 24 horas.

7.4-Síntesis de membrana de quitosano

Desarrollo de membranas de quitosano

A 100 mL de una solución al 1% de ácido clorhídrico se agrega 1 g de quitosano, y se coloca en agitación a 360 rpm durante 60 minutos a 65°C, posteriormente se agrega 2 gs de óxido de sílice a la solución y se deja por 60 minutos más la agitación. Una vez suspendido el óxido de sílice en la solución de quitosano, la temperatura se disminuye a 50 °C, se añaden 2 mL de glicerol y se agita durante 60 minutos más, finalmente 20 mililitros de solución es depositada en cada caja Petri y se deja secar a temperatura ambiente por 48 horas. Después del secado fueron lavadas las membranas en una solución 8 N de NaOH, 150 mL por cada membrana durante 24 horas en agitación a 65°C. Finalmente se enjuagan con 50 mL de agua destilada 3 veces y secadas a temperatura ambiente.

Desarrollo de membranas de quitosano con quitosano modificado

Para la formación de las membranas de quitosano/quitosano modificado, se colocan 500 mg de quitosano funcionalizado con metil-piridina, y 500 mg de quitosano, en 100 mL de una solución al 1% de ácido clorhídrico, se deja agitación a 360 rpm durante 60 minutos a 65°C, posteriormente se agrega 2 gs de óxido de sílice a la solución y se deja por 60 minutos más la agitación. Una vez suspendido el óxido de sílice en la solución, la temperatura se disminuye a 50 °C, se añaden 2 mL de glicerol y se agita durante 60 minutos más, finalmente 20 mililitros de solución es depositada en cada caja Petri y se deja secar a temperatura ambiente por 48 horas. Después del secado fueron lavadas las membranas en una solución 8 N de NaOH, 150 mL por cada membrana durante 24 horas en agitación a 65°C. Finalmente se enjuagan con 50 mL de agua destilada 3 veces y secadas a temperatura ambiente.

Para realizar con las membranas de quitosano modificado con a) metil-p-aminometilpiridin benzoato (mono sustitución) o b) dimetil 4,4'-((piridin-2,6-dicarbonil)bis(azanedil))dibenzoato (dimer), se utilizó la descrita en este punto.

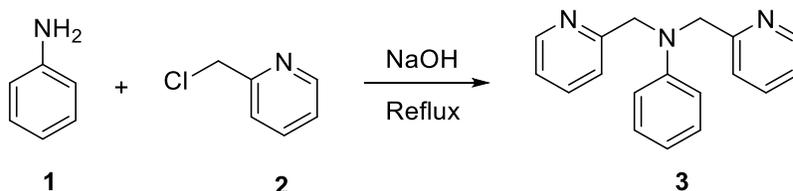
8-Resultados y discusión

Para generar membranas a base de quitosano que fueran capaces de incrementar su capacidad de adsorción de plomo, nos planteamos realizar una modificación química al quitosano, para ello necesitábamos sintetizar compuestos con sitios activos, los cuales consiste en tener átomos con pares de electrones libres, que puedan interaccionar con un metal, y se pueda “atrapar” el metal.

8.1- Síntesis de derivados de ácido 4-aminobenzoico con metil-piridinas

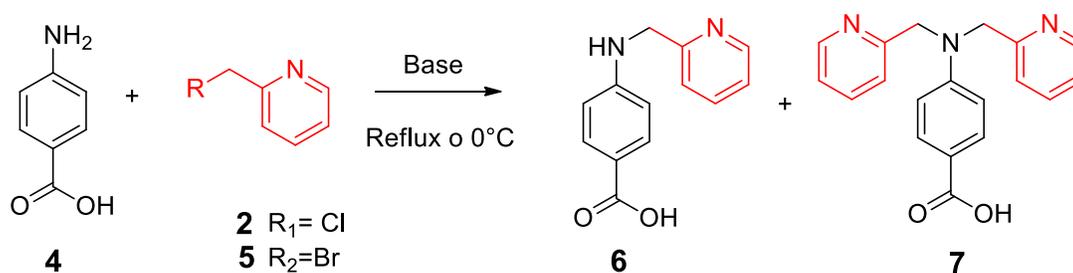
Como primer paso se sintetizaron los compuestos con los cuales se realizan las modificaciones al quitosano. Puesto que existe un amplio reporte de moléculas con actividad quelante, no todos pueden utilizarse para la modificación del quitosano, ya que pueden presentarse desventajas, como el impedimento estérico que consecuentemente presentara la inactividad de los sitios quelantes presentes en el quitosano.

Para plantear una ruta sintética teóricamente fácil y rápida, que podría llevarse a cabo en un proceso *one-pot*, tomamos de base la metodología reportada por Peng y colaboradores, en 2007, para la síntesis de un quimiosensor quelante, el cual gracias a su forma bidentada a base de un derivado de anilina y metilpiridinas puede atrapar los metales. En este artículo se reporta la obtención de un compuesto disustituído sobre el grupo amino en un 18% de rendimiento al hacer reaccionar la anilina con Cloro-metilpiridina en presencia de NaOH 5N.⁴²



Esquema 5. Reacción de Peng y col.

Sin embargo, al reproducir las mismas condiciones utilizando el ácido 4-aminobenzoico en lugar de anilina, los rendimientos fueron muy pobres y solo es posible realizar la primera sustitución sobre la amina con bajos rendimientos. Si bien, la reactividad con la anilina es diferente al tener un grupo carboxílico en la posición *para*, un pequeño ajuste en las condiciones reportadas debería de solucionar el problema. Por esta razón utilizaron diferentes concentraciones del NaOH y temperatura. Sin embargo, los resultados no fueron favorables, incluso se logró obtener la sustitución de la bromo metilpiridina por parte del OH de la base con buenos rendimientos. (Tabla 7)

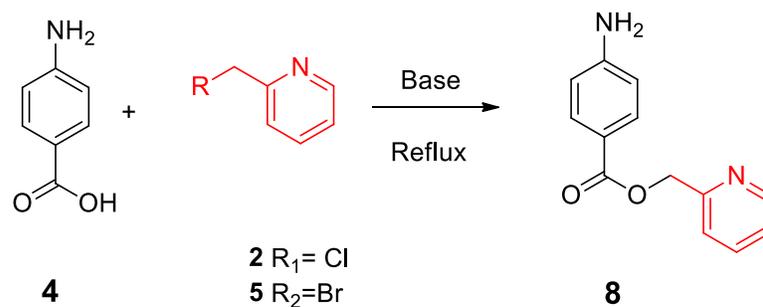


Esquema 6. Modificación a las condiciones reportadas por Peng y col.

Tabla 7. Experimentos realizados para obtener compuesto monosustituido y disustituido.

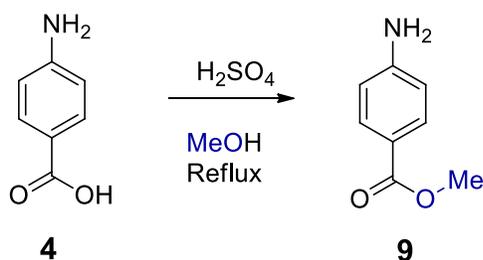
Rx	4	2 o 5	Solvente	Base	T	Rendimiento 6 (%)	Rendimiento 7(%)
1	1eq	2.2 eq	H ₂ O	2N NaOH	TA	15	0
2	1eq	2.2 eq	H ₂ O	5N NaOH	TA	15	5
3	1eq	2.2 eq	H ₂ O	8N NaOH	TA	25	5
4	1eq	2.2 eq	DCM /H ₂ O(10:1)	8N NaOH	Rf	35	5
5	1eq	2.2 eq	THF	K ₂ HPO ₄	Rf	30	0
6	1 eq	2.2 eq	THF	K ₂ HPO ₄ /KI	Rf	35	5
7	1 eq	2.2 eq	DCM	CaCO ₃	Rf	20	0
8	1 eq	2.2 eq	CH ₃ CN	Et ₃ N	Rf	75	10

En ninguna de las estrategias planteadas fue posible obtener el compuesto disustituido **7** en buenos rendimientos. Al intentar obtener el compuesto disustituido, adicionando base fuertes y aumentando la temperatura, ocurría la sustitución en el grupo ácido, formando el compuesto **8**. (Esquema 7).



Esquema 7. Subproducto obtenido adicionando base fuertes y aumentando la temperatura.

Por tal razón, se realizó la protección del grupo ácido en condiciones estándar utilizando ácido sulfúrico concentrado y metanol, logrando la conversión directa con un rendimiento del 95% de producto, con el fin de utilizarlo como materia prima base para posteriormente continuar con la ruta de síntesis de los compuestos quelantes (Esquema 8).

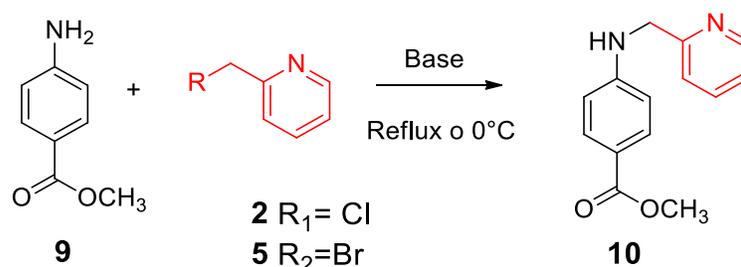


Esquema 8. Protección al grupo ácido, obtención del éster correspondiente 4-amino-*p*-benzoato.

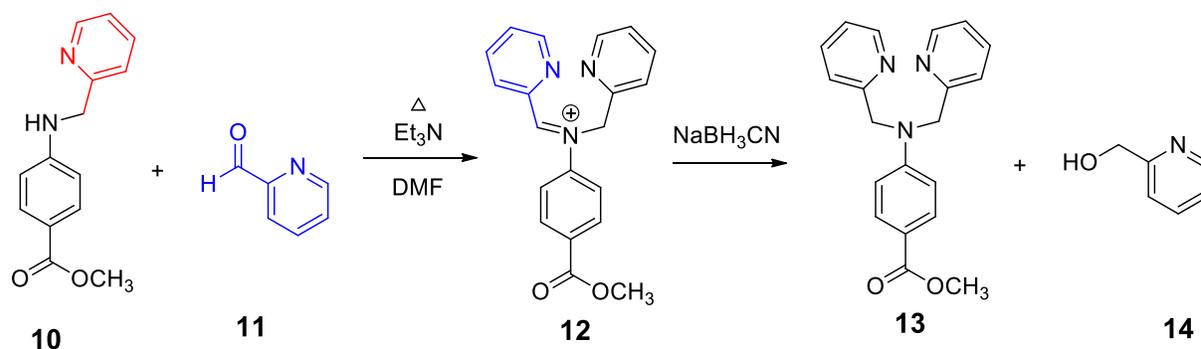
El correspondiente éster, metil 4-aminobenzoato **9** fue sometido a diferentes condiciones de las cuales se muestran solo algunos ejemplos en la tabla 8, buscando obtener el compuesto con una sustitución doble sobre el grupo amino. La amina primaria teóricamente debería ofrecer una doble sustitución sin problema alguno, sin embargo, los rendimientos de la doble sustitución fueron pobres, logrando solo la monosustitución hasta en un 80% de rendimiento y la disustitución con un 10 %. (Tabla 8)

Tabla 8. Metodologías utilizadas para la síntesis del quelante con el éster.

Rx	9	2 o 5	Solvente	Base	T	Rendimiento 10(%)	Rendimiento 13(%)
1	1 eq	2.2 eq	DCM /H ₂ O(10:1)	8N NaOH	Rf	75	10
2	1 eq	2.2 eq	THF	K ₂ HPO ₄ KI	Rf	75	5
3	1 eq	2.2 eq	DMF	N/A	Rf	70	0
4	1 eq	2.2 eq	CH ₃ CN	Et ₃ N(exceso)	Rf	80	10
5	1 eq	2.2 eq	CH ₃ CN	K ₂ HPO ₄	0°C (1 h) después Rf	60	10

**Esquema 9.** Ruta sintética completa para la obtención del compuesto metil-*p*-aminometilpiridin-benzoato posterior a la esterificación.

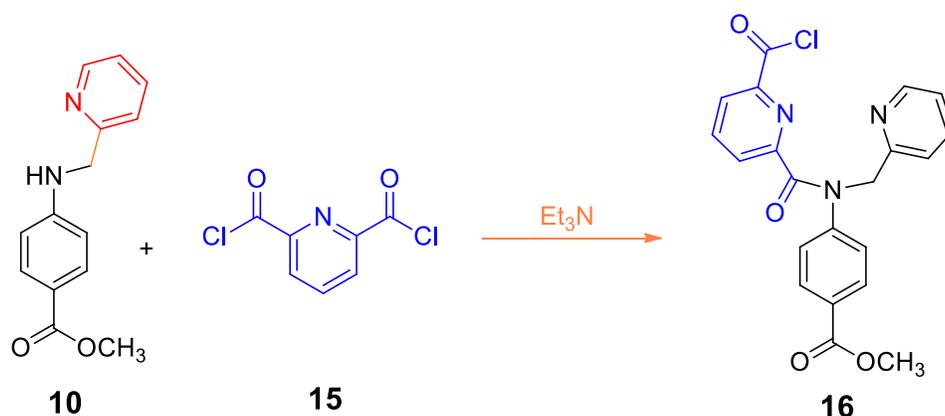
Continuando con los esfuerzos para obtener el compuesto disustituido, buscamos otras estrategias de síntesis, una de ellas fue utilizar un grupo aldehído en la piridina para que la sustitución por la amina secundaria generará el compuesto disustituido sea más fácil, ya que el aldehído es un grupo altamente electrófilo y se ha reportado que favorece la formación de una imina, con gran facilidad, cuando está en condiciones básicas, con un agente reductor como el cianoborohidruro de sodio y una amina secundaria.⁴³



Esquema 10. Ruta sintética completa para la obtención del compuesto disustituido.

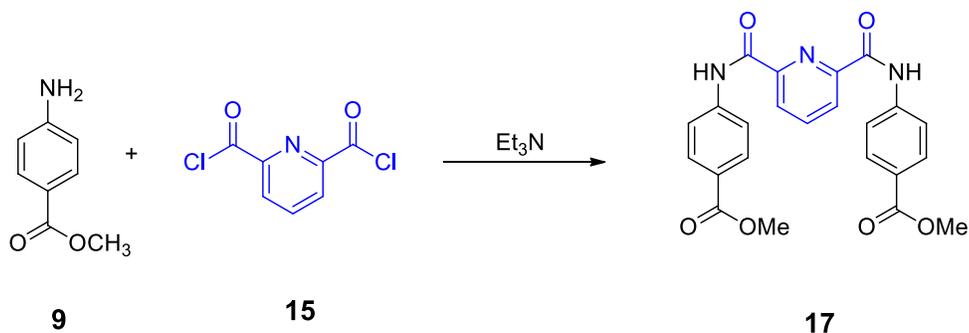
El resultado de esta reacción no fue lo esperado, el rendimiento obtenido del compuesto disustituido fue solamente del 20%. En TLC era posible observar otro compuesto, el cual se aisló mediante cromatografía de columna, para posteriormente analizar por FT-IR, el análisis índico que el aldehído se redujo directamente al alcohol por acción del NaBH_3CN . Se realizó la comparación con la base de datos del NIST (National Institute of Standards and Technology), donde se encontró que el subproducto es 2-piridinilmetanol **14**, por lo tanto esta ruta fue descartada y se buscó una nueva metodología.

Con el objetivo de aumentar los rendimientos anteriormente planteados se intentó con una nueva metodología presentada por Teachert y colaboradores, en el 2014,⁴³ donde utilizando un halogenuro de ácido, que es cuando un en un ácido carboxílico se sustituye el alcohol por un halógeno (Cloro o Bromo), este halogenuro de ácido, es teóricamente aún más fácil de sustituir por acción nucleofílica de una amina secundaria, ya que el halógeno que esté presenta es un buen grupo saliente, favoreciendo la sustitución que resultaría en la disustitución. El metil-*p*-aminometilpiridin-benzoato **10** se hizo reaccionar con la piridina dicarbonil cloro **15** utilizando como base trietilamina (Et_3N), buscando realizar la doble sustitución sobre la amina, (Esquema 11), sin embargo el rendimiento del producto **16** eran trazas, casi nula la conversión hacia el disustituido.



Esquema 11. Ruta sintética de nuevo compuesto quelante utilizando pirindicarbonil cloro.

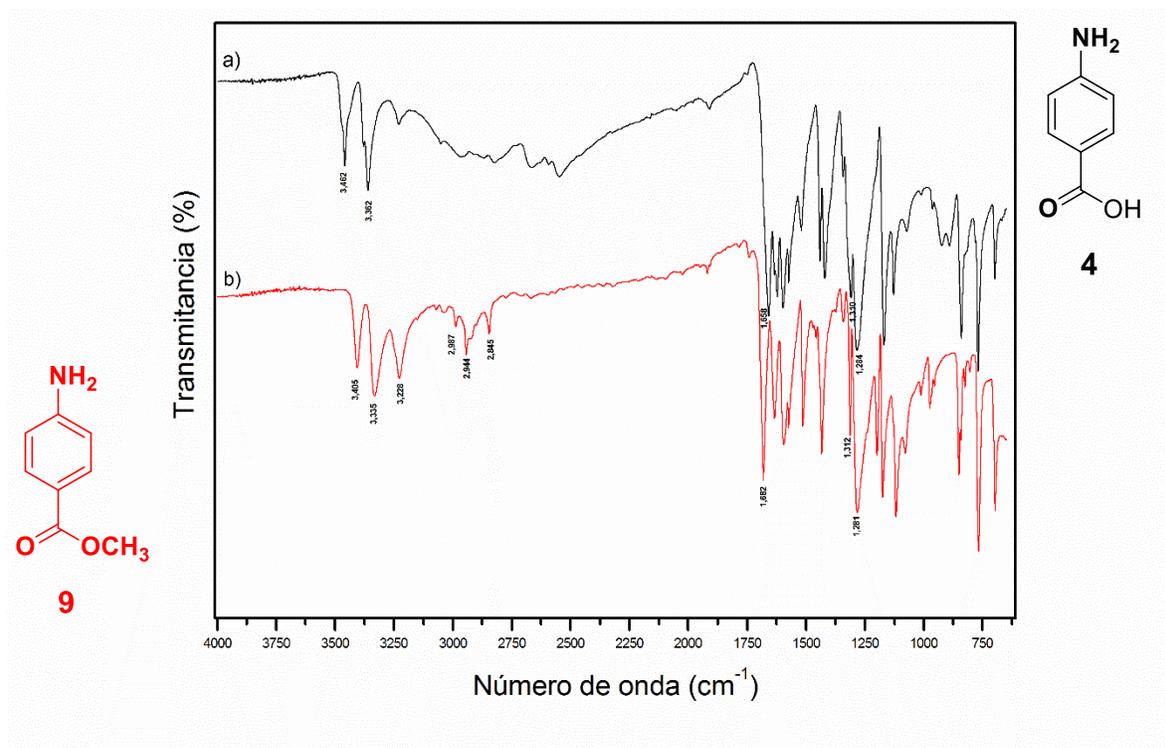
Por lo tanto, se decidió realizar una prueba utilizando el metil 4-aminobenzoato **9**, tratando de buscar la sustitución doble en un paso, pero debido a la reactividad que tienen ambos compuestos, sucedió lo contrario, se llevó a cabo una di sustitución, pero tomando como base el piridin dicarbonil **15** que se enlazaba con 2 moléculas de metil-*p*-aminometilpiridinbenzoato **9** formando el dimero dimetil 4,4'-((piridin-2,6-dicarbonil)bis(azanedil))dibenzoato **17**. (Esquema 12).



Esquema 12. Ruta sintética de compuesto dimetil 4,4'-((piridin-2,6-dicarbonil)bis(azanedil))dibenzoato utilizando pirindicarbonil cloro.

