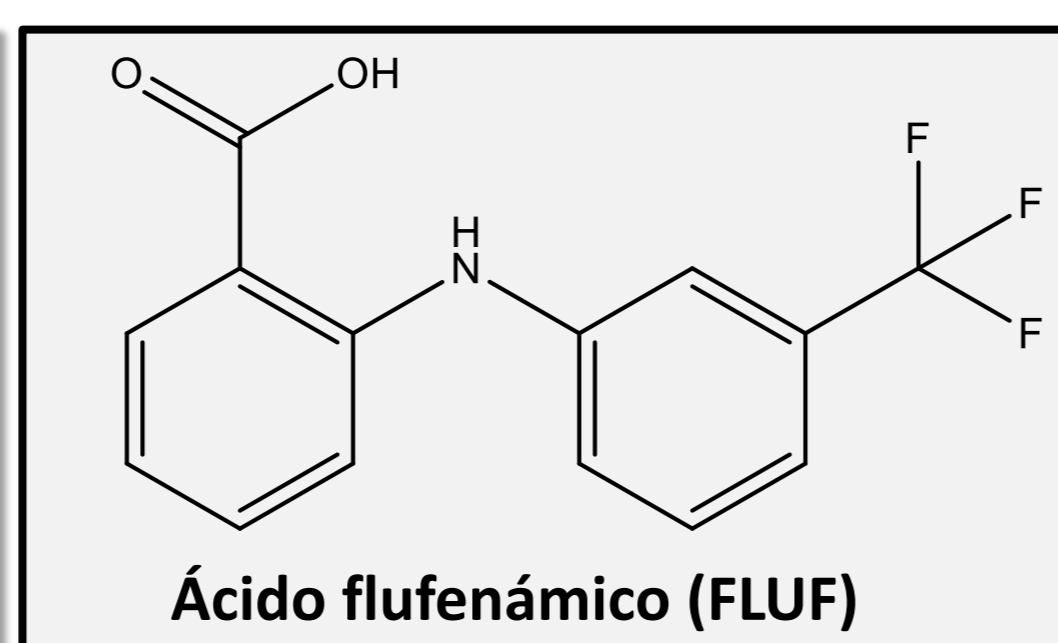
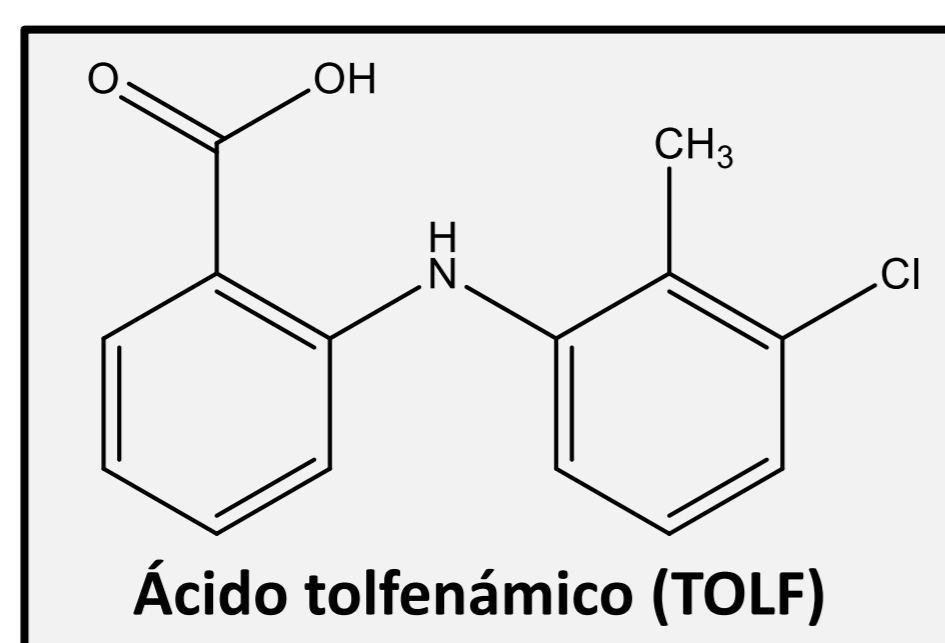
