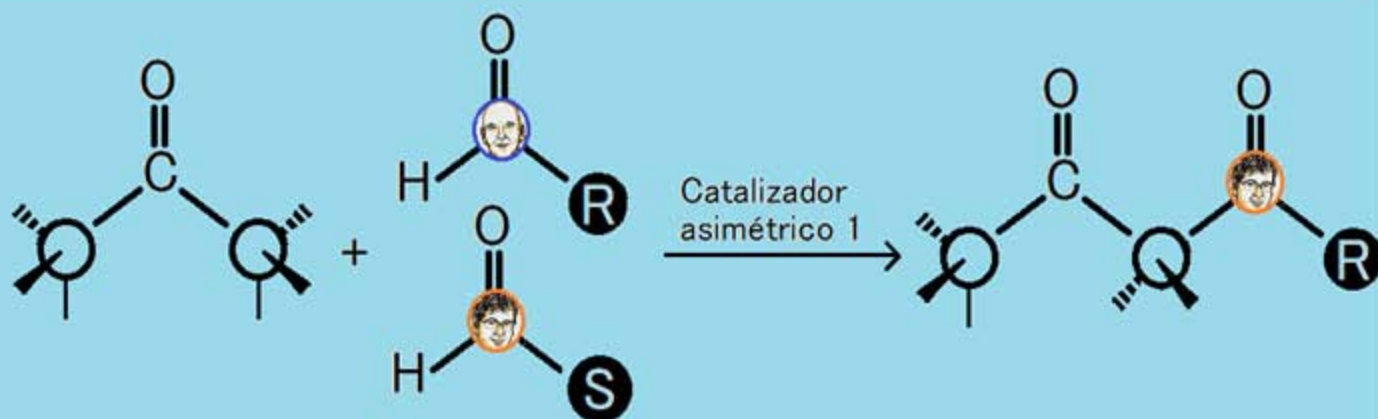


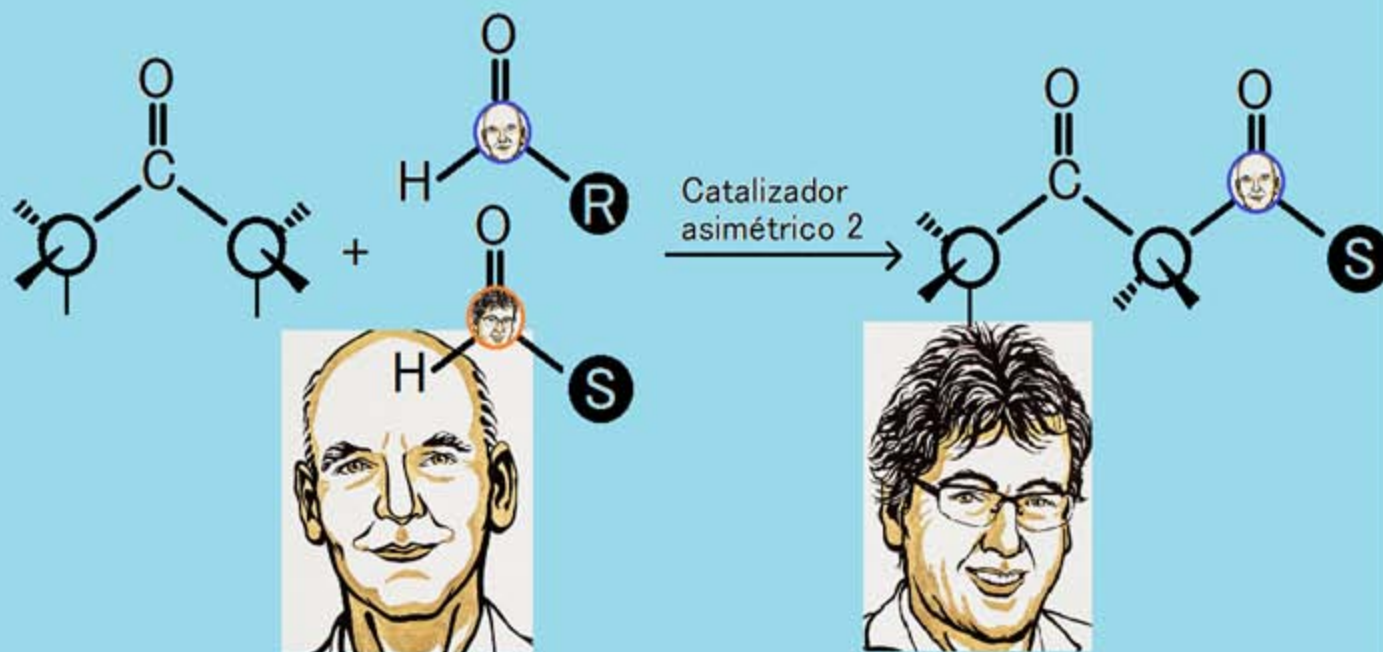


Avances en Química

Volumen 17, Número 1, Año 2022



Mezcla
racémica



Avances en Química

Contenido

Volumen 17, número 1, Cuatrimestres enero – abril 2022

Página

Editorial

Avances en Química: las mil y una citas.....	1
Cristóbal Lárez Velásquez*	Venezuela

Actualidad química

Contribución Latinoamericana a la exploración y aplicaciones de los procesos órgano-catalíticos.....	3
Deissy Jaramillo-Gutiérrez, Camilo Morales-Manrique, Paola Acosta-Guzmán, James Guevara-Pulido*	Colombia

Artículos científicos

Síntesis, caracterización espectroscópica, análisis térmico y estudio por difracción de rayos-X de dos nuevos complejos: L-leucinato de Ni(II) y L-isoleucinato de Ni(II).....	9
LM Belandria, AJ Mora, PJ Vivas, LE Seijas, Gerzon E Delgado*	Colombia/Venezuela
Evaluación eco-toxicológica de mercurio en aguas afectadas por la actividad minera en El Palmar Municipio Padre Pedro Chien, estado Bolívar, Venezuela	15
Fernando Méndez Pereira*, Carlos Enrique Rondón, Carlos Ayala Montilla, Clifford Peña Guillén, Wilmer Díaz Pérez, José Hernández Briceño, Andrea Rojas Pernía, Eylhen's Rangel Uzcátegui	Venezuela

Avances en Química

Consejo Editorial

Comité Editorial	Editor Jefe
Dra. Marcela Pascu de Burguera, pascu@ula.ve Dr. Issa Katime, issakatime@ehu.es Dr. Wilmer Olivares, wilmer@ula.ve Dr. Jairo Márquez, jamar@ula.ve Dr. Enrique Millán Barrios, ejmb@ula.ve	Dr. Cristóbal Lárez Velásquez, clarez@ula.ve

Consejo de Editores por Área

Área	Principales Suplentes	Direcciones electrónicas	Área	Principales Suplentes	Direcciones electrónicas
Analítica	Froylan Contreras	fcontrer@ula.ve	Productos Naturales	Juan M. Amaro	jamaro@ula.ve
	Alexis Zambrano	alexisz@ula.ve		Carmelo Rosquete	carmelor@ula.ve
Electroquímica	Enrique Millán B.	ejmb@ula.ve	Cinética y Catálisis	Freddy Imbert	imbert@ula.ve
	Yris Martínez	ymartin@ula.ve		Pedro Rodríguez	pedrojrs@ula.ve
Orgánica	Alí Bahsas	bahsas@ula.ve	Química Ecológica	María P. Calcagno	mariapia@ula.ve
	Andrés Abad	abadjos@ula.ve		Alberto Oliveros	aloliver@ula.ve
Polímeros	Hugo Martínez P.	hmartin@ula.ve	Espectroscopia Analítica	Xiomara de Navarro	roxio@ula.ve
	Cristóbal Lárez V.	clarez@ula.ve		María A. Sánchez	angelisa@ula.ve
Inorgánica y Organometálicos	Bernardo Fontal	fontal@ula.ve	Espectroscopia Molecular	Pablo Carrero	pcarrero@ula.ve
	Ricardo Contreras	ricardo@ula.ve		Carlos Rondón	crondon@ula.ve
Química Teórica	Wilmer Olivares	wilmer@ula.ve	Cristalografía	Graciela Díaz	diaz@ula.ve
	Luis Rincón	lrincon@ula.ve		Gerzon Delgado	gerzon@ula.ve
Farmacia	Alfredo Usubillaga	usubilla@ula.ve			
	Sabino Menolasina	sabino@ula.ve			

Consejo editorial

Comité Editorial

Dra. Marcela Pascu de Burguera, pascu@ula.ve

Dr. Issa Katime, issakatime@ehu.es

Dr. Wilmer Olivares, wilmer@ula.ve

Dr. Jairo Márquez, jamar@ula.ve

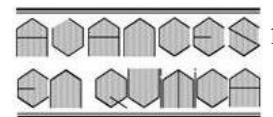
Dr. Enrique Millán Barrios, ejmb@ula.ve

Editor Jefe

Dr. Cristóbal Lárez Velásquez, clarez@ula.ve

Consejo de Editores por Area

Área	Principales Suplentes	Direcciones electrónicas	Área	Principales Suplentes	Direcciones electrónicas
Analítica	Froylan Contreras	fcontrer@ula.ve	Productos Naturales	Juan M. Amaro	jamaro@ula.ve
	Alexis Zambrano	alexisz@ula.ve		Carmelo Rosquete	carmelor@ula.ve
Electroquímica	Enrique Millán B.	ejmb@ula.ve	Cinética y Catálisis	Freddy Imbert	imbert@ula.ve
	Yris Martínez	ymartin@ula.ve		Pedro Rodríguez	pedroirs@ula.ve
Orgánica	Alí Bahsas	bahsas@ula.ve	Química Ecológica	María P. Calcagno	mariapia@ula.ve
	Andrés Abad	abadjos@ula.ve		Alberto Oliveros	aloliver@ula.ve
Polímeros	Hugo Martínez P.	hmartin@ula.ve	Espectroscopia Analítica	Xiomara de Navarro	roxio@ula.ve
	Cristóbal Lárez V.	clarez@ula.ve		María A. Sánchez	angelisa@ula.ve
Inorgánica y Organometálicos	Bernardo Fontal	fontal@ula.ve	Espectroscopia Molecular	Pablo Carrero	pcarrero@ula.ve
	Ricardo Contreras	ricardo@ula.ve		Carlos Rondón	crondon@ula.ve
Química Teórica	Wilmer Olivares	wilmer@ula.ve	Cristalografía	Graciela Díaz	diaz@ula.ve
	Luis Rincón	lrincon@ula.ve		Gerzon Delgado	gerzon@ula.ve
Farmacia	Alfredo Usubillaga	usubilla@ula.ve			
	Sabino Menolasina	sabino@ula.ve			



Comité editorial

Dra. Marcela Pascu de Burguera

Universidad de Los Andes,
Facultad de Ciencias, Departamento
de Química. Laboratorio de Espectroscopia Molecular. Mérida 5101, Venezuela.

pascu@ula.ve

Dr. Issa Katime Amashta

Universidad del País Vasco.
Grupo de Nuevos Materiales. Apartado
Postal 644, Bilbao, España.

issa.katime@ehu.es

Dr. Wilmer Olivares

Universidad de Los Andes,
Facultad de Ciencias, Departamento
de Química. Grupo de Química Teórica. Mérida 5101, Venezuela.

wilmer@ula.ve

Dr. Jairo Márquez.

Universidad de Los Andes,
Facultad de Ciencias, Departamento
de Química. Laboratorio de Electroquímica. Mérida 5101, Venezuela.

jamar@ula.ve

Dr. Enrique Millán Barrios

Universidad de Los Andes,
Facultad de Ciencias, Departamento
de Química. Laboratorio de Electroquímica. Mérida 5101, Venezuela.

eimb@ula.ve

Editor Jefe

Dr. Cristóbal Lárez Velásquez

Universidad de Los Andes,
Facultad de Ciencias, Departamento
de Química, Grupo de Polímeros.
Mérida 5101, Venezuela

Teléfono: 0058-274-2401381

Fax: 0058-274-2401286

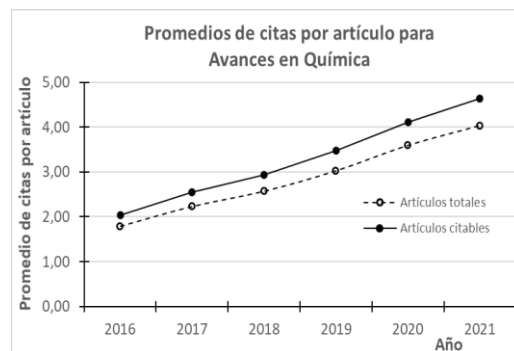
e-mail: clarez@ula.ve

Avances en Química: las mil y una citas

Cristóbal Lárez Velásquez

Editor Jefe, Avances en Química

Con muchas expectativas se inició este año la revisión del número de citas obtenidos por los artículos publicados hasta la fecha en nuestra revista. La búsqueda anual de esta información se ha venido realizando desde hace algunos años usando el motor de búsqueda gratuito Google Académico y cuando las consultas se realizan artículo por artículo el trabajo se hace bastante laborioso debido al importante número de artículos que ha acumulado la revista a lo largo de 16 años (270 artículos hasta el cuatrimestre septiembre-diciembre del año 2021). Lamentablemente, en los últimos años, el aumento en el número de artículos recibidos y evaluados se ha visto ralentizado por diversas razones, considerándose entre ellas la situación política/económica del país y la situación derivada de la COVID-19 como las más influyentes. A pesar de este detalle, los resultados obtenidos generan complacencia y optimismo para nuestra revista porque sus artículos lograron sobrepasar este año la Barrera de las 1000 citas, tal como se vislumbraba desde el año pasado por el crecimiento que venía mostrando **Avances en Química** en este aspecto.



Otro marcador bibliométrico importante que se ha visto favorecido por el incremento del número de citas ha sido el valor promedio de citas por artículo publicado, considerando tanto el número de artículos totales como el de artículos citables. Así, el promedio citas por artículo de **Avances en Química** al 28/04/2022 se ubicó en 4,03 y 4,63, respectivamente, alcanzándose un total de 1076 citas.

Por otro lado, la citación de muchos de nuestros artículos en revistas consideradas de excelente reputación refuerza nuestro optimismo en lo que se refiere a lograr mejores condiciones para la revista y su pronta recuperación. Algunas de las revistas que durante el año 2020 estuvieron en el primer cuartil de la clasificación SCIMAGO, en sus respectivas áreas de interés, que contienen artículos con citaciones para **Avances en Química** son: *Chemosphere*, *Journal of the Science of Food and Agriculture*, *Ultrasonic Sonochemistry*, *Cancers*, *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, *Natural Product Reports*, *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, *Chemical Engineering Journal*, *Journal of Molecular Liquids*, *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *Botanical Journal of the Linnean Society*, *Applied Clay Science*, *Sensing and Bio-Sensing Research*, *Acta Crystallographica Section D*, *Journal of Photochemistry and Photobiology B*, *Advanced Synthesis & Catalysis*, etc. También se han recibido citaciones de nuestros artículos en capítulos de libros y patentes. Igualmente, el cuantioso volumen de citas que se registran en trabajos de grado realizados en la región iberoamericana, especialmente en Latinoamérica, es de gran significación para **Avances en Química**, porque demuestra que la revista está llegando al usuario para la cual fue inicialmente concebida aunque felizmente ha logrado trascender más allá de su radio de acción natural.

Adicionalmente a estos resultados, que personalmente considero mucho más positivos de lo que aparentan debido a las condiciones extremas en las cuales vienen siendo obtenidos, nuestra revista ha recibido el respaldo de diversos sectores relacionados a su quehacer, como por ejemplo: el apoyo de un sector importante de sus autores y colaboradores, a través de una colecta internacional, para adquirir un equipo de computación nuevo que comenzó a ser usado desde mediados del año 2021; el soporte continuo del personal de Saber-ULA, quienes a pesar de todas las carencias salariales, de equipos, herramientas, insumos, etc., han logrado mantener al día los números de nuestra revista, y de todas las demás revistas alojadas en el repositorio erevistas.saber.ula.ve; el apoyo permanente desde el Decanato y el

Continúa en la página siguiente

Departamento de Química de la Facultad de Ciencias por la labor que desarrolla la revista, así como el reconocimiento de las autoridades de la Universidad de Los Andes (Rectorado, Vicerrectorado Académico, CDCHTA-ULA) a todos sus Editores de Revistas, una iniciativa hecha importante que seguramente ha insuflado nuevos ánimos a este importantísimo sector de la vida universitaria, siendo quizás las revistas de la Universidad de Los Andes el único sector académico que se ha mantenido en crecimiento en estos duros tiempos. A todos muchas gracias.