8.2.-Caracterización por espectroscopia infrarroja por transformada de fourier (FT-IR)

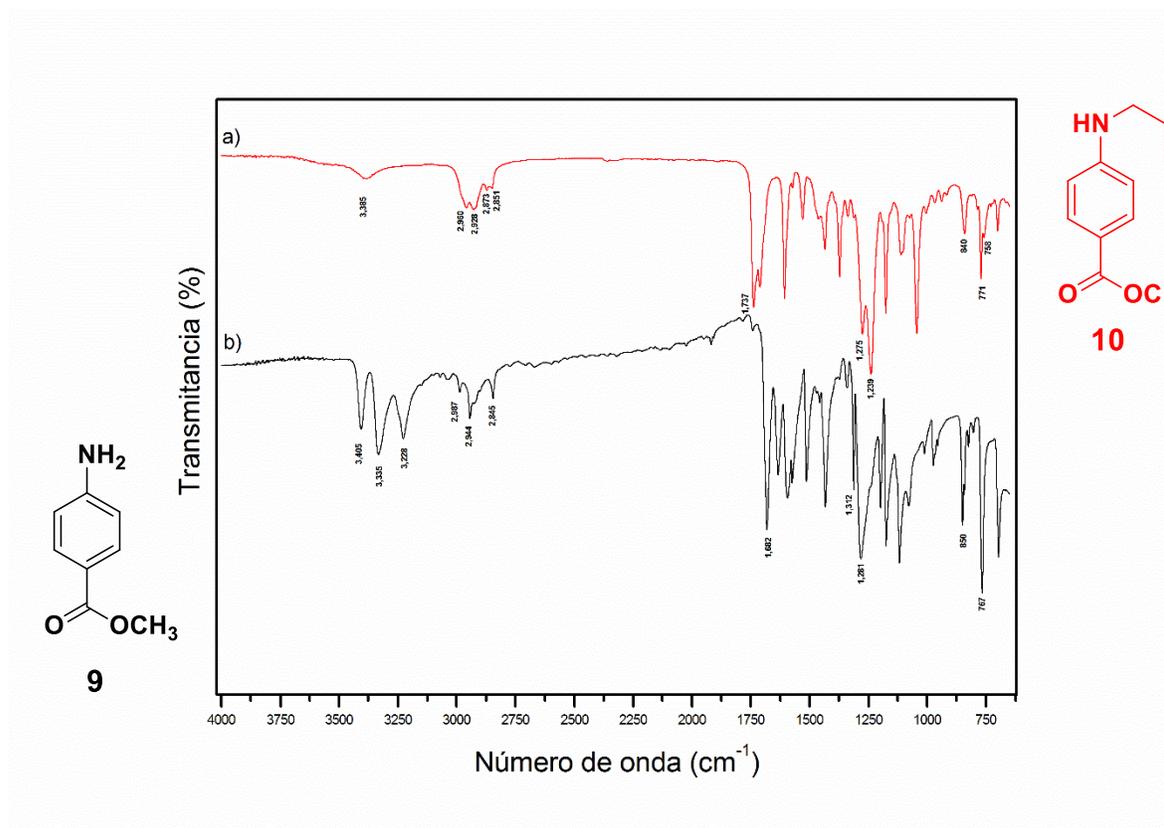
Los compuestos sintetizados se analizaron mediante espectrometría de FT-IR. En el espectro 1 se muestran las señales características de los grupos funcionales en la estructura del ácido 4-aminobenzoico **4**, el grupo amino ($-NH$) vibración asimétrica se asigna en $3,462\text{ cm}^{-1}$ y $3,362\text{ cm}^{-1}$ respectivamente, estas bandas se observaron en el espectro del metil 4-aminobenzoato **9** pero con un ligero cambio en el valor asignado de $3,405\text{ cm}^{-1}$ y $3,335\text{ cm}^{-1}$ respectivamente, estas señales entran en el rango del grupo amino. Sin embargo, en el espectro del metil 4-aminobenzoato **9** se notó la aparición de otra señal en $3,228\text{ cm}^{-1}$, esta señal aparentemente aparece debido a la posible protonación del grupo amino en las condiciones acidas para realizar la esterificación, así como también por la formación de puentes de hidrogeno entre la misma molécula. Las señales que aparecen en $2,987\text{ cm}^{-1}$ y $2,845\text{ cm}^{-1}$ es atribuida al estiramiento asimétrico y simétrico del grupo metilo ($-CH_3$), que se ha agregado en la esterificación, mientras que la señal en $2,944\text{ cm}^{-1}$ se asigna al estiramiento asimétrico del grupo metileno ($-CH_2$), presente en el anillo principal de la estructura. Las señales en $1,658\text{ cm}^{-1}$ y $1,682\text{ cm}^{-1}$ se asignan al grupo carbonilo ($C=O$) con estiramiento de vibración, respectivamente al carbonilo del ácido 4-aminobenzoico **4** y metil 4-aminobenzoato **9**. También se puede observar las señales en $1,310\text{ cm}^{-1}$ y $1,284\text{ cm}^{-1}$ asignados para el ácido 4-aminobenzoico **4**, y $1,312\text{ cm}^{-1}$ y $1,281\text{ cm}^{-1}$ asignadas al metil 4-aminobenzoato **9**, este par de señales en ambos espectros es atribuida al estiramiento del enlace simétrico y asimétrico del enlace ($O-C$), puesto que este enlace está presente en ambas moléculas las vibraciones están asignadas dentro del mismo rango, sin embargo en el compuesto con la esterificación metil 4-aminobenzoato **9**, se logra observar un ligero cambio en la señal que en conjunto con la señales antes mencionadas confirman la protección del grupo carbonilo ($C=O$).



Espectro 1. FT-IR a) Ácido 4-aminobenzoico. b) Metil 4-aminobenzoato.

En el espectro **2** se muestra la comparación de metil 4-aminobenzoato **9** y el compuesto mono sustituido metil-*p*-aminometilpiridin-benzoato **10**, logando observar un cambio en las señales. En el espectro-**a** se ve una señal $3,385\text{ cm}^{-1}$ es asignada al grupo amino ($-\text{NH}$) con vibración asimétrica, aparece esta única señal en este rango ya que la amina primaria presente en la estructura sufrió la monosustitucion según la estructura del compuesto **10**. Las señales en $2,960\text{ cm}^{-1}$ y $2,873\text{ cm}^{-1}$ atribuida al estiramiento asimétrico y simétrico respectivamente del grupo metilo ($-\text{CH}_3$), presente en el éster previamente formado, mientras que las señales en $2,928\text{ cm}^{-1}$ y $2,851\text{ cm}^{-1}$ se asigna al estiramiento asimétrico y simétrico respectivamente del grupo metileno ($-\text{CH}_2$), en comparación contra el metil 4-aminobenzoato **9**, la señal simétrica del metileno ($-\text{CH}_2$) aparece debido a que pertenece a la metilpiridina **2**.

La señal en $1,737\text{ cm}^{-1}$ se asignan al grupo carbonilo ($\text{C}=\text{O}$) con estiramiento de vibración, respectivamente al carbonilo del metil-*p*-aminometilpiridin-benzoato **10**, un cambio en la señal en la señal es notorio, en comparación de $1,682\text{ cm}^{-1}$ asignado al éster presente en metil 4-aminobenzoato **9**, esto puede atribuirse a interacciones intramolecular y/o intermolecular sobre sí mismo, presentando las señal en su estado basal, descrito en tablas de IR.

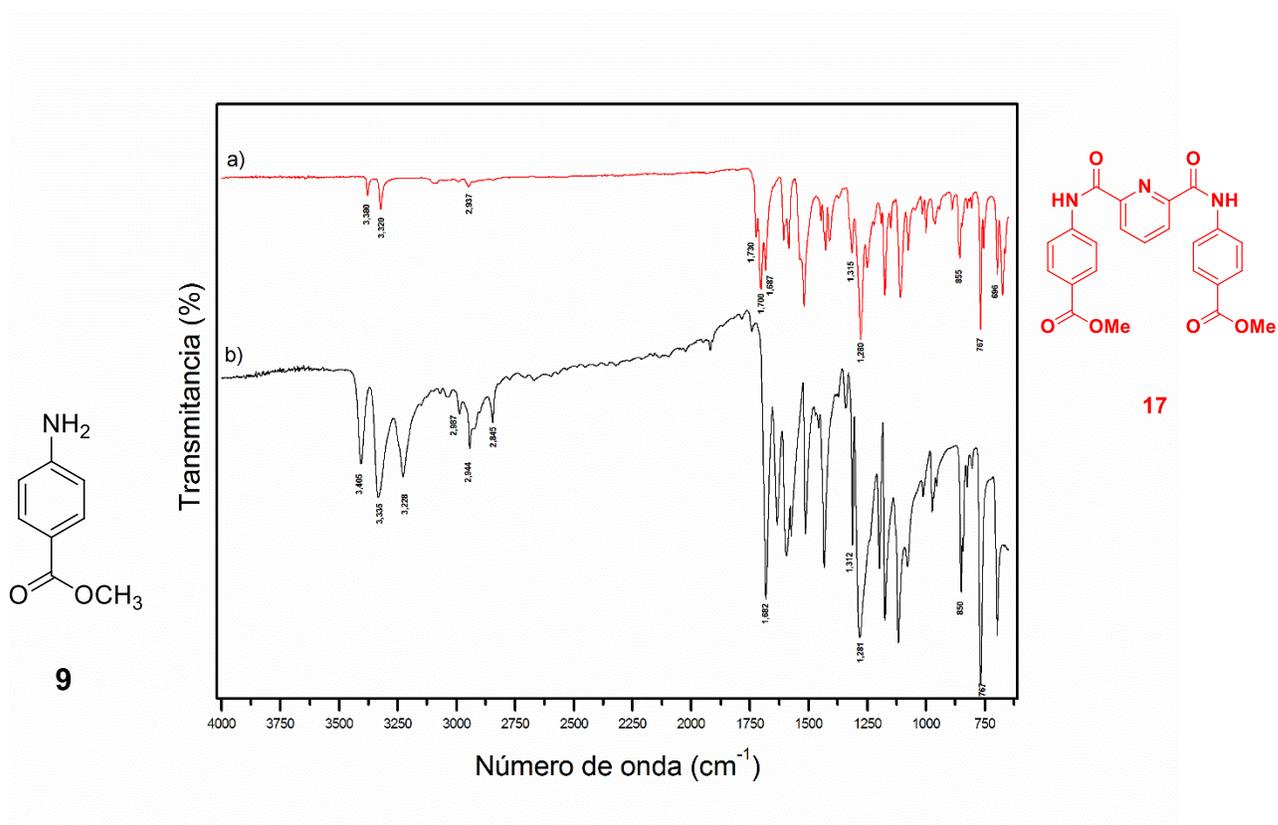


Espectro 2. FT-IR a) Metil-*p*-aminometilpiridin-benzoato. b) Metil 4-aminobenzoato.

En el rango de 700-300 cm⁻¹, se encuentran los sobretonos de las señales principales antes descritas, en el espectro de metil-*p*-aminometilpiridin-benzoato **10** se logra observar claramente en 1,275 cm⁻¹ y 1,239 cm⁻¹ confirmado que el éster no sufrió cambio y que la reacción si fue selectiva sobre el grupo amino. Otro rango importante es entre 600–1,000 cm⁻¹, donde podemos encontrar las señales correspondientes a los sobretonos de los anillos, tanto del anillo aromático como el de la piridina, en ambos espectros podemos observar las señales de anillo aromático sustituido en posiciones *para* donde las señales asignadas a este valor fueron para el éster **9** en 850 cm⁻¹ y para el compuesto monosustituido **10** 840 cm⁻¹. Una de las señales más importante que debíamos encontrar en el espectro de metil-*p*-aminometilpiridin-benzoato **10** era la correspondiente al anillo de la piridina, esta señal esta reportada en tablas como la correspondiente a una monosustitución en un anillo de 6 miembros en el rango de 730-770 cm⁻¹, en ambos espectros, metil 4-aminobenzoato **9** y el compuesto mono sustituido metil-*p*-aminometilpiridin-benzoato **10**, se encontró una señal dentro de este rango asignado a los valores de 767 cm⁻¹ y 771 cm⁻¹, sin embargo estas señales no pueden ser atribuida al anillo

de la piridina puesto están en la materia prima base, pero en la señal del compuesto mono sustituido se nota un pequeño pico que acompaña la señal con un valor asignado en 758 cm^{-1} , esta señal se puede mencionar que aparece gracias a la presencia de la piridina **2**.

En el espectro **3** se muestra la comparación del compuesto **9** y el compuesto **17**, logrando observar grandes diferencias en las señales. En este espectro se logra observar mayoritariamente las señales del compuesto éster que se ha adicionado en una relación equivalente 2:1 con piridin dicarbonil. La señales en $3,380\text{ cm}^{-1}$ y $3,320\text{ cm}^{-1}$ asignadas al grupo amino ($-\text{NH}$) presente en la estructura del dímero **17**, puesto que existen 2 amidas, debemos observar estas dos señales en este rango.



Espectro 3. FT-IR a) dimetil 4,4'-((piridin-2,6-dicarbonil)bis(azanedil))dibenzoato. b) Metil 4-aminobenzoato.

La señal en $2,937\text{ cm}^{-1}$ atribuida al estiramiento asimétrico del grupo metilo ($-\text{CH}_3$), presente en el éster previamente formado. Otras señales importantes que nos ayudaron a creer en la formación del dímero **17** son las señales en $1,687$, $1,700$ y $1,730\text{ cm}^{-1}$ se asignan al grupo carbonilo ($\text{C}=\text{O}$) con estiramiento de vibración, el primer valor se atribuye al carbonilo presente en la amidación en el enlace que une los dos ésteres con la piridin dicarbonil, los siguientes dos valores son asignados a los carbonilos presentes en la esterificación, y la ligera variación en la última señal puede atribuirse a interacciones intramolecular y/o intermolecular en la molécula.

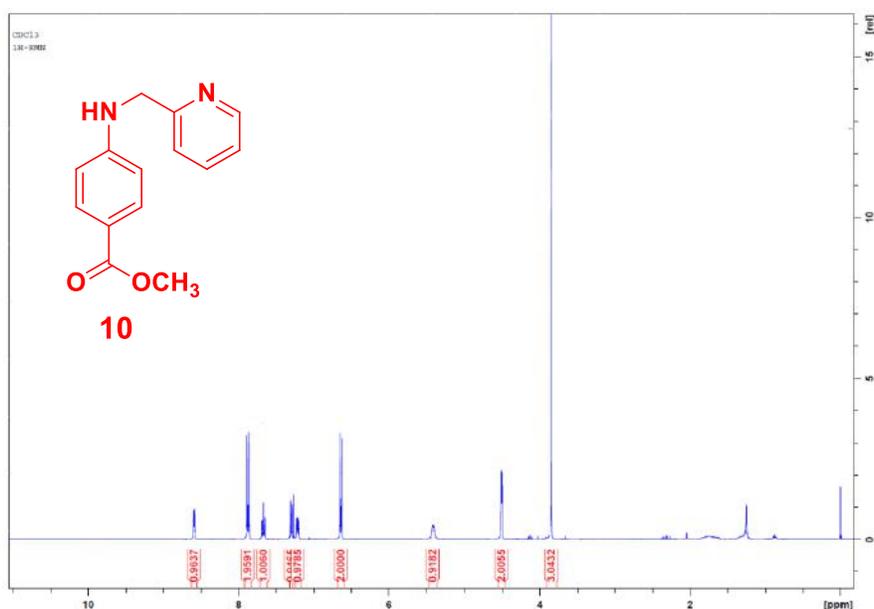
Los sobretonos de las señales principales antes descritas pueden observarse, en el espectro del dímero se logra observar claramente 2 señales en $1,315\text{ cm}^{-1}$ y $1,280\text{ cm}^{-1}$ confirmado que el éster no sufrió cambio y que la reacción si fue selectiva sobre el grupo amino.

Otro sobretono importante son las señales de anillo del piridin dicarbonil **15** que esta sustituido en posición *meta*, donde aparecen 3 señales una mediana con valor de 696 cm^{-1} , otra grande en 767 cm^{-1} y por ultimo una señal chica en 855 cm^{-1} , estos señales nos indican la presencia del anillo del piridin dicarbonil. ⁴⁵

8.3- Caracterización por resonancia magnética nuclear ($^1\text{H-RMN}$)

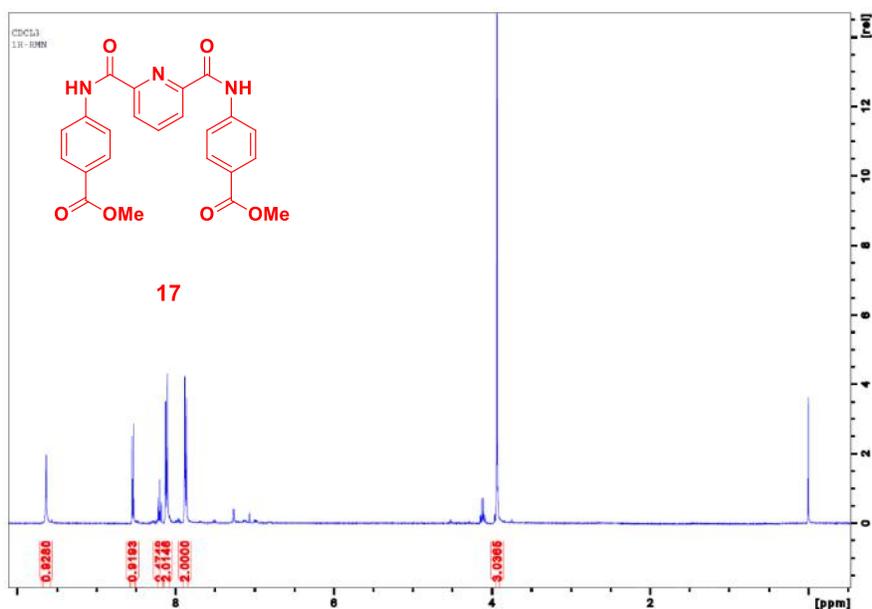
Con base al análisis por FT-IR y para confirmar los compuestos obtenidos en la síntesis, se realizaron análisis de RMN para obtener los espectros de los compuestos metil-*p*-aminometilpiridin-benzoato **10** y dímero **17**, ambos compuestos cumplen teóricamente con la descripción de un compuesto quelante, con el potencial de incrementar la absorción del quitosano, una vez que sea funcionalizada con cada una de ellos.

En el espectro **4** se muestra la resonancia de protón del metil-*p*-aminometilpiridin-benzoato **10**, donde podemos observar las señales que confirman la síntesis del compuesto, en 4 ppm se logra observar un singulete que integra para 3 H estos son los correspondientes al grupo metilo ($-\text{CH}_3$) del éster, una señal doble en 4.5 ppm correspondiente al metileno ($-\text{CH}_2$) presente por la incorporación de la metilpiridina, la señal simple en 5.5 ppm asignada a la amina secundaria ($-\text{NH}$) que confirma la monosustitución, en el rango entre 6.5 – 9 ppm se obtienen las señales correspondientes a los anillos, para el anillo aromático 4 protones en 2 señales, 6.6 ppm un doble de dobles que integra para 2H y en 7.9 ppm doble de dobles que integra para 2H, las demás señales para los 4 protones presentes en la piridina se logran observar en 7.3, 7.4, 7.8 y 8.6 ppm respectivamente.



Espectro 4. $^1\text{H-RMN}$ Metil-*p*-aminometilpiridin-benzoato.

En el espectro 5 se muestra la resonancia de protón del compuesto dímero **17**, donde se observan las señales, en 4.9 ppm como un singlete que integra para 3 H correspondientes a los dos metilos (-CH₃) en el grupo éster. En el rango entre 7.5 ppm y 10 ppm, aparecen los H que están presentes en los anillos, tanto del aromático como de la piridina, en esta sección del espectro, las señales en 7.8 ppm se observa una señal doble que integra para 4 H y en 8.1 ppm una señal doble que integra igualmente para 4, estos 8 H se asignan al anillo aromático presente en la estructura, en 8.3 ppm un múltiplete que integra para 2 H y en 8.6 ppm una señal doble que integra para 2 H, estos corresponden a los H del anillo de la piridina y finalmente 9.6 ppm un singlete que integra para 2 H, asignado a la amina primaria presente en la estructura.