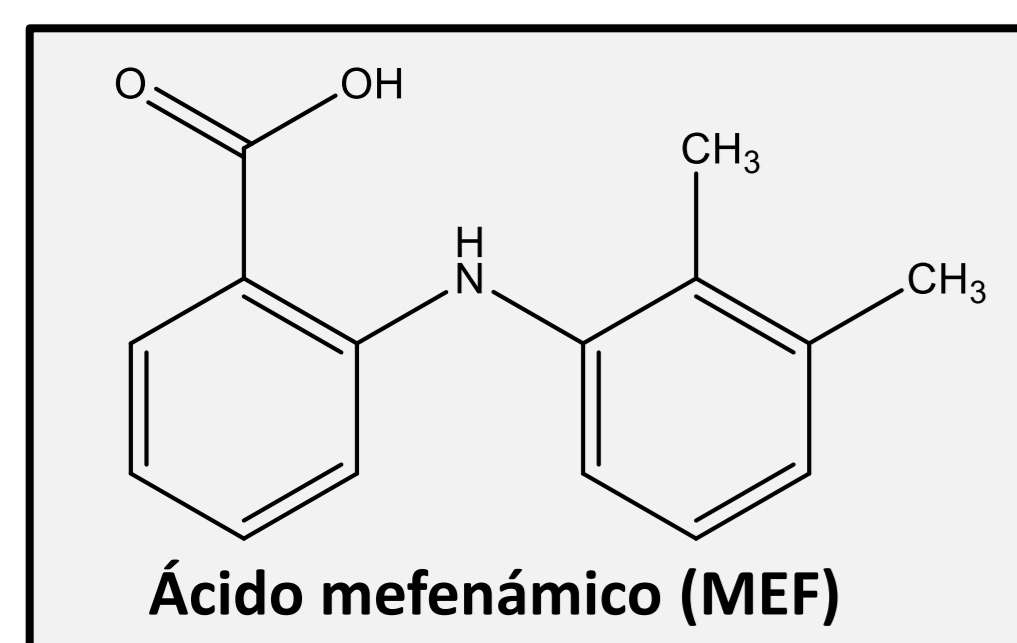
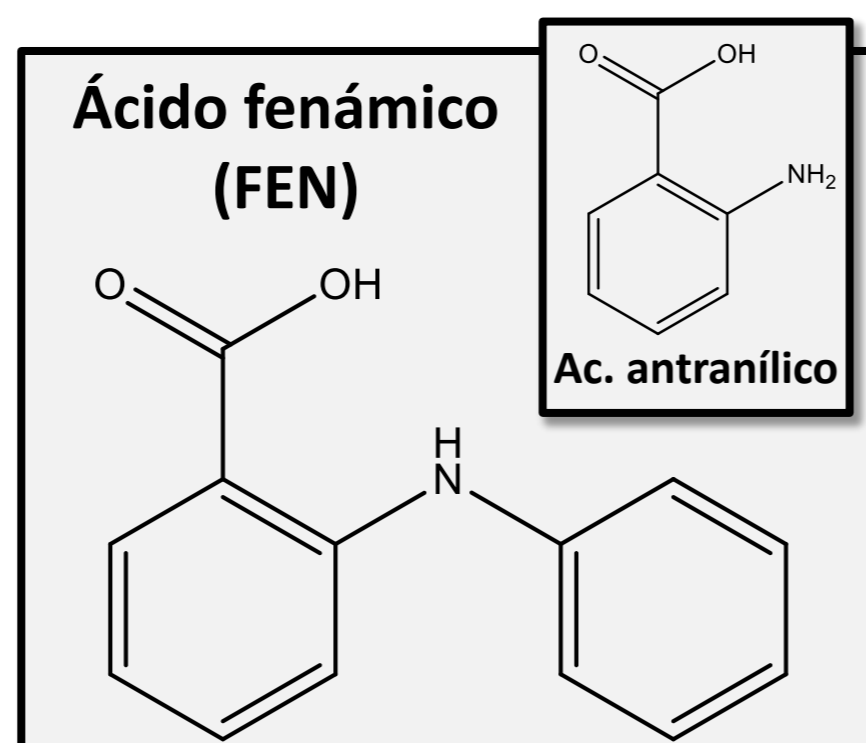


