



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS



**“ANÁLISIS *IN VITRO* DE LA CAPACIDAD ANTIOXIDANTE DE
COMPUESTOS DE COORDINACIÓN DE HIERRO Y
COBALTO”**

T E S I S

PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LICENCIATURA EN BIOTECNOLOGÍA

PRESENTA

JAZMIN MELENDEZ YAHUITL

DIRECTOR DE TESIS

DR. SAMUEL HERNÁNDEZ ANZALDO

CODIRECTOR DE TESIS

DR. HUGO VÁZQUEZ LIMA



PUEBLA, PUE

AGOSTO 2023



ÍNDICE

ÍNDICE	2
Índice de Figuras, Esquemas y Tablas	4
Abreviaturas	4
Resumen	6
1.Introducción	6
2.Antecedentes	7
2.1 Química de coordinación	7
2.2 Metales de transición	10
2.2.1 Hierro	11
2.2.2 Cobalto	12
2.3 Aplicaciones de la química de coordinación	12
2.2.3.1 Compuesto 1	15
2.2.3.2 Compuesto 2	16
2.2.3.4 Compuesto 3	16
2.2.3.5 Ligantes H ₆ peol y D4	17
2.4 Radicales libres	17
2.5 La ironía antioxidante	19
3.Marco teórico	21
3.1 Espectroscopía	21
3.1.1 Espectroscopía UV-visible	22
3.1.2 El espectrómetro UV-Visible y la Ley de Lambert-Beer	23
4.Justificación	24
5.Hipótesis	24
6.Objetivos	24
6.1 General	25
6.2 Específicos	25
7.Metodología	25
7.1 Equipos y reactivos	25
1.2 Determinación del % de inhibición	25
8.Resultados	27
8.1 Resultados del compuesto 1	27
8.2 Resultados del compuesto 2	28
8.3 Resultados del compuesto 3	30
9.Discusión	31
10.Conclusiones	33

Anexos.....	33
Referencias.....	35

Índice de Figuras, Esquemas y Tablas

Abreviaturas

<i>MO</i>	<i>Teoría del Orbital Molecular</i>
<i>CFT</i>	<i>Teoría del Campo Cristalino</i>
<i>LFT</i>	<i>Teoría del Campo Ligante</i>
<i>ESR</i>	<i>Resonancia de Espín Electrónico</i>
<i>DNA</i>	<i>Ácido desoxirribonucleico</i>
<i>SAzymes</i>	<i>Nanozimas de un solo átomo</i>
<i>NCPs</i>	<i>Polímeros de coordinación a nanoescala</i>
<i>CPNs</i>	<i>Nanopuntos de polímeros de coordinación ultrapequeños</i>
<i>Pdc</i>	<i>Piridina-2,6-dicarboxilato</i>
<i>DMSO</i>	<i>Dimetilsulfóxido</i>
<i>H₆peol</i>	<i>Ligante poliol 2, 2, 2', 2'-tetrakis(hidroximetil)-3,3'-oxidipropan-1-ol</i>
<i>TEA</i>	<i>Trietilamina</i>
<i>EROs</i>	<i>Especies reactivas de oxígeno</i>
<i>DR</i>	<i>Retinopatía Diabética</i>
<i>BHT</i>	<i>Butilhidroxitolueno</i>
<i>HQ</i>	<i>Hidroquinona</i>
<i>UV</i>	<i>Ultravioleta</i>
<i>A</i>	<i>Absorbancia</i>
<i>I₀</i>	<i>Intensidad de la luz incidente</i>

<i>l</i> (muestra)	<i>Intensidad de la luz que se transmite a través de la muestra</i>
<i>c</i>	<i>Concentración de la muestra (molar)</i>
ϵ	<i>Absortividad molar, coeficiente de extinción molar</i>
<i>E</i>	<i>Energía en ergios (Erg)</i>
ν	<i>Frecuencia en Hertz</i>
<i>h</i>	<i>Constante de Planck (6.625×10^{-27} ergs*s)</i>
<i>B</i>	<i>Longitud de la celda (cm)</i>
<i>DPPH</i>	<i>2,2-Difenil-1-Picrilhidrazilo</i>
<i>ICUAP</i>	<i>Centro de Química del Instituto de Ciencias</i>

Resumen

En este trabajo de tesis se determinó el porcentaje de inhibición del radical del DPPH al estar en contacto con tres compuestos de coordinación **1-3** con centros metálicos de hierro en sus estados de oxidación +2 y +3; así como de cobalto en su estado de oxidación +2, coordinados a ligantes del tipo polioles y dendrímeros, respectivamente mediante la metodología del ensayo DPPH propuesta por Brand-Williams (1995) modificada mediante los valores de *A* obtenidos, evaluando cada muestra con respecto al tiempo y a tres diferentes concentraciones. Se obtuvieron los porcentajes más altos de inhibición para el compuesto **2** de cobalto con valores dentro de un rango de 25.18% a 201.7%, aumentando conforme aumentaba su concentración; en contraste con los compuestos **1** y **3** de hierro cuyos valores abarcaron un rango más corto de 18.7% hasta 25.8%, para el compuesto **2** y de 16.3% hasta 25% para el compuesto **3**, variando independientemente de su concentración.