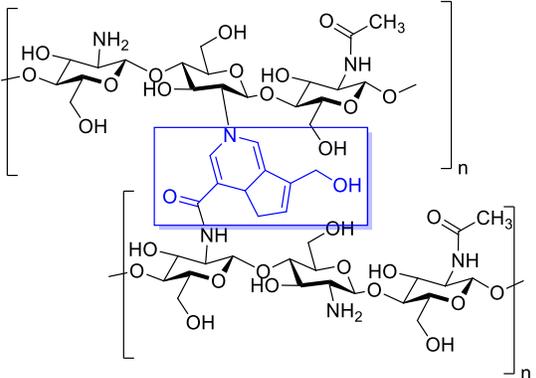
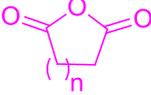
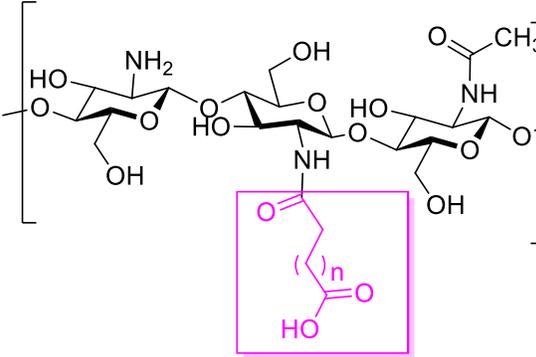
Espectro 5. ¹H-RMN Dimetil 4,4'-((piridin-2,6-dicarbonil)bis(azanedil))dibenzoato.

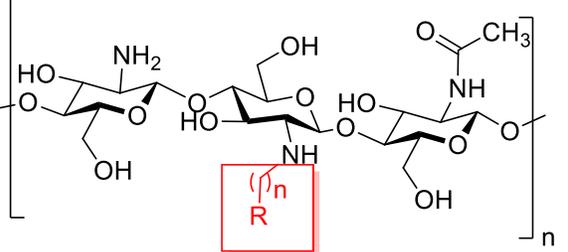
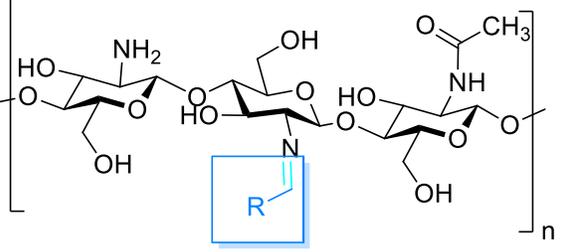
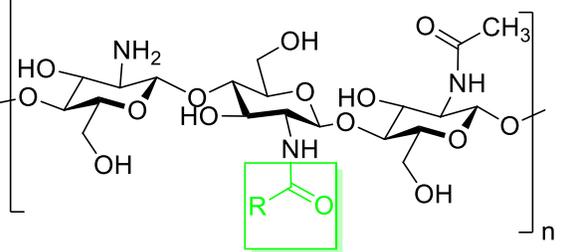
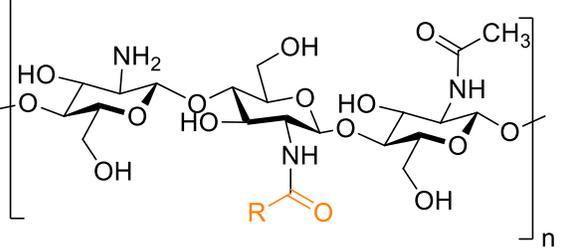
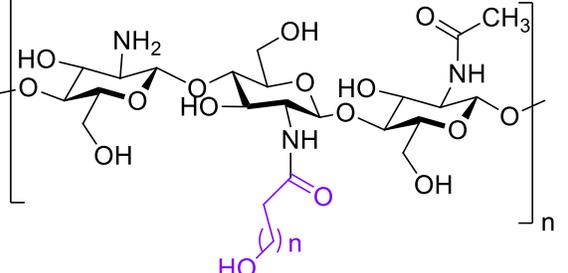
8.4-Modificación del quitosano con derivados de ácido 4-aminobenzoico con metilpiridina

Una vez que contamos con los derivados, el siguiente paso es realizar la modificación sobre el quitosano, para esto se realizó una búsqueda de las diferentes estrategias para llevar a cabo la funcionalización al quitosano con nuestros compuestos sintetizados.

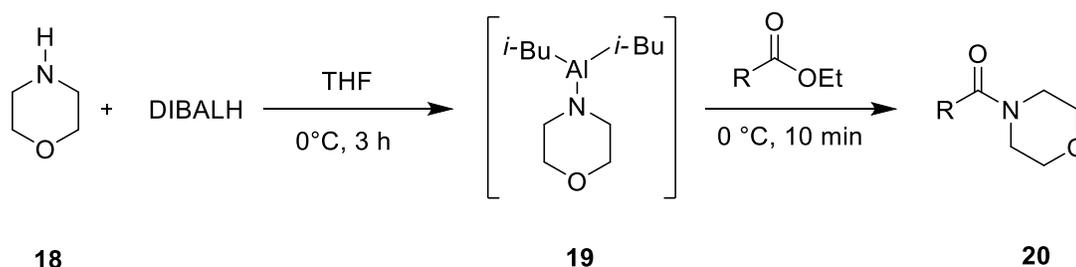
En la tabla 9, se describen las metodologías reportadas hasta el momento, para realizar una funcionalización al quitosano, haciendo notar que para esterés, no existe una metodología específica.^{46, 47}

Tabla 9. Reacciones de modificación al quitosano.

<p>1) Genepin</p> 	
<p>2) Anhídridos</p> 	
<p>3) Halogenuros de alquilo</p>	

$\text{X} \left(\text{---} \right)_n \text{R}$ <p>X= Cl, Br, I</p>	
<p>4) Aldehídos</p>	
$\text{H} \text{---} \text{C} \text{---} \text{R}$	
<p>5) Ácidos carboxílicos</p>	
$\text{R} \text{---} \text{C} \text{---} \text{OH}$ <p>EDC/DMS</p>	
<p>6) Halogenuro de acilo</p>	
$\text{Cl} \text{---} \text{C} \text{---} \text{R}$	
<p>7) Lactonas</p>	
$\text{O} \text{---} \left(\text{---} \right)_n \text{O}$	

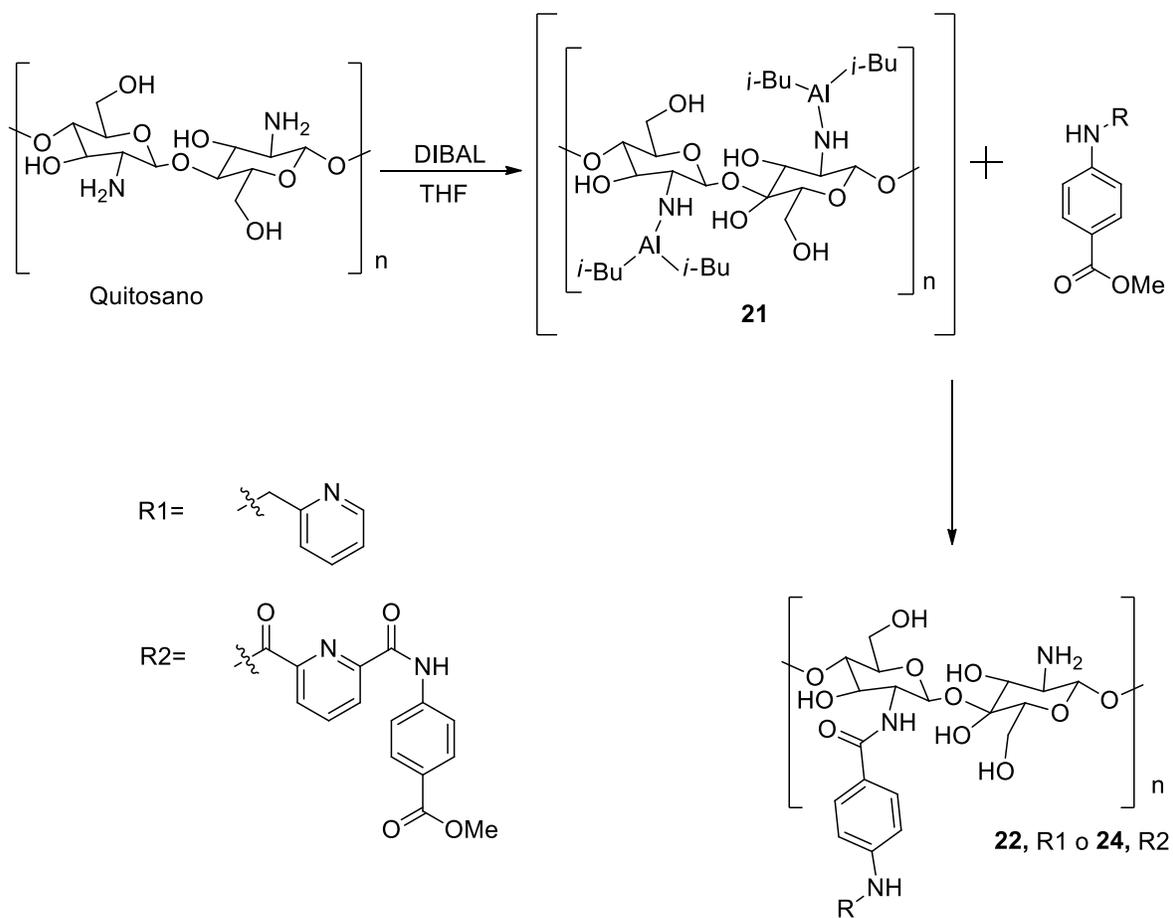
Debido a que no se encontró en la literatura una funcionalización utilizando esteres, se planteó una estrategia para el acoplamiento con la metodología reportada por Keun An y colaboradores, en 2014, donde la morfolina es tratada con hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL) para generar un intermediario que en presencia de un éster genera la amida **20**.⁴⁸



Esquema 13. Reacción de Keun An y col, para la formación de amidas.

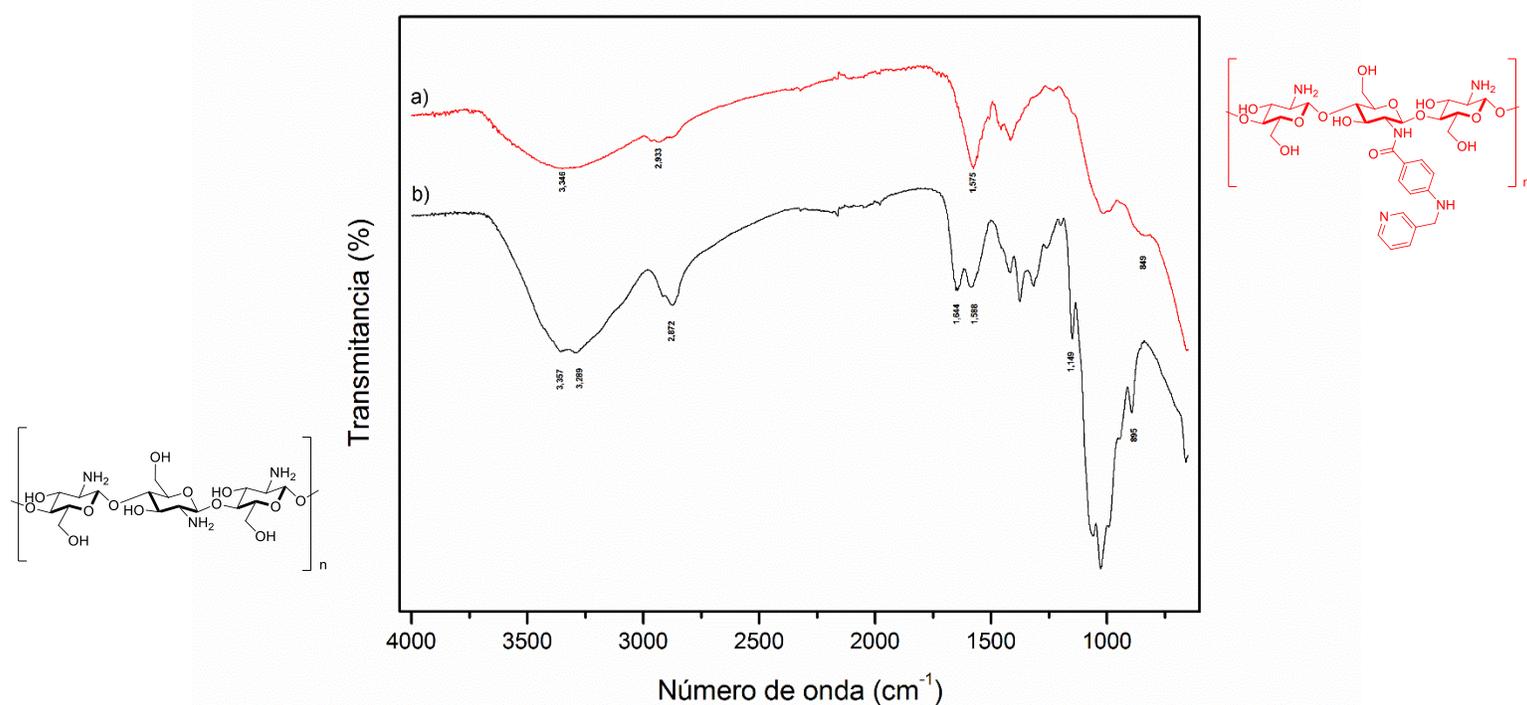
Basados en esta metodología nosotros planteamos que tal vez sea posible que el nitrógeno del quitosano pudiera actuar de manera similar a la morfolina evaluada por Keun An y colaboradores, a pesar de que nuestra amina está presente en un polímero. (Esquema 14)

Se realizaron varias pruebas hasta encontrar las condiciones idóneas, logrando rendimientos moderados de acuerdo al espectro de FT-IR en la incorporación de los compuestos sintetizados. Basados en la referencia mencionada, proponemos que se genera el intermediario **21** en rendimientos moderados sobre la amina del quitosano, que posteriormente ataca nucleofílicamente al este, para obtener quitosano funcionalizado con 2 compuestos diferentes por separado.

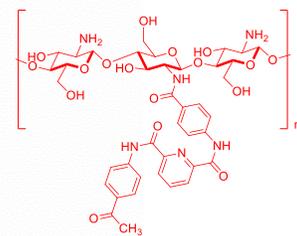
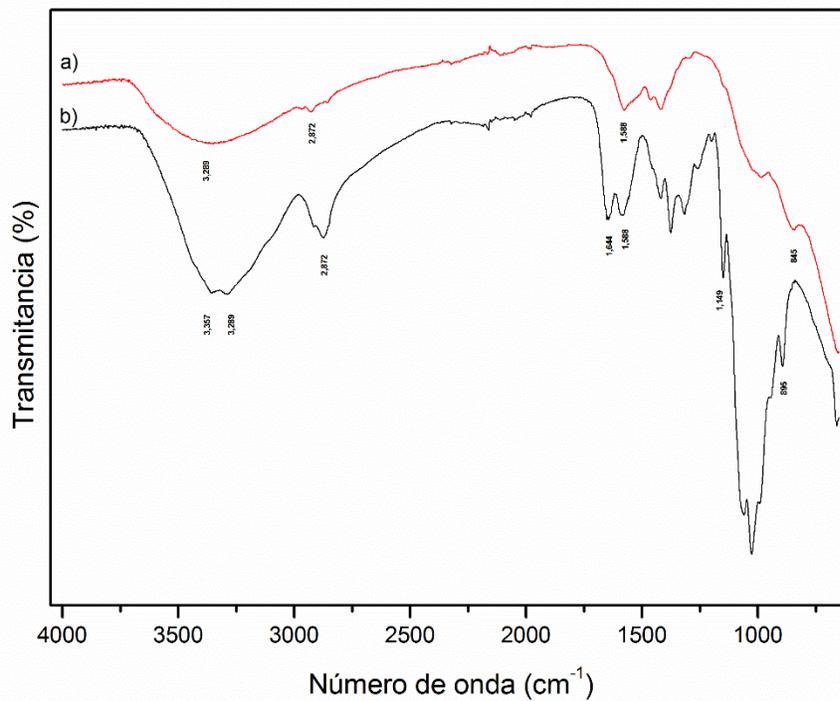
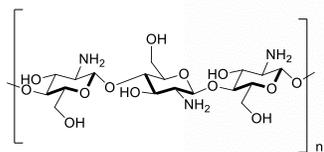


Esquema 14. Reacción de sustitución utilizando las condiciones de Keun An y col.

En el espectro 6 se muestra la comparación de quitosano y quitosano cuando se funcionalizó con metil-*p*-aminometilpiridin-benzoato compuesto monosustituido, y en el espectro 7 se muestra la comparación de quitosano y quitosano cuando se funcionalizó con dimetil 4,4'-((piridin-2,6 dicarbonil)bis(azanedil))dibenzoato, compuesto dimero. En ambos espectros se logra observar una señal muy puntual con un valor de 849 cm^{-1} y 845 cm^{-1} , respectivamente, esta señal se puede atribuir a los anillos de la piridina, confirmando el acoplamiento del quitosano y los 2 compuestos sintetizados



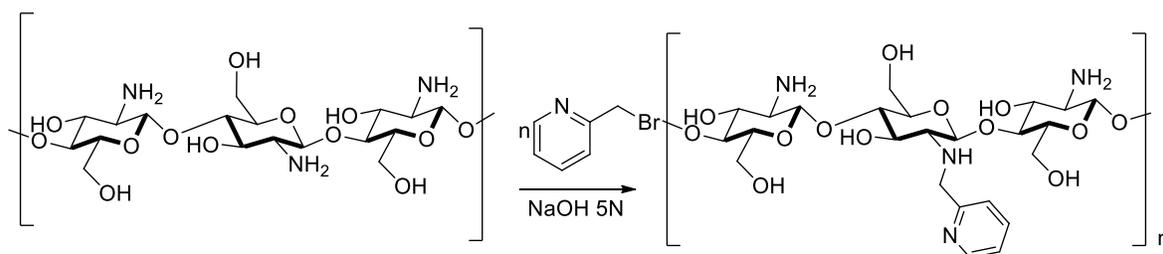
Espectro 6. FT-IR a) Quitosano modificado con metil-*p*-aminometilpiridin-benzoato comparado con b) Quitosano



Espectro 7. FT-IR a) Quitosano modificado con dimetil 4,4'-((piridin-2,6-dicarbonil)bis(azanedil))dibenzoato comparado con b) Quitosano