Fenamatos como posibles antioxidantes y como contaminantes emergentes

Los fenamatos (Fs) son antiinflamatorios no esteroides (AINEs) derivados del ácido antranílico (ácido 2-aminobrenzoico), utilizados en medicina humana y veterinaria, y postulados como protectores frente a enfermedades neurodegenerativas en modelos de roedores^[1]. Los Fs han sido clasificados como «nuevos contaminantes emergentes» por su presencia en cuerpos de aguas superficiales en distintas ciudades del mundo^[2]. Se desconoce el impacto ecotoxicológico a mediano y largo plazo de la presencia y acumulación de estas sustancias en los ecosistemas acuáticos y en organismos de distintos niveles de las cadenas tróficas.^[3]



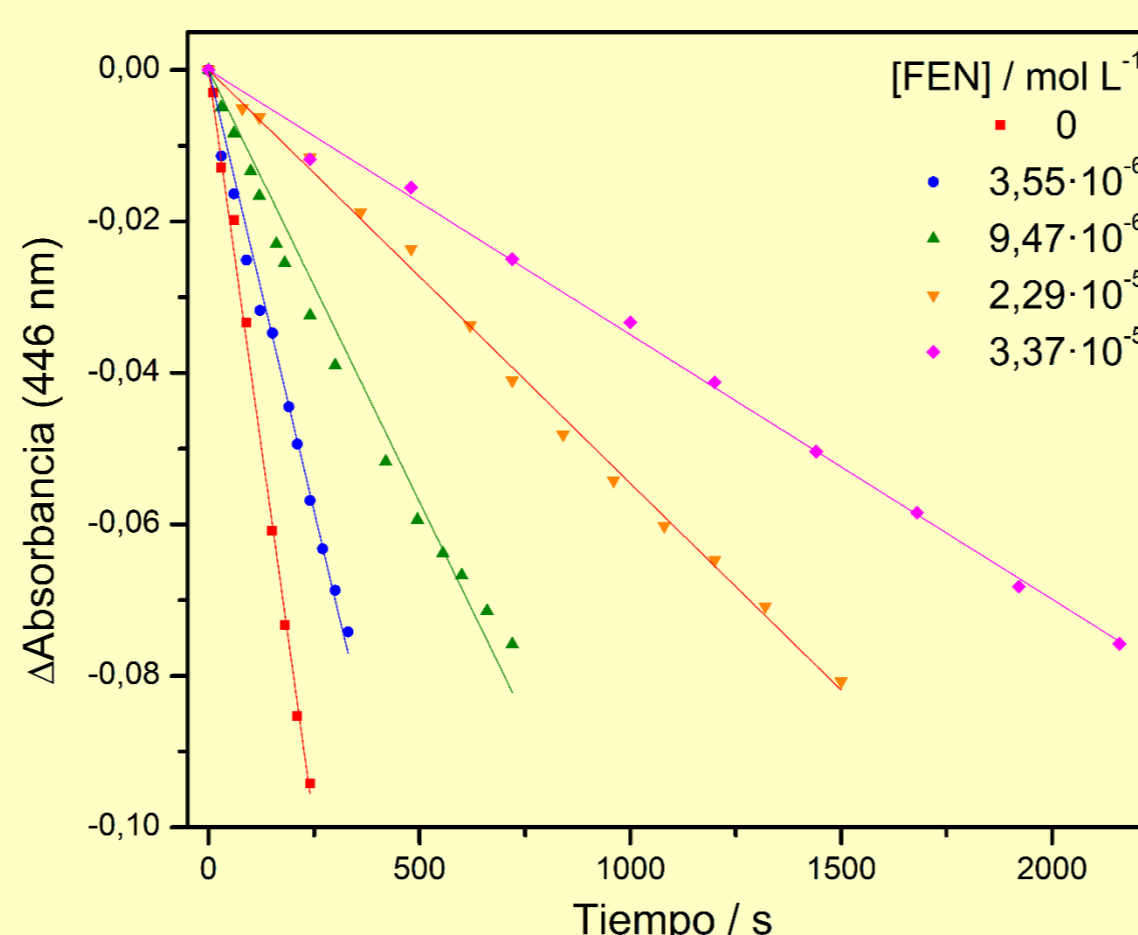
Fenamatos interactúan con los estados excitados de riboflavina presumiblemente por transferencia de electrones

Modelizamos el comportamiento de los fenamatos en medios acuosos en presencia de sensibilizadores naturales, utilizando riboflavina. En todos los experimentos descritos en esta sección y la siguiente, empleamos como solvente una mezcla agua/metanol 60:40.

Hemos estimado las constantes de desactivación 3k_q del estado triplete excitado de riboflavina (${}^3RF^*$) por Fs, por un método indirecto a partir de medidas de espectroscopía UV-visible. Sometimos a un análisis de Stern-Volmer los datos experimentales de disminución de la velocidad de degradación de RF a través de ${}^3RF^*$, en ausencia de O_2 ^[9], y ante el aumento de la concentración de Fs^[10]. Las 3k_q estimadas de este modo son próximas al control difusional, indicando una desactivación muy eficiente de ${}^3RF^*$ por Fs.

Al momento no hemos podido detectar las constantes 1k_q .

	FEN	FLUF	TOLF	MEF
${}^1k_q / L mol^{-1} s^{-1}$	No detectada			
${}^3k_q / L mol^{-1} s^{-1}$	$1,97 \times 10^{10}$	$1,83 \times 10^{10}$	$1,36 \times 10^{10}$	$8,59 \times 10^9$