1.Introducción

Los compuestos de coordinación presentan una oportunidad de estudio debido a sus particulares propiedades químicas y físicas que se deben principalmente a la estructura que poseen, aunque desde antes que se pudiera descubrir esta estructura, ya se utilizaban constantemente porque se encuentran presentes en la naturaleza y mayormente tienen colores muy llamativos. No obstante, en nuestro cuerpo también podemos encontrarlos como parte fundamental de los grupos prostéticos de diversas enzimas, realizando funciones indispensables para la vida.

Gracias al avance tecnológico y científico, ha sido posible sintetizar e identificar nuevos compuestos de coordinación, los cuales, en los últimos años han probado ser útiles en la fabricación de nanomateriales que mejoran el nanoacarreamiento de fármacos en el campo de la nanotecnología y biomedicina, especialmente los del tipo coordinado a iones metálicos como el hierro y cobalto. Sin embargo, la evaluación de la capacidad antioxidante de estos compuestos no es muy estudiada y podría revelar datos importantes para las tendencias actuales de aplicación, pues si bien los antioxidantes

son mayormente conocidos por formar parte de suplementos alimenticios, existe también un campo que los utiliza desde antes de la biomedicina y es el de materiales, durante la fabricación de adhesivos, lubricantes y selladores, con el fin de evitar que éstos se deterioren y se extienda su vida útil, por mencionar algunos ejemplos.

2. Antecedentes

2.1 Química de coordinación

Se denominan “compuestos de coordinación” a aquellos que están formados por un centro metálico, perteneciente al grupo de los elementos de transición, rodeado de otras especies atómicas como cloruro (Cl^-), fluoruro (F^-), cianuro (CN^-), amoníaco (NH_3) o agua (H_2O), denominadas “ligantes”, que mediante dos tipos de interacciones electrostáticas: La primera, como atracción entre el ion metálico positivo y el ligante con carga negativa; y la segunda, como una repulsión electrostática entre los pares libres de electrones de los ligantes y los electrones de los orbitales-*d* de los metales, constituyen un complejo con cierta distribución geométrica que le confiere propiedades físicas y químicas particulares. (Chang,2010; Chang,2013; Constable, 2021; MIT OpenCourseWare, 2017)

En la actualidad, se conoce que la química de coordinación se encuentra naturalmente en diversos compuestos pertenecientes a alimentos, plantas y animales, por ejemplo, la vitamina B_{12} , indispensable para generar glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas en nuestro cuerpo y prevenir así la anemia (NIH,2022), consiste en una esfera de coordinación octaédrica de un ion cobalto con cuatro átomos de nitrógeno coplanarios, un ion cianuro y el átomo de nitrógeno de un grupo de imidazol. (Rochow, 2021; Rodwell et al, 2021)

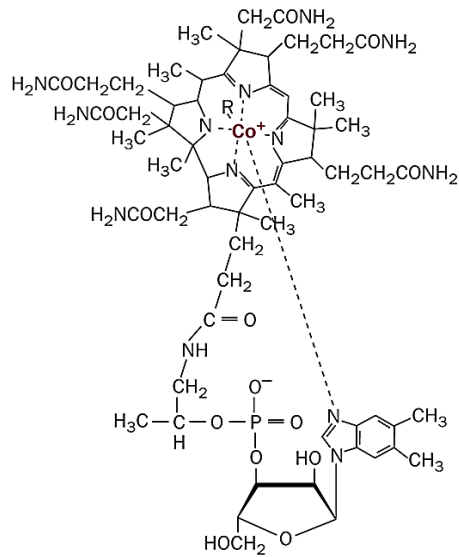


Figura 1. Estructura química de la vitamina B₁₂. (Rodwell et al, 2021)

Entre otros ejemplos, sobresale el grupo *hem*, un grupo prostético complejo de un ion de hierro y protoporfirina IX unido a cada una de las cadenas de globinas que conforman la hemoglobina, proteína globular que fija oxígeno en los pulmones y lo transporta por la sangre hacia los tejidos y células, cubriendo las necesidades del metabolismo oxidativo natural, está compuesto de un átomo de hierro (Fe^{2+}) coordinado con cuatro anillos pirrólicos a través de un átomo de nitrógeno. (Piedras et al, 2005; Peñuela, 2005)

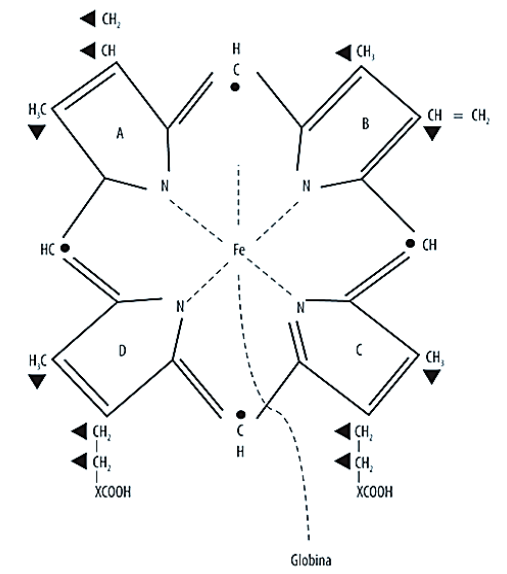


Figura 2. Estructura química del grupo hem y su forma de unión con la globina para formar hemoglobina. (Piedras et al, 2005)

