

Figura 3. Diferentes pasos de la síntesis total de la aspidofilina A. Las flechas rayadas indican que el proceso implica numerosos pasos. (Adapted with permission from *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, 133, 8877-9. © (2011) American Chemical Society)

Este trabajo es importante porque valida el enfoque de la indolización interrumpida de Fischer, la cual permite sintetizar productos naturales que contienen grupos indol intrincados. Esto se puede aprovechar en futuras rutas sintéticas que permitan obtener y estudiar alcaloides con grupos indol.

No cabe duda de que esta última es una razón suficientemente importante para que este artículo haya sido uno de los más descargados durante el año 2011 de la prestigiosa revista de la Sociedad Americana de Química (*Journal of the American Chemical Society*).

### Bibliografía esencial

- Nicolaou K., Vourloumis D., Winssinger N., Baran P. "The Art and Science of Total Synthesis", *Angew. Chem. Int.*, 2000, 39, 44-122.
- Zu L., Boal B., Garg, N., "Total Synthesis of (±) – Aspidophylline A", *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, 133, 8877 – 8879.
- De la Biblioteca de la PUCP quizás pueda interesarle:
- Southon, I.W., Buckingham, J. (eds.), *Dictionary of alkaloids*, Londres: Chapman and Hall, 1989.

## ¿Al fin nanopartículas de óxido de hierro estables en el cuerpo humano?

**Actualmente, es posible obtener nanopartículas de óxido de hierro solubles en agua y estables en entornos biológicos por medio de la descomposición térmica a altas temperaturas y el intercambio de ligandos. Este método permite un control óptimo de la distribución de tamaño para obtener nanopartículas monodispersas y con superficie apta para funcionalizar, lo cual es fundamental en aplicaciones biológicas.**

Katherinne Isabel Requejo-Roque\*

Las nanopartículas son partículas con tamaño comprendido entre 1 y 100 nm, al menos en una dimensión. Pueden prepararse nanopartículas casi de cualquier material (metales, óxidos metálicos, semiconductores y polímeros). Según el método de síntesis se obtienen nanopartículas de diversa composición, forma, tamaño y distribución de tamaño. Estos aspectos influyen en las propiedades ópticas, catalíticas, electrónicas o magnéticas de estos materiales, siendo distintas de las que poseen sus homólogos a escala macroscópica.

\* Katy Requejo es bachiller de Química. Se encuentra realizando su tesis de Licenciatura en la Facultad de Ciencias e Ingeniería de la PUCP. (e-mail: krequijo@pucp.edu.pe)

Un tipo de nanopartículas de gran interés por sus potenciales aplicaciones en biomedicina son las de óxido de hierro, bien tengan el núcleo compuesto de magnetita ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) o maghemita ( $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ). Estas nanopartículas se pueden utilizar como sistemas de liberación controlada, agentes de contraste de imagen en MRI (Imagen de Resonancia Magnética),<sup>1</sup> en bioseparación y en diagnóstico de cáncer<sup>2</sup>. Para ello, se requieren nanopartículas de óxido de hierro que sean solubles en agua, estables, preferentemente monocristalinas, no tóxicas y monodispersas,