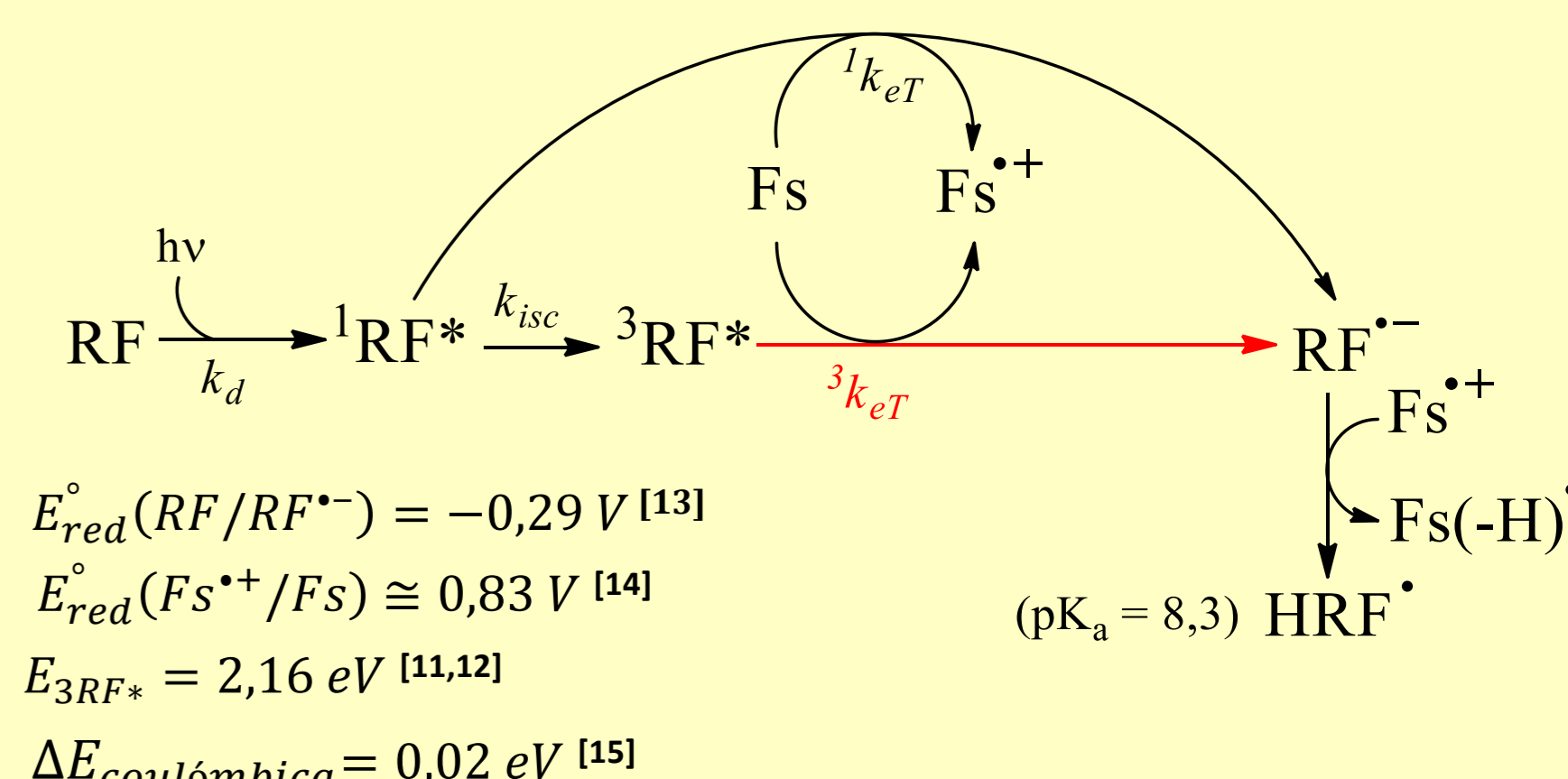
Se conoce que las aminas actúan como donores en reacciones de transferencia electrónica (eT) frente a ${}^3RF^*$ para dar el radical semiquinona RFH[•]. Empleamos la ecuación de Rehm-Weller para estimar la factibilidad termodinámica de la eT fotoinducida^[11,12]:

$$\Delta G_{eT}^{\circ} = -e[E_{red}^{\circ}(RF/RF^{\bullet-}) - E_{red}^{\circ}(Fs^{\bullet+}/Fs)] - E_{3RF^*} + \Delta E_{coulombica} \cong -1,02 eV$$

Riboflavina (RF) es un pigmento derivado de la flavina, que se encuentra de manera natural en medios celulares y en ecosistemas acuáticos. Desde su estado excitado triplete (${}^3RF^*$) sensibiliza la generación de EROs como $O_2(^1\Delta_g)$, $O_2^{\bullet-}$, HO^{\bullet} y H_2O_2 ^[7]. Se reduce aceptando 1 o 2 equivalentes de reducción^[8] de acuerdo a:



Possible esquema de la interacción por eT entre ${}^3RF^*$ y Fs.