Una de las primeras aplicaciones de la química de coordinación fue como fijadores de tintes obtenidos mediante la extracción con agua de fuentes naturales como plantas, líquenes, insectos u hongos. Estos fijadores, entre los que se encuentran sales de metales como el aluminio, cobre, hierro, cromo o estaño, ayudaban a mantener la estabilidad del tejido tintado con el agua y funcionaban coordinándose tanto con el tinte como con el tejido. (Constable, 2021)

El compuesto de coordinación más antiguo conocido es la alizarina, un compuesto quelante de calcio y aluminio de hidroxiantraquinona, con un color rojo brillante característico, que fue utilizado por los antiguos persas y egipcios. Herodoto lo mencionó en el 450 a.C y se cree, fue utilizado por Alejandro Magno para ganar una batalla contra un ejército persa más numeroso, mediante una estrategia conocida, posiblemente, como el primer camuflaje químico registrado. Su forma con aluminio se usó para teñir las casacas rojas, “redcoats”, de los soldados del ejército británico durante el periodo colonial. (Constable, 2021 & Kauffman, 2006)

A finales del siglo XIX, en 1893, la química de coordinación sentó sus bases en el trabajo de Alfred Werner, quien desarrolló ingeniosamente una teoría que rompió con los paradigmas clásicos sobre la valencia y estructura química que se mantenían en esa época. Distinguió 2 tipos de valencia: La primaria o ionizable (*Hauptvalenz*), que equivale a los que actualmente conocemos como el estado de oxidación; y la secundaria o no ionizable (*Nebenvalenz*) que refiere al número de coordinación; sin embargo, fue hasta el siglo XX que se desarrollaron modelos para explicar las sorprendentes propiedades que presentaban los compuestos de coordinación, los cuales, para ese entonces ya contaban con una notable cantidad de datos experimentales recolectados a lo largo de los años. Las teorías que hasta hoy persisten como las que mejor esclarecen las peculiaridades de éstos son la Teoría del Campo Cristalino (CFT, por sus siglas en inglés), la Teoría del Campo Ligante (LFT, por sus siglas en inglés) y la Teoría del Orbital Molecular (MO, por sus siglas en inglés), ésta última es, actualmente, la que mejor interpreta las propiedades de los compuestos de coordinación; sin embargo, al ser más complicada, la LFT y CFT ofrecen una visión más simplificada que permite entender a través de la estructura electrónica molecular que los niveles energéticos de los orbitales-

d del centro metálico de un compuesto de coordinación están alterados con respecto a aquellos mismos iones metálicos si se encontraran en su estado libre, es decir, reconoce que la degeneración de los 5 orbitales- d no persiste al combinarse químicamente con un ligante y formar determinadas configuraciones espaciales, por ejemplo, octaédrica y tetraédrica. (Cirera,2013; Kauffman,2006; Smith, 2006; MIT OpenCourseWare, 2017)

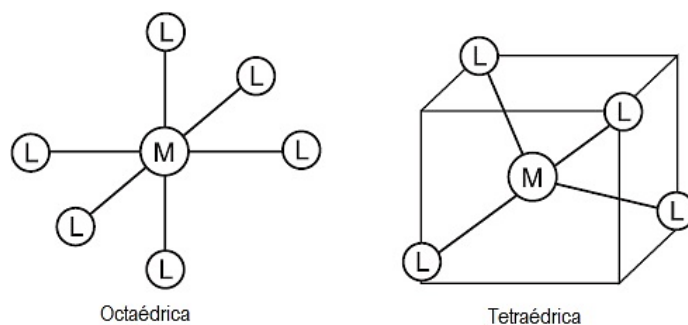


Figura 3. Geometrías más comunes formadas por la disposición espacial de los orbitales- d que participan en el enlace metal-ligando. (Company,2017)

2.2 Metales de transición

Los metales de transición tienen incompletos los subniveles del orbital- d o, dan origen a iones que tengan incompletas estos subniveles. Son más electronegativos que los metales alcalinos y alcalinotérreos, por lo tanto, poseen potenciales estándares de reducción (Chang,2013), se utilizan a menudo en la industria porque exhiben propiedades que los hacen deseables en una variedad de aplicaciones, ya que, en su estado elemental son duros, fuertes, de alto punto de fusión, conducen el calor y la electricidad y, en algunos casos, muestran bajas tasas de corrosión (Company,2017); sin embargo, recientes estudios han encontrado posibles aplicaciones biomédicas para ciertos iones metálicos pertenecientes a este grupo, pero en su forma coordinada (Santos et al,2022; Gui et al, 2023; Zhang et al, 2023; Yang et al, 2023). Además, un estudio realizado por Hernández-Anzaldo et al. ha demostrado la similitud de un compuesto de coordinación de hierro con la enzima peroxidasa, aportando así una posible aplicación como atrapadores de radicales libres (Hernández-Anzaldo et al, 2013), ya que se ha encontrado que la coordinación de moléculas con ciertos iones de metales

de transición incrementa la capacidad antioxidante del compuesto inicial. (Graur et al, 2023)