Por otro lado, también será necesario manejar este optimismo con mucha prudencia al asumir que la situación crítica que vive el país, especialmente las instituciones universitarias y su personal, está en franca mejoría. Los múltiples factores negativos que han afectado el desarrollo específico de **Avances en Química** se mantienen en condiciones “normales” en nuestro país, aunque quienes han vivido acá durante los últimos años conocen el significado real de dicha “normalidad”. En tal sentido, entre las “normalidades más normales” que se pueden mencionar tenemos la obsolescencia de los equipos sin posibilidades institucionales de actualización, las dificultades para la adquisición o actualización de licencias de aplicaciones informáticas necesarias en la edición y archivo de documentos, así como otras derivadas de la terrible situación eléctrica, de transporte y la estabilidad del internet, la nula respuesta de los entes del estado a requerimientos comunes de los ciudadanos, como en el caso de la estafa ocurrida durante la compra del equipo de computación para la revista, de la cual no se ha obtenido ninguna respuesta oficial luego de transcurrido mas de 9 meses de formulada la denuncia ante las instancias pertinentes. Por ello, a pesar de nuestro optimismo, como buenos investigadores científicos ... cruzaremos los dedos para que **Avances en Química** pueda seguir avanzando.

Tabla 1: Número de citas de artículos publicados en **Avances en Química** recibidas al 28/04/2021. Fuente: *Google Scholar*.

#	Artículo	Citas
1	C Lárez. Quitina y quitosano: materiales del pasado para el presente y el futuro. 1(2) , 1-15 (2006)	171
2	DR Martínez, GG Carbajal. Hidróxidos dobles laminares: arcillas sintéticas con aplicaciones en nanotecnología. 7(1) , 87-99 (2012).	39
3	MC Nevárez-Martínez, PJ Espinoza-Montero, FJ Quiroz-Chávez, B Ohtani. Fotocatálisis: inicio, actualidad y perspectivas a través del TiO ₂ . 12(2-3) , 45-59 (2017).	38
4	AG Martínez-Lopez, W Padrón-Hernández, OF Rodríguez-Bernal, O Chiquito-Coyotl, MA Escarola-Rosas, JM Hernández-Lara <i>et al.</i> Alternativas actuales al manejo de lixiviados. 9(1) , 37-47 (2014).	37
5	V Tkach, V Nechyporuk, P Yagodynets. Descripción matemática de la síntesis electroquímica de polímeros conductores en la presencia de surfactantes. 8(1) , 9-15 (2013).	36
6	R Suarez, E Arévalo, LJ Linares, FJU Fajardo, G Hernández. Validación de un método analítico para la determinación de magnesio eritrocitario. 4(2) , 53-62 (2009).	25
7	P Chacón-Morales, JM Amaro-Luis, A Bahsas. Isolation and characterization of (+)-mellein, the first isocoumarin reported in Stevia genus. 8(3) , 145-151 (2013).	25
8	L Veliz <i>et al.</i> Estudio de la hidrólisis del ion Niquel (II) y de la formación de los complejos de Niquel (II) con los ácidos Picolínico y Dipicolínico en NaCl 1,0 mol. dm ⁻³ a 25 °C. 6(1) , 3-8 (2011)	23
9	F Vargas, C Rivas, A Nursamaa, T Zoltan. Reacciones de radicales libres con relevancia biológica en la teoría del envejecimiento. 2(2) , 3-15 (2007).	21
10	A Kassim, AH Abdullah, HS Min, S Nagalingam. Influence of deposition time on the properties of chemical bath deposited manganese sulfide thin films. 5(3) , 141-145 (2010).	20
11	E Gomaa, M Hamada, R Galal. Apparent molal volumes of sodium fluoride in mixed aqueous-ethanol solvents. 5(2) , 117-121 (2010)	16
12	C Cabello Alvarado, A Sáenz Galindo, L Barajas Bermúdez, CM Pérez Berúmen, CA Ávila Orta, D Valdés Garza JA Romero, E Rodríguez. Cera de candelilla y sus aplicaciones. 8(2) , 105-110 (2013)	16
13-14	2 artículos con 15 citas	30
15-16	2 artículos con 13 citas	26
17-18	2 artículos con 12 citas	24
19-20	2 artículos con 11 citas	22
21-22	2 artículo con 10 citas	20
23-26	4 artículos con 9 citas	36
27-30	4 artículos con 8 citas	32
31-37	7 artículos con 7 citas	49
38-47	10 artículos con 6 citas	60
48-65	18 artículos con 5 citas	90
66-85	20 artículos con 4 citas	80
86-98	13 artículos con 3 citas	39
99-130	32 artículos con 2 citas	64
131-167	37 artículos con 1 cita	37
168-236	73 artículos citables sin citas	---
239-270	34 artículos no citables sin cita	---
Total	270 artículos (235 citables)	1076

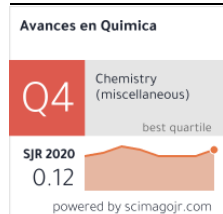
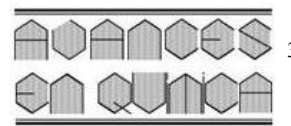
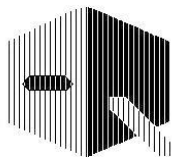


Tabla 2: Total de artículos publicados por año en **Avances en Química**.

Año	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Total
Artículos	14	16	15	16	25	16	26	24	16	28*	18	9	13	12	11	12	270

* Ese año se publicó adicionalmente un número especial con 8 artículos, con motivo de celebrarse el X aniversario de la revista.



Contribución Latinoamericana a la exploración y aplicaciones de los procesos órgano-catalíticos

Deissy Jaramillo-Gutierrez, Camilo Morales-Manrique,
Paola Acosta-Guzman, James Guevara-Pulido*

Universidad El Bosque, Facultad de Ciencias, INQA, Bogotá Colombia

(*) joguevara@unbosque.edu.co

Recibido: 18/03/2022

Aceptado: 01/04/2022

Resumen

El rol de la catálisis ha sido vital en el desarrollo industrial y económico de la sociedad. En química, la catálisis es especialmente útil para acelerar las velocidades de reacción, reducir el gasto energético y mejorar los rendimientos experimentales. En el campo de la síntesis orgánica, el desarrollo de catalizadores que promueven reacciones con productos enantiopuros o enantio-enriquecidos es de vital interés en la producción de fármacos y agroquímicos. De hecho, el 60% de los fármacos comerciales presentan al menos un centro estereogénico y se administran como enantiómeros puros o racematos; sin embargo, la demanda de sustancias puras ópticamente activas ha aumentado en las últimas décadas debido a las marcadas diferencias en los perfiles farmacológicos, farmacocinéticos y de toxicidad de los enantiómeros de un fármaco, lo cual hace necesario obtener productos enantioméricamente puros para ofrecer tratamientos más seguros. Por ello, en 2021 Benjamin List y David MacMillan fueron merecedores del premio Nobel de Química por sus investigaciones en órgano-catálisis asimétrica, considerando sus aportes como la base del desarrollo de catalizadores orgánicos de bajo peso molecular, que inducen enantioselectividad y que representan una opción versátil y ecoamigable en la síntesis de compuestos enantio-enriquecidos. En esta revisión se buscó listar los aportes y avances en órgano-catálisis en países latinoamericanos, destacando las publicaciones más recientes sobre el uso de órgano-catalizadores derivados de prolina, treonina, tiourea y escuaramidas, entre otros, para la obtención de una variedad de compuestos orgánicos complejos biológicamente activos como tetrahidrocarbazoles, aziridinas y chalconas, así como en la síntesis de núcleos de interés farmacéutico como cromeno, piperidina e hidroquinolina. Además, se resaltan sus aplicaciones en la optimización de reacciones estereo-específicas como adiciones de Michael, Diels-Alder, condensaciones aldólicas y síntesis peptídicas. Los avances en esta área demuestran el potencial de América Latina en la investigación en síntesis asimétrica, estudios de reactividad y descubrimiento de fármacos.

Palabras claves: catálisis; órgano-catálisis; síntesis asimétrica; enantioselectividad

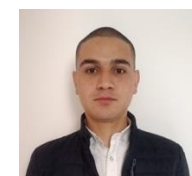
Abstract

Latin American contribution to exploration and applications of organocatalytic processes. The role of catalysis has been vital in the industrial and economic development of society. In chemistry, catalysis is especially useful for speeding up reaction rates, reducing energy expenditure, and improving experimental yields. In the field of organic synthesis, the development of catalysts that promote reactions with enantiopure or enantio-enriched products is of vital interest in the production of drugs and agrochemicals. In fact, 60% of commercial drugs have at least one stereogenic center and are administered as pure enantiomers or racemates; however, the demand for pure optically active substances has increased in recent decades due to the marked differences in the pharmacological, pharmacokinetic and toxicity profiles of the enantiomers of a drug, which makes it necessary to obtain enantiomerically pure products to offer treatments safer. For this reason, in 2021 Benjamin List and David MacMillan were awarded the Nobel Prize in Chemistry for their research in asymmetric organo-catalysis, considering their contributions as the basis for the development of low molecular weight organic catalysts that induce enantioselectivity and that represent a versatile and eco-friendly option in the synthesis of enantio-enriched compounds. This review sought to list the contributions and advances in organo-catalysis in Latin American countries, highlighting the most recent publications on the use of organo-catalysts derived from proline, threonine, thiourea and squaramides, among others, to obtain a variety of organic compounds. biologically active complexes such as tetrahydrocarbazoles, aziridines and chalcones, as well as in the synthesis of nuclei of pharmaceutical interest such as chromene, piperidine and hydroquinoline. In addition, its applications in the optimization of stereospecific reactions such as Michael additions, Diels-Alder, aldol condensations and peptide synthesis are highlighted. Advances in this area demonstrate the potential of Latin America in research on asymmetric synthesis, reactivity studies and drug discovery.

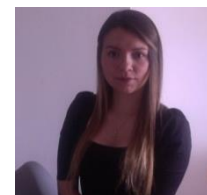
Keywords: Catalysis; Organo-catalysis; Asymmetric synthesis; Enantioselectivity



M. Sc. Deissy Jaramillo Gutierrez. Universidad El Bosque, Facultad de Ciencias. INQA, Bogotá, Colombia.



M. Sc. Camilo Morales Manrique. Universidad El Bosque, Facultad de Ciencias. INQA, Bogotá, Colombia.



Doctora Paola Acosta Guzmán. Universidad El Bosque, Facultad de Ciencias. INQA, Bogotá, Colombia.



Doctor James Guevara-Pulido. Universidad El Bosque, Facultad de Ciencias. INQA, Bogotá, Colombia.

Introducción

Durante los últimos 100 años, la catálisis ha sido indispensable en el desarrollo de procesos industriales a gran escala. Se fundamenta en el incremento de la velocidad de una reacción mediante la adición de una sustancia (catalizador) que reduce la energía de activación y promueve la formación de productos cinéticos en menor tiempo y a menor costo. Por ello, posee especial interés en las síntesis industriales, ya que permite obtener moléculas con buenos rendimientos químicos en procesos económicamente sustentables y de bajo coste energético. De hecho, para 2015 la catálisis contribuyó con más del 35% del PIB a nivel global¹.

Con el desarrollo científico y tecnológico, también surgieron nuevos desafíos. La demanda de sustancias ópticamente activas ha aumentado considerablemente en los últimos años, en especial en la industria farmacéutica en donde se requieren tratamientos más seguros². Por ejemplo, dos enantiómeros de un mismo fármaco pueden generar respuestas farmacológicas, farmacocinéticas y tóxicas diferentes: mientras uno presenta efecto terapéutico, el otro puede resultar tóxico, aumentar los efectos secundarios o ser biológicamente inactivo^{3,4}.

En la naturaleza, la catálisis ocupa un rol esencial en los procesos biológicos a través de las transformaciones químicas mediadas por enzimas, que no solamente presentan alta especificidad y regio-selectividad por sus sustratos, sino que también favorecen la formación de moléculas enantiopuras o enantio-enriquecidas biológicamente activas. Incluso desde la bioquímica estructural, se destaca la importancia de la quiralidad, ya que, por ejemplo, las proteínas están formadas por cadenas de L-aminoácidos y no D-aminoácidos, mientras que los azúcares se presentan naturalmente en su forma D y no L.

Este principio de asimetría ha sido aplicado en el desarrollo de catalizadores enzimáticos denominados por algunos autores como biocatalizadores, que son comúnmente utilizados en procesos biotecnológicos industriales como la fermentación, la producción de biodiesel y la biorremediación⁵. Sin embargo, la estabilidad de estos catalizadores puede verse afectada por variables como el pH, la temperatura y el disolvente⁶, modificando su estructura tridimensional y causando desnaturalización; adicionalmente, presentan alta especificidad, catalizando sustratos específicos y limitando sus aplicaciones en síntesis orgánica⁷.

A mediados del siglo XX, los catalizadores organometálicos se abrieron paso en la síntesis asimétrica, utilizando complejos orgánicos de metales como rodio, osmio y rutenio que permitieron obtener moléculas de interés terapéutico⁸ como (S)-naproxeno y L-DOPA de manera eficiente y con buenos excesos enantioméricos (ee). Sin embargo, pueden obtenerse trazas de metales después de la purificación, siendo esta la principal desventaja del método⁹.

Hasta principios de este siglo, se creía que solamente era posible direccionar la catálisis asimétrica utilizando enzimas o metales, pero lo inesperado ocurrió con el desarrollo de los organo-catalizadores, moléculas enantioméricamente puras de bajo

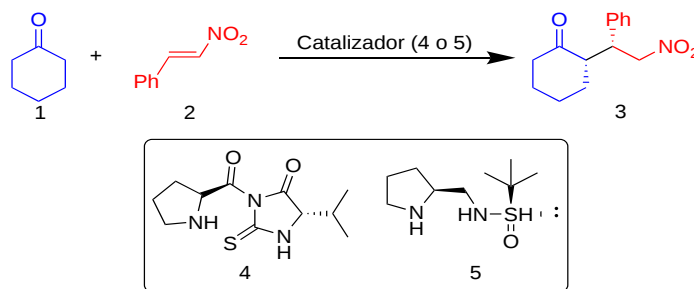
peso molecular que no sólo promovían el curso de la reacción, sino que inducían enantioselectividad. Aunque la organocatálisis había sido reportada en múltiples reacciones antes del año 2000⁷, no había sido destacada por su aplicación en la síntesis asimétrica. Ese mismo año, Benjamín List publicó sus primeros hallazgos sobre una condensación aldólica catalizada directamente con L-prolina, un aminoácido que indujo a la formación de (R)-aldoles con buenos excesos enantioméricos¹⁰. Contemporáneamente, David MacMillan desarrolló una reacción Diels-Alder enantioselectiva utilizando órgano-catalizadores derivados de las imidazolidinonas quirales que condujeron a la formación de diversos derivados enantio-enriquecidos del ciclohexeno, dando origen a la era de oro de la organocatálisis¹¹.

Veinte años después de sus primeras publicaciones, en 2021, sus descubrimientos fueron recompensados con el premio Nobel de Química “por el desarrollo de la órgano-catálisis asimétrica”, considerando sus aportes como vitales¹² para la construcción de catalizadores económicos, versátiles y eco-amigables, que representan una herramienta de gran impacto para la síntesis de compuestos enantioméricamente puros.

En este sentido, Latinoamérica no se ha quedado atrás; la órgano-catálisis también ha sido objeto de interés de los científicos durante las últimas dos décadas. En esta revisión, se resaltan las publicaciones más recientes relacionadas con el uso de órgano-catalizadores en síntesis asimétrica y sus diversas aplicaciones.

Adiciones de Michael órgano-catalizadas

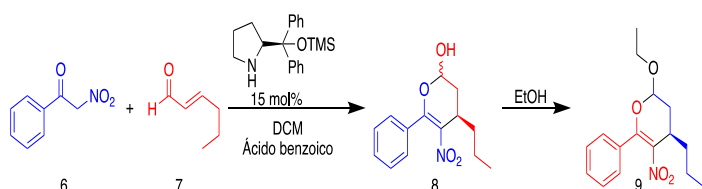
La adición de Michael es una de las reacciones más utilizada en procesos órgano-catalíticos. Esta reacción permite la formación de enlaces carbono-carbono de manera eficiente. Por ello, nuevos órgano-catalizadores han sido estudiados en búsqueda de reacciones con altos excesos enantioméricos y buenos rendimientos químicos. Tal es el caso de la investigación desarrollada por Vega-Peñaloza y colaboradores en el Instituto Politécnico Nacional (IPN) en México, en donde la síntesis de tiohindatoínas quirales **4**, un tipo de órgano-catalizador, fue llevada a cabo a partir de derivados de prolina y otros aminoácidos¹³. En este estudio, además de promover la implementación de órgano-catalizadores, se optimiza la adición de Michael entre la ciclohexanona **1** y un nitroalqueno **2** bajo condiciones libres de solventes (esquema 1), un principio fundamental de la química verde¹⁴.