1 Laurent, S. y col. *Chem. Rev.* 2008, 108, 2064-2110.  
2 Qu, H. y col. *Langmuir*, 2011, 27, 2271-2278.

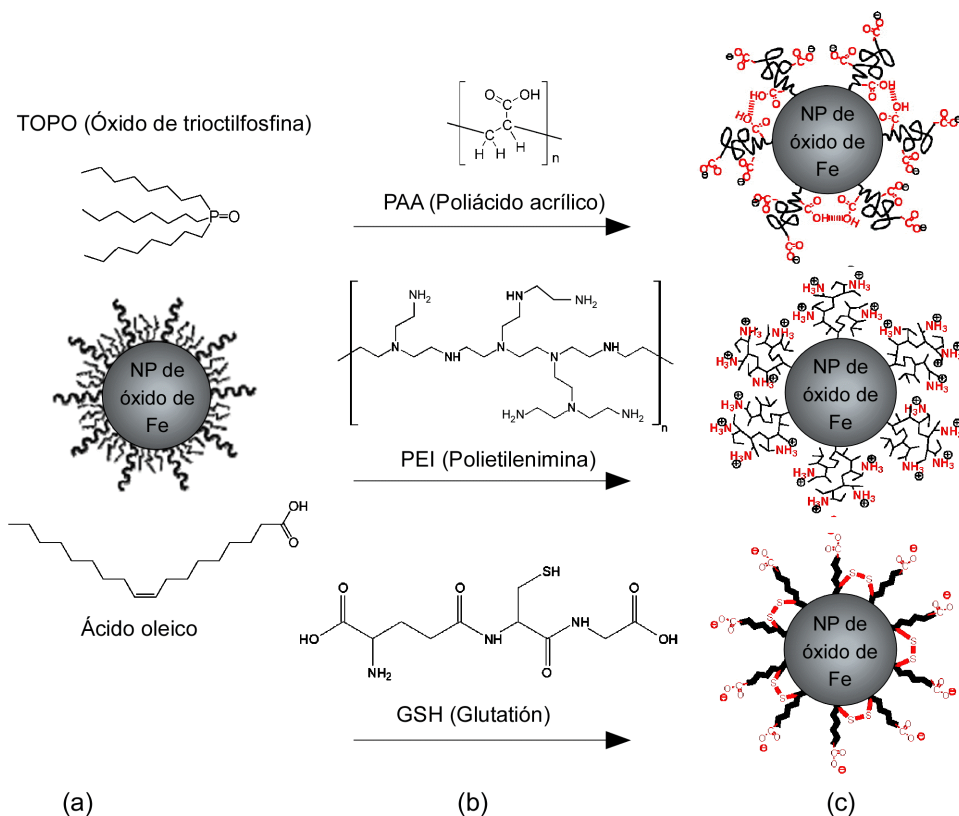


Figura 1. Proceso de intercambio de ligandos en la superficie de nanopartículas de óxido de hierro. Inicialmente se sintetiza nanopartículas de óxido de hierro con (a) ligandos hidrofóbicos, luego estos se intercambian por (b) polímeros y proteína hidrofílicos para obtener (c) nanopartículas solubles en agua. (Adapted with permission from Langmuir, 2011, 27, 8990-8997. Copyright (2011) American Chemical Society).

es decir, con forma y tamaño de partícula homogéneo.

Entre los métodos químicos para la obtención de nanopartículas de óxido de hierro se encuentran la coprecipitación, la descomposición térmica a alta temperatura, sol-gel, poliol, sonólisis y los métodos electroquímicos<sup>1</sup>, los cuales requieren de sales de iones de Fe(II), Fe(III)<sup>3</sup> o precursores orgánicos de hierro<sup>2</sup> y de agentes estabilizadores que controlan el tamaño de partícula y evitan la aglomeración. En su mayoría, los métodos de síntesis de nanopartículas de óxido de hierro involucran un medio orgánico lo cual hace difícil su aplicación en sistemas biológicos, cuyo componente principal es el agua. Por ello, en los últimos años, se ha puesto énfasis en el estudio de procesos que permitan la “transferencia al agua” de estas nanopartículas de óxido de hierro mediante su recubrimiento con polímeros biocompatibles e hidrofílicos como agentes estabilizantes.

Por esta razón, es importante destacar las recientes investigaciones del grupo de Yiping Bao en la Universidad de Alabama en Tuscaloosa, EE.UU, quienes señalan que es posible obtener nanopartículas de óxido de hierro solubles en agua, estables y con superficie apta para funcionalizar.<sup>4</sup> La importancia de sintetizar nanopartículas de óxido de hierro con esas características está en que estas podrían interactuar con sistemas biológicos al ser biocompatibles. Por esta razón nos detendremos en explicar cómo el grupo de Bao ha conseguido estas nanopartículas, un proceso que abre el camino de futuros investigadores en la misma dirección: la búsqueda de nanopartículas solubles en medios biológicos.

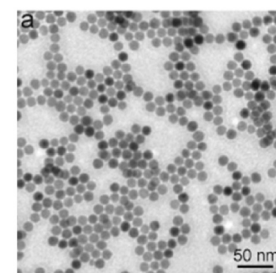
Para llevar a cabo la síntesis, primero, se prepara un

complejo de hierro (III) con ligandos oleato, y luego mediante tratamiento térmico a altas temperaturas en solventes orgánicos (1-octadeceno) y en presencia de óxido de trioctilfosfina (TOPO) y ácido oleico se forman las nanopartículas de óxido de hierro (Figura 1a). Estas nanopartículas poseen un tamaño de 12 nm (Figura 2) más un recubrimiento de capa orgánica de 3 nm formada por los ligandos TOPO y oleato.

Las nanopartículas de óxido de hierro hidrofóbicas son precipitadas mediante centrifugación y resuspendidas en cloroformo. Posteriormente, se les añade una mezcla de moléculas en un solvente dipolar como dimetil sulfóxido (DMSO), para llevar a cabo el proceso de intercambio de ligandos con la finalidad de obtener nanopartículas hidrofílicas. Los ligandos utilizados son dos polímeros, (poli(ácido acrílico), PAA, y polietilenimina) y un péptido (el glutatión) que son solubles en agua pues poseen grupos funcionales ionizables como el -COOH y el -NH<sub>2</sub> (Figura 1b), lo cual permite que la nanopartícula final también sea hidrosoluble (Figura 1c).

Durante el intercambio de ligandos se debe considerar el efecto de la capa protectora original de las nanopartículas y la relación entre ligando y nanopartícula. Por ejemplo, al utilizar solo ácido oleico y no TOPO como co-surfactante, las nanopartículas forman agregados y se dificulta el reemplazo de ligandos.

Micrografía TEM que muestra un conjunto de nanopartículas de óxido de hierro [Adapted with permission from Langmuir, 2011, 27, 8990-8997. Copyright (2011) American Chemical Society].