2.2.1 Hierro

El hierro es uno de los metales más abundantes en el planeta (4.7%) y se encuentra en muchas menas; entre las más importantes se encuentran la *pirita* (FeS_2), *hematita* (Fe_2O_3), *siderita* ($FeCO_3$), y *magnetita* (Fe_3O_4). (Manahan,2006; Chang,2013)

Naturalmente, en la corteza terrestre y en los seres vivos, el hierro se encuentra en sus estados de oxidación más estables: Fe^{2+} (ferroso) y Fe^{3+} (férrico), realizando constantemente reacciones químicas del tipo redox. Por ejemplo, durante la respiración anaerobia Fe^{3+} se reduce, porque algunos microorganismos utilizan el hierro férrico como aceptor de electrones; mientras que como resultado del metabolismo quimiolitótrofo Fe^{2+} se oxida. (Madigan et al, 2015) El cuerpo humano se compone de aproximadamente 3-5g de hierro y su equilibrio se regula por medio de su absorción, pues el hierro inorgánico que se solubiliza debido al jugo gástrico, se reduce a la forma Fe^{2+} y sufre quelación. (Lehninger et al, 2018; Bazán,2017)

Este metal es un elemento clave en el metabolismo de todos los organismos vivos y sus principales funciones en éstos se resumen en la Tabla 1.

Principales funciones del hierro en los organismos vivos	
Molécula de la que forma parte	Función
Complejo hierro-azufre de las ferredoxinas.	Se requiere como un paso inicial de la fotosíntesis
Complejo hierro-azufre de la aconitasa.	En el ciclo del ácido tricarboxílico (Krebs) vincula de manera estrecha el contenido del hierro de las células con la producción de energía por la vía de la fosforilación oxidativa tanto en el metabolismo de los hidratos de carbono como en el de los lípidos.

Grupo Hem	• Sitio activo del transporte de electrones en los citocromos y en la citocromo oxidasa. • Sitio de captación de oxígeno para la mioglobina y la hemoglobina; por ende, suministra el medio para transportar oxígeno a los tejidos y dentro de las células musculares. • Sitio activo de las peroxidasas, que protegen la célula contra la lesión oxidativa mediante la reducción de peróxidos para formar agua.
Neutrófilos	Participan en la respuesta inmune.
Lactoferrina y Transferrina	Secuestran hierro evitando que sea utilizado por bacterias para su reproducción.

Tabla 1. Principales funciones del hierro en los organismos vivos (Elaboración propia con contenido de Bazán,2017; Lehninger et al,2018)

2.2.2 Cobalto

El cobalto es un metal encontrado naturalmente en forma sólida, en polvo y en agua de mar, por lo general en asociación con el níquel. Su uso en la industria es diverso, se encuentra recubriendo otros metales ya que los protege de la corrosión; también forma parte de pinturas, cemento, es un sensibilizador de contacto en la fabricación de metal duro, y se emplea como catalizador para acelerar las reacciones químicas importantes. En el ámbito biológico, se encuentra normalmente como Co(II) o Co(III), un ion *d*-7 o *d*-6, siendo éste último el que forma parte de la vitamina B_{12} ; sin embargo, en dosis elevadas, el consumo de compuestos de cobalto es tóxico. (Román et al, 2019; Peña,2019; Santos et al, 2022)

2.3 Aplicaciones de la química de coordinación

En el campo de la biomedicina, la química de coordinación ha despertado un notable interés desde que en 1960 se descubrió el cisplatino $[Pt(NH_3)_2Cl_2]$, compuesto con efectos quimioterapéuticos al ser capaz de unirse a las bases púricas del ácido

desoxirribonucleico (DNA, por sus siglas en inglés), causando daño en éste y, provocando la apoptosis de células cancerígenas. Así, el diseño de *metalofármacos*, que consisten en compuestos coordinados con centros metálicos usando fármacos como ligantes, se presenta como una estrategia para disminuir los efectos tóxicos de los fármacos y mejorar su actividad biológica al utilizarlos como ligantes y coordinarlos con centros metálicos. (Cohen & Stephen, 2001; Santos et al, 2022) En el caso del cobalto (II), su coordinación con fármacos antiinflamatorios como naproxeno (ácido propiónico) (Dimiza et al, 2012), diclofenaco (acetato) (Perontsis et al, 2019) o diflunisal (salicilato no acetilado) (Tsiliou et al, 2016) ha presentado un incremento en su actividad biológica, además de actividad antioxidante y afinidad de unión al DNA (Santos et al, 2022), teniendo posibles aplicaciones en el tratamiento contra el cáncer.