Esquema 1. Adición conjugada estereoselectiva promovida por órgano-catalizadores derivados de la prolina.

Otros derivados de la prolina que contienen sulfonamidas **5** también han sido usados en investigaciones desarrolladas en el IPN para catalizar adiciones de Michael, encontrando que el control estereogénico de los productos está dado principalmente por el estereo-centro de la pirrolidina y en menor medida por el del azufre¹⁵.

El catalizador de Jørgensen-Hayashi, un derivado del diaril prolinol, ha sido empleado para evaluar la reactividad en diferentes reactivos proquirales a través de una gran variedad de reacciones. En Colombia por ejemplo, Guevara-Pulido y colaboradores investigaron la reactividad del benzoilnitrometano **6** con aldehídos alifáticos **7** en presencia del catalizador de Jørgensen-Hayashi, obteniendo hemiacetales trisustituídos **9** en una reacción en cascada denominada por los autores como dominó Michael-heterociclación-acetilación (esquema 2)¹⁶. Otra reacción en cascada mediada por el mismo catalizador se evidencia en la obtención de derivados espiroxindólicos del ciclopropano a partir de la adición 1,4 a 2,4-dienales¹⁷.



Esquema 2. Reacción en cascada Michael-heterociclación-acetilación usando el catalizador de Jørgensen-Hayashi.

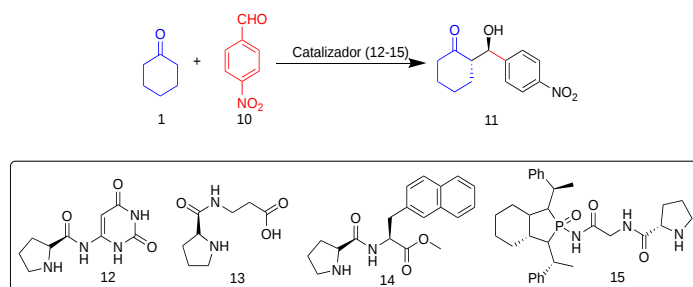
La aplicación del derivado diaril prolinol no solo se ha centrado en la evaluación de la reactividad, sino que también ha sido empleado en síntesis multicomponente con el fin de sintetizar núcleos complejos con fragmentos de productos naturales tales como hidroquinolinona, cromeno y piperidina¹⁸, así como en la obtención de amido-, glico- y lipo-depsipéptidos¹⁹, y peptoides²⁰, en investigaciones promovidas en Departamentos y Facultades de Química de Universidades chilenas, brasileñas, y cubanas. Sin embargo, en México, otros dipéptidos pero del tipo α , β han sido empleados en adiciones 1,4 a partir de aldehídos y compuestos heterocíclicos α , β insaturados o nitroalquenos²¹.

Los buenos resultados obtenidos con el catalizador de Jørgensen-Hayashi han impulsado la búsqueda de modificaciones y adiciones de otros grupos a estos esqueletos derivados de la prolina con el fin de probar su actividad catalítica. Al respecto, en México fue reportada una reacción de Diels-Alder organo-catalizada con derivados del diarilprolinol para sintetizar tetra-hidrocarbazoles quirales y comprobar su actividad ansiolítica²².

Condensaciones aldólicas organo-catalizadas

Otros ejemplos de derivatización de la prolina desarrollados en México son la formación de L-prolinamidas derivadas del antraceno y su reacción con 5-aminouracilo para originar organo-catalizadores quirales **12** que fueron empleados en reacciones aldólicas entre nitroderivados del benzaldehído **10** y cetonas cíclicas **1**^{23,24} (esquema 3).

Variaciones de esta reacción fueron estudiadas por investigadores colombianos y mexicanos bajo diferentes metodologías que involucran la actividad órgano-catalítica de péptidos derivados de la prolina. Una de ellas se basa en la síntesis de péptidos en fase sólida que luego son utilizados para catalizar una condensación aldólica²⁵; otra involucra péptidos formados con naftilalanina, β -alanina **14** y β -homofenilglicina **15** que se emplearon junto con un molino de bolas de alta velocidad para llevar a cabo una reacción en ausencia de disolvente con resultados similares en menores tiempos de reacción^{26,27}; en otro reporte, los dipéptidos contenían sustituyentes de imidazoles quirales para favorecer su reciclabilidad²⁸. Incluso se ha investigado sobre el efecto de la incorporación de un fragmento de fosforamida quiral a un dipéptido **15** para mejorar su carácter hidrofóbico²⁹.



Esquema 3. Órgano-catalizadores usados en la condensación aldólica enantioselectiva.

La diversificación de las aplicaciones de estos derivados ha sido tal, que se han desarrollado investigaciones alternas donde la reacción de Mannich se usa para comprobar la actividad catalítica de varios derivados de la prolina³⁰.

Algunos núcleos como las aziridinas tienen gran importancia e interés debido a su actividad biológica y versatilidad sintética, y suelen incluirse en moléculas más grandes, como los péptido-miméticos puesto que son potentes inhibidores de la cisteína proteasa. La síntesis de péptido-miméticos fue reportada por investigadores brasileños, a partir de reacciones de aziridinación y Passerini, la primera catalizada con un derivado de Jørgensen-Hayashi³¹.

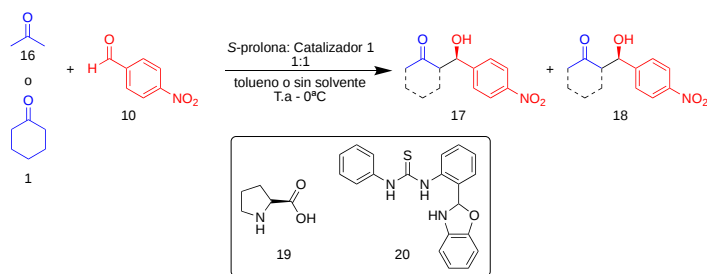
En otros casos, la prolina puede ser sustituida por otros aminoácidos o aminas como núcleo fundamental del órgano-catalizador. Un ejemplo de ello son los éteres de treonina, que suelen ser empleados en la Universidad Federal de Bahía en Brasil para catalizar reacciones aldólicas entre aldehídos aromáticos y cetonas disustituídas, con el fin de obtener ácidos butíricos hidroxilados que se encuentran presentes en productos naturales con actividad citotóxica, antifúngica y antibiótica^{32,33}. Lo mismo ocurre con algunos alcaloides como la cinchona que han sido derivatizados para mejorar su actividad catalítica en adiciones de Michael obteniendo en pasos sucesivos de reacción, alquinos y ciclohexenonas con alta enantioselectividad y conservando la estereoselectividad durante proceso^{34,35}. Otras adiciones 1,4 sobre α,α -diciano-olefinas catalizadas por derivados de la cinchona han permitido obtener chalconas que se han

evaluado como potenciales antiplasmodiales a partir de estudios de estructura-actividad (SAR)³⁶.

La evaluación de la actividad antioxidante también ha sido estudiada en derivados de 1,2,3-triazol-zidovudina que fueron obtenidos a partir de una síntesis órgano-catalizada con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU)³⁷. Todo esto en investigaciones en las cuales departamentos y autores brasileños tuvieron participación.

Tioureas como órgano-catalizadores

Así como los derivados de la prolina y otros aminoácidos juegan un papel importante en la síntesis de nuevos órgano-catalizadores, la tiourea y sus derivados también son compuestos destacados en este campo. Una investigación mexicana se centró en la catálisis coordinada de la prolina **19** y una tiourea **20** para llevar a cabo una condensación aldólica entre aldehídos aromáticos sustituidos con grupos electro-atractores como el nitro **10** y la ciclohexanona **1**, en presencia de disolventes no polares e incluso en ausencia de estos (esquema 4)³⁸.

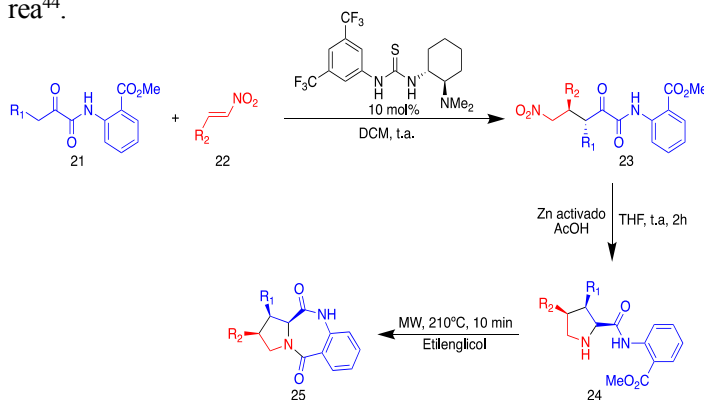


Esquema 4. Condensación aldólica catalizada por una mezcla equimolar de prolina y derivado de la tiourea.

Algunos otros derivados de la tiourea incluyen las fosforodiamidas bicíclicas, que favorecen las interacciones hidrofóbicas del catalizador facilitando a su vez la purificación de los productos en adiciones de Michael sobre nitroestireno y chalconas³⁹. El nitroestireno **22** y otros derivados de nitroalquenos también han sido evaluados en adiciones de Michael con 1,2-cetoamidas **21** para la síntesis de benzodiazepinas **25** ópticamente activas utilizando el catalizador de Takemoto, un derivado de la tiourea empleado por un grupo de investigación colombiano (esquema 5)⁴⁰.

En grupos de investigación chilenos y brasileños, otros estudios han centrado sus esfuerzos en entender mecanísticamente la catálisis con derivados de tiourea aplicando diversas técnicas y modelos teóricos y computacionales tales como experimentos de efecto isotópico cinético de C-13, estudios de etiquetado deuterado, espectroscopia de RMN de H-1 a temperatura variable y cálculos de la teoría del funcional de densidad, con el fin de establecer las vías de reacción para la piranilación y deoxigalactosilación entre éteres vinílicos cíclicos y alcoholes⁴¹ y la cinética para la adición tipo Michael del nitrometano a una enona⁴². Incluso, investigadores argentinos han evaluado la importancia de líquidos iónicos a temperatura ambiente como co-disolventes en reacciones donde la tiourea actúa como órgano-catalizador⁴³.

La adición de Michael también fue empleada como base en la comparación de la influencia de sustituyentes trifluorometilo y metilos presentes en organocatalizadores derivados de tiourea⁴⁴.

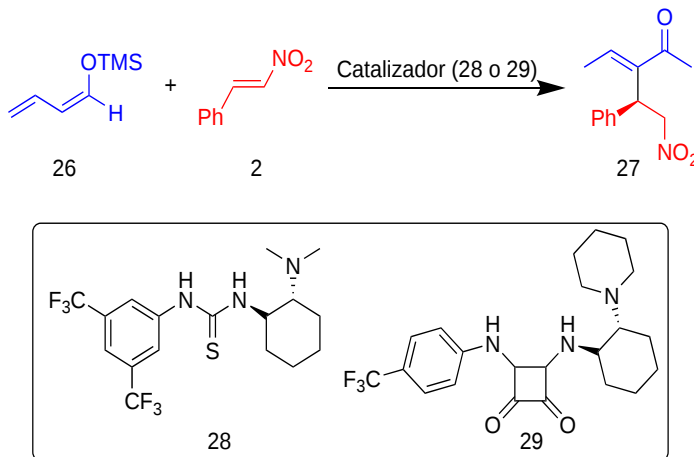


Esquema 5. Síntesis de pirrolo[1,4]benzodiazepin-2,5-dionas catalizada por derivadas de la tiourea.

En esta investigación desarrollada en la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), el nucleófilo que dio origen al enolato fue principalmente un compuesto 1,3-dicarbonílico, mientras que el aceptor de Michael se trataba de un derivado de nitroalqueno, con el que se obtuvieron buenos rendimientos y excesos enantioméricos. Además, se emplearon modelos y análisis computacionales para estudiar el mecanismo de reacción y la energía libre de Gibbs de algunos intermediarios de la reacción.

Escuaramidas como órgano-catalizadores

Algunos derivados de la escuaramida **29** suelen ser comparados catalíticamente con las tioureas **28**. En un estudio realizado por Frías y colaboradores de la Universidad de Juárez en México, se examinó la adición 1,3 de éteres de silil-dienol **26** a nitroalquenos **2** encontrando que la enantioselectividad aportada por la escuaramida **29** es mayor en esta reacción (esquema 6)⁴⁵. Sin embargo, en la inserción S-H sobre iluros de sulfoxonio, el rendimiento obtenido mediante las tioureas fue mayor en una investigación en la que participaron investigadores brasileños⁴⁶.



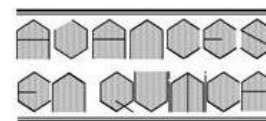
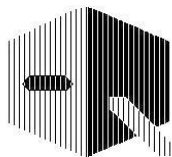
Esquema 6. Adición 1,3 organocatalizada con derivados de tiourea y escuaramida.

Como fue posible evidenciar, la órgano-catálisis ofrece a todos los investigadores del mundo una estrategia para obtener moléculas orgánicas con alto valor añadido en procesos simples, económicos y eco-amigables con altísimos excesos enantioméricos usando catalizadores comerciales de fácil acceso y bajo costo. La contribución latinoamericana a la era dorada de la órgano-catálisis evidenciada en esta revisión, demuestra la globalización de la ciencia y la disminución de la brecha científica en las universidades del mundo. Como investigadores, nos corresponde seguir contribuyendo a la generación de nuevo conocimiento en pro de la salud y calidad de vida de la sociedad mundial.