3. Saha, B. y col. *J. Phys. Chem. C*, 2011, 115, 8024-8033.

4. Xu, Y. y col. *Langmuir*, 2011, 27, 8990-8997.

En cambio, la molécula TOPO al ser voluminosa evita un empaquetamiento compacto y, al tener poca afinidad por la superficie de la nanopartícula, favorece el intercambio de ligandos. Además, se encontró que con la relación 5:1 entre ligando y nanopartícula se forman nanopartículas de óxido de hierro estables de un tamaño adecuado.

Una vez transferidas a fase acuosa, la estabilidad de las nanopartículas de óxido de hierro se debe a repulsiones electrostáticas entre nanopartículas ya que los grupos  $-\text{COOH}$  y  $-\text{NH}_2$  libres de las moléculas añadidas proporcionan carga y repulsiones estéricas entre las cadenas poliméricas. En el caso del glutatión, que presenta ambos grupos funcionales, se observa que los grupos  $-\text{NH}_2$  se adsorben preferentemente en la superficie debido a la mayor afinidad de enlace comparada con los grupos  $-\text{COOH}$ . En este caso, los grupos  $-\text{SH}$  entre cadenas adyacentes forman enlaces disulfuro que otorgan mayor estabilidad.

El estudio de la estabilidad de las nanopartículas a pH 5, 7 y 9 y en algunos buffers comúnmente utilizados en investigaciones biológicas como HEPES, MES y PBS indica que estas son estables a pH 7 y en HEPES y MES ( $\text{pK}_a = 7,55$  y  $6,15$ , respectivamente). También se observa que el tamaño de las nanopartículas de óxido de hierro aumenta a pH 5 y 9, pero estas precipitan en PBS debido a la formación de puentes salinos con cationes divalentes ( $\text{Mg}^{2+}$  y  $\text{Ca}^{2+}$ ).

En términos generales, el comportamiento biológico de las nanopartículas de óxido de hierro depende de su tamaño, forma, polidispersidad, carga superficial y el tipo de agente estabilizante. Este comportamiento se ha tratado de optimizar en la investigación del grupo de Yuping Bao. Por ejemplo, al utilizar PAA como ligando se aumenta la estabilidad y biocompatibilidad

de las nanopartículas y se contribuye con la bioadhesión. La polietilimina, al ser un polímero catiónico, interactúa de forma no específica con el ADN, que posee carga negativa, y favorece la entrada en la célula (los compuestos con carga positiva interactúan mejor con las membranas biológicas y penetran más fácilmente al citosol).<sup>1</sup> El glutatión, por su parte, es un tripéptido que se oxida rompiendo enlaces disulfuro entre moléculas adyacentes lo cual les confiere mayor estabilidad a la vez que evita que radicales libres dañen las células.<sup>4</sup>

Hasta el momento, diferentes investigaciones han permitido obtener nanopartículas de óxido de hierro de gran estabilidad tanto en entornos orgánicos como acuosos. Sin embargo, para que este tipo de nanopartículas encuentre aplicación como sistema de liberación de fármacos o en diagnóstico de cáncer es importante que sean estables en agua, que posean tamaño uniforme y superficie apta para funcionalizar. Para lograr todo ello, son necesarias más investigaciones similares a las del grupo de Yupin Bao que permitan el control de los parámetros que afectan el proceso de intercambio de ligandos.

### Bibliografía esencial

Xu, Y.; Qin, Y.; Palchoudhury, S.; Bao, Y. Water-soluble iron oxide nanoparticles with high stability and selective surface functionality. *Langmuir*, 2011, 27, 8990-8997

Completa tu información con recursos de la PUCP. Probablemente te interese:

Ozin, G. A. y Arsenault, A.N. *Nanochemistry: a chemical approach to nanomaterials*, Royal Society of Chemistry: Cambridge, 2005.

# Fotosistema II y fotosíntesis artificial: buscando una nueva alternativa energética

**Con la elucidación de la estructura cristalina del Fotosistema II (PSII) se ha dado un paso importante en la búsqueda de nuevas alternativas de energía ambientalmente amigables. El intento de imitar la reacción que caracteriza a la fotosíntesis (para poder generar combustibles poco contaminantes), podría representar una nueva oportunidad en la reducción de nuestra dependencia de los combustibles fósiles.**

Graciela Arismendi Romero\*

\* Graciela Arismendi es estudiante de la maestría de Química en la PUCP. Es licenciada en Química y trabaja como supervisora de control de calidad en la compañía BASF Construction Chemicals Perú S.A. (e-mail: [graciela.arismendi@basf.com](mailto:graciela.arismendi@basf.com))

<http://revistas.pucp.edu.pe/quimica>

Considerado como uno de los diez mejores descubrimientos del 2011 por la prestigiosa revista científica *Science*, la elucidación de la estructura cristalina del núcleo del Fotosistema II, un complejo de proteínas sin el cual sería imposible concebir la vida tal como la conocemos hoy en día, podría mostrarnos un nuevo camino en la búsqueda de alternativas de energía limpia. Descubramos cómo.