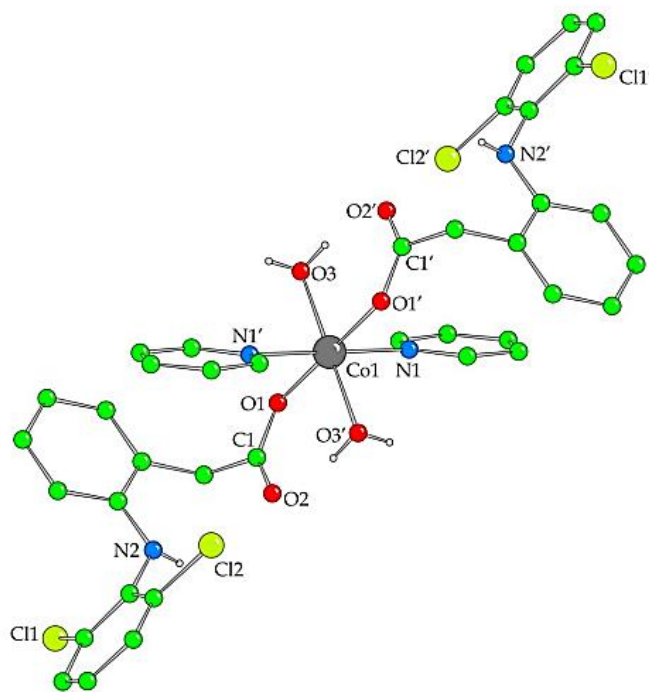


Figura 4. Estructura de la coordinación de Cobalto (II) con diclofenaco (acetato) (Perontsis et al, 2019)

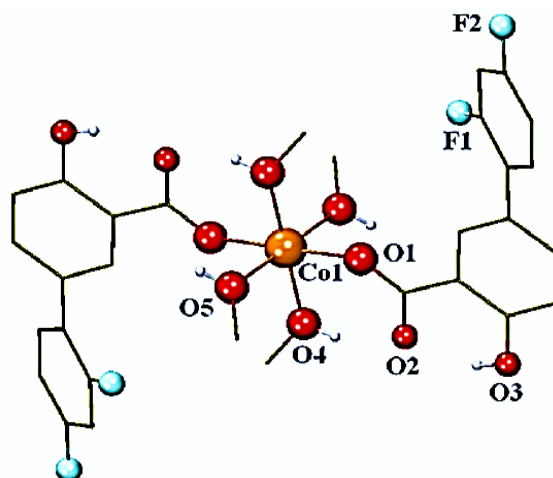


Figura 5. Estructura de la coordinación de Cobalto (II) con diflunisal (salicilato no acetilado)
(Tsiliou et al, 2016)

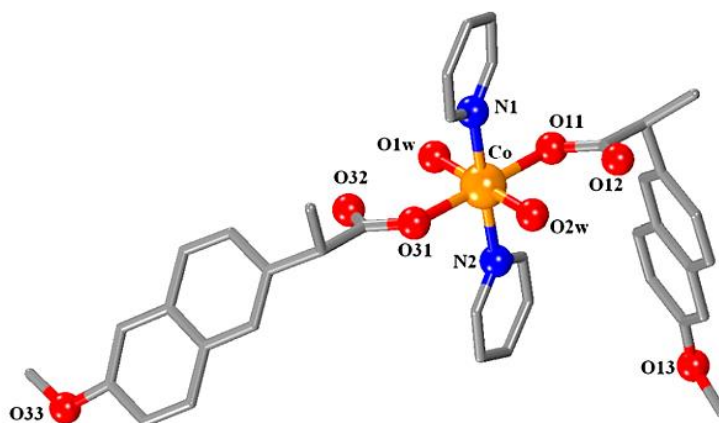


Figura 6. Estructura de la coordinación de Cobalto (II) con naproxeno (ácido propiónico)
(Dimiza et al, 2012)

Dentro del mismo campo de la biomedicina y abarcando el campo de la catálisis industrial, las nanozimas, un tipo de nanomateriales con actividades intrínsecas similares a las enzimas, se presentan como una alternativa al actual uso de enzimas, ya que éstas son costosas de fabricar, almacenar y presentan alta sensibilidad a condiciones fisicoquímicas adversas. Sin embargo, la construcción de estos nanosistemas presenta obstáculos al imitar las características y funciones naturales de las enzimas, como la alta especificidad del sustrato, que diversos grupos de investigación han estado estudiando.

Dong et al, Zhang et al. y Wu et al. han comprobado la capacidad de mejorar la capacidad catalítica de las nanozimas simulando la estructura atómica y el ambiente electrónico de coordinación del centro activo de las enzimas naturales. Específicamente estos grupo de investigación han diseñado un tipo de nanozimas de un solo átomo (SAzymes, por sus siglas en inglés) que son capaces de imitar comparablemente el comportamiento catalítico y cinético de enzimas naturales como la peroxidasa, citocromo c oxidasa o glutatión peroxidasa. (Zhang et al, 2023) Este año (2023), Gui y colaboradores, encontraron que la coordinación de iones de hierro con grupos fenólicos de quercentina, un flavonoide con excelente capacidad antioxidante pero poca estabilidad y biodisponibilidad que hacen ineficiente su empleo, permite la construcción de polímeros de coordinación a nanoescala (NCPS, por sus siglas en inglés), también denominados como nanopuntos de polímeros de coordinación ultrapequeños (CPNs, por sus siglas en inglés), los cuales han mostrado resolver los problemas asociados a la naturaleza de este flavonoide, haciendo más fácil su absorción, mejorando su estabilidad y aumentando su periodo de vida, hecho que permitiría utilizarlo para tratar enfermedades provocadas por el exceso de radicales libres, como la retinopatía diabética (DR, por sus siglas en inglés). (Gui et al, 2023)