Referencias

1. J Hagen. Industrial Catalysis: A Practical Approach. John Wiley and Sons (2015).
2. A Calcaterra, I D'Acquarica. The market of chiral drugs: Chiral switches versus de novo enantiomerically pure compounds. **J. Pharm. Biom. Anal.**, **147**, 323–340 (2018).
3. MM Coelho, C Fernandes, F Remião, ME Tiritan. Enantioselectivity in Drug Pharmacokinetics and Toxicity: Pharmacological Relevance and Analytical Methods. **Molecules**, **26**(11), 3113- (2021).
4. ZA Al-Othman, A Al-Warthan, SD Alam, I Ali. Enantio-separation of drugs with multiple chiral centers by chromatography and capillary electrophoresis. **Biomedical Chromatography**, **28**, 1514–1524 (2014).
5. M Arroyo, C Acebal, I de la Mata. Biocatálisis y Biotecnología. **Arbor**, **190**(768), a156 (2014).
6. AS Bommarius. Biocatalysis: A Status Report. **Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering**, **6**, 319–345 (2015).
7. JO Guevara-Pulido, J Caicedo, F David, M Vela, J González. Catálisis asimétrica, una nueva era en la síntesis de fármacos: historia y evolución. **Revista Facultad de Ciencias Básicas**, **13**, 105–116 (2017).
8. E Juaristi, E. Organocatalizadores quirales y su aplicación en síntesis asimétrica. **Educación Química**, **22**, 12–14 (2011).
9. PWN van Leeuwen, JC Chadwick. Homogeneous Catalysts. Activity—Stability—Deactivation. *Angewandte Chemie International Edition* **51**, 1518 (2012).
10. B List, RA Lerner, CF Barbas. Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions. **J. Am. Chem. Soc.**, **122**, 2395–2396 (2000).
11. KA Ahrendt, CJ Borths, DW MacMillan. New Strategies for Organic Catalysis: The First Highly Enantioselective Organocatalytic Diels–Alder Reaction. **J. Am. Chem. Soc.**, **122**, 4243–4244 (2000).
12. Nobel Prize Outreach AB. The Nobel Prize in Chemistry 2021. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2021/summary/>.
13. A Vega-Peñaloza, O Sánchez-Antonio, CG Ávila-Ortiz, M Escudero-Casao, E Juaristi. An alternative synthesis of chiral (s)-proline derivatives that contain a thiohydantoin moiety and their application as organo-catalysts in the asymmetric Michael addition reaction under solvent-free conditions. **Asian J. Org. Chem.**, **3**, 487–496 (2014).
14. B Gür, Z Karagölge. Sustainable Chemistry: Green Chemistry. **J. Inst. Sci. Technol.**, **6**, 89–89 (2016).
15. G Reyes-Rangel, J Vargas-Caporalí, E Juaristi. Asymmetric Michael addition reaction organocatalyzed by stereoisomeric pyrrolidine sulfinamides under neat conditions. A brief study of self-disproportionation of enantiomers. **Tetrahedron**, **73**, 4707–4718 (2017).
16. FA David Rodríguez, M Maldonado Villamil, J Guevara-Pulido. Organocatalytic Cascade Reaction of Aliphatic Enals and Benzoylnitromethane: Synthesis of Enantioenriched Tetrasubstituted Cyclohexene Carbaldehyde. **J. Chem.**, **2020**, 33–35 (2020).
17. CR da Silva, I Chatterjee, E Escudero-Adán, M WeberPaixão, P Melchiorre. Synthesis of cyclopropane spirooxindoles by means of a vinylogous organocatalytic cascade. **Asian J. Org. Chem.**, **3**, 466–469 (2014).
18. R Echemendía, AF de La Torre, JL Monteiro, M Pila, AG Corrêa, B Westermann, *et al.* Highly stereoselective synthesis of natural-product-like hybrids by an organocatalytic/multicomponent reaction sequence. **Angew. Chemie - Int. Ed.**, **54**, 7621–7625 (2015).
19. AF De La Torre, DG Rivera, O Concepcion, R Echemendia, AG Correa, MW Paixao. Multicomponent synthesis of cyclic depsipeptide mimics by Ugi reaction including cyclic hemiacetals derived from asymmetric organocatalysis. **J. Org. Chem.**, **81**, 803–809 (2016).
20. AF de la Torre, A Ali, FZ Galetto, AL Braga, JA Delgado, MW Paixão. One-pot organocatalytic/multicomponent approach for the preparation of novel enantioenriched non-natural selenium-based peptoids and peptide–peptoid conjugates. **Mol. Divers.**, **24**, 1–10 (2020).
21. CG Avila-Ortiz, DC Lenin, JG Erika, E Juaristi. Asymmetric Michael addition organocatalyzed by α,β -dipeptides under solvent-free reaction conditions. **Molecules**, **22**(8), 1328 (2017).
22. TJ Pawar, L Díaz-Corona, E Jiménez-González, E Juaristi. Asymmetric Michael addition organocatalyzed by α,β -dipeptides under solvent-free reaction conditions catalysis and their anxiolytic-like activity. **Bioorganic Med. Chem. Lett.**, **30**, 127063 (2020).
23. KM Ruíz-Pérez, B Quiroz-García, M Hernández-Rodríguez. Prolinamides of Aminouracils. Organocatalyst Modifiable by Complementary Modules. **European J. Org. Chem.**, **2018**, 5763–5772 (2018).
24. G Huelgas, R Somanathan, JM Hernandez Perez, H Rojas Cabrera, M de la Higuera Macías, A Domínguez-Huerta *et al.* Homochiral bifunctional L-prolinamide- and L-bis-prolinamide-catalyzed asymmetric aldol reactions performed in wet solvent-free conditions. **Chirality**, **33**, 22–36 (2021).
25. E Machuca, G Granados, B Hinojosa, E Juaristi. Synthesis and evaluation of (S)-proline-containing dipeptidic organocatalysts bound to MBHA resin in asymmetric aldol reactions. **Tetrahedron Lett.**, **56**, 6047–6051 (2015).

26. E Machuca, E Juaristi. Organocatalytic activity of α,α -dipeptide derivatives of (S)-proline in the asymmetric aldol reaction in absence of solvent. Evidence for non-covalent π - π Interactions in the transition state. **Tetrahedron Lett.**, **56**, 1144–1148 (2015).
27. E Machuca, Y Rojas, E Juaristi. Synthesis and evaluation of (S)-proline-containing α,β -dipeptides as organocatalysts in solvent-free asymmetric aldol reactions under ball-milling conditions. **Asian J. Org. Chem.**, **4**, 46–53 (2015).
28. A Obregón-Zúñiga, E Juaristi. (2S,4R)-Hyp-(S)-Phe-OMe dipeptide supported on imidazolium tagged molecules as recoverable organocatalysts for asymmetric aldol reactions using water as reaction medium. **Tetrahedron**, **73**, 5373–5380 (2017).
29. CCruz-Hernández, PE Hernández-González, E Juaristi. Proline-Glycine Dipeptidic Derivatives of Chiral Phospho-ramides as Organocatalysts for the Enantiodivergent Aldol Reaction of Aryl Aldehydes and Isatins with Cyclo-hexanone in the Presence of Water. **Synth.**, **50**, 3445–3459 (2018).
30. G Reyes-Rangel, J Vargas-Caporali, E Juaristi. In search of diamine analogs of the α,α -diphenyl prolinol privileged chiral organocatalyst. Synthesis of diamine derivatives of α,α -diphenyl-(S)-prolinol and their application as organo-catalysts in the asymmetric Michael and Mannich reactions. **Tetrahedron**, **72**, 379–391 (2016).
31. DA Dos Santos, AR da Silva, J Ellena, CC da Silva, MW Paixao, AG Correa. Green One-Pot Asymmetric Synthesis of Peptidomimetics via Sequential Organocatalyzed Aziridination and Passerini Multicomponent Reaction. **Synth.**, **52**, 1076–1086 (2020).
32. MCK Sakukuma, M.AM Filho, R Rivelino, MM Victor, Use of organocatalysis for the synthesis of phenyl-hydroxylated-butyric acids. **Tetrahedron Lett.**, **61**, 152431 (2020).
33. Q Mu, WD Tang, RY Liu, CM Li, LG Lou, HD Sun, CQ Hu. Constituents from the Stems of *Goniothalamus griffithii*. **Planta Med.**, **69**, 826–830 (2003).
34. ID Jurberg. An Aminocatalyzed Stereoselective Strategy for the Formal α -Propargylation of Ketones. **Chem. Eur. J.**, **23**, 9716–9720 (2017).
35. X Huang, W Zhao, X Zhang, M Liu, SN Vasconcelos, W Zhang. One-pot fluorination and organocatalytic Robinson annulation for asymmetric synthesis of mono- and difluorinated cyclohexenones. **Molecules**, **23**, (2018).
36. LSR Martelli, LC Vieira, MW Paixao, J Zukerman-Schpector, JO de Souza, ACC Aguiar, *et al.* Organocatalytic asymmetric vinyllogous 1,4-addition of α,α -Dicyanoolefins to chalcones under a bio-based reaction media: Discovery of new Michael adducts with antiparasmodial activity. **Tetrahedron**, **75**, 3530–3542 (2019).
37. CB Gomes, RA Balaguez, A Larroza, TA Smaniotto, M Domingues, AM Casaril *et al.* Organocatalysis in the Synthesis of 1,2,3-Triazolyl-zidovudine Derivatives: Synthesis and Preliminary Antioxidant Activity. **Chemistry Select**, **5**, 12255–12260 (2020).
38. V Díaz-Juárez, CE Reyes-Escobedo, M Pérez-Venegas, E Juaristi, S Pérez-Estrada, S Rojas-Lima, H López-Ruiz. Proline and 1-(2-(benzoxazole-2-yl)phenyl)-3-phenylthiourea supramolecular organo-catalyst in asymmetric aldol reactions. **Tetrahedron Lett.**, **79**, 12–15 (2021).
39. C Cruz-Hernández, E Martínez-Martínez, PE Hernández-González, E Juaristi. Synthesis of a New N-Diaminophosphoryl-N'-[(2S)-2-pyrrolidinylmethyl]thiourea as a Chiral Organocatalyst for the Stereoselective Michael Addition of Cyclohexanone to Nitrostyrenes and Chalcones – Application in Cascade Processes for the Synthesis of Polyc. **European J. Org. Chem.**, **2018**, 6890–6900 (2018).
40. P Acosta, D Becerra, S Goudedranche, J Quiroga, T Constantieux, D Bonne, J Rodriguez. Exploiting the Reactivity of 1,2-Ketoamides: Enantioselective Synthesis of Functionalized Pyrrolidines and Pyrrolo-1,4-benzo-diazepine-2,5-diones. **Synlett**, **26**, 1591–1595 (2015).
41. I Smajlagic, M Guest, R Durán, B Herrera, T Dudding. Mechanistic Insight toward Understanding the Role of Charge in Thiourea Organocatalysis. **J. Org. Chem.**, **85**, 585–593 (2020).
42. VC Rufino, JR Pliego. Bifunctional Primary Amino-thiourea Asymmetric Catalysis: The Imine-Iminium Ion Mechanism in the Michael Addition of Nitromethane to Enone. **Asian J. Org. Chem.**, **10**, 1472–1485 (2021).
43. FR Bisogno, R Fernández, JM Lassaletta, G de Gonzalo. Room temperature ionic liquids in asymmetric hetero-ene type reactions: Improving organocatalyst performance at lower temperatures. **Molecules**, **26**(2), 355 (2021).
44. EI Jiménez, WE Vallejo Narvaez, CA Román-Chavarria, J Vazquez-Chavez, T Rocha-Rinza, M Hernández-Rodríguez. Bifunctional Thioureas with α -Trifluoromethyl or Methyl Groups: Comparison of Catalytic Performance in Michael Additions. **J. Org. Chem.**, **81**, 7419–7431 (2016).
45. M Frias, R Mas-Ballesté, S Arias, C Alvarado, J Alemán. Asymmetric synthesis of rauhut-currier type products by a regioselective mukaiyama reaction under bifunctional catalysis. **J. Am. Chem. Soc.**, **139**, 672–679 (2017).
46. MP Momo, AN Leveille, EH Farrar, MN Grayson, AE Mattson, AC Burtoloso. Enantioselective S–H Insertion Reactions of α -Carbonyl Sulfoxonium Ylides. **Angew. Chemie - Int. Ed.**, **59**, 15554–15559 (2020).



Síntesis, caracterización espectroscópica, análisis térmico y estudio por difracción de rayos-X de dos nuevos complejos: L-leucinato de Ni(II) y L-isoleucinato de Ni(II)

Lusbely M. Belandria¹, Asiloé J. Mora¹, Pedro J. Vivas¹, Luis E. Seijas², Gerzon E. Delgado^{1*}

¹) Laboratorio de Cristalografía, Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes, Mérida 5101, Venezuela

²) Grupo de Química Computacional y Teórica (QCT-UR), Facultad de Ciencias Naturales, Universidad del Rosario, Bogotá 11221, Colombia

(*) gerzon@ula.ve

Recibido: 07/10/2021

Revisado: 24/12/2021

Aceptado: 25/01/2022

Resumen

En este trabajo se presenta la síntesis y caracterización de los complejos metálicos L-leucinato de níquel (Ni-Leu) y L-isoleucinato de níquel (II) (Ni-Ile). Ambos complejos han sido caracterizados por espectroscopia FT-IR y análisis térmico TGA-DSC. Los resultados del análisis de los espectros FT-IR y del análisis térmico indican que ambos complejos se encuentran coordinados mediante los grupos amonio y carboxilato a los átomos de níquel y además se observa la presencia de dos moléculas de agua de coordinación en cada caso. Por lo tanto, estos materiales se pueden llamar L-leucinato de Ni(II) dihidratado y el L-isoleucinato de Ni(II) dihidratado. El análisis estructural realizado utilizando difracción de rayos-X en muestras policristalinas indica que ambos complejos cristalizan en el sistema monoclinico con posible grupo espacial $P2_1$.

Palabras claves: α -aminoácidos, complejos de metales de transición, difracción de rayos-X en polvo

Abstract

Synthesis, spectroscopic characterization, thermal analysis and X-ray diffraction study of two new complexes: Ni(II) L-leucinate and Ni(II) L-isoleucinate. In this work is presented the synthesis and characterization of the metal complexes L-leucine-Ni (L-Leu-Ni) and L-Isoleucine-Ni (L-Ile-Ni). Both complexes were characterized by FT-IR spectroscopic and TGA-DSC thermal analysis. These analyses indicate that both complexes indicate that both complexes are coordinated to the nickel by the amino and carboxylate groups with two coordination water molecules. Therefore these materials can be called L-leucinate Ni(II) dihydrate and L-isoleucinate Ni(II) dihydrate. The structural analysis using powder X-ray diffraction indicates that both complexes crystallize with possible monoclinic space group $P2_1$.

Keywords: α -amino acids, transition metal complexes, powder X-ray diffraction

Introducción

Los aminoácidos son ligandos versátiles que muestran modos de coordinación flexibles. Son capaces de coordinar el centro metálico por sus grupos carboxilato y/o grupos amino¹. Los complejos de metales de transición con aminoácidos como ligandos han sido objeto de gran interés debido a su importancia bioquímica². Las interacciones metal-ligando en estos complejos dependen de la naturaleza estructural del ligando y de la coordinación geométrica del centro del metal. Además, los complejos de aminoácidos metálicos muestran excelentes arquitecturas supramoleculares³. Este tipo de compuestos también han mostrado actividad biológica y están presentes en sitios activos de varias clases importantes de metaloproteínas⁴, un ejemplo de ella lo constituye la ureasa.

La formación de complejos y la caracterización de los modos de unión de los aminoácidos al centro metálico están bien establecidas, a menudo formando quelatos estables de cinco miem-

bro con los iones metálicos a través de los restos amina y carboxilato (quelatos N, O)⁵. Además, la cadena lateral de aminoácidos participa en interacciones no covalentes como enlaces de hidrógeno, apilamiento π - π e interacciones hidrofóbicas, que contribuyen en el reconocimiento y fijación del sustrato a sitios activos proteicos y en la actividad catalítica de enzimas⁶.

El metal de transición níquel, por su parte, es muy versátil en su forma de coordinar con diferentes ligandos. Una búsqueda en la base de datos de Cambridge (CSD, versión 5.42, febrero 2021)^{7,8}, de complejos conteniendo níquel y α -aminoácidos, indica que aparecen reportadas nueve estructuras de complejos de diferentes aminoácidos conteniendo el metal níquel. El níquel forma complejos octaédricos con glicina, DL-alanina y L-fenilalanina.

Cuando la búsqueda en la base de datos involucra los aminoácidos L-leucina y L-isoleucina, solo se encuentran reportadas 2

estructuras en cada caso conteniendo los metales de transición cobre y zinc.

Por estas razones, en este trabajo se reporta la síntesis y caracterización de dos novedosos derivados metálicos de los aminoácidos L-leucina y L-isoleucina conteniendo níquel, como parte de nuestro continuo interés en el estudio estructural de derivados de α -aminoácidos y carboxilatos metálicos con potenciales propiedades biológicas⁹⁻¹⁶.

Parte experimental

La síntesis de los complejos de α -aminoácidos se realizó mezclando, en una solución de metanol, L-leucina y L-isoleucina (Aldrich 99%) con carbonato de níquel, $\text{NiCO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (Aldrich 99%) en una relación de 2:1. La mezcla se mantuvo en reflujo a una temperatura constante de 65 °C y agitación continua durante 72 horas. Finalmente, las soluciones resultantes se transvasaron a un vaso de precipitado y se dejaron evaporar lentamente hasta la obtención de los complejos. Ambos productos presentaron una coloración azulada. Los complejos de níquel con L-Leucina (Ni-Leu) y L-Isoleucina (Ni-Ile) se obtuvieron con un rendimiento del 87,1% y 85,3%, respectivamente. Los puntos de fusión se midieron en un aparato Electrothermal modelo 9100.

Los espectros infrarrojos (FT-IR: *Fourier Transformed Infra Red spectroscopy*) se obtuvieron utilizando pastillas de KBr en un equipo Perkin-Elmer 1600. El análisis termo-gravimétrico (TGA: *Thermo Gravimetric Analysis*) se realizó en una balanza térmica Perkin-Elmer TGA7. Se colocó una muestra de 6,0 mg de cada precipitado en un recipiente de aluminio y se calentó de 295 a 623 K a una velocidad de 10 K/min, bajo

un flujo de nitrógeno de 50 mL/min. Para el experimento de calorimetría diferencial de barrido (DSC: *Differential Scanning Calorimetry*), se colocó una muestra de 4.0 mg contenida en un recipiente de aluminio dentro de un horno Perkin-Elmer DSC7 y se calentó a una velocidad de 10 K/min, usando el mismo rango de temperatura y flujo de nitrógeno anterior. Los datos de difracción de rayos-X en muestra policristalina (XRPD: *X-ray powder diffraction*) se registraron en un difractómetro con goniómetro Philips PW1050/25 utilizando radiación de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$). Los datos se colectaron en un rango de 5-55° en 2θ con pasos de 0.02° y un tiempo de 10 segundos por paso. Se utilizó silicio como estándar externo.