8.5-Modificación del quitosano con metil-piridinas

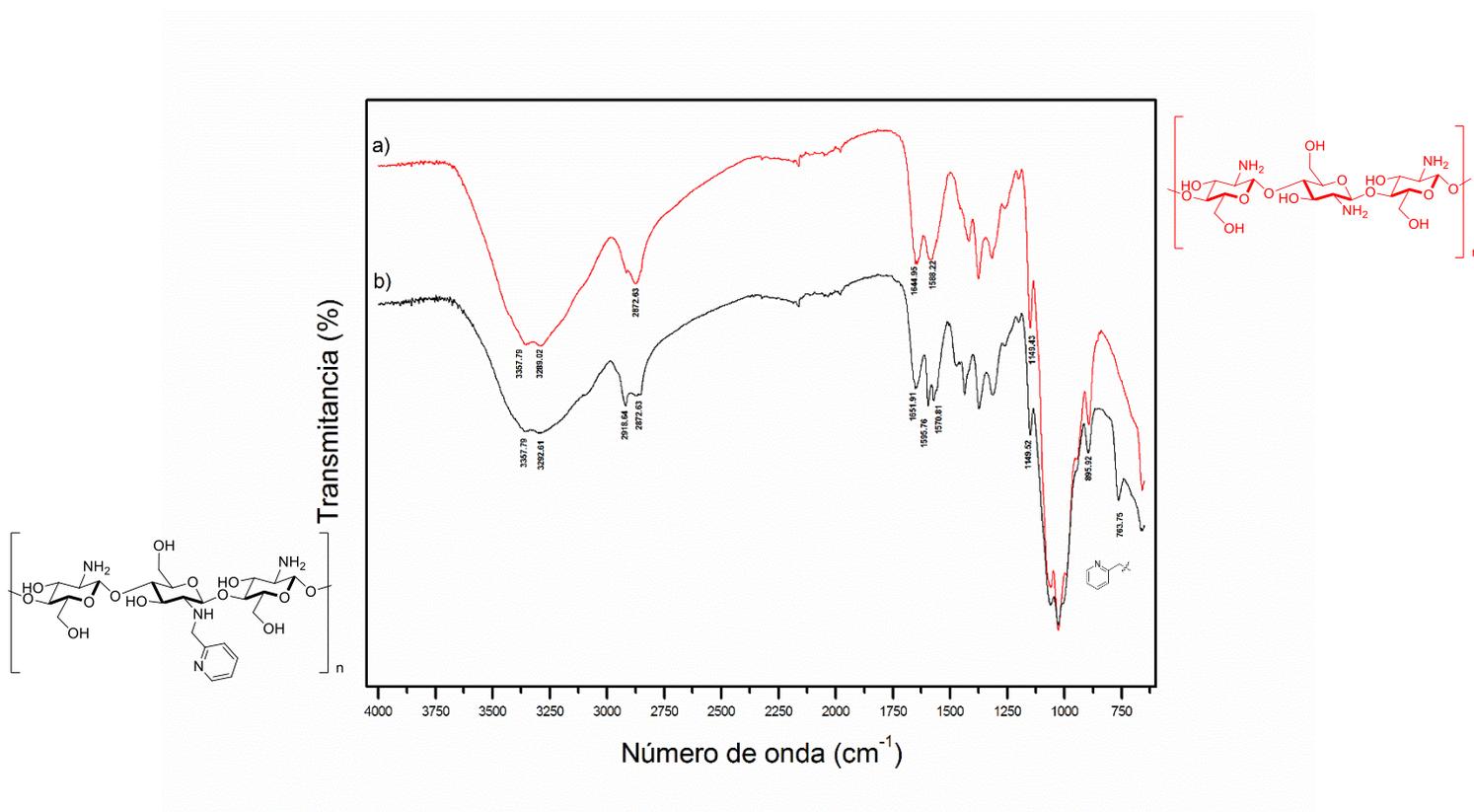
El siguiente paso fue realizar la modificación del quitosano, decidimos evaluar si mejora su capacidad de absorción de plomo del quitosano al modificarlo solamente con metilpiridina (BrCH_2Py). Realizamos la sustitución en relación peso/peso entre el quitosano y BrCH_2Py con las siguientes relaciones 1:0.5, 1:1, 1:1.5.



Esquema 15. Generación de Quitosano-Piridina

El FT-IR fue útil para identificar la modificación en el quitosano cuando se funcionalizó con metil piridina, en el espectro 5 se muestran los picos característicos de los grupos funcionales en la estructura del quitosano, el grupo hidroxilo ($-\text{OH}$) estiramiento vibración y la amina ($-\text{NH}$) vibración asimétrica se asigna en $3,357\text{ cm}^{-1}$ y $3,289\text{ cm}^{-1}$ respectivamente, esta banda se observó en ambos espectros. Las vibraciones en $1,644\text{ cm}^{-1}$ y $1,588\text{ cm}^{-1}$ se asignan al grupo carbonilo ($\text{C}=\text{O}$) estiramiento de vibración, debido a la desacetilación incompleta del quitosano, estas bandas se observaron en el espectro del quitosano puro. En el espectro del quitosano funcionalizado con metil piridina (QsPy) podemos ver algunos cambios en las vibraciones a $1,651\text{ cm}^{-1}$ y $1,590\text{ cm}^{-1}$, con la aparición de una nueva señal en $1,570\text{ cm}^{-1}$, esta podría atribuirse a la incorporación de metil piridina en los grupos acetilo del monómero de quitosano sin desacetilación.

La banda en $1,149\text{ cm}^{-1}$ y las bandas en $1,061\text{-}1,024\text{ cm}^{-1}$ están asociadas a los enlaces C-C vibración de estiramiento del anillo y el enlace (C-O-C) de los puentes glucosídicos respectivamente, otra banda importante es observada en 895 cm^{-1} atribuida al enlace β -glucosídico. Finalmente la banda más importante que podemos observar en el espectro del quitosano funcionalizado con metil piridina, aparece en 763 cm^{-1} esta banda ha sido asignada al grupo piridina.



Espectro 8. FT-IR a) Quitosano comparado con b) Quitosano-Piridina.

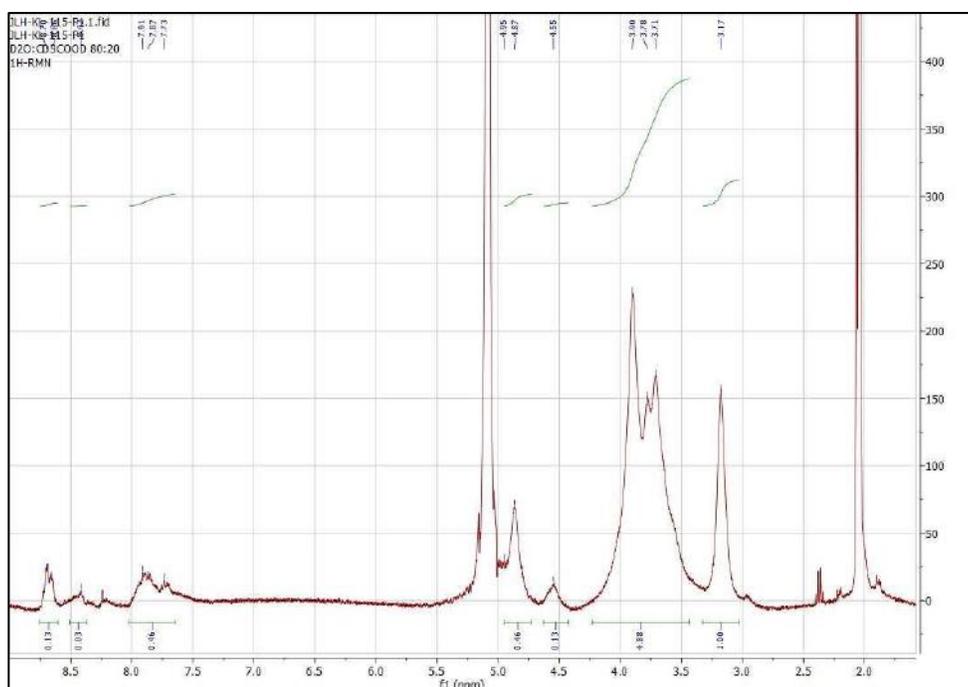
Una vez verificada la modificación sobre el quitosano, se realizaron diferentes experimentos variando las relaciones del quitosano y del bromo metil piridina, Buscando encontrar el porcentaje de funcionalización más alto que el quitosano modificado tendrá. Para ello se realizaron 3 experimentos con 3 relaciones diferentes en peso: peso (Tabla 9). Y las áreas relativas fueron evaluadas por $^1\text{H-RMN}$.

Tabla 10. Reacción de modificación al quitosano con metilpiridinas.

Rx	Quitosano (mg)	Bromo- metilpiridina(mg)	Relación (eq)	Área relativa en ¹ H-RMN Q-C2/Py- C5
I	50	25	1:0.5	1:0.11
II	50	50	1:1.0	1:0.15
III	50	100	1:2.0	1:0.30

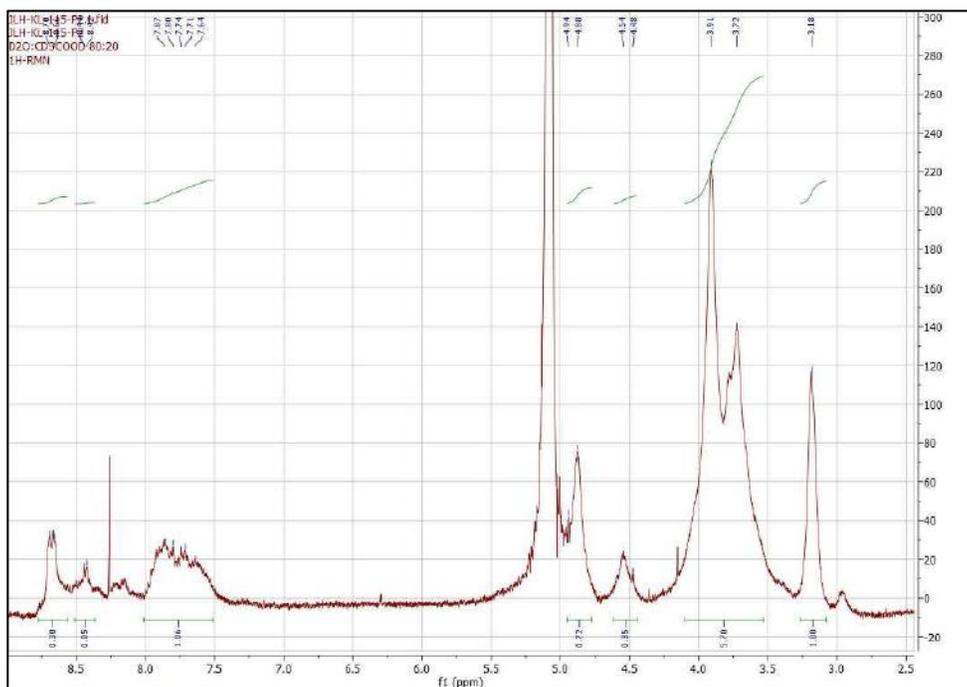
A pesar de los que los FT-IR mostraban una diferencia en la señal atribuida al anillo de la piridina, no podíamos interpretar si la intensidad en la señal mostraba una relación con el grado de sustitución que el quitosano puede tener.

En los espectros de ¹H-RMN podemos observar la modificación del quitosano, observando la aparición de las señales de la piridina, así como el incremento de la intensidad de estas, conforme se incrementa la concentración de la metilpiridina.

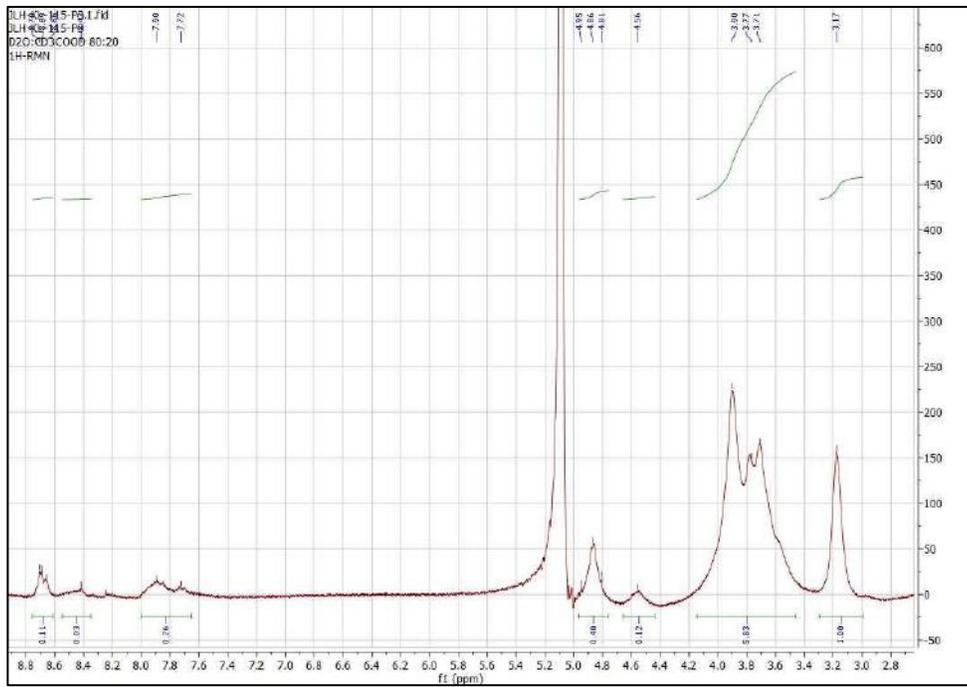


Espectro 9. ¹H-RMN Rx-I modificación al quitosano con metilpiridinas.

El incremento en el área relativa de la señal del hidrógeno del C-5 de la piridina se muestra en la tabla 9, la cual está más desplazada a campo bajo debido a efecto de protección de nitrógeno de la piridina que influye sobre este. El grado de sustitución se incrementó al 10% en la concentración más baja, hasta llegar al 30% cuando se utilizó una proporción 1:2 quitosano:metilpiridina. Se intentó incrementar la cantidad de metil piridina, sin embargo no se observó una mayor sustitución sobre el quitosano.



Espectro 10. ¹H-RMN Rx-II modificación al quitosano con metilpiridinas.



Espectro 11. ^1H -RMN Rx-III modificación al quitosano con metilpiridinas

8.6-Síntesis de membranas de quitosano

El desarrollo de la membrana se logró realizando una mezcla heterogénea de quitosano o quitosano modificado con óxido de silicio en condiciones ácidas (HCl) y glicerol, posteriormente esta mezcla fue colocada en cajas Petri de 20 ml, para finalmente realizar un secado a temperatura ambiente.

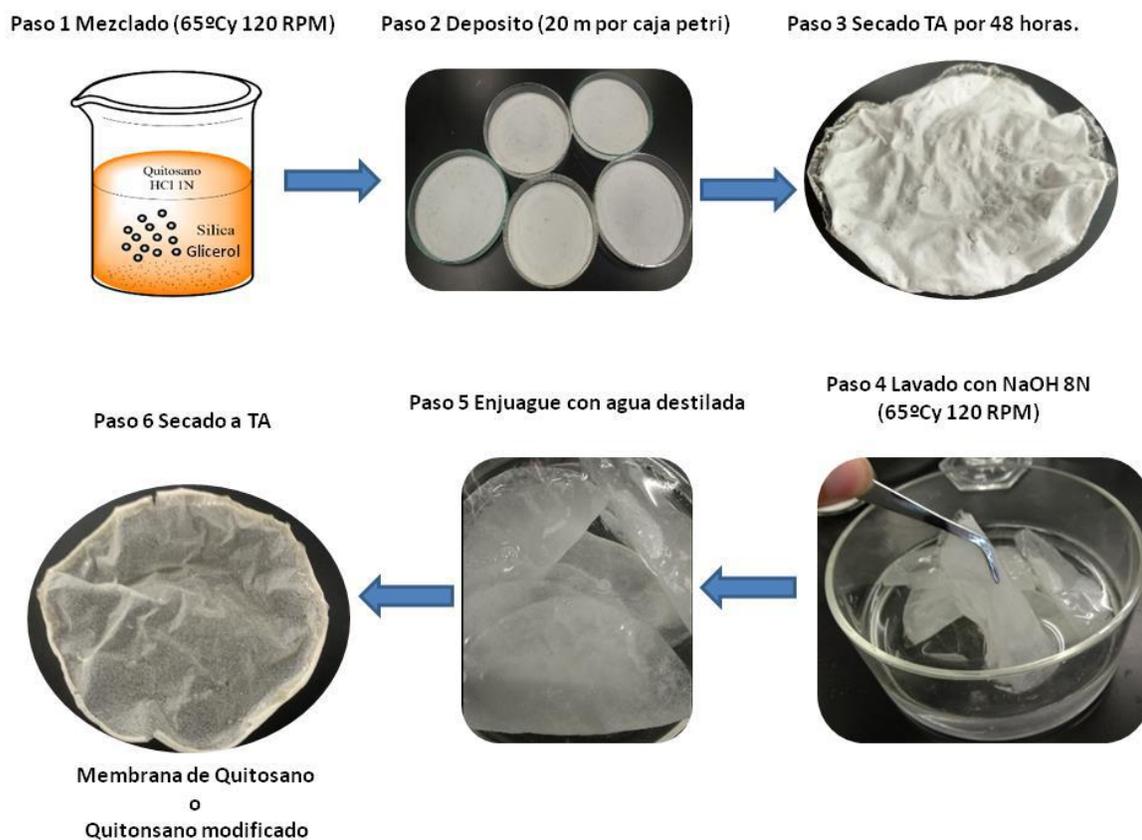
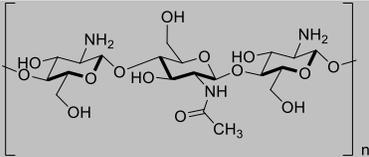
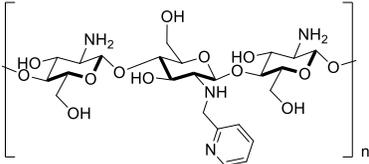
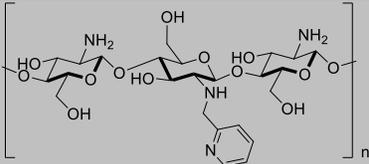
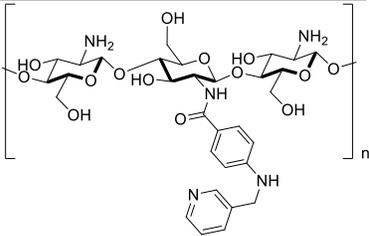
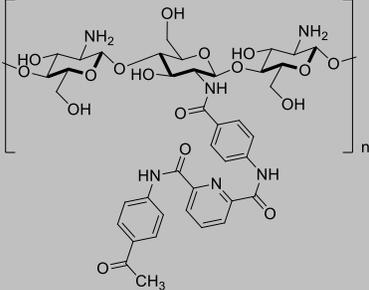


Figura 12. Desarrollo de membranas con quitosano y quitosano modificado.

Con la metodología descrita en la sección 7.4 se lograron obtener 5 tipos diferentes membranas: a) una utilizando solo quitosano, b) dos utilizando quitosano modificado con metil piridina en 2 diferentes concentraciones, c) una con quitosano funcionalizado con el compuesto mono sustituido y d) una con quitosano funcionalizado con el compuesto dimero. (Tabla 10)

Tabla 11. Membranas desarrolladas.

Membrana	Composición	Quitosano y derivados	Imagen
M1QS	Quitosano		
M2QSPY	Quitosano piridina (1:1)		
M3QSPY	Quitosano piridina (1:1.5)		
M4QSMO 10	Quitosano mosustituido		
M5QSDI	Quitosano dimero 17		

Con la ayuda de un estereoscopio se pudo observar que la superficie de las membranas que presentaba una rugosidad aparente. (Figura 13)

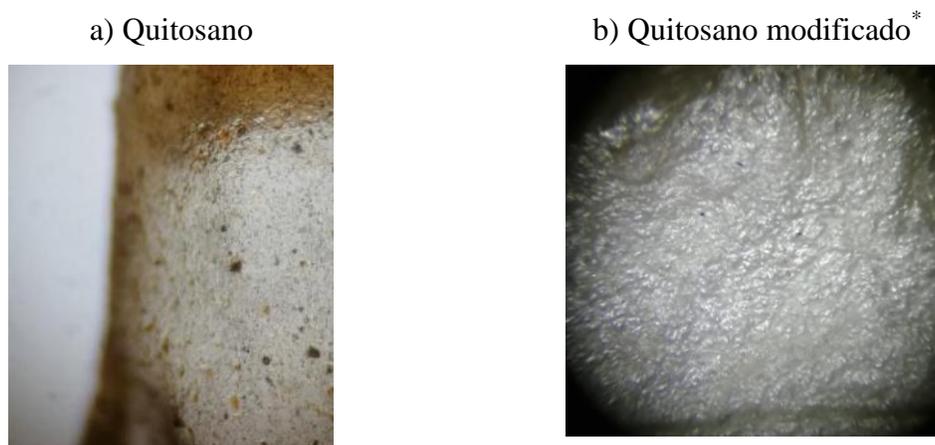


Figura 13. Imágenes de membranas con el estereoscopio. *quitosano-monosustituido.