2.2.3.1 Compuesto 1

El compuesto 1, $[\text{Fe(III)}(\text{C}_6\text{O}_4)(\text{pcd})(\text{H}_2\text{O})(\text{DMSO})]$ consiste en la estructura mostrada en la Figura 7 y fue reportada por Rafizadeh y colaboradores mediante el método de síntesis tradicional. (Refizadeh et al, 2006) y se obtuvo una estructura análoga en el trabajo de Hernández-Anzaldo et al. por síntesis directa de hierro en estado de oxidación 0 y pdc como ligante. Además, en esta misma investigación se realizaron estudios electrónicos, magnéticos y de actividad catalítica, mediante la prueba cualitativa del guayacol, cuyos resultados proporcionaron evidencia de la similitud de este compuesto con la enzima peroxidasa, tanto en su capacidad catalítica como en los estados de *spin* del centro metálico Fe(III) (Hernández-Anzaldo et al, 2013)

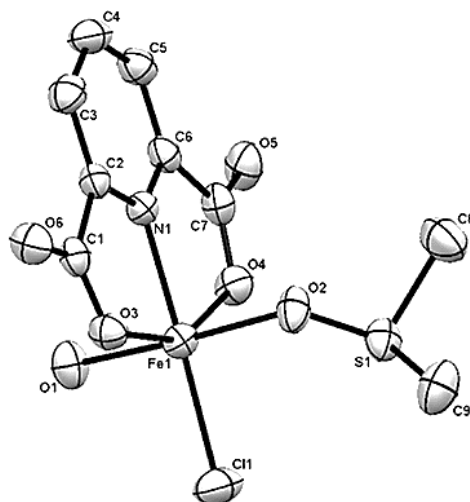
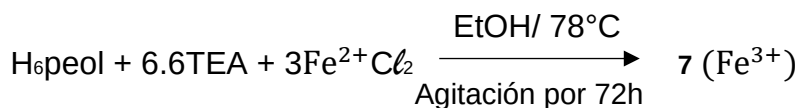


Figura 7. Estructura molecular de $[Fe(III)(Cl)(pcd)(H_2O)(DMSO)]$

(Hernández-Anzaldo et al, 2013)

2.2.3.2 Compuesto 2



Esquema 1. Condiciones de reacción para la obtención de $7(Fe^{3+})$

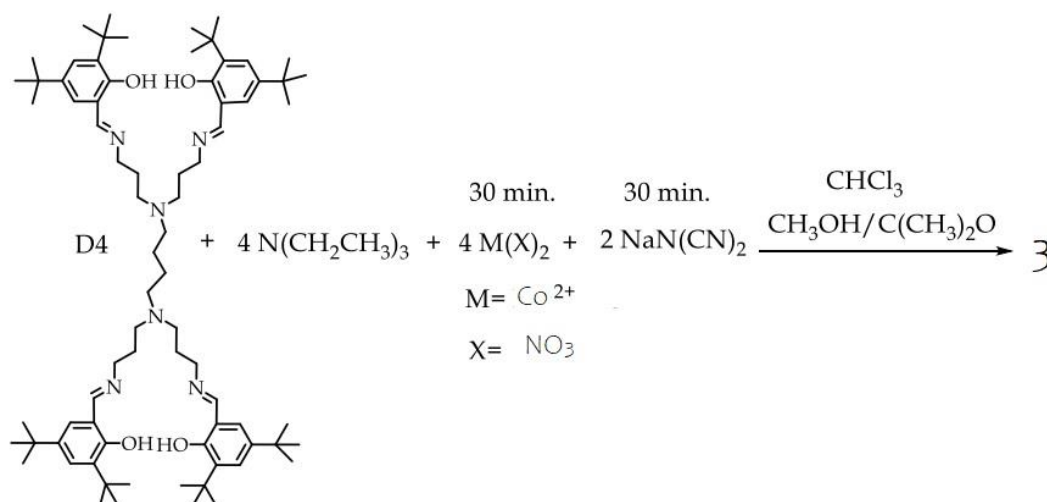
(Modificado de Moreno G., 2018)

El compuesto 2, $7(Fe^{3+})$ fue reportado en 2018 por Moreno G. en su trabajo de Maestría en Ciencias Químicas, mediante síntesis tradicional a partir del ligante poliol 2, 2, 2', 2'-tetrakis(hidroximetil)-3,3'-oxidipropan-1-ol (H_6peol) y cloruro de hierro en estado de oxidación 2+. Concluyó que posee una esfera de coordinación octaédrica distorsionada, muestra un ferromagnetismo y propone un cambio en el estado de oxidación del centro metálico de 2+ a 3+ y la coexistencia de ambos estados de oxidación. (Moreno G., 2018)

2.2.3.4 Compuesto 3

Este compuesto $[Co^{2+}(D4)]$ fue reportado en 2018 por Guirón A. en su tesis de Maestría en Ciencias Químicas, mediante síntesis tradicional, bajo las condiciones presentadas

en el Esquema 2. Se trata de un compuesto dinuclear y simétrico que mostró interacciones de intercambio ferromagnéticas. (Girón, 2017)



Esquema 2. Esquema de reacción para la obtención de $[\text{Cu}^{2+}(\text{D4})]$ (Modificado de Girón, 2017)