Discusión de resultados

Espectroscopia Infrarroja (FT-IR)

La figura 1 muestra los espectros experimentales medidos para cada aminoácido puro en comparación de los espectros obtenidos para cada complejo sintetizado. Para los ligandos se observa una banda ancha en 2958 cm^{-1} para la L-leucina (Leu) y 2968 cm^{-1} para la L-isoleucina (Ile) atribuida al estiramiento asimétrico del grupo NH_3^+ , también aparece una banda débil por la vibración simétrica del grupo NH_3^+ en 2624 cm^{-1} (Leu) y 2618 cm^{-1} (Ile). Cerca de esta región localizamos la banda de combinación de sobretonos en 2132 cm^{-1} (Leu) y 2114 cm^{-1} (Ile), asignada a una combinación de la vibración de flexión asimétrica y a la oscilación torsional del grupo NH_3^+ . La banda de deformación simétrica 534 cm^{-1} (Leu) y 536 cm^{-1} (Ile). La banda de vibración asimétrica del ion carboxilato es fuerte y ancha y aparece en 1584 cm^{-1} para ambos ligandos.

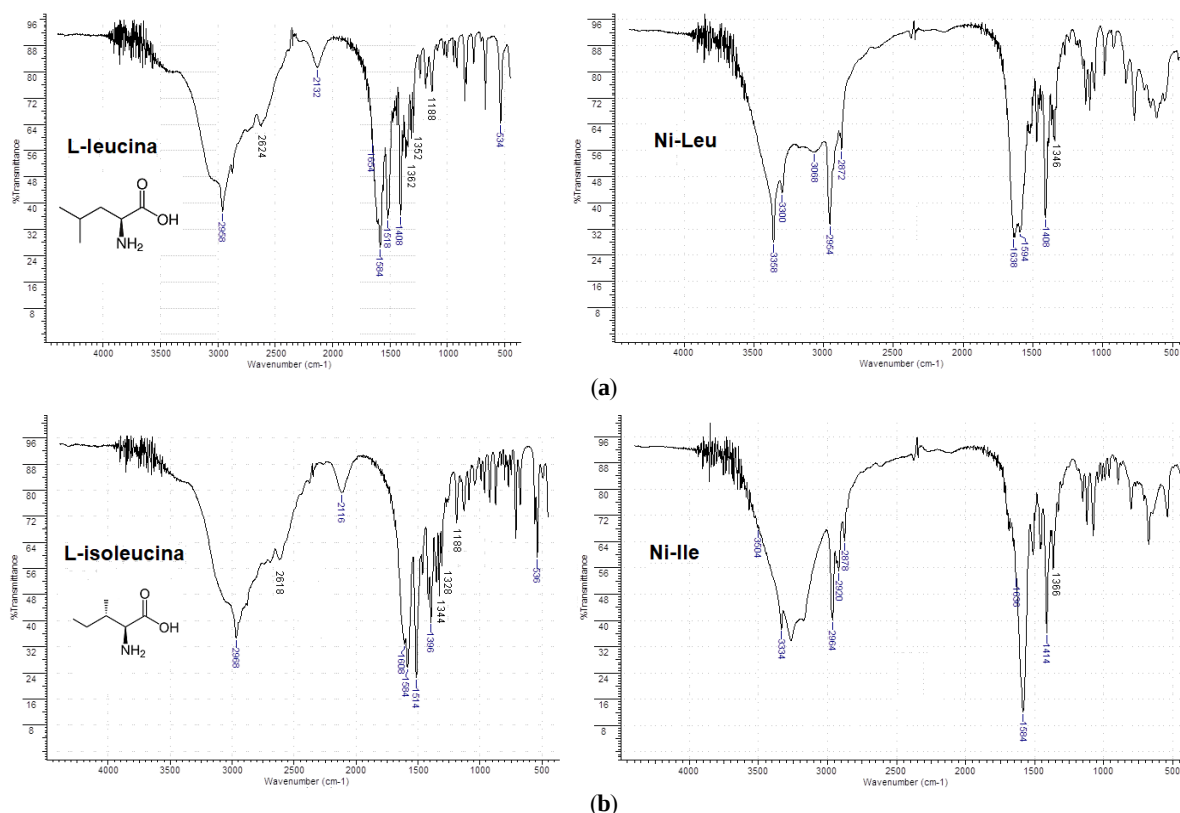


Fig. 1: Espectros FT-IR de los aminoácidos (a) L-leucina y su complejo Ni-Leu y (b) L-isoleucina y su complejo Ni-Ile.

En 1408cm^{-1} (Leu) y 1396cm^{-1} (Ile) se observa la banda por el alargamiento simétrico del grupo carboxilato y en 1188cm^{-1} para ambos ligandos aparece una banda atribuida al alargamiento de este mismo grupo. Una banda atribuida a las absorciones del grupo CH_3 aparece en 1362cm^{-1} (Leu) y 1352cm^{-1} (Ile) y otra banda asignada a las absorciones del grupo CH_2 se observa 1344cm^{-1} (Leu) y 1328cm^{-1} (Ile).

Para los complejos Ni-Leu (a) y Ni-Ile (b) algunas bandas se encuentran ligeramente desplazadas hacia la región de menores frecuencias debido a la presencia de un centro metálico (Ni^{2+}). En la región cercana a los $3550\text{--}3300\text{cm}^{-1}$, se observa una banda como resultado de la vibración de tensión N-H, esta banda corrobora que el ligando se une al centro metálico a través del átomo de N y está ausente en los espectros IR de la L-leucina y L-isoleucina. Las bandas en 2954 y 2872cm^{-1} complejo (a) y 2964 y 2878cm^{-1} complejo (b) son debidas a las tensiones del tipo C-H por la presencia de los grupos CH_2 y CH_3 . En 1638cm^{-1} (a) y 1636cm^{-1} (b), esta banda se debe a la vibración en el plano del grupo N-H y está ausente en los ligandos. La tensión asimétrica del ion carboxilato aparece en 1594cm^{-1} en (a), 1584cm^{-1} en (b) y la tensión simétrica en 1408cm^{-1} para (a) y 1414cm^{-1} en (b), estas bandas indican la quelación mediante el átomo de oxígeno del ion carboxilato. Las bandas pertenecientes a los grupos R, se mantienen y aparecen a los 1346 y a los 1366cm^{-1} para ambos complejos (a) y (b), respectivamente.

Los ligandos se encuentran quelatando al átomo de níquel mediante el grupo NH_2 y el grupo carboxilato (COO^-), formando una especie estable, un anillo de cinco miembros para Ni-Leu (a) y Ni-Ile (b). Se debe mencionar que con esta información es difícil discernir entre las conformaciones *cis* o *trans* que pueden adoptar estos complejos respecto a la posición de los ligandos.

Análisis Térmico (TGA-DSC)

Los puntos de fusión medidos en el fusiómetro fueron de 336 y 332°C para el Ni-Leu (a) y Ni-Ile (b), respectivamente.

El TGA de los complejos muestra las siguientes transiciones, para el complejo Ni-Leu (a) la primera transición aparece en 112.22°C con una pérdida de masa del 9.66% asociada a dos moléculas de agua que posiblemente se encuentren acomplejando al níquel, la segunda transición aparece a 255.51°C con una pérdida de masa del 7.723% , debida a la pérdida de una molécula de CO proveniente de la molécula del complejo de níquel con L-leucina y la tercera transición en 337.12°C con una pérdida de masa del 69.53% asociada a la fusión y descomposición del complejo. Para el complejo Ni-Ile (b) aparece una transición en 137.10°C con una pérdida de masa del 10.66% debida a la pérdida de dos moléculas de agua que posiblemente se encuentren acomplejando al níquel, la segunda transición en 331.42°C con una pérdida de masa del 69.87% está asociada a la fusión y descomposición del complejo. El DSC muestra que en ambos casos las transiciones son endotérmicas. Los puntos

de fusión obtenidos en el análisis térmico concuerdan muy bien con los medidos en el fusiómetro.

Los complejos Ni-Leu (a) y Ni-Ile (b) presentan dos moléculas de agua de coordinación alrededor del átomo central de níquel además del grupo NH_2 y el grupo carboxilato (COO^-). Basándonos en los resultados obtenidos de los análisis de FT-IR y TGA-DSC, en este punto se pueden sugerir los esqueletos moleculares mostrados en la figura 3 para ambos complejos.

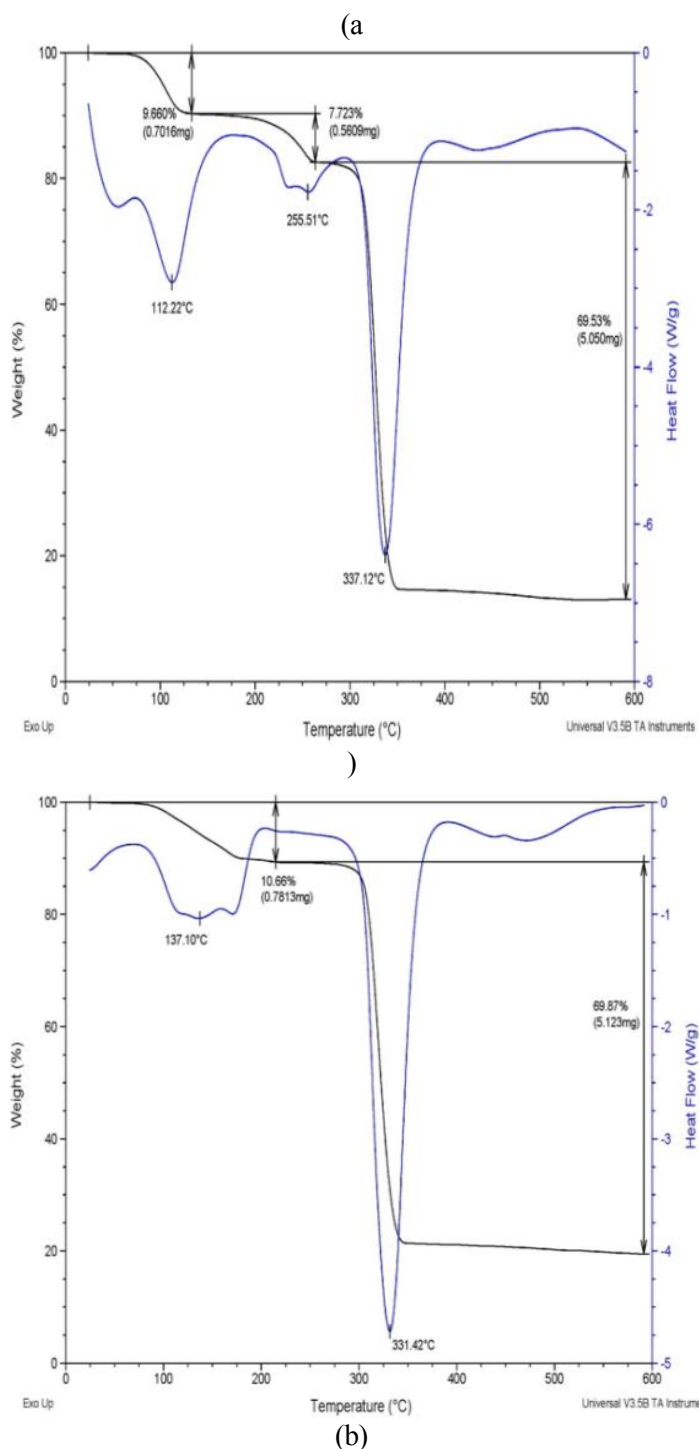


Fig. 2: Curvas TGA-DSC medidas para los complejos (a) Ni-Leu y (b) Ni-Ile.

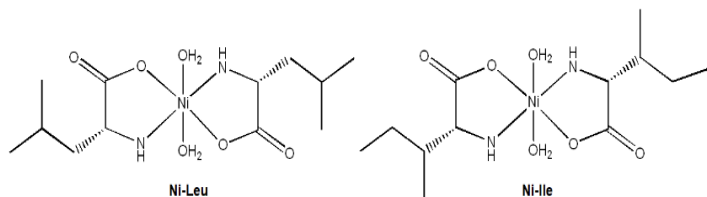


Fig. 3. Esqueletos moleculares esperados para el L-leucinato de níquel (Ni-Leu) y L-isoleucinato de níquel (Ni-Ile) dihidratados.

Difracción de rayos-X en muestras policristalinas (XRPD)

Los difractogramas de rayos X de los complejos Ni-Leu (a) y Ni-Ile (b) se muestran en la figura 4. En esta figura se muestra una comparación entre los patrones de difracción de los aminoácidos puros con los patrones de difracción de los complejos obtenidos.

Los patrones de polvo de los aminoácidos utilizados en la síntesis se calcularon a partir de sus estructuras cristalinas encontradas en la base de datos de Cambridge (CSD, versión 5.42, febrero de 2021)^{7,8}, para L-leucina (código en la base de datos LEUCIN)¹⁷ y L-isoleucina (LISLEU02)¹⁸. La diferencia entre los patrones de polvo, en cada caso, evidencia la formación de los complejos de níquel.

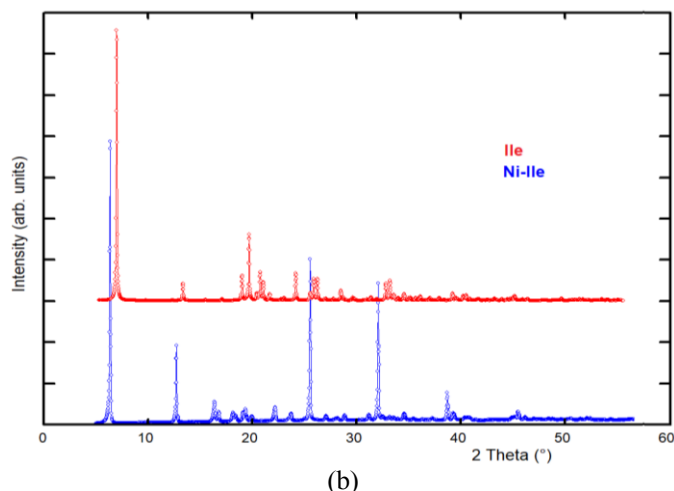
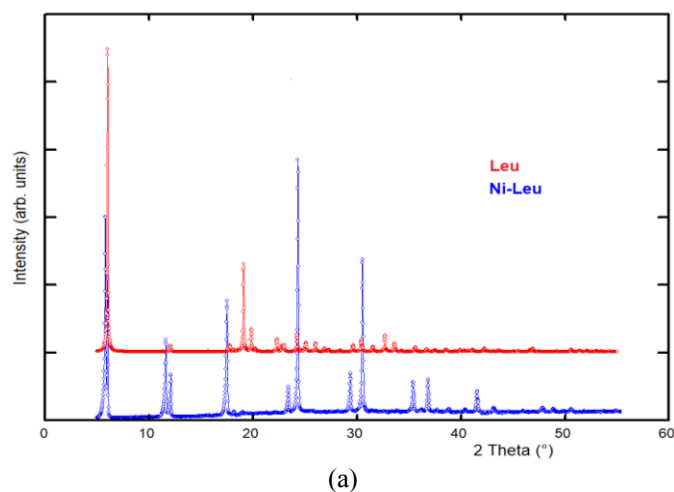


Fig. 4. Patrones de difracción de rayos-X de los aminoácidos puros, L-leucina y L-isoleucina, comparados con los patrones de los complejos sintetizados Ni-Leu y Ni-Ile.

Una búsqueda en la base de datos de polvo del ICDD¹⁹ permite identificar los aminoácidos, L-leucina PDF-00-008-0513, L-isoleucina PDF-00-008-0514, sin embargo, no se observa la presencia de los mismos en los patrones de los complejos. Cabe destacar que no hay patrones reportados para los complejos de níquel con estos aminoácidos, dado que son materiales nuevos.

La presencia de fases puras en los patrones de difracción de Ni-Leu (a) y Ni-Ile (b) nos permitió indexarlos utilizando el programa Dicvol04²⁰. Ambos complejos cristalizan en celdas monoclinicas, con los parámetros de celda unidad mostrados en la tabla 1. En esta tabla se indican también las figuras de mérito del indexado^{21,22}. Un estudio de las ausencias sistemáticas indican como posible grupo espacial $P2_1$ ($N^\circ 4$), el cual es un grupo espacial no-centro-simétrico consistente con la naturaleza quiral de los complejos, proveniente de la quiralidad de los α -aminoácidos empleados.

Las celdas obtenidas se refinaron sin modelo estructural por el método de Le Bail²³ utilizando el programa Fullprof²⁴. La figura 5 muestra el resultado del refinamiento observándose un buen ajuste entre el patrón observado y calculado.