Se realizaron pruebas de estabilidad en agua y agitación, Se colocaron las membranas en matraces Erlenmeyer con 100 mL de agua, en agitación durante 8 horas. Las membranas M3QSPY y M4QSPY solo soportaban hasta máximo 4 horas en agitación, y posteriormente empezaban a romperse, este comportamiento de la membrana se asume es debido a la reacción de funcionalización del quitosano. Posiblemente el tratamiento con NaOH en fase sólida, realizo modificaciones en la estructura del quitosano, aunque en el análisis de FT-IR y de ^1H -RMN se conservaba el quitosano intacto con sus señales representativas. Las membranas M1QS, M4QSMO Y M5QSDI, soportaron satisfactoriamente la prueba de agitación sin descomponerse en 8 horas de la prueba. (Figura 14)

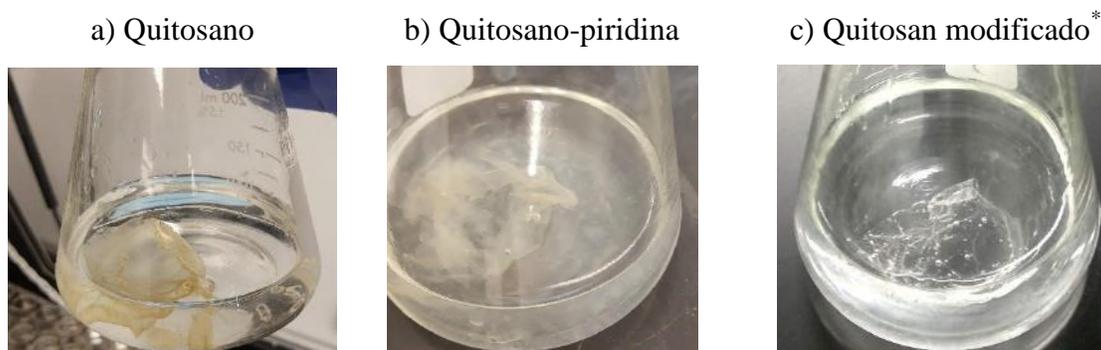


Figura 14. Imágenes de membranas en la prueba mecánica de agitación. *quitosano-monosustituido.

8.7- Estudio de la capacidad de adsorción de las membranas con los modelos cinéticos, pseudo primer y pseudo segundo orden

Los procesos de adsorción dependen de condiciones como pH, concentración del metal y concentración del material adsorbente, así como de las propiedades del adsorbente por ejemplo área superficial y grupos funcionales. Para cuantificar la capacidad de adsorción de las membranas, se realizaron cinéticas, con la finalidad de evaluar y comparar, la remoción o capacidad de adsorción de Pb (II).^{35, 36}

La capacidad de adsorción se calcula con respecto al tiempo (q_t) y en el equilibrio (q_e), a partir de los datos que fueron obtenidos en el equipo MP-AES 4200, posteriormente se realiza un ajuste lineal de los datos experimentales usando los modelos cinéticos de pseudo-primer orden y Pseudo-segundo orden para determinar si es un mecanismo de fisisorción o quimisorción.

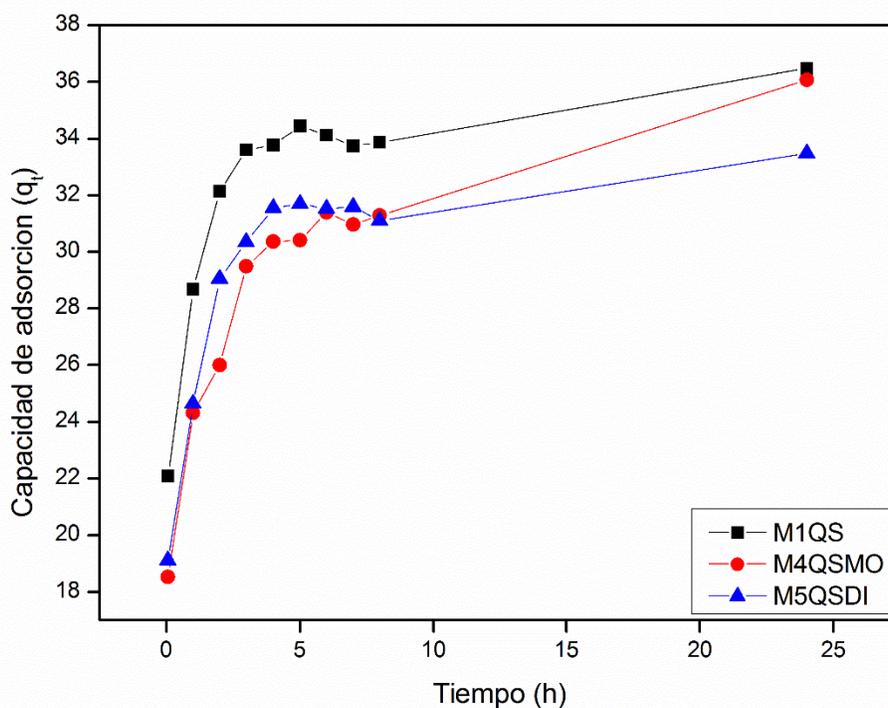
Estos experimentos se realizaron a un pH 5, ya que si este es superior el Pb (II) precipitados y es imposible realizar adsorción, también si está por debajo las membranas se descomponen, por este motivo se utilizó NaOH y HNO₃ para realizar el ajuste. Se utilizó una solución de 100 mL de 100 ppm de Pb (II), en donde cada membrana fue puesta en contacto durante 24 horas, tomando un total de 9 muestras en los siguientes tiempos: a los 30 min, y posteriormente cada hora de iniciar hasta completar 8 horas, y la última muestra a las 24 horas de iniciada la cinética.

Con las modificaciones realizadas al quitosano, la capacidad de adsorción de las diferentes membranas puede atribuirse a la presencia de sitios activos en donde se puede adsorber el metal, estas interacciones se pueden llevar a cabo por los siguientes mecanismos:³⁷

- El Pb (II) es capturado por los grupos carbonilo (C=O).
- El Pb (II) es capturado por grupos amino del quitosano (N-H).
- El Pb (II) es capturado por grupos piridina de los compuestos sintetizados.

Los resultados presentados para el estudio cinético, se muestran en la gráfica 1 para las membranas M1QS, M4QSMO, M5QSDI, solamente fue posible analizar estas 3, debido a que las membranas M2QSPY y M3QSPY, se rompieron en al realizar las cinéticas y los datos obtenidos no presentan una correlación confiable, por tal motivo fueron descartados.

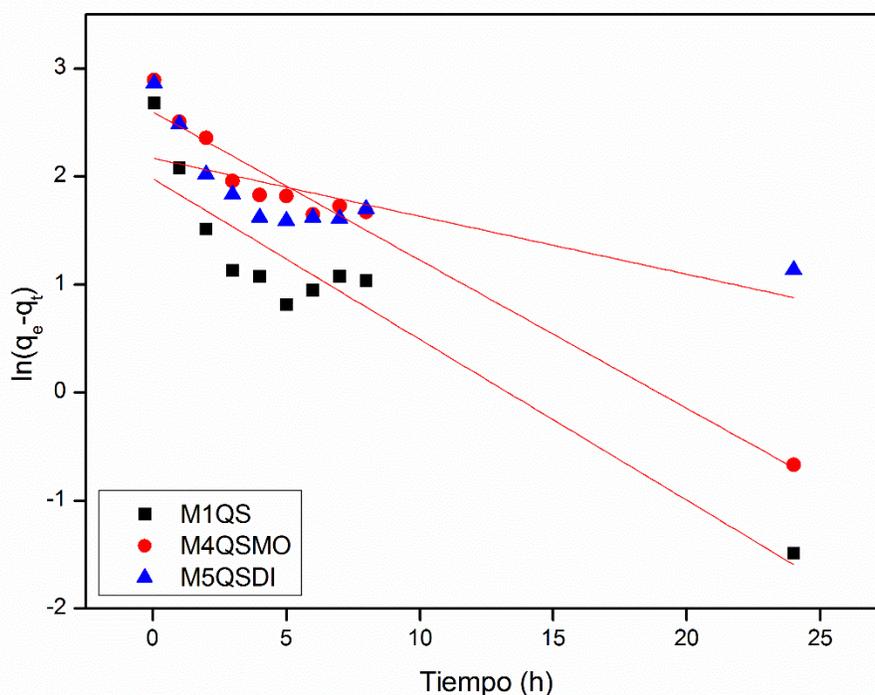
En la gráfica 1 podemos observar que la membrana M1QS tiene capacidad de adsorción mayor durante las primeras 8 horas y una cinética muy rápida en comparación a las otras 2, aunque ambas membranas M4QSMO y M5QSDI presentaran presumiblemente más sitios activos para llevar a cabo la adsorción o quelación, esto no pudo ocurrir, asumiendo que existió una inhibición de sitios activos, por la adicción del compuesto **10** y **17** respectivamente. Por otro lado observando el comportamiento de la membrana M4QSMO podemos notar que presenta una cinética de adsorción lenta, en comparación con M1QS, sin embargo al alcanzar las 24 horas, se observa que la capacidad de adsorción es similar y que la tendencia es que la capacidad de adsorción pueda aumentar, para confirma esta suposición se realizaron los ajustes lineales de pseudo primer y pseudo segundo orden.



Grafica 1. Modelo cinético de las membranas M1QS, M4QSMO, M5QSDI.

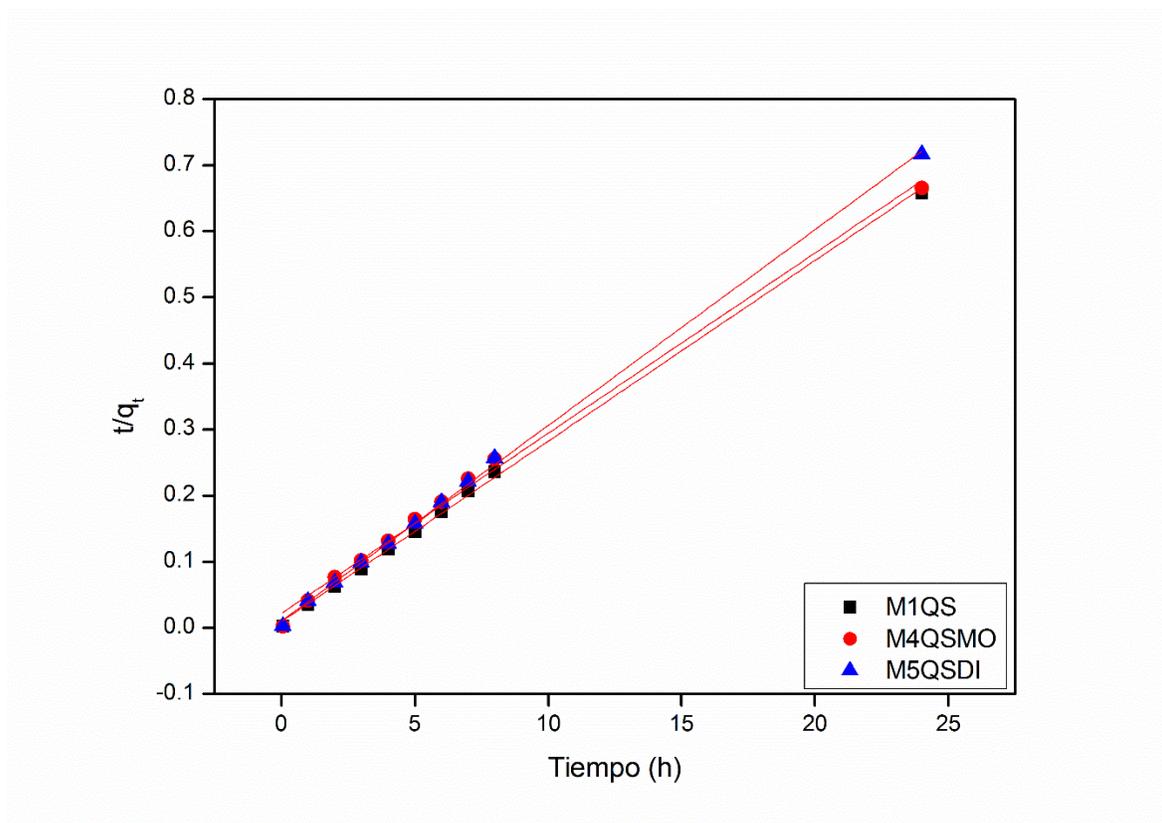
La capacidad de adsorción mostrada en la gráfica 1 pudiera mejorar realizando las modificaciones a las condiciones del experimento, como utilizar diferentes pH, así como la composición de las membranas, ya que estas solamente contienen un 50% en peso de quitosano modificado.

El ajuste de pseudo primer orden asume que el proceso se realiza por fisiorción, el cual se lleva a cabo en la superficie de las membranas con el ion de Pb (II), el análisis de los datos obtenidos en la cinética se llevó acabo con la ecuación antes descrita en la metodología (Ecuación 3), donde el valor exponencial de la intercepción será la capacidad de adsorción en el equilibrio y el valor absoluto de la pendiente, la constante de adsorción del modelo de pseudo primer orden. Con este ajuste los datos no presentan linealidad. (Grafica 2)



Grafica 2. Ajuste lineales para el modelo de pseudo primer orden.

Para el ajuste de pseudo segundo orden, se asume que los datos experimentales se comportan de tal manera que las membranas interactúan sobre el ion de Pb (II), con un mecanismo de quimisorción. El análisis lineal de los datos obtenidos en la cinética se llevó a cabo con la ecuación antes descrita en la metodología (Ecuación 4), donde el inverso proporcional de la pendiente será la capacidad de adsorción en el equilibrio y el inverso proporcional de la intersección multiplicada por el cuadrado de la capacidad de adsorción será la constante del modelo de pseudo segundo orden. Observando que los datos con este ajuste presentan una linealidad. (Grafica 3)



Grafica 3. Ajuste lineal para el modelo de pseudo segundo orden.

En la Tabla 11 se muestran las constantes obtenidas del análisis lineal de pseudo primero y pseudo segundo orden, para el primer orden los resultados del mayor ajuste y la mayor capacidad de adsorción se obtuvieron para la membrana M4QSMO que contenía el compuesto monosustituido, a su vez para el segundo orden las tres tipos de membranas obtuvieron un resultado favorable de ajuste, pudiendo asumir que el mecanismo de adsorción que se presenta en las membranas es de quimisorción. Notando que la membrana M4QSMO con el compuesto monosustituido obtuvo la mayor capacidad de adsorción de $q_e=36.65$ mg de Pb adsorbido por cada g de membrana.

Tabla 12. Constantes obtenidas mediante el análisis lineal de los modelos pseudo primer y pseudo segundo orden.

Mebrana	1er Orden			2do Orden		
	q_e (mg/g)	K_1 (min ⁻¹)	R^2	q_e (mg/g)	K_2 (g/ (mg h))	R^2
M1QS	7.2459	0.1489	0.87737	36.58	0.0797	0.9991
M4QSMO	13.4557	0.13732	0.9646	36.65	0.034	0.996
M5QSDI	8.7522	0.05374	0.48908	33.76	0.0857	0.9993

El valor en la capacidad de adsorción es mayor en 0.10 mg de plomo adsorbido, para confirmar y saber más sobre el comportamiento de las membranas y desechar que las modificaciones al quitosano no aumentan significativamente la capacidad de adsorción, deberán llevarse a cabo experimentos de isothermas para así conocer la capacidad máxima que puede alcanzar, cada una de ellas y ahora si poder decir si la funcionalización afecta positivamente al aumento de la capacidad de adsorción o no.

9-Conclusiones

- Se logró sintetizar 2 compuestos, dimetil 4,4'-((piridin-2,6 dicarbonil)bis(azanedil))dibenzoato y Metil-p-aminometilpiridin-benzoato, con propiedades quelantes, los cuales fueron caracterizados por FT-IR y ¹H-RMN.
- La reacción de acoplamiento entre los compuestos sintetizados y el quitosano, se obtuvo rendimientos moderados, es importante señalar que esta es una nueva metodología para modificación sobre el quitosano.
- Se realizó la funcionalización del quitosano con metil-piridina, en relación peso-peso (1:0.5, 1:1, 1:1.5), corroborando por ¹H-RMN la incorporación de la metilpiridina sobre quitosano.
- Se desarrolló una nueva metodología para la formación de membranas de quitosano/quitosano modificado.
- Se realizó la evaluación de la capacidad de adsorción de las membranas sintetizadas, obteniendo que la membrana M4QSMO obtuvo una mejor $q_e=36.65$ mg/g con ajuste para el modelo cinético psuedo segundo orden

10-Referencias

- (1) Atilio de la Orden, E. Contaminación; *Ed. Científica Universitaria-Universidad Nacional de Catamarca*, **2010**. 34, ISSN: 1853-3013
- (2) Wang, J.; Zhuang, S. Removal of various pollutants from water and wastewater by modified chitosan adsorbents. *Crit. Rev. Environ. Sci. Technol.* **2017**, *47* (23) 2331–2386.
- (3) Mendez, J. P.; Ramirez, C. A. G.; Gutiérrez, A. D. R.; Garcia, F. P. Plant Contamination and Phytotoxicity Due To Heavy Metals From Soil and Water. *Trop. Subtrop. Agroecosyst.* **2008**, *10* (1) 19–44.
- (4) Wang, Y.; Wu, D.; Wei, Q.; Wei, D.; Yan, T.; Yan, L.; Hu, L.; Du, B. Rapidremoval of Pb (II) from aqueous solution using branched polyethylenimine enhanced magnetic carboxymethyl chitosan optimized with response Surface methodology. *Sci. Rep.* **2017**, *7* (1) 2045-2322.
- (5) Cai, Z.; Song, X.; Zhang, Q.; Zhai, T. Electrospun polyindole nanofibers as a nano-adsorbent for heavy metal ions adsorption for wastewater treatment. *Fiber. Polym.* **2017**, *18* (3) 502-513.
- (6) Tejada-Tovar, C.; Villabona-Ortiz, Á.; Garcés-Jaraba, L. Adsorción de Metales Pesados En Aguas Residuales Usando Materiales de Origen Biológico. *Tec. Lóg.* **2015**; *18* (34) 109-123.
- (7) Wan-Nghah, W. S.; Teong, L. C.; Hanafiah, M. A. K. M. Adsorption of Dyes and Heavy Metal Ions by Chitosan Composites: A Review. *Carbohydr. Polym.* **2011** *83* (4) 1446-1456.

(8) UN-WATER STRATEGY 2014–2020. The main document that guided UN-Water’s activities in 2013 were the UN-Water Indicative Budget **2012-2013** and the related Result-Oriented Framework. All governance documents can be accessed at <http://www.unwater.org/about-us/governance/en/>.

(9) Pandey S; Singh A; Mishra S. Dynamism of structure and properties of water molecule. *IJARIE*. **2017**, 3 (1) 1237–1241.

(10) Delimitación de las Zonas Metropolitanas de México 2010. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Comisión Nacional de Población. Secretaría de Desarrollo Social. *SEDESOL* **2012**.

(11) Censo de Población y Vivienda 2010. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. *INEGI* **2017**. <http://www.beta.inegi.org.mx/proyectos/ccpv/2010/>

(12) Plan Hídrico Nuevo León 2050. *Fondo de Agua Metropolitano para Monterrey* **2018**.

(13) Bonilla-Petriciolet, A.; Mendoza-Castillo, D. I.; Reynel-Avila, H. E. Adsorption Processes for Water Treatment and Purification; *Springer International Publishing*. **2017**.