2.2.3.5 Ligantes H₆peol y D4

Los ligantes H₆peol y D4, un polialcohol y un dendrímero, fueron utilizados en la síntesis de los compuestos **2-3** y resultan de interés debido a la relativamente reciente investigación de Sharma et al, 2020., al proponer, sintetizar y evaluar un dendrímero basado en polietilenglicol (PEGOL-60) como solución al problema de transporte deficiente de neurofármacos para el tratamiento de las enfermedades del Sistema Nervioso Central (enfermedades autoinmunes, tumores cerebrales y trastornos oculares) debido al difícil acceso de los neurofármacos tradicionales al sitio de lesión debido a las barreras de transporte del SNC, como la barrera hematoencefálica, demostrando que es capaz de cruzar estas barreras con una acumulación mínima en el tejido cerebral sano en múltiples modelos animales de enfermedades neurodegenerativas. (Sharma et al, 2020)

2.4 Radicales libres

Un radical libre es una molécula muy reactiva que se forma en condiciones normales y patológicas, contiene un electrón desapareado en su orbital más externo, persisten sólo

por un tiempo muy corto (de 10^{-9} a 10^{-12} segundos), pues rápidamente entra en contacto con otra molécula y captan o ceden un electrón con el fin de lograr estabilidad; sin embargo, como resultado generan otro radical, lo cual desencadena reacciones en cadena. Se denominan comúnmente como “especies reactivas” y pueden ser derivados del oxígeno, nitrógeno y otros elementos. No obstante, los radicales más dañinos son las especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus silgas en inglés), primordialmente el superóxido $\cdot\text{O}_2$, hidroxilo $\cdot\text{OH}$ y perhidroxilo $\cdot\text{O}_2\text{H}$. Las ROS se producen principalmente por la fosforilación oxidativa mitocondrial, en la que los electrones se transfieren a lo largo de las enzimas de la cadena respiratoria y se filtran al oxígeno molecular. (Sosa et al, 2022; Coronado,2015; Bender et al,2022) En la figura 8 se resumen las causas, efectos y defensas de los ROS en el cuerpo humano.

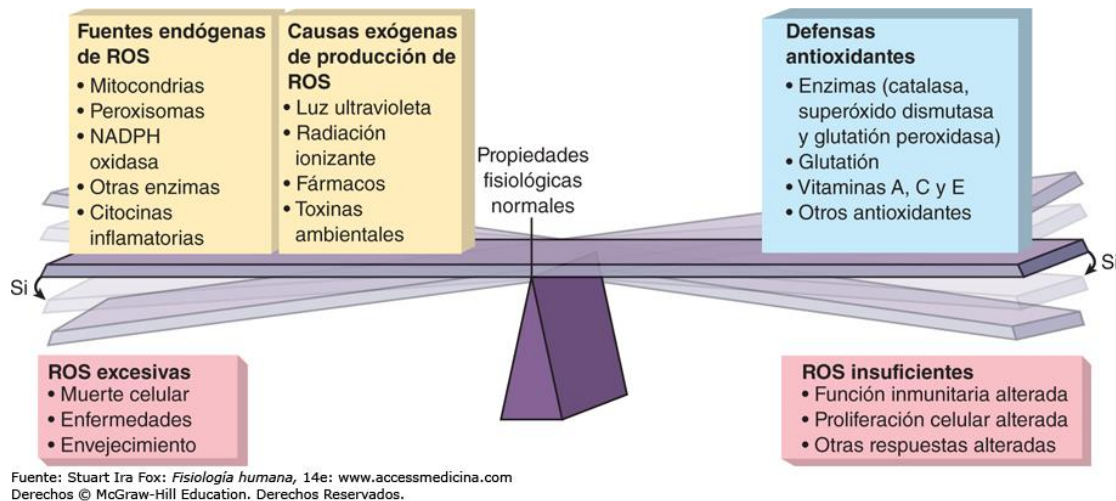


Figura 7. Producción de ROS y defensa. (Ira-Fox, 2016)

Los iones metálicos pueden reaccionar de manera no enzimática con el oxígeno, lo que provoca la formación de radicales hidroxilo; sin embargo, estos iones comúnmente se encuentran unidos a proteínas, por lo que no son reactivos, por el contrario, cumplen funciones importantes al proporcionar un grupo prostético a proteínas específicas de almacenamiento y transporte, permitiendo transportar proteínas que son demasiado grandes para ser filtradas en los riñones, evitando además la pérdida de iones metálicos en la orina. (Bender et al, 2022)

2.5 La ironía antioxidante

Los antioxidantes son compuestos químicos que protegen, retrasan o previenen la oxidación y, por ende, los efectos de ésta mediante la estabilización de los radicales libres. (Hernández-Chávez, 2014; Youngson, 1994) Paradójicamente, los antioxidantes endógenos, como la vitamina C, la vitamina E, el ascorbato y el caroteno tienen un modo de acción que resulta en convertirse en radicales libres, pero más débiles en comparación con los que estabilizan; no obstante, en concentraciones altas, pueden manifestar un problema al neutralizar radicales de señalización, es decir, podría permitir la supervivencia de células dañadas, aumentando el riesgo de desarrollar cáncer. Sin embargo, estos niveles sólo podrían alcanzarse con el consumo desmedido de suplementos de antioxidantes artificiales. (Ira-Fox, 2016; Bender et al, 2022)

Los antioxidantes, en beneficio de la salud con el principal objetivo de combatir el estrés oxidativo, ya que es importante en el desarrollo de enfermedades como el asma grave, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD, por sus siglas en inglés) y la DR, podemos encontrarlos naturalmente en los alimentos que consumimos, en nuestro cuerpo y como suplementos alimenticios o. (Brunton & Knollmann, 2023; Gui et al, 2023) Sin embargo, también están presentes como aditivos industriales para la preservación de las características de algunos materiales. (Youngson, 1994) En general, podemos agrupar los antioxidantes como se muestra en la Tabla 2.