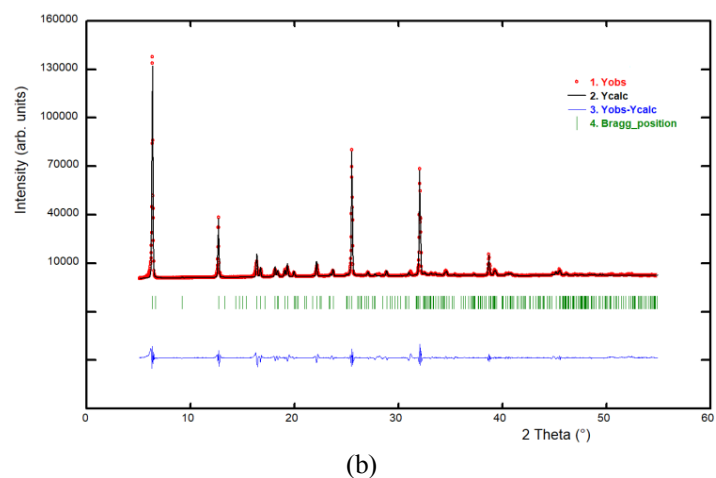
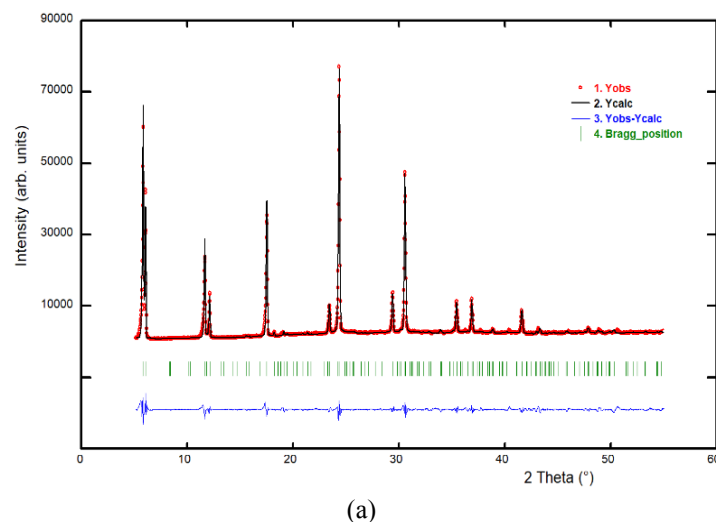


Fig. 5. Gráfica del ajuste final Le Bail de los complejos (a) L-leucinato de níquel (II) y (b) L-isoleucinato de níquel (II) dihidratados.

Tabla 1: Parámetros de celda unidad obtenidos para cada complejo luego del indexado.

Complejo	<i>a</i> (Å)	<i>b</i> (Å)	<i>c</i> (Å)	β (°)	<i>V</i> (Å ³)	<i>M</i> ₍₂₀₎ ²¹	<i>F</i> ₍₃₀₎ ²²
Ni-Leu	5.887 (1)	30.108 (3)	4.842 (1)	105.95 (4)	825.1 (3)	39.9	48.2 (0.0069,75)
Ni-Ile	14.082 (2)	6.425 (1)	9.715 (2)	103.04 (4)	856.1 (1)	33.7	41.9 (0.0081,75)

La búsqueda en la base de datos de estructuras cristalinas reportadas hasta la fecha^{11,12} indica que solo los complejos de Cu y Zn junto con los aminoácidos L-leucina y L-isoleucina han sido estudiados estructuralmente hasta la fecha. Los complejos Cu-Leu (LLEUCU), Zn-Leu (JANLUF) y Cu-Ile (ALEUCU) cristalizan con una molécula de coordinación, mientras que el complejo Zn-Ile (IGATUF) cristaliza con 2 moléculas de agua.

Cuando la búsqueda se centra en complejos de níquel con α -aminoácidos aparecen 9 resultados, indicando que se forman los derivados de Ni(II) con L-serina (ALSRNI), DL-valina (AYIQIJ), L-alanina (BUNVOV), L-lisina (HEPWEE), glicina (NIGLYC), L-histidina (LHISNI), L-tirosina (LTYRNI), L-asparagina (TAKRAB) y L-fenil-alanina (YATYD). En todos los casos se forman complejos, quelatando de la misma manera como se observa en la figura 3, coordinando el átomo de níquel a través de un oxígeno del ion carboxilato y el nitrógeno del grupo amino, y en todos los casos con 2 moléculas de agua coordinando el átomo central de níquel. Además, las moléculas de agua se encuentran en posición *trans*. De tal manera que la propuesta señalada en la figura 3 tiene sentido químico y es posible esperar que los complejos Ni-Leu y Ni-Ile tengan por fórmula estructural para ambos: $C_{12}H_{24}N_2O_4Ni \cdot 2H_2O$.

La obtención de cristales adecuados para su estudio por difracción de rayos-X en monocristales permitiría resolver la estructura cristalina de estos nuevos materiales y confirmar los resultados aquí obtenidos. También se podrán confirmar las conformaciones *cis* o *trans* que puedan adoptar los ligandos en la estructura molecular de estos complejos.

Conclusiones

Se prepararon los complejos de níquel de los aminoácidos L-leucina y L-isoleucina. La caracterización espectroscópica infrarroja permitió elucidar estructuralmente los complejos Ni-Leu y Ni-Ile. El análisis térmico indica que cada uno de los complejos posee dos moléculas de agua de coordinación. Estos análisis permiten proponer que las estructuras en el estado sólido quelatan el átomo central de níquel a través de átomos de nitrógeno y oxígeno del aminoácido y coordinando además con dos moléculas de agua. El análisis por difracción de rayos-X indica que ambos complejos cristalizan en celdas monoclinicas con grupo espacial $P2_1$.

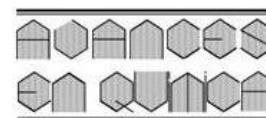
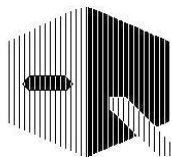
Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado gracias al CDCHTA y al FONACIT (LAB-97000821).

Referencias

1. BY Lou, DQ Yuan, BL Wu, L Han, FL Jiang, MC Hong. A self-assembled molecular ladder with $Cu(H_2O)_4$ units as cross rungs. **Inorg. Chem. Commun.**, **8**, 539-542 (2005).
2. P Deschamps, PP Kulkarni, B Sarkar. The crystal structure of a novel copper(II) complex with asymmetric ligand derived from l-histidine. **Inorg. Chem.**, **2003**, **42**, 7366-7368 (2003).
3. MA Alam, M Nethaji, M Ray. Synthesis of a self-assembled molecular capsule that traps pyridine molecules by a combination of hydrogen bonding and copper(II) coordination. **Angew. Chem. Int. Ed.**, **42**, 1940-1942 (2003).
4. F Musiani, D Gioia, M Masetti, F Falchi, A Cavalli, M Recanatini, S Ciurli. Protein tunnels: The case of urease accessory proteins. **J. Chem. Theory Comput.**, **13**, 2322-2331 (2017).
5. I Sóvágó, KŐsz. Metal ion selectivity of oligopeptides. **Dalton Trans.**, **3**, 3841-3854 (2006).
6. Y Shimazaki, M Takanib, O Yamauchi. Metal complexes of amino acids and amino acid side chain groups. Structures and properties. **Dalton Trans.**, **38**, 7854-7869 (2009).
7. CR Groom, FH Allen. The Cambridge structural database in retrospect and prospect. **Angew. Chem. Int. Ed.**, **53**, 662-671 (2014).
8. Cambridge Structural Database. (CSD), Cambridge Crystallographic Data Centre. Version 5.42, Febrero (2021).
9. AJ Mora, AN Fitch, B Ramírez, GE Delgado, M Brunelli, J Wright. Structure of lithium benzilate hemihydrate solved by simulated annealing and difference Fourier synthesis from powder data. **Acta Cryst.**, **B59**, 378-383 (2003).
10. LS Rojas, B Ramírez, AJ Mora, GE Delgado, G. Díaz de Delgado. Redetermination of potassium benzylate. **Acta Cryst.**, **E59**, m647-m651 (2003).
11. M Guillén, JW Ramírez, AJ Mora, S Koteich, M Villarroel, JE Contreras, GE Delgado. Caracterización estructural de los ácidos orto, meta y para-metilhipúricos. **Av. Quím.**, **10**, 119-128 (2015).
12. GE Delgado, AJ Mora, B Ramírez, G Díaz de Delgado, J Cisterna, A Cárdenas, I Brito. Synthesis, crystal structure, Hirshfeld surface analysis and energy framework calculation of a new coordination polymer: strontium benzilate. **J. Chil. Chem. Soc.**, **66**, 5801-5085 (2021).
13. AJ Mora, LM Belandria, EE Ávila, LE Seijas, GE Delgado, A Miró, R Almeida, M Brunelli, AN Fitch. Investigating the stability of double head to tail dimers and ribbons in multicomponent crystals of cis-4-aminecyclohexanecarboxylic acid with water and oxalic acids. **Cryst. Growth Des.**, **13**, 1849-1860 (2013).
14. AJ Mora, LM Belandria, GE Delgado, LE Seijas, A Lunar & R Almeida. Non-covalent interactions in the multicomponent crystal

- of 1-aminocyclopentane carboxylic acid, oxalic acid and water: A crystallographic and theoretical approach. **Acta Cryst.**, **B73**, 968-980 (2017).
15. M Guillén, AJ Mora, LM Belandria, JW Ramírez, LE Seijas, JL Burgos, L Rincón, GE Delgado. Two conformational polymorphs of 4-methylhippuric acid. **Acta Cryst.**, **B76**, 1077-1091 (2020).
16. LM Belandria, B Ramírez, M. Guillén, AJ Mora, GE Delgado. Síntesis y caracterización estructural de un derivado de ácido hidroxicarboxílico. **Av. Quím.**, **16**, 1, (2021).
17. MMHarding, RM Howieson. L-leucine. **Acta Cryst.**, **B32**, 633-634 (1976).
18. CH Görbitz, BDalhus. L-Isoleucine. Redetermination at 120K, **Acta Cryst.**, **C52**, 1464-1466 (1996).
19. International Centre for Diffraction Data. PDF-ICDD-Powder Diffraction File (Set 1-71). Newtown Square: International Centre for Diffraction Data; 2019.
20. A Boulton, D Löser. Powder pattern indexing with the dichotomy method. **J. Appl. Cryst.**, **37**, 724-731 (2004).
21. PM de Wolff. A simplified criterion for the reliability of a powder pattern indexing. **J. Appl. Cryst.**, **1**, 108-113 (1968).
22. GS Smith, RL Snyder. F_N : A criterion for rating powder diffraction patterns and evaluating the reliability of powder-pattern indexing. **J. Appl. Cryst.**, **12**, 60-65 (1979).
23. A Le Bail. Whole powder pattern decomposition methods and applications: A retrospection. **Powder Diffr.**, **20**, 316-326 (2005).
24. J Rodríguez-Carvajal, Fullprof, versión 7.30, LLB, CEA-CNRS, France (2020).



Evaluación eco-toxicológica de mercurio en aguas afectadas por la actividad minera en El Palmar Municipio Padre Pedro Chien, estado Bolívar, Venezuela

Fernando José Méndez Pereira^{*1}, Carlos Enrique Rondón¹, Carlos Daniel Ayala Montilla¹, Clifford Dennis Peña Guillén², Wilmer Antonio Díaz Pérez³, José David Hernández Briceño², Andrea Celeste Rojas Pernía², Eylhen's Andrea Rangel Uzcategui¹.

¹) Laboratorio de Espectroscopia Molecular, Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad de los Andes, Mérida 5101, Venezuela

²) Laboratorio de Química Agrícola, Instituto de Investigaciones Agropecuarias, Universidad de los Andes, Mérida 5101, Venezuela

³)Herbario Regional de Guyana, Ciudad Bolívar

(*) mendezpfj@gmail.com

Recibido: 14/02/2022

Revisado: 25/03/2022

Aceptado: 01/04/2022

Resumen

En la minería se utilizan sustancias tóxicas como el mercurio, usado de forma incorrecta, afecta al medio ambiente, por ende se realiza una evaluación eco-toxicológica en muestras de agua del Río Grande, y las minas de oro inactivas localizadas en el Estado Bolívar, Venezuela (Este: 650318; Norte: 896020). Para ello, se utilizó un método de absorción atómica (AAS) con vapor frío, arrojó características analíticas adecuadas para el análisis propuesto, el límite de detección es 0,15 µg/L, límite de cuantificación 0,5 µg/L, intervalo lineal de trabajo entre 0,5-8,0 µg/L. Se analizaron 70 muestras de agua y se detectó mercurio en un 59% de las muestras.

Palabras claves: absorción atómica; agua; contaminación; mercurio.

Abstract

Eco-toxicological evaluation of mercury in waters affected by mining activity in El Palmar, Padre Pedro Chien Municipality, Bolívar state, Venezuela. In mining, toxic substances such as mercury are used, used incorrectly, it affects the environment, therefore an ecotoxicological evaluation is carried out in water samples from the Rio Grande, and the inactive gold mines located in the Bolívar State, Venezuela (East: 650318; North: 896020) of the State of Bolívar (Venezuela). To do this, an atomic absorption method (AAS) with cold vapor was used, the same yield adequate analytical characteristics for the proposed analysis, the detection limit is 0.15 µg/L, quantification limit 0.5 µg/L, linear working interval between 0.5-8.0 µg/L. 70 water samples were analyzed; mercury was detected in 59% of the samples.

Keywords: Atomic absorption; Water; Contamination; Mercury.

Introducción

La región suroriental de Venezuela se ha caracterizado por poseer un alto potencial en el desarrollo de actividades mineras, lo que ha traído como consecuencia la contaminación ambiental por metales pesados, debido a la liberación de sustancias tóxicas que son utilizados para la extracción de minerales a largo plazo, luego estos son desechados en aguas de la zona, alterando las condiciones del medio ambiente y de los habitantes cercanos a estos sitios. Entre las sustancias tóxicas más utilizadas en la actividad minera, es conocido el mercurio, debido a que una vez agregado al agua, lavan el suelo para generar una amalgama, que luego se quema para finalmente obtener el mineral.

Es por esto que existe una acumulación de mercurio en los ríos y océanos¹⁻², así como también en la atmósfera depositándose

lejos de su fuente original, donde las bacterias lo absorben y lo convierten en una forma muy tóxica, el metilmercurio, que se abre camino en la cadena alimentaria hasta llegar a los seres humanos³⁻⁵.

Las formas en las que se encuentra el mercurio más comúnmente en la naturaleza son el inorgánico (Hg^{2+})⁶, orgánico como metilmercurio CH_3Hg^+ ($MeHg^+$)⁷⁻⁸, y la forma pura metálico o elemental Hg^0 el cual es líquido a temperatura ambiente⁹, aunque tiende a evaporarse lentamente. Cada una de estas especies químicas de mercurio posee espectros diferentes de toxicidad¹⁰⁻¹¹.

Un factor muy importante en la acumulación del metilmercurio, es que se absorbe más que otras formas¹²⁻¹³, a pesar de ello el mercurio inorgánico también puede ser absorbido pero por lo general en menores cantidades y con menor eficiencia que el

metilmercurio¹⁴. Esto conlleva que la Organización Mundial de la Salud (OMS) establezca en sus guías como concentración máxima que no sea perjudicial para la salud ni el medio ambiente un total de 0,2 µg/L de mercurio en agua de consumo humano¹⁵.

Por esta razón se realiza una evaluación eco-toxicológica, con el fin de observar el comportamiento del mercurio en aguas de las zonas que fueron afectadas por la actividad minera en el Estado Bolívar, y proponer la fito-remediación en los sitios con mayor acumulación de mercurio, para la posterior extracción y eliminación de estos contaminantes.

Parte experimental

En este trabajo se utilizó para tomar las medidas de absorbancia un espectrofotómetro de absorción atómica Perkin – Elmer modelo 3100 Norwalk Ct USA, controlado mediante un programa Perkin – Elmer, modelo 3100 Enhanced Data System. Como unidad de atomización se utilizó una celda de cuarzo en forma de 'T', y como fuente de radiación una lámpara de cátodo hueco de mercurio marca Perkin Elmer. La longitud de onda empleada fue de 253,7 nm para el elemento en estudio (Hg), con un ancho de rendija para todas las medidas de 0,7 nm. Los experimentos fueron realizados utilizando un sistema de flujo continuo, utilizando un separador de fases de 7 cm de longitud x 2 cm de diámetro interno, con 22 mL de capacidad, hecho de vidrio en el laboratorio.