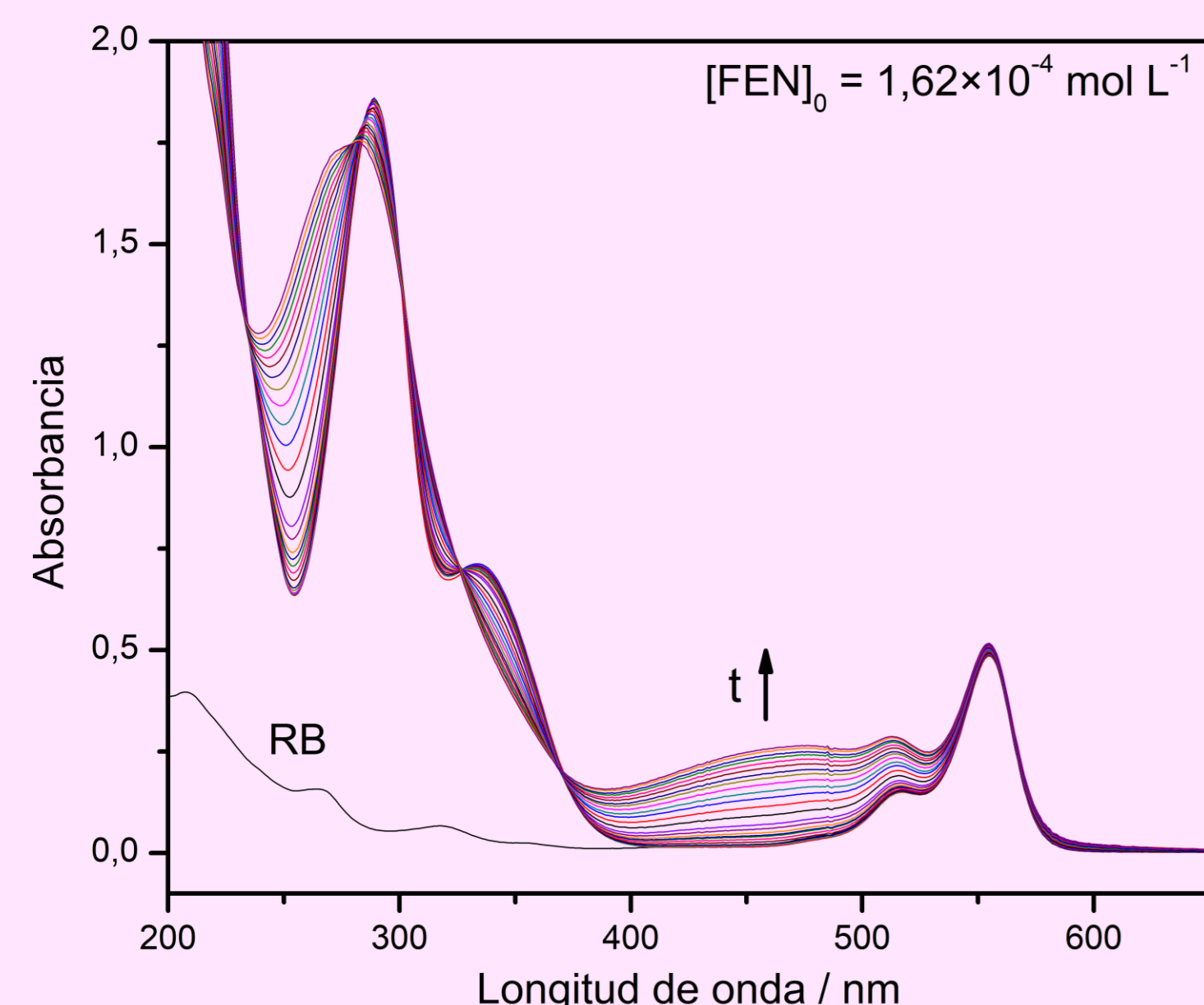
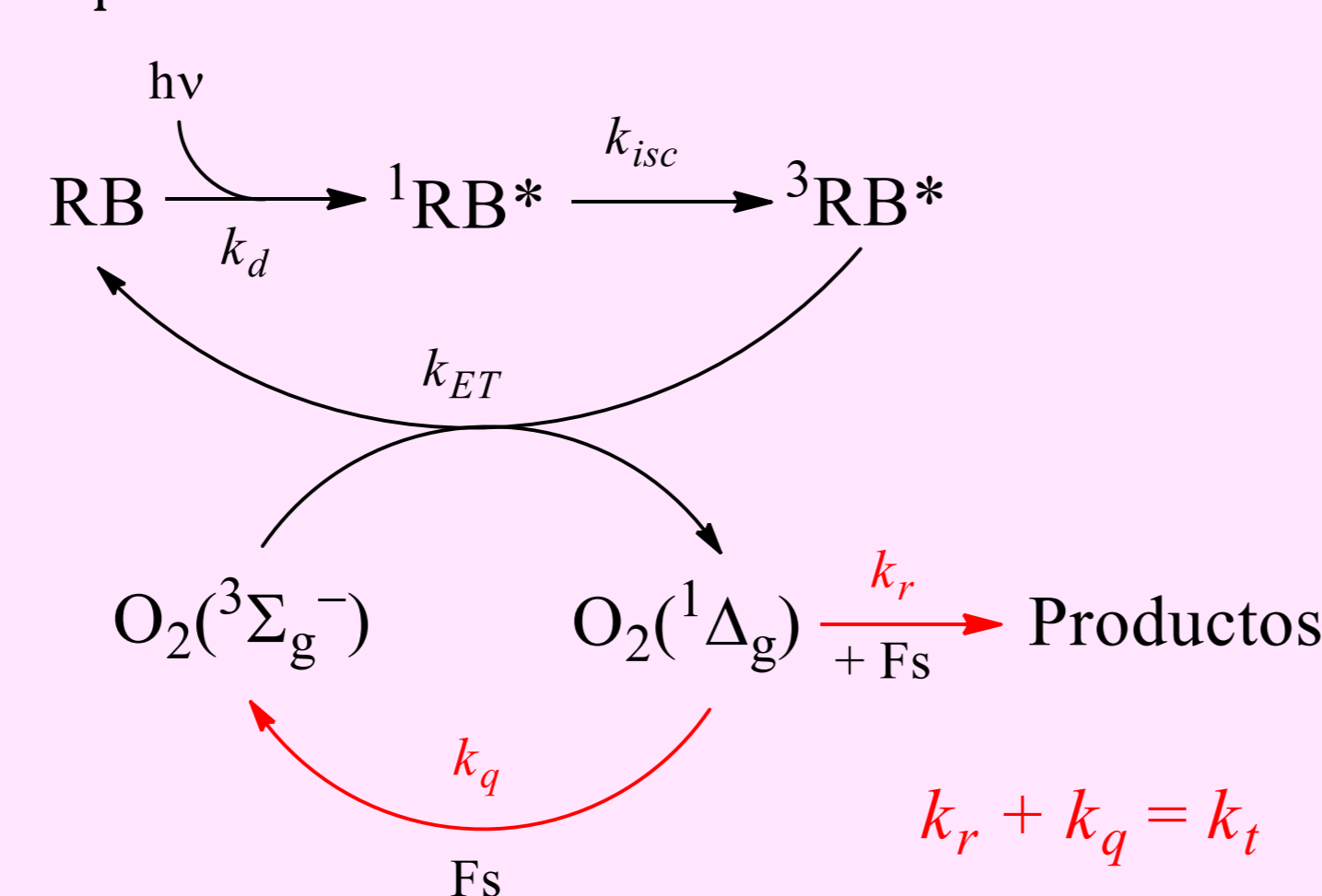