(14) SEMARNAT.; CONAGUA. NOM-001-SEMARNAT-1996 NOM-002- SEMARNAT-1996 NOM-003-SEMARNAT-1997. *Normas Oficiales Mexicanas*. **2014**.

(15) Valdez-Alba, C. V.; Vázquez-González, B. Ingeniería de los Sistemas de Tratamiento y Disposición de Aguas Residuales. *Fundación ICA*. **2003**.

(16) Ferrer, A. Intoxicación Por Metales. *Anales. Sis. San. Navarra*. **2003**, 26 (1) 141-153.

(17) Rubio, D. I. C.; Calderón, R. A. M.; Gualtero, A. P.; Acosta, D. R.; Rojas, I. J. S. Tratamientos Para La Remoción de Metales Pesados Comúnmente Presentes En Aguas Residuales Industriales. Una Revisión. *Rev. Ing. y Región*. **2015**, 13 (1) 73–90.

- (18) Méndez, P.; Ramírez, G.; César, A.; Gutiérrez, R.; Alma, D.; García, P. Contaminación y Fitotoxicidad en Plantas por Metales Pesados Provenientes de Suelos y Agua. *Tropical and Subtropical Agroecosystems*, **2009**, *10* (1) 29-44.
- (19) Nava-Ruíz, C.; Méndez-Armenta, M. Efectos Neurotóxicos de Metales Pesados (Cadmio, Plomo, Arsénico Y Talio). *Arch Neurocién (Mex)*. **2011**, *16* (3) 140-147.
- (20) Mínguez, L.; Mendiola, J.; Torres, A. M. Calidad Seminal Y Toxicidad de Metales Pesados Y Plaguicidas. *Rev. Salud ambient.* **2014**, *14* (1) 8-19.
- (21) Infantas, M. M. V. Intoxicación Por Plomo. *Soc. Peru. Med. Interna.* **2005**, *18* (1) 22-27.
- (22) Helfferich, F.G. Principles of adsorption & adsorption processes, by D. M. Ruthven, John Wiley & Sons. *AIChE J.* **1984**, *31* 523-524.
- (23)Valenzuela-Calahorro. C. Adsorción. Academia de Ciencias Matemáticas, Físico-Químicas y Naturales de Granada, **2005**, 101.
- (24) Bergmann, C. P.; Machado, F. Carbon Nanomaterials as Adsorbents for Environmental and Biological Applications. *Springer International Publishing.* **2015**. 7 (1) 122.
- (25)International Union of Pure and Applied Chemistry Compendium of Chemical Terminology. Gold Book. V 2.3.3 **2014**.
- (26)Módulos Mundo de los Materiales/ National Science Foundation-0 Compositos, Manual del Alumno. *CIMAV*. **2013**. ISBN: 978-607-8272-02.
- (27)Hu, L.; Meng, X.; Xing, R.; Liu, S.; Chen, X.; Qin, Y.; Yu, H.; Li, P. Design, Synthesis and Antimicrobial Activity of 6- N -Substituted Chitosan Derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26* (18) 4548–4551.

- (28) Potivas, T.; Laokuldilok, T. Deacetylation of Chitin and the Properties of Chitosan Films with Various Deacetylation Degrees. *Chiang Mai Univ. J. Nat. Sci.* **2014**, *13* (1) 559–567.
- (29) Feng-Chin. W.; Ru-Ling. T.; Ruey-Shin J. Review and Experimental Verification of Using Chitosan and its Derivatives as Adsorbents for Selected Heavy Metals. *J. Environ. Manage.* **201**, *91*(4) 798-806.
- (30) Pontoni. L.; M. Fabbricino. Use of chitosan and chitosan-derivatives to remove arsenic from aqueous solutions-a mini review. *Carbohydrate Research.* **2012**, *356* 86-92.
- (31) Zhang, L.; Zeng, Y.; Cheng, Z. Removal of heavy metal ions using chitosan and modified chitosan: A review. *J. Mol. Liq.* **2016**, *214* 175–191.
- (32) Wan-Ngah. W.S.; Endud. C.S.; Mayanar. R. Removal of copper(II) ions from aqueous solution onto chitosan and cross-linked chitosan beads, *React. Funct. Polym.* **2002**, *50* (2) 181-190
- (33) Rodrigues. C. A.; Laranjeira. M.C.M.; Stadler. V.T. Interaction of Cu(II) on N-(2-pyridylmethyl) and N-(4-pyridylmethyl) chitosan. *Polymer.* **1998**. *39* (21) 5121-5126.
- (34) Shafiq. M.; Sabir. A.; Islam. A.; Khan. S.M.; Hussain. S.N.; Butt. M.T.Z.Z.; Jamil. T. Development and performance characteristics of silane crosslinked poly(vinyl alcohol)/chitosan membranes for reverse osmosis. *J. Ind. Eng. Chem.* **2017**. *48* 99–107.
- (35) Justi. K.C.; Favare. V.T.; Laranjeira. M.C.M.; Neves. A.; Peralta. R.A. Kinetics and equilibrium adsorption of Cu(II), Cd(II), and Ni(II) ions by chitosan functionalized with 2[-bis-(pyridylmethyl)aminomethyl]-4-methyl-6-formylphenol. *J. Colloid and Interface Sci.* **2005**, *291* 369–374

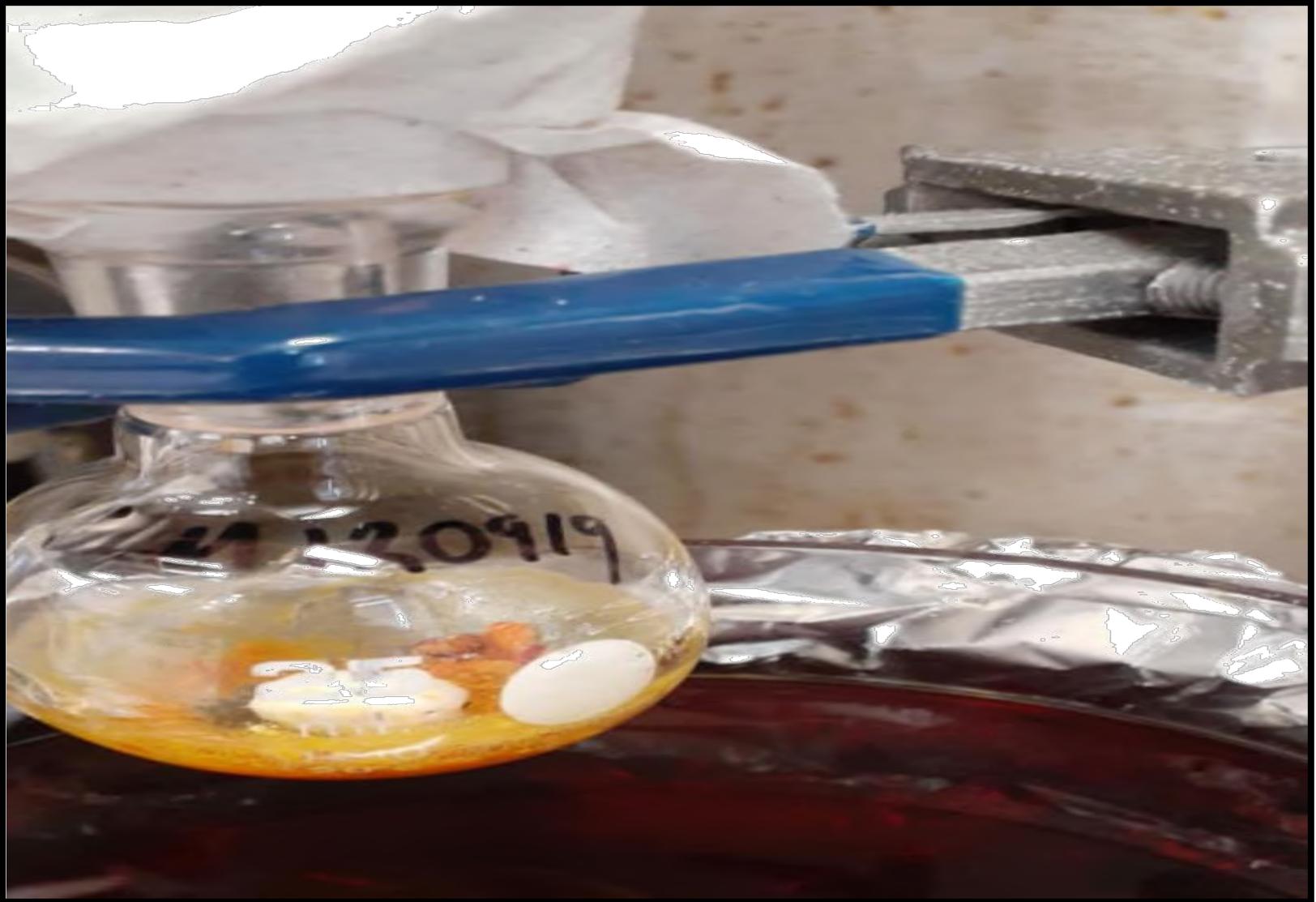
- (36) Krishnapriya. K. R. and Kandaswamy. M. Synthesis and Characterization of a Chitosan-bearing Binucleating Ligand and Its pH Dependency on Copper (II) Adsorption. *Anal. Chem.* **2008**, *24* 1045-1048
- (37) Salehi. E.; Daraei. P.; Shamsabadi. A.A. A review on chitosan-based adsorptive membranes. *Carbohydr. Polym.* **2016**. *152* 419–432.
- (38) Zeng. X. and Ruckenstein. E. Control of Pore Sizes in Macroporous Chitosan and Chitin Membranes. *Ind. Eng. Chem. Res.* **1996**. *35* (11) 4169-4175.
- (39) Pandis. C.; Madeira. S.; Matos. J.; Kyritsis. A.; Mano. J.F.; Gómez-Ribelles. J.L. Chitosan–silica hybrid porous membranes. *Mater. Sci. Eng.* **2014**. *42* 553–561.
- (40) Alias. S.S.; Ariff. Z.M.; Mohamad. A.A. Morphology, Structural and Electrochemical Properties of Porous Chitosan Membrane. *Int. J. Electroactive Mater.* **2015**. *3* 33-37.
- (41) Urbina. L.; Guaresti. O.; Requies. J.; Gabilondo. N.; Eceiza. A.; Corcuera. M.A.; Retegi. A. Design of reusable novel membranes based on bacterial cellulose and chitosan for the filtration of copper in wastewaters. *Carbohydr. Polym.* **2018**. *193* 362–372.
- (42) Peng. X.; Du. J.; Fan. J.; Wang. J.; Wu. Y.; Zhao. J.; Sun. S.; Xu. T. A selective fluorescent sensor for imaging Cd²⁺ in living cells. *J Am Chem Soc.* **2007**. *29* (6) 1500–1501.
- (43) Gwizdala. C.; Basa. P.N.; MacDonald. J.C.; Burdette. S.C. Increasing the Dynamic Range of Metal Ion Affinity Changes in Zn²⁺ Photocages Using Multiple Nitrobenzyl Groups. *Inorg. Chem.* **2013**, *52* 8483–8494.
- (44) Tiechert. A.; Jantos. K.; Harms. K.; Studer. A. One-Pot Homolytic Aromatic Substitutions/HWE Olefinations under Microwave Conditions for the Formation of a Small Oxindole Library. *Org. Lett.* **2004**. *6* (20) 3477-3480.

(45) Database Compilation Copyright © **2018-2020** John Wiley & Sons, Inc. All Rights Reserved. *Pyridine-2,6-dicarbonyl dichloride*.
<https://spectrabase.com/spectrum/rkWHJxkKXP>.

(46) Farion, I. A., Burdukovskii, V. F., Kholkhoev, B. Ch., Timashev, P. S., Chailakhyan, R. K.. Functionalization of chitosan with carboxylic acids and derivatives of them: Synthesis issues and prospects of practical use: A review. *EXPRESS Polymer Letters*, **2018**, 12,1081-1105.

(47) Sahariah P, Másson M. Antimicrobial Chitosan and Chitosan Derivatives: A Review of the Structure-Activity Relationship. *Biomacromolecules* **2017**, 18, 3846.

(48) Jeon. A.R; Kim. M.E.; Park. J.K.; Shin. W.K.; Keun-An. D. Mild and direct conversion of esters to morpholine amides using diisobutyl(morpholino)aluminum: application to efficient one-pot synthesis of ketones and aldehydes from esters. *Tetrahedron*. **2014**. 70 4420-4424.



CAPÍTULO 2

**SÍNTESIS DE ANÁLOGOS
DE
FLUOROQUINOLONAS
CON 2 -PICOLIL**

1.-Introducción

El ser humano ha buscado formas de mitigar las enfermedades que siempre han estado presentes durante su vida, con el desarrollo de la capacidad de analizar los acontecimientos que pasan a su alrededor, descubrió que existían microorganismos que generan algunas de las infecciones, dentro de estos encontramos a los virus, bacterias y hongos. En estos días vivimos una crisis mundial por la mutación de un tipo de coronavirus que ha traído cambios en la que todos hemos sufrido de forma directa e indirecta. Contrario a lo que algunos segmentos de la población creen, este coronavirus permanecerá mucho tiempo con nosotros tal como otros miembros de su familia con los cuales convivimos cotidianamente y hemos salido abantes de las enfermedades que causan, por ejemplo el coronavirus HCOV-229E,¹ responsable del resfriado común, HCOV-NL63 responsable de enfermedades en los bronquios² y otros 5 coronavirus responsables de problemas respiratorios de los cuales la mayor parte de las personas hemos estado en contacto. Esta emergencia sanitaria ha demostrado la importancia de tener medicamentos eficaces que puedan mitigar los efectos que ocasionan las nuevas mutaciones de los microorganismos, o la resistencia que algunos microorganismos han generado hacia fármacos que inicialmente presentaban una buena actividad biológica para combatirlos.

En este capítulo se muestra avances para la obtención de un análogo de fluoroquinolona con la intención de que una modificación estructural pueda mejorar su actividad biológica en contra de microorganismos. En este segundo capítulo, se aplicó lo aprendido en el trabajo previo de la manipulación de la metil-piridina, y se incorporó está en la posición N-1, buscando generar nuevos análogos de fluoroquinolonas.

2.-Objetivos

2.1-General

Sintetizar un análogo de la estructura base de la fluoroquinolona con un sustituyente derivado de piridina en la posición N1.

2.2-Específicos

- Sintetizar el anhídrido 5 y realizar la apertura de este mediante una reacción *one-pot* con bencil amina.
- Realizar la ciclación del derivado de la urea.
- Incorporar la picolil en la posición N1 del compuesto previamente sintetizado.
- Caracterizar los compuestos con resonancia magnética nuclear de protón (^1H -RMN).

3.-Antecedentes

Este trabajo forma parte de un proyecto de investigación donde se busca la generación de un fármaco híbrido el cual está compuesto por una fluoroquinolona (FQ) y la Azidotimidina (AZT), los cuales han demostrado tener actividad biológica en contra de bacterias y virus para el caso del AZT. En este tema de investigación se postula que la unión entre ambos compuestos tendrá una mayor actividad biológica debido a que ambos compuestos ya presentan actividad biológica por separado, y el mecanismo de acción de ambos compuestos se realiza en la transcripción de la información genética. En la figura 1 se muestra la molécula modelo que se busca sintetizar, la cual está compuesta por la fluoroquinolona y la parte del carbohidrato del AZT en la posición N-1 de la FQ. En el modelo B se muestran sobre puestas la molécula del ciprofloxacino para comparar estructuralmente las diferencias y coincidencias entre ellas.

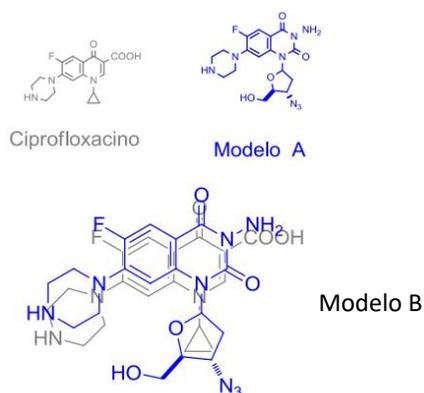
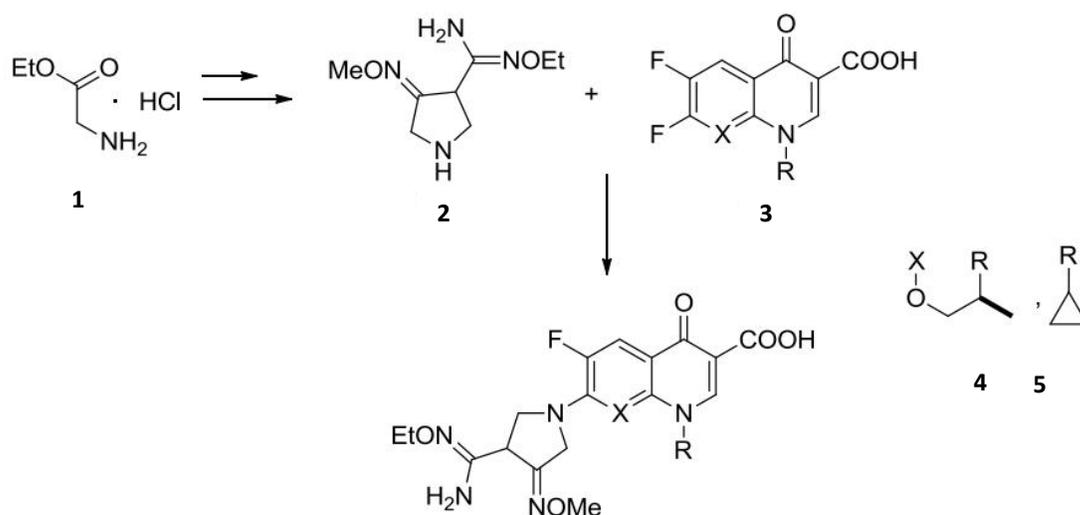


Figura 1. Modelo de fármaco híbrido a base de fluoroquinolona y AZT.

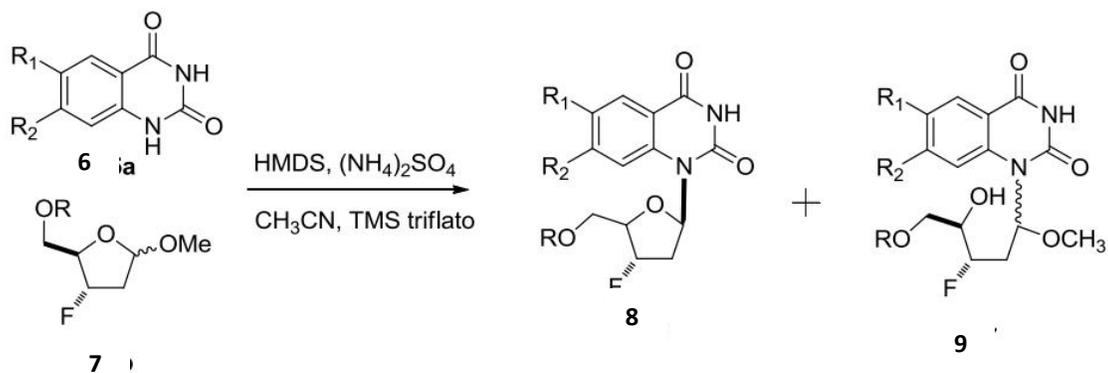
En este trabajo de tesis, solo se aborda la incorporación de un sustituyente diferente a la posición N-3 con un grupo bencilo y en N-1 se incorporó un compuesto a base de bromo metilpiridina, que es una estructura discutida en el capítulo anterior. La modificación en esta posición ha sido abordada por otros grupos de investigación. Un ejemplo de esto es el trabajo reportado por Tran y colaboradores³ quienes sintetizaron una serie de análogos de fluoroquinolonas que contienen pirrolidinas en la posición C-7. A partir de clorhidrato de etilenglicina **1**, ellos sintetizan diferentes pirrolidinas, las cuales son acopladas con la

quinolona en el C-7 usando trietilamina y seguido de la remoción de los grupos protectores obtienen una biblioteca de compuestos, entre los que destacan los compuestos **4** y **5**, debido a que presentaron acción farmacológica en contra de *staphylococcus aureus*, *staphylococcus epidermidis* inclusive *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA), esta acción biológica incluso es mayor que la fármacos existentes como levofloxacin y gemifloxacin. (Esquema 1)



Esquema 1. Síntesis de Fluoroquinolonas con pirrolidinas en C-7.