Todas las soluciones fueron preparadas con reactivos de la más alta pureza disponible y de grado analítico. Se utilizó ácido clorhídrico de (Riedel-de Haen con un 37% de pureza, Alemania), borohidruro de sodio de (Sigma con un 98% de pureza, Alemania), hidróxido de sodio de (Riedel-de Haen, Alemania) El agua empleada para la preparación de soluciones y lavado de material de laboratorio, fue desionizada con resistividad específica de (18 MΩ/cm), obtenida en un sistema (Milli-Q plus U.S.A). Se preparó una solución estándar de (1000 mg/L de Hg²⁺) a partir de óxido de mercurio (II) HgO de (Merck, U.S.A).

En la planificación del muestreo se consideraron (02) dos minas inactivas llamadas El Arenal y Puente Roto, adicional a las cercanías del Río Grande, el cual distribuye el agua en estas dos zonas. En cuanto a las lagunas escogidas se realizó el muestreo de forma aleatoria, debido a la accesibilidad de la zona, por otra parte en el caso del Río Grande se realizó en los alrededores del afluente, en una parte cercana a la comunidad debido a que, se considera que los habitantes que se encuentran en los alrededores consumen agua de este sitio, en cuanto a los mapas temáticos de distribución de concentración de mercurio se realizó un análisis de interpolación de los datos a evaluar mediante el método de interpolación lineal usando el software QGIS, versión 2.18.

Los experimentos fueron realizados utilizando el sistema de flujo continuo mostrado en la figura 1, realizados mediante un procedimiento del Laboratorio de Espectroscopia Molecular¹⁶,

utilizando el sistema de flujo continuo. Las soluciones de los patrones o la muestra (flujo 6,0 mL/min) se acidifican con HCl 1M y luego esta se combina con el agente reductor NaBH₄ 0,5% m/v y NaOH 0,25% m/v, para pasar por los serpentines de mezclado y reacción L1 (5 cm de longitud) y L2 (5 cm de longitud), para la generación de las especies volátiles de mercurio. Luego de esto las especies MeHg y HgO generadas son separadas de la fase líquida y transportadas con la ayuda del gas de arrastre (nitrógeno, 150 mL/min) hacia la celda de cuarzo, para luego medir la absorbancia de los átomos del analito.

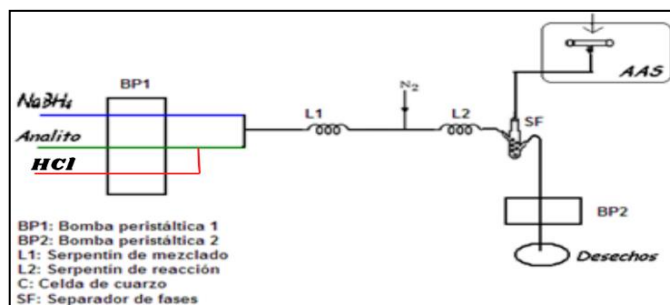


Fig. 1: Sistema de flujo continuo empleado en los experimentos realizados.

Discusión de resultados

Se presenta la tabla 1 con los resultados de la curva de calibración sencilla y adición estándar realizada para las 6 diferentes concentraciones en ppb (0,5; 1; 2; 4; 6 y 8 µg/L).

Tabla 1. Resultados de curva de calibración sencilla y curva de adición estándar.

	Curva de calibración sencilla	Curva de adición estándar
Pendiente (m)	0,00996±0,00008	0,0108±0,0001
Corte (b)	0,0010±0,0003	0,0049±0,0005
Coef. de correlación lineal (r²)	0,9996	0,9992

Se realizó una prueba de diluciones para determinar el límite de detección de forma experimental, donde se observó que, para concentraciones menores de 0,15 µg/L no existen señales para mercurio en estudio. Por ende el límite de detección es de 0,15 µg/L y aplicando la formula $LC=10DS$, el límite de cuantificación es de 0,5 µg/L. En cuanto al intervalo lineal del mercurio está comprendido entre los valores de 0,5-8 µg/L.

Se estudió por triplicado con la metodología anteriormente descrita con la misma muestra, durante 10 días para un total de 30 réplicas con el fin de evaluar la precisión intermedia. Allí se observa que los porcentajes de recuperación promedio del mercurio en agua se encuentran entre el 103% y 104%, con una desviación estándar de 3 y 2.

Con el fin de evaluar la exactitud del método analítico utilizado se procedió a analizar una ampolla certificada "Standard Reference Material 1641b Mercury in water" a tres distintas concentraciones 2, 4 y 6 µg/L. Se realizó el proceso de medida por

triplicado con el método antes mencionado, donde se observa los porcentajes de recuperación promedio del mercurio en agua, los cuales oscilan entre el 103% y 104%, con una desviación estándar de 1 y 2. Claramente se puede observar que el método que se está utilizando para la cuantificación de mercurio en agua es exacto y preciso.

Así mismo, se llevó a cabo un estudio estadístico con el fin de comparar la pendiente entre la curva de calibración sencilla y la curva de adición estándar. El estadístico “t” de Student, se utiliza para monitorear los estudios estadísticos como comparación de dos coeficientes de regresión o pendientes para estimar con un 95 % de confianza¹⁷. Una vez aplicado la prueba estadística se tiene que la zona de aceptación (ZA) para la hipótesis nula de igualdad de las pendientes¹⁸: $ZA: \{0,068 < 2,12\}$. Debido a que el valor de “t” calculado es menor que el “t” teórico, se acepta la hipótesis nula indicando que no existe diferencia significativa entre las pendientes bajo evaluación, por lo tanto se puede indicar que el método propuesto está libre de interferencias de tipo físico y químico por parte de la matriz.

Por otra parte, se presenta en la figura 2 el mapa de los puntos muestreados en la laguna 1 Sección 1, 2 y la laguna 2 de la mina inactiva El Arenal, laguna 1 de la mina inactiva Puente Roto y el Rio Grande, indicando la ubicación en coordenadas geográficas, incluido el país y Sudamérica.

En los resultados de la tabla 2, se puede apreciar concentraciones de mercurio en nueve muestras de las 14 que se encuentran en la sección 1 de la mina inactiva el Arenal, lo cual representa el 64% de las muestras en un intervalo de concentración máximo para el mercurio se encuentra entre $[1,00; 1,10] \mu\text{g/L}$. En la tabla 3 se presentan los resultados obtenidos en la sección 2 de la laguna 1 de la mina inactiva El Arenal.

Análisis del contenido de mercurio en las muestras de agua en las minas inactivas de Puente Roto y El Arenal.

A continuación, se presentan los resultados de determinación de mercurio en la laguna 1 sección 1, muestreada en la mina inactiva El Arenal.

Tabla 2. Resultados obtenidos de la presencia de mercurio en muestras de agua de la laguna 1 sección 1 de la Mina inactiva El Arenal.

Código	IC ($\mu\text{g/L}$)	Código	I ($\mu\text{g/L}$)	Código	IC ($\mu\text{g/L}$)
MEA1A01	0,10; 0,20	MEA1A06	0,40; 0,60	MEA1A11	0,60; 0,70
MEA1A02	ND	MEA1A07	ND	MEA1A12	0,50; 0,70
MEA1A03	ND	MEA1A08	0,10; 0,30	MEA1A13	0,20; 0,30
MEA1A04	1,00; 1,10	MEA1A09	ND	MEA1A14	ND
MEA1A05	0,10; 0,30	MEA1A10	0,80; 0,90		

IC: Intervalo de concentración [Valor mínimo promedio; valor máximo promedio]. ND: No detectable por el método utilizado.

Tabla 3. Resultados obtenidos de la presencia de mercurio en muestras de agua de la laguna 1 sección 2, de la mina inactiva El Arenal.

Código	IC ($\mu\text{g/L}$)	Código	IC ($\mu\text{g/L}$)	Código	IC ($\mu\text{g/L}$)
MEA1A15	0,20; 0,40	MEA1A20	ND	MEA1A25	0,40; 0,50
MEA1A16	ND	MEA1A21	0,40; 0,60	MEA1A26	ND
MEA1A17	0,20; 0,40	MEA1A22	0,10; 0,30	MEA1A27	ND
MEA1A18	0,10; 0,30	MEA1A23	0,30; 0,40		
MEA1A19	0,20; 0,40	MEA1A24	0,40; 0,50		

IC: Intervalo de concentración [Valor mínimo promedio; valor máximo promedio]. ND: No detectable por el método utilizado.



Fig. 2: Mapa de ubicación de los puntos muestreados en la laguna 1 Sección 1, 2 y laguna 2 de la mina inactiva El Arenal, laguna 1 de la mina inactiva Puente Roto, y el Rio Grande.

De los resultados de la tabla anteriormente mencionada, se puede detallar concentraciones de mercurio en nueve muestras de las trece que se encuentran en la sección 2 de la mina inactiva el Arenal, lo cual representa el 69% de las muestras, el intervalo de concentración máximo para el mercurio se encuentra entre

Tabla 4. Resultados obtenidos de la presencia de mercurio en muestras de agua de la laguna 2 de la mina inactiva El Arenal.

Código	IC (µg/L)	Código	IC (µg/L)
MEA2A01	5,92; 6,42	MEA2A04	5,11; 5,52
MEA2A02	4,81; 5,11	MEA2A05	5,01; 5,42
MEA2A03	6,52; 6,72	MEA2A06	4,41; 4,61

IC: Intervalo de concentración [Valor mínimo promedio; valor máximo promedio]. ND: No detectable por el método utilizado.

[0,40; 0,60] µg/L. En la siguiente tabla se presentan los resultados de las determinaciones de mercurio en la Laguna 2 muestreada en la mina inactiva El Arenal.

En la tabla 4, se representan los resultados de las concentraciones de mercurio en la laguna 2 de la mina inactiva El Arenal, allí se puede valorar que en el 100% de las muestras recolectadas, se encuentra una concentración considerable de mercurio. El intervalo de concentración máximo para el mercurio se encuentra para este grupo de muestras entre [6,52; 6,72] µg/L. Seguidamente se presenta en la siguiente tabla los resultados de las determinaciones de mercurio en las muestras de agua de la laguna muestreada en la mina inactiva Puente Roto.

Tabla 5. Resultados obtenidos de la presencia de mercurio en muestras de agua en la mina inactiva Puente Roto.

Código	IC (µg/L)	Código	IC (µg/L)	Código	IC (µg/L)
MPR1A01	ND	MPR1A11	ND	MPR1A21	0,40; 0,60
MPR1A02	0,30; 0,50	MPR1A12	ND	MPR1A22	0,30; 0,40
MPR1A03	0,40; 0,60	MPR1A13	ND	MPR1A23	ND
MPR1A04	ND	MPR1A14	0,10; 0,20	MPR1A24	ND
MPR1A05	0,40; 0,60	MPR1A15	ND	MPR1A25	ND
MPR1A06	0,10; 0,20	MPR1A16	ND	MPR1A26	ND
MPR1A07	0,10; 0,20	MPR1A17	0,30; 0,50	MPR1A27	0,60; 0,70
MPR1A08	0,20; 0,40	MPR1A18	0,10; 0,30	MPR1A28	0,20; 0,40
MPR1A09	ND	MPR1A19	0,50; 0,70	MPR1A29	ND
MPR1A10	ND	MPR1A20	ND	MPR1A30	0,10; 0,20

IC: Intervalo de concentración [Valor mínimo promedio; valor máximo promedio]. ND: No detectable por el método utilizado.

De los resultados de la tabla 5, referidos a la laguna de la mina inactiva Puente Roto, se puede encontrar concentraciones de mercurio en quince muestras de treinta que fueron recolectadas, lo cual representa un 50% de aparición del mercurio. El intervalo de concentración máximo para el mercurio se encuentra entre [0,60; 0,70] µg/L. Para finalizar se presentan los resultados de una serie de muestras de agua recolectadas en los alrededores del Río Grande.

Tabla 6. Resultados obtenidos de la presencia de mercurio en muestras de agua del Río Grande.

Código	IC (µg/L)	Código	IC (µg/L)
RG1A01	ND	RG1A05	ND
RG1A02	ND	RG1A06	0,10; 0,20
RG1A03	ND	RG1A07	0,50; 0,60
RG1A04	ND		

IC: Intervalo de concentración [Valor mínimo promedio; valor máximo promedio]. ND: No detectable por el método utilizado.

De los resultados obtenidos en la tabla anteriormente mencionada, se puede deducir que en las muestras recolectadas en el Río Grande se observa concentración de mercurio en dos de siete muestras lo que representa un 29%, donde el intervalo de concentración máximo para el mercurio se encuentra entre [0,50; 0,60] µg/L. Para determinar la situación general respecto a la presencia de mercurio en las zonas de estudio, se realiza la sumatoria de la presencia de mercurio en cada uno de los sectores. Los resultados se detallan en la tabla 7.

Tabla 7. Porcentaje de aparición total del mercurio en las muestras de agua.

Zonas de estudio	Nº de muestras con mercurio en agua	Porcentajes (%)
MEA2	6	100
MEA1	27	69
MPR1	30	50
RG1	7	29

MEA1; laguna 1 mina inactiva El Arenal, MEA2; laguna 2 mina inactiva El Arenal, MPR1; mina inactiva Puente Roto, RG1; Río Grande.

La información desplegada en la tabla 7, indica que el mayor porcentaje de mercurio se encuentra en la laguna 2 de la mina inactiva El Arenal con un 100% de aparición lo que es indicativo de que en esta zona fue inactivada recientemente, seguidamente tenemos la Laguna 1 de la mina inactiva El Arenal con un 69 % de mercurio lo que es indicativo de que este se está degradando, por mayor tiempo en el agua al igual que la mina inactiva Puente Roto con un porcentaje de 50%, finalmente se logra observar en el Río grande un 29 % de mercurio, esto es debido al uso de este río como desecho de todas las minas activas de la zona. A continuación, se presenta una serie de gráficos de los resultados de mercurio por zonas de muestreo.

La representación gráfica de los resultados anteriores de las concentraciones de mercurio en agua para la laguna 1 y 2 de la mina inactiva El Arenal así como también de la laguna de la mina Puente Roto, se presentan en los siguientes mapas temáticos, donde se puede visualizar la aparición de cada una de las concentraciones espacialmente.

En las figuras 3, 4 y 5 se puede observar la distribución de las concentraciones de mercurio en un mapa temático donde los puntos con altas concentraciones de mercurio, se encuentran coloreados con mayor intensidad que el resto, mostrando así los puntos MEA1A04, MEA1A06, MEA1A10, MEA1A11, MEA1A12 en la laguna 1 Sección 1 de la mina inactiva El Arenal, los puntos MEA1A21, MEA1A23, MEA1A24, MEA1A25 en la laguna 1 Sección 2 de la mina inactiva El Arenal, finalmente los puntos MPR1A03, MPR1A05, MPR1A17, MPR1A19, MPR1A21 y MPR1A27 para la laguna de la mina inactiva Puente Roto, siendo indicativo de que posiblemente en estas zonas se encontraban los desagües de la maquinaria utilizada para la minería, adicional a esto se puede observar cierta distribución y dispersión de las concentraciones de mercurio la cual se puede detallar con colores menos intensos, esto debido

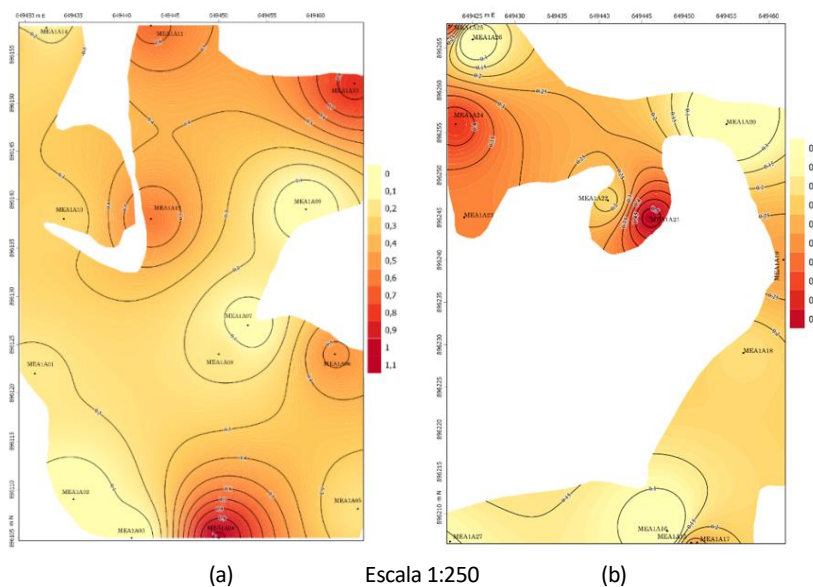


Fig. 3: (a) Concentraciones de mercurio en muestras de agua laguna 1 Sección 1 ($\mu\text{g/L}$) y (b) en muestras de agua laguna 1 Sección 2 ($\mu\text{g/L}$). Esc. 1: 250

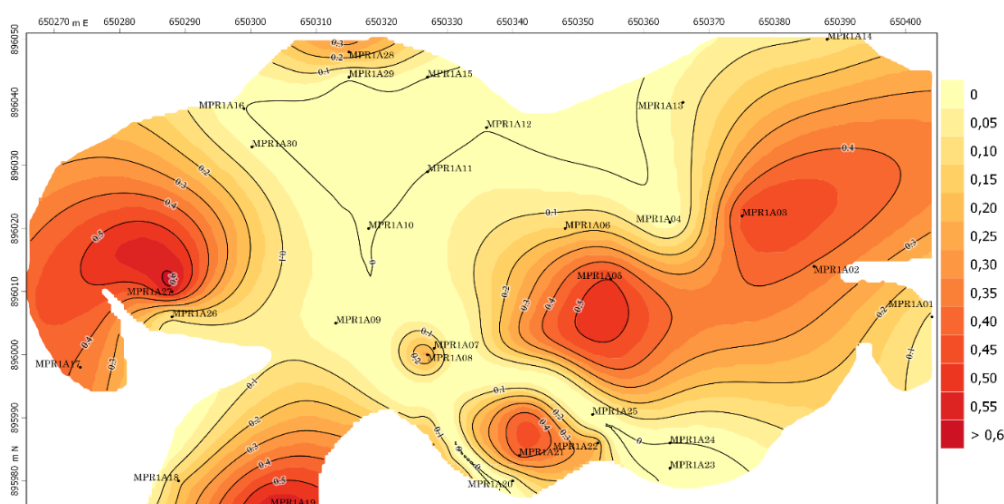


Fig. 4: Concentraciones de mercurio en muestras de agua de laguna en la mina inactiva Puente Roto ($\mu\text{g/L}$). Esc. 1: 360

a que el mercurio probablemente se esté depositando en el suelo y posteriormente en las plantas.