Fenamatos desactivan $O_2(^1\Delta_g)$ por vías física y química

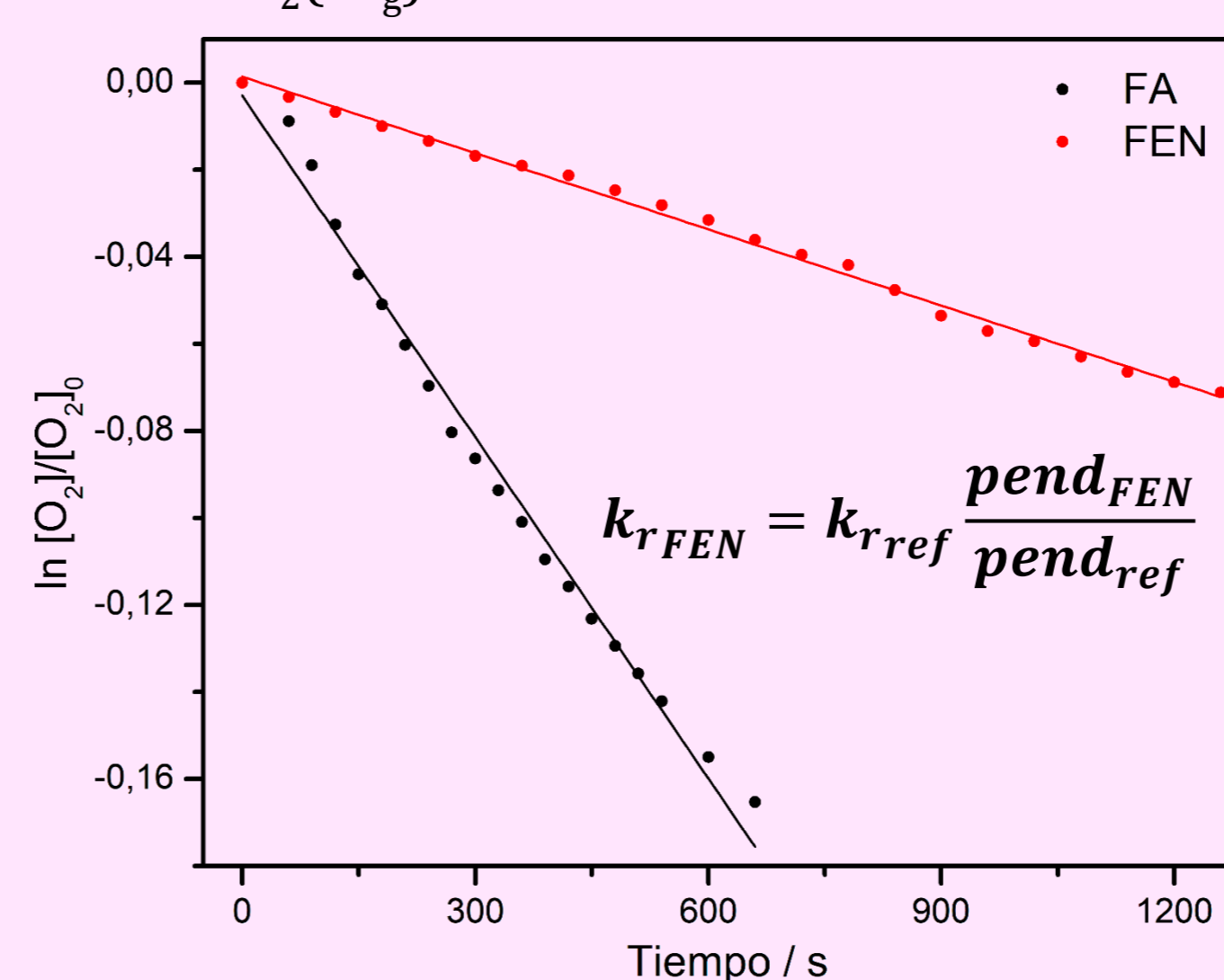
Hemos encontrado evidencia preliminar de la formación de productos al irradiar soluciones de Fs en presencia de Rosa de Bengala y O_2 disueltos. Los espectros UV-visibles registrados a distintos tiempos muestran puntos isobésticos y nuevas bandas de absorción en la región entre aprox. 400-500 nm. Hemos atribuido estas observaciones a la reacción química entre Fs y $O_2(^1\Delta_g)$ generado por fotosensibilización.