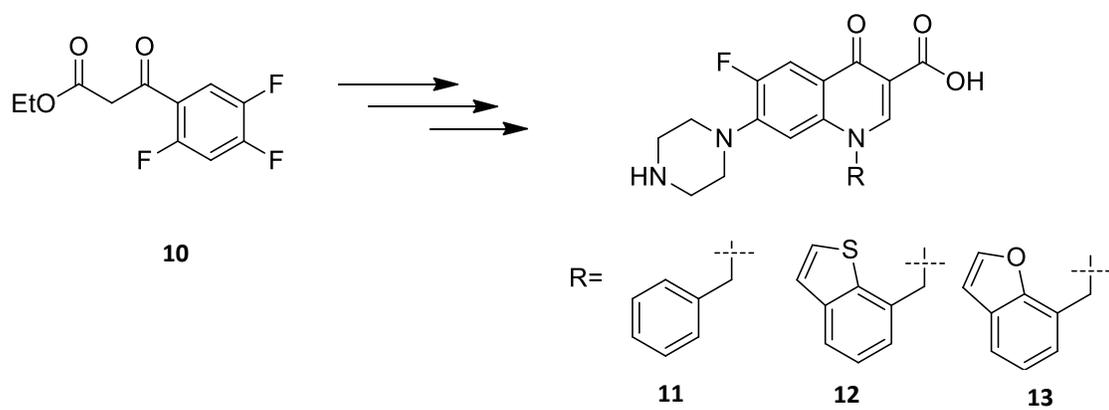
En la literatura encontramos pocos ejemplos donde se cambia la base pirimidica por alguna otra estructura. Uno de ellos es el reportado por el grupo de Pedersen⁴ donde se reporta la síntesis y evaluación biológica de análogos del 3'-fluor-3'-desoxiquinazolin-2,4-diona, al hacer reaccionar el compuesto **6** con 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (HMDS) y cantidades catalíticas de sulfato de amonio (NH₄)₂SO₄, y posteriormente es acoplado con el derivado 3-fluor-2-desoxi-furanosa **7**, en presencia de trifluorometansulfonato de trimetilsilil (TMS-triflato). Generando la quinazolina **8** mayoritariamente y preferentemente con una selectividad hacia el isómero β, además de un compuesto acíclico **9** con rendimientos químicos que van del 15-21%. (Esquema 2)



Esquema 2. Modelo de fármaco híbrido a base de fluoroquinolona y un carbohidrato.

Las grupos en la posición N-1 son parte del complejo de unión al ADN de la topoisomerasa, la cual forma parte de la enzima donde actúan las fluoroquinolonas y formando una interacción hidrófoba con el surco principal del ADN.⁵ Una variedad de sustituyentes diferentes han tenido éxito aquí, incluido el anillo de ciclopropilo presente en la ciprofloxacina y la moxifloxacina (tradicionalmente considerada como el sustituyente óptimo aquí para la potencia).⁶

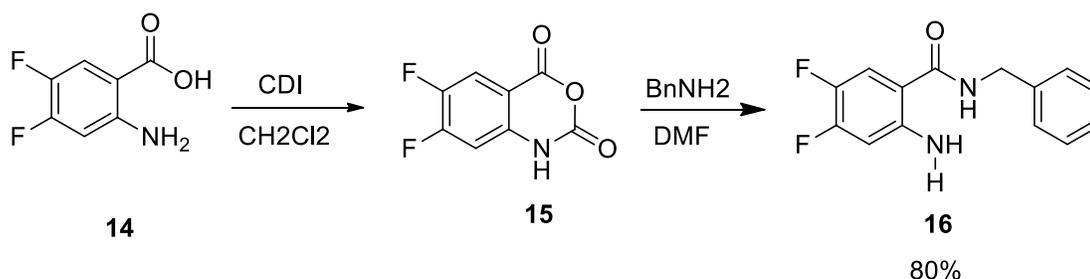
Por ejemplo, Laws y colaboradores en el 2020⁷ reporta la modificación en la posición **N-1**, ellos postulan que el efecto de los sustituyentes benzofusionados ricos en electrones en la posición **N-1** podría tener buenos resultados ya que ha sido poco explorado. El sustituyente **N-1** benzocondensado podría potenciar esta interacción, para ello emplearon técnicas de modelado molecular para evaluar la unión de ciertas fluoroquinolonas modificadas con N-1 a la ADN girasa. Las fluoroquinolonas modificadas se sintetizaron a partir del 2,4,5-etil trifluorobenzoyl acetato **10**, y en 5 pasos se obtuvieron los análogos correspondientes (**11**, **12**, **13**) que posteriormente se probaron contra un panel de patógenos Gram negativos para determinar valores de concentración mínima inhibitoria (MIC). Sin embargo, se observó un menor efecto antibacteriano con los compuestos obtenidos. (Esquema 3)



Esquema 3. Fluoroquinolonas modificadas en N-1.

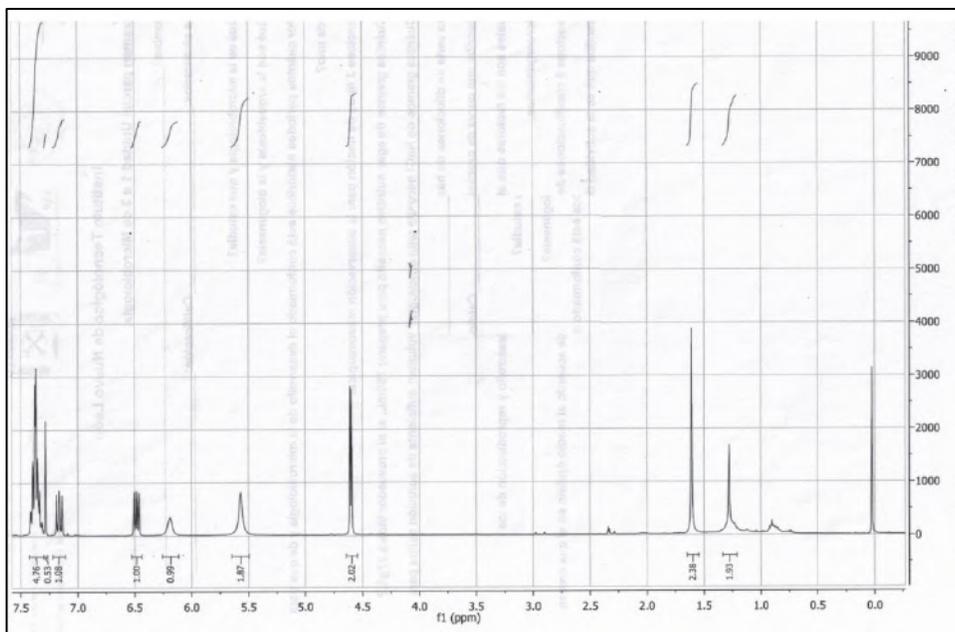
4-Resultados

Para la síntesis de los análogos de fluoroquinolonas nosotros utilizamos el ácido 4,5-difluoroantranílico como materia prima (**14**), el cual lo hicimos reaccionar en diferentes bases para intentar generar el anhídrido **15**, logrando al final realizar la reacción sin la necesidad de usar base. Para la incorporación de la bencil amina se intentó inicialmente purificar el compuesto **15**, pero se abría el anhídrido en la columna, por tal razón se decidió realizar solamente la filtración ya que se genera como subproducto imidazol. Obteniendo el compuesto **16** en rendimientos químicos moderados del 80%.



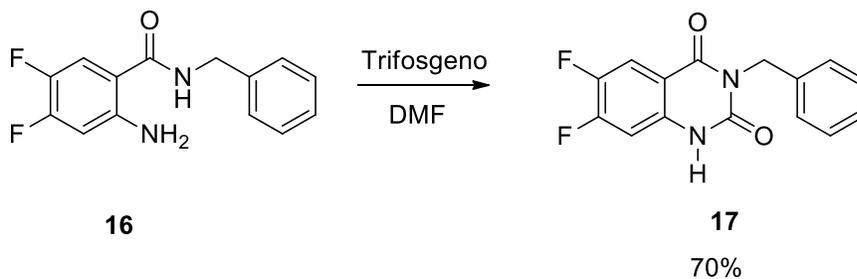
Esquema 4. Síntesis del compuesto **16** en one-pot.

En el espectro 5 se muestran la ¹H-RMN del compuesto **16**, donde podemos apreciar en 5.6 ppm una señal ancha con una integral cercana a 2H, la cual fue asignada a los hidrógenos del grupo amino (-NH₂), en 6.45 ppm se observa una señal ancha la cual es asignada al hidrogeno del grupo amino (-NH), y la incorporación de las señales de anillo aromático alrededor de 7.3-7.45 ppm.

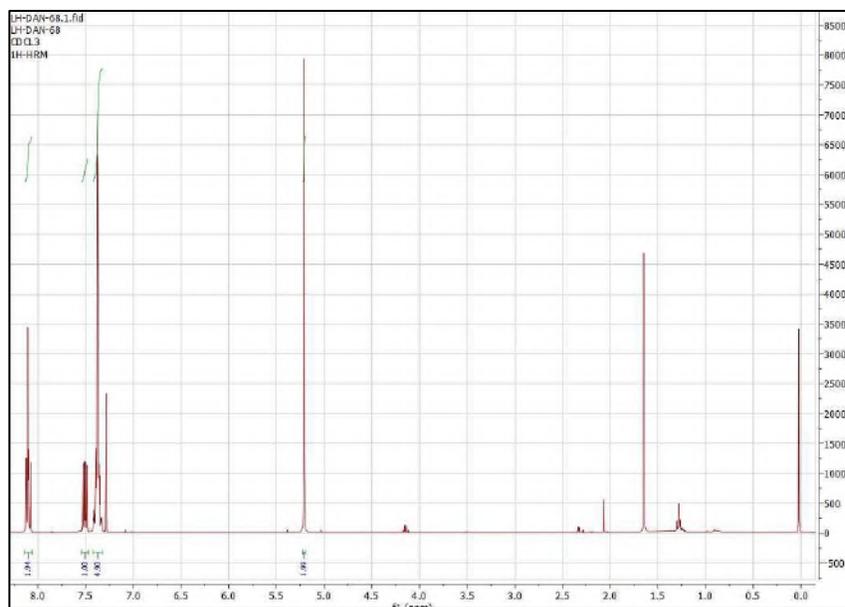


Espectro 1. ^1H -RMN de compuesto bencilado.

El siguiente paso fue llevar a cabo la ciclación entre las aminas para generar el derivado de la urea (**17**). Inicialmente se utilizó carbonildiimidazol (CDI) buscando reproducir las condiciones reportadas anteriormente, sin embargo, los rendimientos químicos fueron eran pobres. Por tal razón se utilizó trifosgeneo ($\text{C}_3\text{Cl}_6\text{O}_3$) en diferentes disolventes, pero el que ofreció mejores resultados fue la dimetilformamida (DMF), logrando obtener el compuesto **17** en un 70% de rendimiento químico.



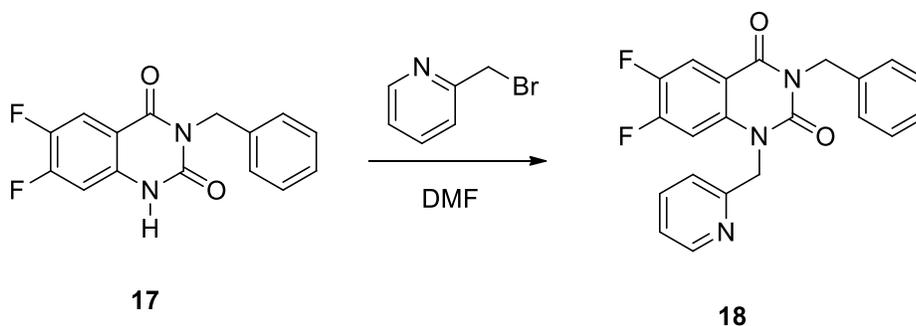
Esquema 5. Reacción de ciclación con trifosgeno.



Espectro 2. ^1H -RMN de compuesto obtenido

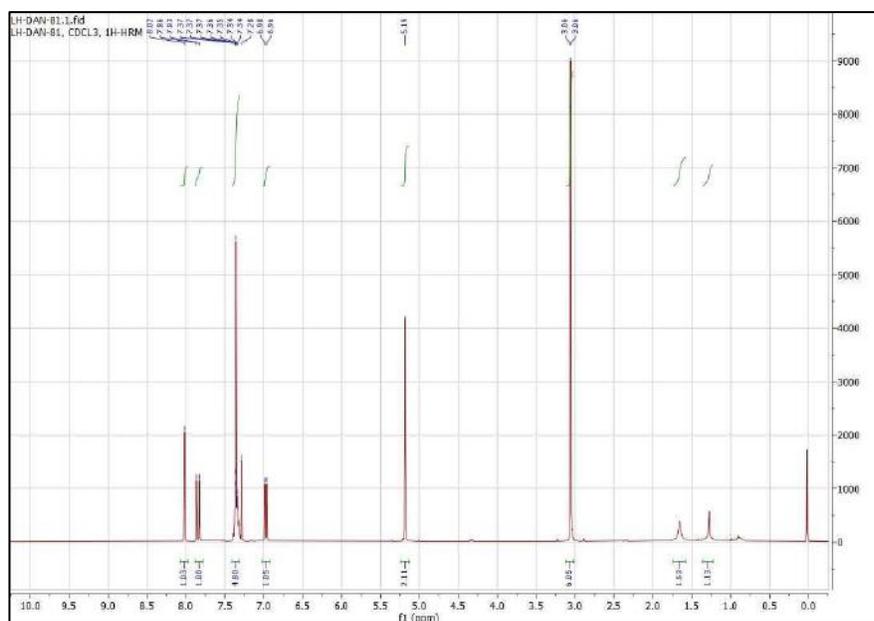
En el espectro de RMN podemos observar el desplazamiento de las señales del anillo del 4,5-difluoro, presumiblemente por la conjugación con el nuevo heterociclo generado, incluso es muy evidente que el hidrógeno del grupo NH entra en este sistema, desplazando su señal hasta 8.16 ppm.

El siguiente paso de la reacción fue la incorporación de metilpiridina en el N-1 de la estructura sintetizada. Para lo cual se planteó el uso de bromo metilpiridina y usando como base DMF y me diante una reacción de sustitución podría generar el compuesto 18. Según lo interpretado por FT-IR, el producto **18** se obtenía con rendimientos químicos del 60%.



Esquema 6. Incorporación del metilpiridina en N1.

Al tratar de incorporar la piperazina tuvimos grandes problemas lo que nos hizo sospechar, del resultado de la sustitución en N1. Los resultados de ^1H -RMN se vieron retrasados por la primera fase de la contingencia COVID-19, cuando pudimos obtener el espectro de ^1H -RMN del compuesto **18**, fue una sorpresa **no** encontrar la incorporación de la metil-piridina en N1 así como, la aparición de dos señales simples en 3.06 ppm, con un valor de la integral de 6H.



Espectro 3. ^1H -RMN de compuesto obtenido.

En el espectro de ^{13}C -RMN, también se observan dos señales de carbonos en campo alto en 42.2 y 42.3 ppm, las cuales no tienen una explicación sencilla de su aparición.

5-Conclusiones

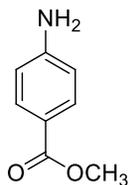
En este trabajo de tesis se presentan los avances en la síntesis de un análogo de fluoroquinolona, logrando optimizar la reacción para la adición de bencil amina en N2 en un ONE-POT, y con un rendimiento del 80%, lo cual incrementa la viabilidad de esta ruta. Por otro lado, se está estudiando el posible mecanismo de reacción mediante el cual la DMF puede incorporarse al anillo aromático. De corroborarse con espectrometría de masas, esta sería una nueva reactividad reportada para este tipo de sistemas.

6-Referencias

- (1) Lau. S. K. P.; Lee. P.; Tsang. A. K. L.; Yip. C. C. Y.; Tse. H.; Lee. R.A.; Yee-So. L.; Yu-Lung L.; Kwok-Hung. C.; Woo. P.C.Y.; Kwok-Yung Y. Molecular Epidemiology of Human Coronavirus OC43 Reveals Evolution of Different Genotypes over Time and Recent Emergence of a Novel Genotype due to Natural Recombination. *Journal of Virology*. 2011. 85 (21) 11,325-11,337.
- (2) Song. Z.; Yanfeng. X.; Linlin. B.; Ling. Z.; Pin. Y.; Yajin. Q.; Hua. Z.; Wenjie. Z.; Yunlin H.; Chuan. Q. From SARS to MERS Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. *Viruses*. **2009** 11, (1) PMID: 30646565; PMCID: PMC6357155.
- (3) Tran. T. P.; Ellworth. E. L.; Sanchez. J. P.; Watson. B. M.; Stier. M. A.; Showalter. H. D.; Domagala. J. M.; Shapiro. M. A.; Joannides. E. T.; Gracheck. S. J.; Nguyen. D.; Bird. P.; Yup. J.; Sharadendu. A.; Ha. C.; Ramezani. S.; Wu, X.; Singh, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 17, 1312.
- (4) Dueholm, K. L.; Pederson, E. B. *Synthesis* **1992**, 12, and references cited therein. Huryn, D. M.; Okabe, M. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1745; El-Barbary, A. A.; El-Brollosy, N. R.; Abdel-Bary, H. M.; Pedersen, E. B.; Stein, P.; Nielsen, C. *Liebigs Ann.* **1995**, 1371.
- (5) Llorente, B.; Leclerc, F.; Cedergren, R. Using SAR and QSAR analysis to model the activity and structure of the quinolone-DNA complex. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, 4, 61-71.
- (6) Domagala, J. M. Structure-activity and structure-side-effect relationships for the quinolone antibacterials. *J. Antimicrob. Chemother.* **1994**, 33, 685-706.
- (7) Laws, M.; Hind, C.; Favaron, A.; Jamshidi, S.; Evans, B.; Clifford, M.; Sutto, J. M.; Rahman, K. M., *ACS Omega*, **2020**, 5, 11923-11934.
- (8) Wei, E.; Liu, B.; Lin, S.; Liang, F. *Org. Biom. Chem.* **2014**, 12, 6389. Multicomponent reaction of chalcones, malononitrile and DMF leading to γ -ketoamides

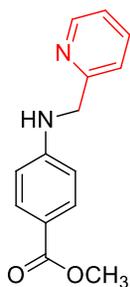
ANEXO 1 Moléculas sintetizadas de derivados de ácido 4-aminobenzoico con metilpiridinas

Metil 4-aminobenzoato



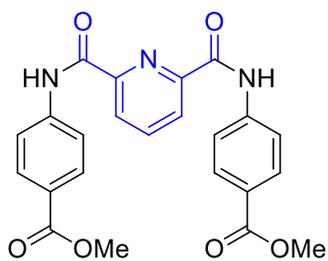
9

Metil-p-aminometilpiridin-benzoato.



10

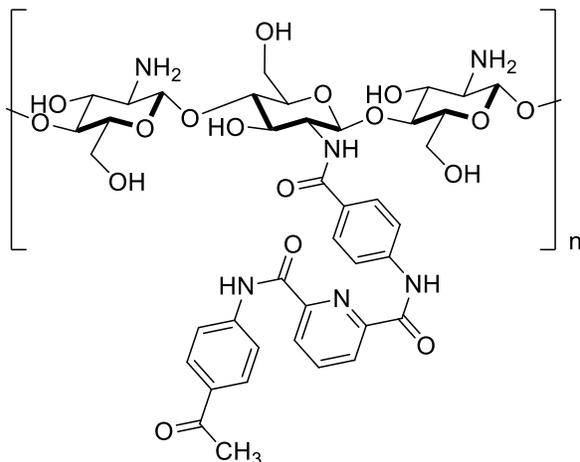
Dimetil 4,4'-((piridin-2,6-dicarbonil)bis(azanedil))dibenzoato.