A continuación, se presenta la figura 5, el cual posee la representación de las concentraciones de mercurio en las muestras de agua de la Laguna 2 de la mina inactiva El Arenal. Donde se observa que la totalidad de las muestras presenta concentraciones altas de mercurio evidenciando su pronta inactividad con respecto a las otras lagunas, estas poseen un tiempo de inactividad no mayor a 2 años por el contrario las demás lagunas poseen un tiempo de inactividad de 8-10 años, lo que demuestra que con el pasar el tiempo disminuye la concentración de mercurio en el agua, posiblemente al ciclo biogeoquímico del mismo en el ambiente.

Es importante destacar que las altas concentraciones de mercurio encontradas en las lagunas y ríos de la zona en estudio producto de la actividad minera, entran en el ciclo biogeoquímico

del mercurio, el cual esta mediado por procesos geológicos y biológicos ampliamente distribuidos en los que el metal sufre diversas transformaciones físicas y químicas¹⁹.

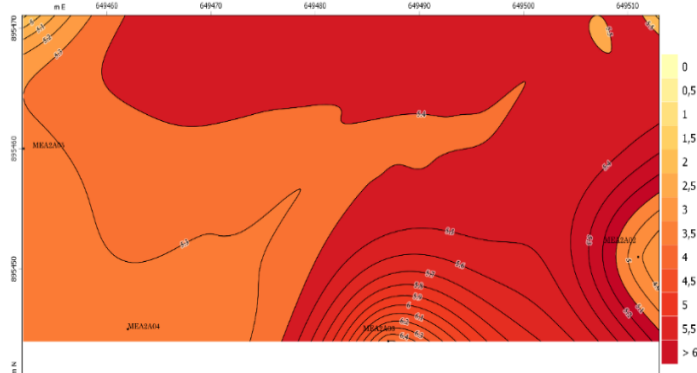


Fig. 5: Concentraciones de mercurio en muestras de agua laguna 2 de la mina inactiva El Arenal ($\mu\text{g/L}$). Esc. 1:215

Este proceso inicia en el momento en que la actividad minera, deposita el mercurio elemental (Hg^0) en las lagunas y ríos, donde una pequeña fracción del metal oxidado puede unirse a partículas sólidas, las cuales se depositan en la superficie del sedimento, donde ayudado de microorganismos se convierte en metilmercurio, y por su parte la otra fracción se mantiene en mercurio elemental la cual se evapora y se libera en la atmósfe-

ra hasta que la lluvia precipita el metal inorgánico y renueva el ciclo en los sistemas acuáticos²⁰⁻²¹.

Así pues, el mercurio se libera al ambiente entrando a la cadena trófica, y más eficientemente en el agua, este se acumula en los peces en un proceso denominado biomagnificación en el que ocurre envenenamiento de quienes consuman los pescados²². En la figura 7(a) se puede apreciar el 52 % (14) de las muestras de agua en la laguna 1 de la mina inactiva El Arenal, en la figura 7(b) se puede detallar que el 100% (6) de las muestras de agua en la laguna 2 de la mina inactiva El Arenal, por otra parte en la figura 7(c) se observa un 33% (10) de las muestras de agua en la laguna de la mina inactiva Puente Roto y finalmente en la figura 7(d) se observa un 14 % (01) muestra de agua del Río Grande superan el valor establecido por la Organización Mundial de la Salud¹⁵, evidenciando en todas las zonas estudiadas la gran contaminación existente las cuales son perjudiciales para el medio ambiente y los seres humanos.

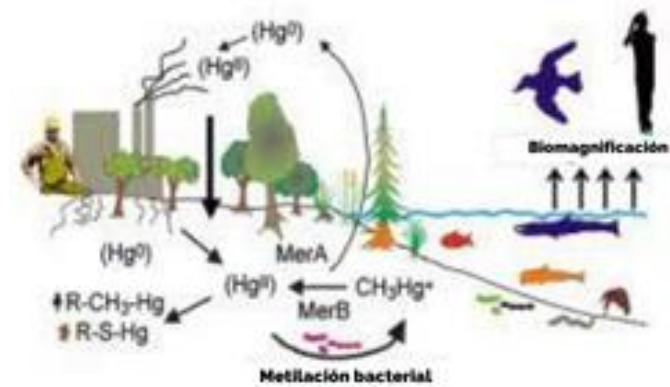
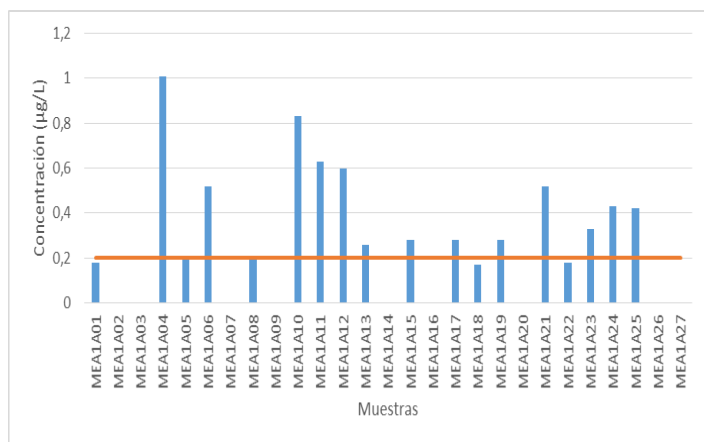
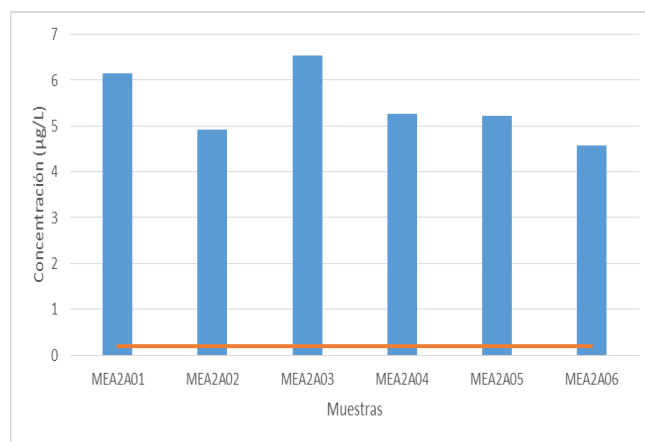


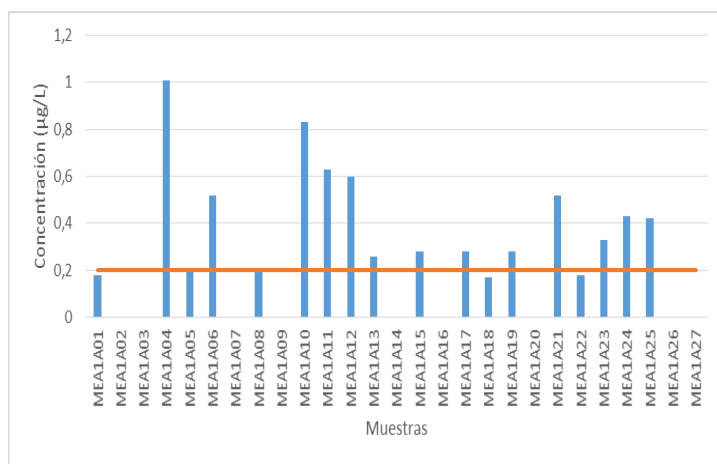
Fig. 6: Ciclo biogeoquímico del mercurio¹⁹.



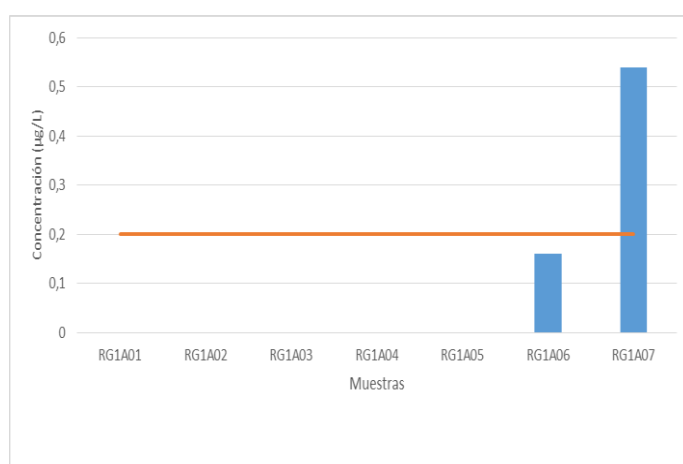
(a)



(b)



(c)



(d)

Fig. 7: Concentraciones de mercurio en muestras de agua de (a) la laguna 1 de la mina inactiva El Arenal; (b) la laguna 2 de la mina inactiva El Arenal; (c) la laguna de la mina inactiva Puente Roto; (d) Río Grande

Conclusiones

Las muestras de agua analizadas proporcionan evidencia de que los mineros del Municipio Padre Pedro Chien, utilizaron mercurio en las zonas afectadas por la explotación de oro, donde el sesenta y un por ciento, lo que equivale a veinte de las muestras en las lagunas de las minas inactivas de El Arenal, superan el valor establecido por la OMS, siendo indicativo que estas son perjudiciales para el medio ambiente y los habitantes de la zona. Adicionalmente el treinta por ciento, equivalente a once de las muestras en las minas inactiva Puente Roto y el Río grande, también supera el valor máximo establecido por la OMS para aguas perjudiciales con mercurio, encontrándose dentro del ciclo biogeoquímico del mercurio y por ende en las cadenas tróficas. Es por ello que se recomienda utilizar metodologías de fitoremediación en dichas zonas, ya que estas son amigables con el ambiente y posee la finalidad de recolectar el mercurio regresando el bosque a su estado natural, lo cual disminuiría de forma progresiva la contaminación del medio ambiente y de los mineros de la zona.

Agradecimientos

El presente trabajo fue realizado con fondos del Proyecto de Ordenación Forestal Sustentable y Conservación de Bosques en la Perspectiva Ecosocial (GCP/VEN/0011/GFF), aportados por la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura en Venezuela.

Referencias

1. C Ardila. Determinación de mercurio en organismos marinos de interés comercial y su relación con los niveles de la población de pescadores en algunas zonas del Pacífico colombiano. Trabajo especial de grado, Universidad Complutense de Madrid, Servicio de Publicaciones (2003).
2. S Paz, A Burgos, A Gutiérrez, C Hernández, G Lozano, C Rubio *et al.* El mercurio: contaminante marino y alimentario. **Ars Clínica Académica**, **3(3)**, 5-11 (2017).
3. N Sarmiento, P Nohelia. Determinación de los niveles de mercurio en los pescados de mayor consumo comercializados en los mercados de Tacna, 2017. Trabajo especial de grado de Químico Farmacéutico, Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann, Tacna, Perú (2020).
4. L Moncada. Estudio de Dieta Total: Estimación de la Ingesta de Mercurio en la Población Valdiviana. Trabajo especial de grado de Licenciado en Ciencias de los Alimentos, Universidad Austral de Chile (2008).
5. Grupo de trabajo Mercurio Cero (ZMWG). Contaminación por mercurio, exposición y riesgo. <https://www.ecologistasenaccion.org/25804/contaminacion-por-mercurio-exposicion-y-riesgo/> Consultado: 16/07/2021.
6. S Cano. Contaminación con mercurio por la actividad minera. **Revista Biomédica**, **32(3)**, 1-4 (2012).
7. O Díaz, F Encina, L Chuecas, J Becerra, J Cabello, A Figueroa *et al.* Influencia de variables estacionales, espaciales, biológicas y ambientales en la bioacumulación de mercurio total y metilmercurio en *Tagelus dombeii*. **Revista de Biología Marina y Oceanografía**, **36 (1)**, 15-29 (2001).
8. M Álvarez, J Mateos, M Peinado, M Capo. Capacidad bioindicadora de contaminación de agua por metilmercurio. **Observatorio Medioambiental**, **(9)**, 111 (2006).
9. J Guerrero, Z Ortiz. Biorremediación de la contaminación por mercurio en minería informal. **Revista Academia**, 1-7 (2013).
10. G Futsaeter, S Wilson. Evaluación mundial del mercurio del PNUMA: Fuentes, emisiones y transporte. En: E3S Web de Conferencias EDP Ciencias, (1), 36001 (2013).
11. M Posada, M Arroyave. Efectos del mercurio sobre algunas plantas acuáticas tropicales. **Revista EIA**, **(6)**, 57-67 (2006).
12. A Ramírez. Intoxicación ocupacional por mercurio. **Revista Anales de la Facultad de Medicina (UNMSM)**, **69(1)**, 46-51 (2008).
13. A Cabañero. Acumulación-interacción de especies de mercurio y selenio en tejidos animales desarrollo de nuevas metodologías de análisis. Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid, Servicio de Publicaciones, España (2006).
14. A Gómez. Evaluación de la contaminación por vertimiento de mercurio en la zona minera, Pacarní-San Luis, Departamento del Huila. **Revista de Tecnología**, **12(1)**, 91-98 (2013).
15. Guías para la calidad del agua de consumo humano: cuarta edición que incorpora la primera adenda. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2018. Licencia: CC-BY-NC-SA 3.0 IGO. Consultado: 16/07/2021.
16. A Vielma, P Carrero, C Rondón, M Medina. Comparación del contenido de minerales y elementos trazas en la harina de lombriz de tierra (*Eisenia foetida*) utilizando dos métodos de secado. **Revista Multidisciplinaria del Consejo de Investigación de la Universidad de Oriente**, **19(1)**, 83-89, (2007).
17. A Crespo. Métodos estadísticos: Ejercicios Resueltos y teoría. Editorial Universitat Politècnica de València, pags. 25-27 (2017). ISBN 978-84-9048-667-2.
18. M Badii, A Guillen, J Abreu. Nested ANOVA Application in Scientific Research. **Daena: International Journal of Good Conscience**, **9(2)**, 12-17 (2014).
19. C Marcela, G Castillo. Resistencia a la contaminación por mercurio-microorganismos y mecanismos moleculares asociados. Trabajo especial de grado, UNIANDES, Venezuela (2005).
20. P Carriquiriborde. Biomagnificación del mercurio en las redes tróficas del Río Uruguay y su implicancia sobre la aptitud para el consumo de especies de interés comercial y deportivo. Informe del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas (CONICET), Argentina (2018).
21. A Arcentales. Análisis de mercurio en agua y sedimento en un tramo del río Tenguel del Cantón Ponce Enríquez, Provincia Del Azuay. Trabajo especial de grado, Facultad de Ciencias Naturales, Universidad de Guayaquil, Ecuador (2021).

22. O Montaña. Contaminación fluvial de la minería aurífera y sus efectos en peces de consumo local y comercial en la desembocadura del Río Santiago, Provincia de Esmeraldas, Año 2012. Plan de manejo socioambiental. Trabajo especial de grado, Quevedo: UTEQ, Ecuador (2014).