Rosa de Bengala (RB) es un pigmento sintético derivado del xanteno. Exhibe un alto rendimiento cuántico de cruce entre sistemas ($\Phi_{isc} = 0,76 - 0,98$) y genera $O_2(^1\Delta_g)$ de manera eficiente, con rendimientos cuánticos $\Phi_d = 0,76 - 0,9$ ^[16].

Estudiamos las interacciones aisladas entre los Fs y $O_2(^1\Delta_g)$ utilizando Rosa de Bengala (RB) como sensibilizador, de acuerdo al siguiente esquema cinético:

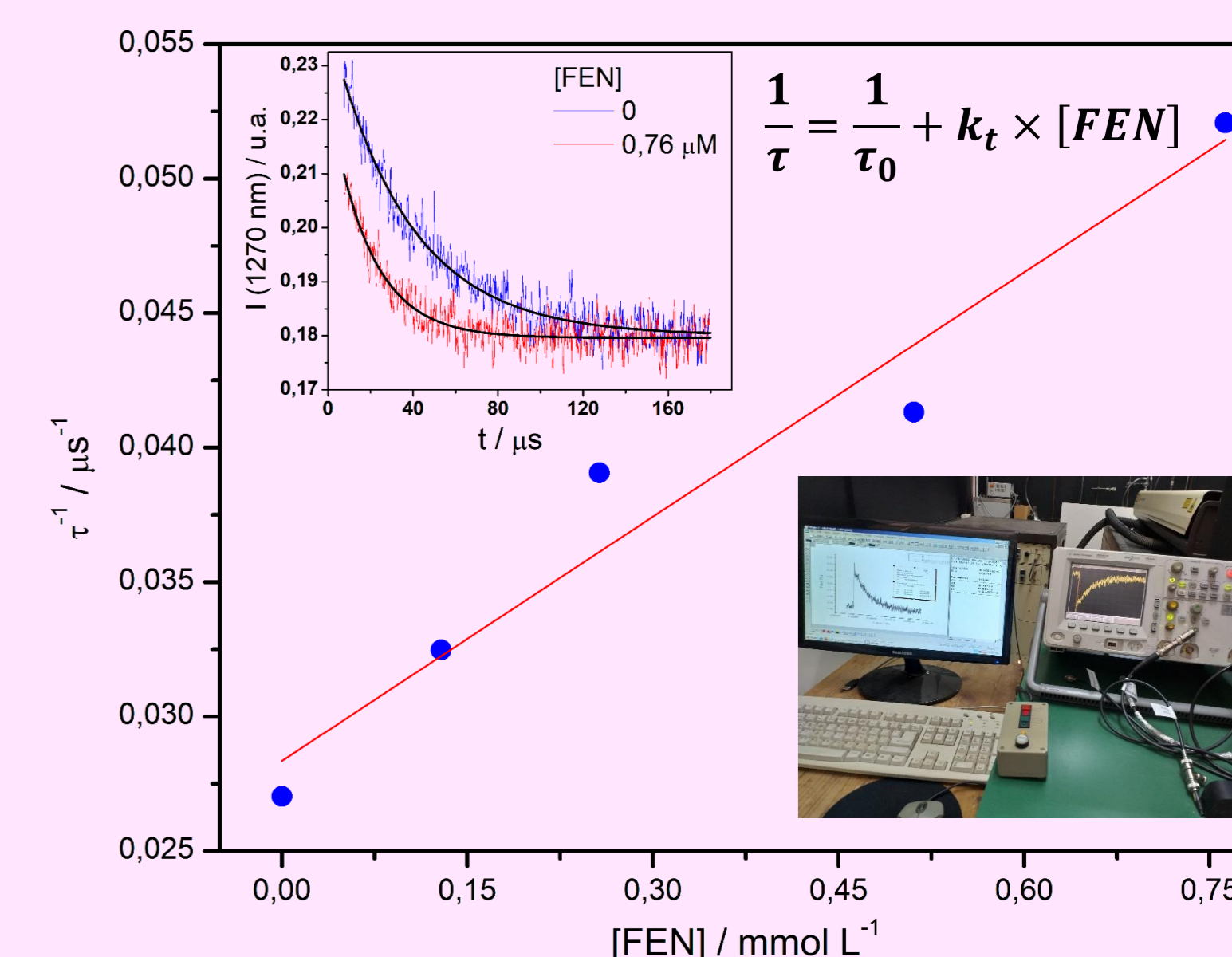


Determinamos las constantes de desactivación reactiva k_r de $O_2(^1\Delta_g)$ por Fs, por medidas de consumo de oxígeno utilizando un método indirecto de cinéticas competitivas.^[17] Empleamos como referencia furfural alcohol (FA), un desactivador reactivo de $O_2(^1\Delta_g)$ ^[18].



	MEF	TOLF	FEN	FLUF
$k_t / L mol^{-1} s^{-1}$	$9,37 \times 10^7$	$3,22 \times 10^7$	$3,03 \times 10^7$	$1,84 \times 10^7$
$k_r / L mol^{-1} s^{-1}$	$2,59 \times 10^7$	$1,48 \times 10^7$	$1,84 \times 10^7$	$1,67 \times 10^7$
k_r/k_t	0,28	0,46	0,65	0,91

Determinamos las constantes de desactivación total k_t de $O_2(^1\Delta_g)$ por Fs por medidas de emisión de fosforescencia resuelta en el tiempo a 1270 nm, mediante un análisis de Stern-Volmer^[19]:



Conclusiones y perspectivas

La contribución de mecanismos de desactivación reactiva de $O_2(^1\Delta_g)$ por Fs puede ser evaluada en función del cociente k_r/k_t . MEF presenta el menor de estos cocientes, por lo cual sería en principio el más eficiente en un potencial rol como antioxidante frente a $O_2(^1\Delta_g)$, ya que el proceso de desactivación sería predominantemente físico. Por el contrario, FLUF, FEN y TOLF presentan mayores contribuciones reactivas, y serían más susceptibles de ser oxidados por $O_2(^1\Delta_g)$, lo cual representaría una alternativa para su degradación fotosensibilizada en procesos de remediación de aguas residuales. Las 3k_q estimadas se encuentran próximas al control difusional, indicando una desactivación muy eficiente de ${}^3RF^*$ por Fs. La eT podría ser la vía de desactivación de ${}^3RF^*$ por Fs como lo muestran los cálculos termodinámicos teóricos preliminares.