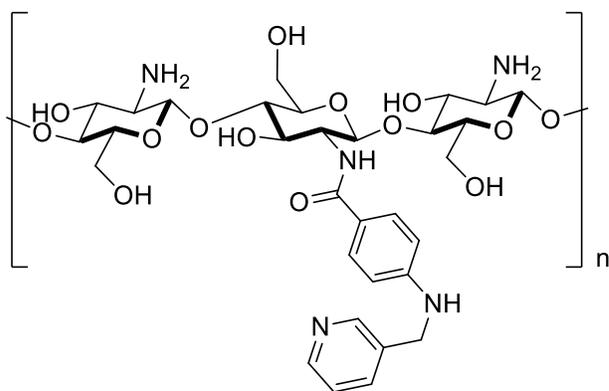
17

ANEXO 2 Moléculas sintetizadas de membranas de quitosano

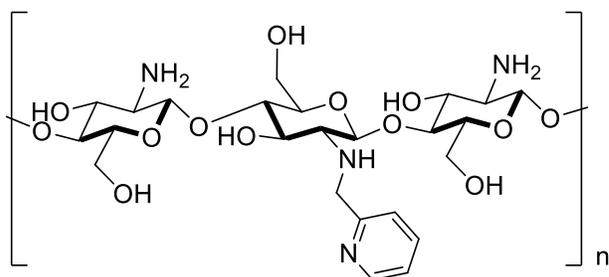
Quitosano-Dimetil 4,4'-((piridin-2,6-dicarbonil)bis(azanedil)dibenzoato).



Quitosano-Metil-p-aminometilpiridin-benzoato.



Quitosano-metilpiridin



Productos

Ing. Jorge Luis Lozano Montante G13480487
Maestría en ingeniería

CONGRESOS

53° Congreso Mexicano de Química, 37° Congreso nacional de Educación Química.
SOCIEDAD QUÍMICA DE MÉXICO, A.C.

Octubre 2018

Trabajo Profesional en Modalidad Cartel titulado "Avances en la Síntesis de análogos de Fluorquinolonas."

1er Simposio de Materiales, Sustentabilidad e Innovación Tecnológica. CINVESTAV-SALTILLO-SMM.

Abril 2019

Presentación: "Caracterización de un biocompósito a base de Celulosa-Quitosano y Celulosa-Quitosano-Piridina" en la modalidad póster.

1er Simposio de Materiales, Sustentabilidad e Innovación Tecnológica. CINVESTAV-SALTILLO-SMM.

Abril 2019

Presentación: "Desarrollo y Evaluación de membranas de Quitosano-Carboximetilcelulosa funcionalizada con piridinas para la remoción de Pb(II)" en la modalidad póster.

V Congreso Internacional de Química e Ingeniería Verde, Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de Nuevo León

Septiembre 2019

Ponente "Desarrollo y Evaluación de membranas de Quitosano-Carboximetil-Celulosa funcionalizada para remoción de Pb (II)." en modalidad póster.

PATENTE SOMETIDA

Tela de manta entrecruzada con quitosano o quitosano-modificado, para la adsorción de metales pesados en medio acuoso (#MX/E/2019/066214)

Septiembre 2019

Sociedad Química de México, A.C.

“La química nos une”

otorga la presente

Constancia

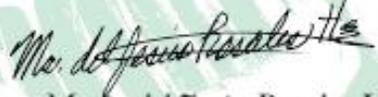
a

**Carolina Lopez-Correa, Luis Hernández-García, Jorge Lozano-Montante,
Norma Ramos, Roberto Sanchez-García.**

por su participación presentando el
Trabajo Profesional en Modalidad Cartel titulado

Avances en la síntesis de análogos de fluoroquinolonas.

53° Congreso Mexicano de Química
37° Congreso Nacional de Educación Química
2 al 5 de octubre
Ciudad de México, México, 2018.


Dra. María del Jesús Rosales Hoz
Presidente Nacional


Dr. Ignacio González Martínez
Presidente de Congresos



53° Congreso Mexicano de Química

37° Congreso Nacional de Educación Química



SOCIEDAD QUÍMICA
DE MÉXICO, A.C.
“La química nos une”

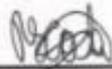
1er SIMASIT

El Capítulo Estudiantil CINVESTAV-SALTILLO-SMM

Otorga el presente reconocimiento a

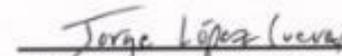
Jorge Luis Lozano Montante

Por su participación en el 1er Simposio de Materiales, Sustentabilidad e Innovación Tecnológica realizado los días 3, 4 y 5 de abril en el CINVESTAV-Unidad Saltillo.



M.C. Patricia Sheilla Costa

Presidenta



Dr. Jorge López Cuevas

Supervisor

Ramos Arizpe, abril de 2019.

Ramos Arizpe, Coahuila, 05 de abril de 2019.

A quien corresponda

Por medio de la presente, se certifica que J. Lozano-Montante, M. Almada, N. A. Ramos-Delgado, R. Sanchez-Garcia, J. Rojas-Estrada y L. Hernandez-Garcia presentaron la contribución: **“DESARROLLO Y EVALUACIÓN DE MEMBRANAS DE QUITOSANO-CARBOXIMETILCELULOSA FUNCIONALIZADA CON PIRIDINAS PARA REMOCIÓN DE Pb (II).”** en la modalidad **Póster**, en el 1° Simposio de Materiales, Sustentabilidad e Innovación Tecnológica realizado del 03 al 05 de abril de 2019 en el CINVESTAV-Unidad Saltillo.

Saludos cordiales,



M.C. Patricia Sheilla Costa

Presidenta del Capítulo Estudiantil CINVESTAV-SALTILLO-SMM

Ramos Arizpe, Coahuila, 05 de abril de 2019.

A quien corresponda

Por medio de la presente, se certifica que J. Lozano-Montante, M. Almada, R. Sanjuán-Galindo, M. Osorio-Abraham, M. Sanchez y L. Hernández-García presentaron la contribución: **"CARACTERIZACIÓN DE UN BIOCOSMPOSITO A BASE DE CELULOSA-QUITOSANO Y CELULOSA-QUITOSANO-PIRIDINA"** en la modalidad **Póster**, en el 1º Simposio de Materiales, Sustentabilidad e Innovación Tecnológica realizado del 03 al 05 de abril de 2019 en el CINVESTAV-Unidad Saltillo.

Saludos cordiales,



M.C. Patricia Sheilla Costa

Presidenta del Capítulo Estudiantil CINVESTAV-SALTILLO-SMM



La Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de Nuevo León



otorga el presente

RECONOCIMIENTO A:

***Luis Hernández García, Jorge Luis Lozano Montante, Miguel Ángel Ochoa Villegas,
René Sanjuan Galindo, Roberto Sánchez García***

por su participación como ponente (s) del trabajo titulado:

***Desarrollo y Evaluación de membranas de Quitosano-Carboximetil-Celulosa
funcionalizada para remoción de Pb (II).***

expuesto en modalidad póster en el:

V Congreso Internacional de Química e Ingeniería Verde

Llevado a cabo el

4, 5 y 6 de Septiembre de 2019 en Monterrey Nuevo León, México

Dr. Eduardo Soto Regalado
DIRECTOR

Solicitud de Patente de Invención o de Registro de Modelo de Utilidad
o de Registro de Diseño Industrial

Homoclave del formato
IMPI-00-009
Fecha de publicación del formato en el DOF
24 / 05 / 2018

Folio y Fecha de Recepción

Datos generales de la solicitud
Marcar con una X sólo una opción <input checked="" type="radio"/> Solicitud de Patente de Invención <input type="radio"/> Solicitud de Registro de Modelo de Utilidad <input type="radio"/> Solicitud de Registro de Diseño Industrial, especifique: <input type="radio"/> Modelo Industrial <input type="radio"/> Dibujo Industrial

Datos generales del o de los solicitante(s)

Personas físicas
CURP (opcional):
Nombre(s):
Primer apellido:
Segundo apellido:
Nacionalidad:
Teléfono (lada, número, extensión):
Correo electrónico (opcional):
<input type="radio"/> Continúa en anexo

Personas morales
RFC (opcional): TNM140723GFA
Denominación o razón social: Secretaría de Educación Pública-Tecnológico Nacional de México.
Nacionalidad: Mexicana
Teléfono (lada, número, extensión): (55,36002511,65064)
Correo electrónico (opcional): d_vinculacion05@tecnm.mx
<input type="radio"/> Continúa en anexo

Domicilio del o de los solicitante(s)

Código postal: 06010	
Calle: Arcos de Belén <small>(Por ejemplo: Avenida Insurgentes Sur, Boulevard Avila Camacho, Calzada, Corredor, etc.)</small>	
Número exterior: 79	Número interior: Piso 3
Colonia: Centro <small>(Por ejemplo: Ampliación Juárez, Residencial Hífalgo, Fraccionamiento, Sección, etc.)</small>	
Municipio o demarcación territorial: Cuauhtémoc	Localidad: Cuauhtémoc
Entidad Federativa: Cd. de México	Entre calles (opcional):
País: México	Calle posterior (opcional):

Datos generales del o de los inventor(es) o diseñador(es)

CURP (opcional): HEGL760425HPLRRS07
Nombre(s): José Luis
Primer apellido: Hernández
Segundo apellido: García
Nacionalidad: México
Teléfono (lada, número, extensión): (81,10270747)
Correo electrónico (opcional): jluispue@yahoo.com
<input checked="" type="radio"/> Continúa en anexo

Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial

Domicilio del o de los inventor(es) o diseñador(es)

Código postal: 66645	
Calle: Hacienda del Rosario <small>(Por ejemplo: Avenida Insurgentes Sur, Boulevard Ávila Camacho, Calzada, Corredor, etc.)</small>	
Número exterior: 235	Número interior:
Colonia: Hacienda del Carmen <small>(Por ejemplo: Ampliación Juárez, Residencial Hidalgo, Fraccionamiento, Sección, etc.)</small>	
Municipio o demarcación territorial: Apodaca	Localidad: Apodaca
Entidad Federativa: Nuevo León	Entre calles (opcional)
País: México	Calle posterior (opcional)

Datos generales del o de los apoderado(s)

CURP (opcional):	Registro General de Poderes (opcional): RGP-DDAJ-35911
Nombre(s): Karla Irazema	RFC (opcional):
Primer apellido: López	Teléfono (lada, número, extensión): (55,36002511,65064)
Segundo apellido: Zepeda	Correo electrónico (opcional): d_vinculación05@tecnm.mx

Continúa en anexo

Domicilio para oír y recibir notificaciones

Código postal: 03330	
Calle: Av. Universidad <small>(Por ejemplo: Avenida Insurgentes Sur, Boulevard Ávila Camacho, Calzada, Corredor, etc.)</small>	
Número exterior: 1200	Número interior: 5o. Piso
Colonia: Xoco <small>(Por ejemplo: Ampliación Juárez, Residencial Hidalgo, Fraccionamiento, Sección, etc.)</small>	
Municipio o demarcación territorial: Benito Juárez	Localidad: Benito Juárez
Entidad Federativa: Cd. de México	Entre calles (opcional)
País: México	Calle posterior (opcional)

Datos generales de los autorizados para oír y recibir notificaciones

Nombre(s):	Primer apellido:	Segundo apellido:	CURP (opcional):
Karla Irazema	López	Zepeda	

Continúa en anexo

Datos de la solicitud

Denominación o título de la invención, modelo de utilidad o diseño industrial:
Tela de manta entrecruzada con quitosano o quitosano-modificado, para la adsorción de metales pesados en medio acuoso

Fecha de divulgación previa (DD / MM / AAAA): / /

Divisional de la solicitud

No. Expediente en trámite:	Figura jurídica:
Fecha de presentación (DD / MM / AAAA):	/ /

PCT

No. de solicitud internacional:
Fecha de presentación internacional (DD / MM / AAAA):

Prioridad o prioridades reclamada(s)

País (oficina) de origen:	Fecha de presentación (DD/MM/AAA):	Número de serie:
	/ /	

Continúa en anexo

Bajo protesta de decir verdad, manifiesto que los datos asentados en esta solicitud son ciertos.


Karla Irazema López Zepeda

Nombre y firma del solicitante o su apoderado.

Hoja adicional complementaria "Datos generales del o de los solicitantes" /
 "Datos generales del o de los inventores o diseñadores"
 (Use esta hoja en caso de que la solicitud sea presentada por dos o más personas físicas o morales)

Datos generales del solicitante o inventor o diseñador

Datos generales del solicitante



Datos generales del inventor o diseñador

Personas físicas
CURP (opcional): LOCC921108MTCPRR04
Nombre(s): Carolina Anaid
Primer apellido: López
Segundo apellido: Correa
Nacionalidad: Mexicana
Teléfono (lada, número, extensión): (993,3774919)
Correo electrónico (opcional): anaid_correa@hotmail.com

Personas morales
RFC (opcional):
Denominación o razón social:
Nacionalidad:
Teléfono (lada, número, extensión):
Correo electrónico (opcional):

Domicilio del solicitante o inventor o diseñador

Código postal: 86017	
Calle: 11 norte #102 Fracc. San Ángel. <small>(Por ejemplo: Avenida Insurgentes Sur, Boulevard Ávila Camacho, Calzada, Corredor, etc.)</small>	
Número exterior: 102	Número interior:
Colonia: Indeco <small>(Por ejemplo: Ampliación Juárez, Residencial Hidalgo, Fraccionamiento, Sección, etc.)</small>	
Municipio o demarcación territorial: Villahermosa	Localidad: Villahermosa
Entidad Federativa: Tabasco	Entre calles (opcional): 13 Norte y 3 Norte
País: México	Calle posterior (opcional): 1 Norte

Datos generales del solicitante o inventor o diseñador

Datos generales del solicitante



Datos generales del inventor o diseñador

Personas físicas
CURP (opcional):
Nombre(s): Diana
Primer apellido: Alonso
Segundo apellido: Segura
Nacionalidad: Mexicana
Teléfono (lada, número, extensión): (81,14131686)
Correo electrónico (opcional):

Personas morales
RFC (opcional):
Denominación o razón social:
Nacionalidad:
Teléfono (lada, número, extensión):
Correo electrónico (opcional):

Domicilio del solicitante o inventor o diseñador

Código postal: 76246	
Calle: Av. Mirador de Querétaro <small>(Por ejemplo: Avenida Insurgentes Sur, Boulevard Ávila Camacho, Calzada, Corredor, etc.)</small>	
Número exterior: 5	Número interior: 72
Colonia: El Márquez <small>(Por ejemplo: Ampliación Juárez, Residencial Hidalgo, Fraccionamiento, Sección, etc.)</small>	
Municipio o demarcación territorial: Querétaro	Localidad: Querétaro
Entidad Federativa: Querétaro	Entre calles (opcional):
País: México	Calle posterior (opcional):

Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial

Hoja adicional complementaria "Datos generales del o de los solicitantes" /
 "Datos generales del o de los inventores o diseñadores"
 (Use esta hoja en caso de que la solicitud sea presentada por dos o más personas físicas o morales)

Datos generales del solicitante o inventor o diseñador

Datos generales del solicitante



Datos generales del inventor o diseñador

Personas físicas
CURP (opcional):
Nombre(s): Mario Eduardo
Primer apellido: Almada
Segundo apellido: Ortiz
Nacionalidad: México
Teléfono (lada, número, extensión): (662, 1963387)
Correo electrónico (opcional):

Personas morales
RFC (opcional):
Denominación o razón social:
Nacionalidad:
Teléfono (lada, número, extensión):
Correo electrónico (opcional):

Domicilio del solicitante o inventor o diseñador

Código postal: 85224	
Calle: Jacaranda <small>(Por ejemplo: Avenida Insurgentes Sur, Boulevard Ávila Camacho, Calzada, Corredor, etc.)</small>	
Número exterior: 9	Número interior:
Colonia: Armando López Nogales <small>(Por ejemplo: Ampliación Juárez, Residencial Hidalgo, Fraccionamiento, Sección, etc.)</small>	
Municipio o demarcación territorial: Etchojoa	Localidad: NA
Entidad Federativa: Sonora	Entre calles (opcional):
País: México	Calle posterior (opcional):

Datos generales del solicitante o inventor o diseñador

Datos generales del solicitante



Datos generales del inventor o diseñador

Personas físicas
CURP (opcional):
Nombre(s): Jorge Luis
Primer apellido: Lozano
Segundo apellido: Montante
Nacionalidad: México
Teléfono (lada, número, extensión): (81, 14860948)
Correo electrónico (opcional):

Personas morales
RFC (opcional):
Denominación o razón social:
Nacionalidad:
Teléfono (lada, número, extensión):
Correo electrónico (opcional):

Domicilio del solicitante o inventor o diseñador

Código postal: 67794	
Calle: Los Portales <small>(Por ejemplo: Avenida Insurgentes Sur, Boulevard Ávila Camacho, Calzada, Corredor, etc.)</small>	
Número exterior: 700	Número interior:
Colonia: Portales de la Silla <small>(Por ejemplo: Ampliación Juárez, Residencial Hidalgo, Fraccionamiento, Sección, etc.)</small>	
Municipio o demarcación territorial: Guadalupe	Localidad: Guadalupe
Entidad Federativa: Nuevo León	Entre calles (opcional):
País: México	Calle posterior (opcional):

Hoja adicional complementaria "Datos generales del o de los solicitantes" /
 "Datos generales del o de los inventores o diseñadores"
 (Use esta hoja en caso de que la solicitud sea presentada por dos o más personas físicas o morales)

Datos generales del solicitante o inventor o diseñador

Datos generales del solicitante



Datos generales del inventor o diseñador

Personas físicas
CURP (opcional): SAGR810428HNLNRB08
Nombre(s): Roberto
Primer apellido: Sánchez
Segundo apellido: García
Nacionalidad: México
Teléfono (lada, número, extensión): (81, 10260825)
Correo electrónico (opcional):

Personas morales
RFC (opcional):
Denominación o razón social:
Nacionalidad:
Teléfono (lada, número, extensión):
Correo electrónico (opcional):

Domicilio del solicitante o inventor o diseñador

Código postal: 67170	
Calle: La Quinta <small>(Por ejemplo: Avenida Insurgentes Sur, Boulevard Avila Camacho, Calzada, Corredor, etc.)</small>	
Número exterior: 1905	Número interior:
Colonia: La Quinta <small>(Por ejemplo: Ampliación Juárez, Residencial Hidalgo, Fraccionamiento, Sección, etc.)</small>	
Municipio o demarcación territorial: Guadalupe	Localidad:
Entidad Federativa: Nuevo León	Entre calles (opcional):
País: México	Calle posterior (opcional):

Datos generales del solicitante o inventor o diseñador

Datos generales del solicitante

Datos generales del inventor o diseñador

Personas físicas
CURP (opcional):
Nombre(s):
Primer apellido:
Segundo apellido:
Nacionalidad:
Teléfono (lada, número, extensión):
Correo electrónico (opcional):

Personas morales
RFC (opcional):
Denominación o razón social:
Nacionalidad:
Teléfono (lada, número, extensión):
Correo electrónico (opcional):

Domicilio del solicitante o inventor o diseñador

Código postal:	
Calle:	
<small>(Por ejemplo: Avenida Insurgentes Sur, Boulevard Avila Camacho, Calzada, Corredor, etc.)</small>	
Número exterior:	Número interior:
Colonia:	
<small>(Por ejemplo: Ampliación Juárez, Residencial Hidalgo, Fraccionamiento, Sección, etc.)</small>	
Municipio o demarcación territorial:	Localidad:
Entidad Federativa:	Entre calles (opcional):
País:	Calle posterior (opcional):