Para continuar nuestra investigación, nos proponemos:

- 1) Evaluar del rol fotoprotector de los fenamatos sobre moléculas de importancia biológica frente a EROs.
- 2) Identificar los productos de reacción entre Fs y $O_2(^1\Delta_g)$, y determinación del mecanismo de reacción.
- 3) Determinar el mecanismo de desactivación de ${}^3RF^*$ por Fs y la naturaleza de los posibles intermediarios.

Bibliografía

- [1] Daniels. *Nat. Commun.* **2016**, 7, 12504. [2] Davis. *Environ. Sci.: Processes Impacts.* **2017**, 19, 656-665. [3] Rivera-Utrilla. *Chemosphere.* **2013**, 93(7), 1268-1287. [4] Dumont. *Free Radic. Biol. Med.* **2011**, 51(5), 1014-1026. [5] Koumaki et al. *Chemosphere.* **2015**, 138, 675-681. [6] Kanakaraju. *J Environ Manage.* **2018**, 219, 189-207. [7] Insińska-Rak. *Chem. Eur. J.* **2014**, 20(47), 15280-15291. [8] Dryhurst. *Biological Electrochemistry Vol. 1.* Academic Press. **1982**, 457. [9] Fritz. *Photochem. Photobiol.* **1987**, 45(4), 539-541. [10] Montaña. *Dyes and Pigments.* **2003**, 58, 113-120. [11] Porcal. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2003**, 5, 4123-4128. [12] Martínez-Haya. *EurJOC.* **2017**, 2164-2169. [13] Lu. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2000**, 2, 329-334. [14] Jonsson. *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 17539-17543. [15] Rumble. *J. Phys. Chem. B.* **2020**, 124, 44, 9945-9950. [16] Marin. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 1710-1750. [17] Foote. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97(21), 6209-6214. [18] Tratnyek. *Environ. Sci. Technol.* **1991**, 25, 1596-1604. [19] Lakowicz. *Principles of Fluorescence Spectroscopy* (3rd). Springer. **2006**, 280.

Financiamiento

Este trabajo fue financiado por los proyectos PROICO 02-3218 U.N.S.L. (Directora: Dra. M. Paulina Montaña) y PICT- 2014-2016 (Director: Dr. Walter A. Massad). E. L. Gutiérrez agradece a CONICET por la Beca Interna Doctoral 2018-2023 otorgada por Res. D. N.º 4253.