Clasificación de los antioxidantes	
Enzimáticos	No enzimáticos
1.Enzimas primarias Catalasa superóxido dismutasa glutación peroxidasa	1.Cofactores: Coenzima Q10 2.Minerales: Zinc, Selenio 3.Compuestos organosulfurados: Sulfuro de alilo, indoles
2.Enzimas secundarias Glutación reductasa Glucosa fosfatasa hidrogenasa	4.Vitaminas y derivado: A(renitol), C (ácido ascórbico), E (tocoferoles y tocotrienoles), K. 5.Carotenoides: β -caroteno, licopeno, zeaxantina.

	6.Compuestos no proteicos nitrogenados: Ácido úrico
	7.Flavonoides
	8.Ácidos fenólicos

Tabla 2. Clasificación de los antioxidantes (Fuente: Elaboración propia con datos de Munteanu et al, 2021)

Dentro del campo industrial, los antioxidantes se han utilizado ampliamente desde antes de su aplicación médica para prevenir los efectos de la oxidación en productos de interés; por ejemplo, para mantener la estabilidad, forma líquida y evitar la desecación de los aceites lubricantes, se les añaden antioxidantes como el fenol. (Youngson, 1994) También se utilizan en la formulación de los materiales adhesivos y selladores, un tipo de sustancias formuladas con rellenos, pigmentos, estabilizadores, plastificantes y otros aditivos, capaces de mantener unidas 2 superficies o de adherirse a éstas para llenar el espacio entre ellas y proporcionar una barrera o revestimiento protector, entre los que destacan el adhesivo epoxi, de acetato de polivinilo o de silicato de sodio, ya que los materiales poliméricos pueden reaccionar con el oxígeno a partir de calor, luz, estrés mecánico o impurezas, resultando en decoloración, cambios de viscosidad, agrietamiento y pérdida de adherencia. Los más utilizados pertenecen a los compuestos fenólicos, de aminas, fosfitos, hidroquinonas y tioésteres. (Petrie, 2021) Cabe mencionar un estudio de Cuevas-Suárez y colaboradores (2023) en el cual probaron la efectividad de distintos antioxidantes naturales como alternativa a los antioxidantes fenólicos sintéticos utilizados en las formulaciones de materiales de restauración dental a base de resina, como el butilhidroxitolueno (BHT) y la hidroquinona (HQ), utilizados para evitar la polimerización prematura de éste durante los procesos de transporte y almacenamiento, es decir, para aumentar las propiedades de vida útil y estabilidad; concluyendo mediante la reformulación y análisis estadísticos a distas pruebas, como a la exposición de sensibilidad de la luz, de estabilidad de color y translucidez, que de los antioxidantes probados en el estudio, el ácido ascórbico fracasó como inhibidor de la polimerización y el ácido gálico redujo considerablemente la resistencia mecánica del adhesivo modificado, mientras que quercetina parecía ser la mejor alternativa; sin

embargo, su poca estabilidad natural es un obstáculo para su uso. (Cuevas-Suárez et al, 2023)

3.Marco teórico

3.1 Espectroscopía

La espectroscopía es un método analítico avanzado que estudia la interacción de la radiación electromagnética con la materia y nos permite identificar sustancias químicas, determinar la concentración de una muestra, detectar transiciones electrónicas, etc. a través de una metodología sencilla, rápida y sensible a cantidades muy pequeñas de muestra. Su fundamento reside en el campo de la química cuántica, pues se considera que las moléculas poseen tres tipos de energía interna: electrónica, vibratoria y rotacional. Entonces, cuando una molécula absorbe energía irradiada, puede aumentar su energía interna de varias formas, lo cual se explica considerando el hecho de que los diversos estados de energía de un átomo o molécula están cuantificados y bien definidos, por lo que, la cantidad de energía requerida para causar cualquier cambio de un estado a otro corresponde a regiones específicas del espectro electromagnético, es decir, será proporcionada por fotones de una frecuencia particular. Así, las transiciones electrónicas corresponden a las regiones ultravioleta y visible; las transiciones vibratorias, a infrarrojo e infrarrojo cercano; y las transiciones rotacionales a infrarrojo, infrarrojo lejano o microondas. (Petrie,2021; Pavia et al,2014; Bloch,2012; Khadpur,2006)

Esta energía irradiada, corresponde a ciertos valores de radiación electromagnética (Figura 9), también vista como paquetes discretos de energía denominados fotones, que consisten en un componente de campo eléctrico oscilante (E) y un componente de campo magnético oscilante (M), ambos perpendiculares entre sí. El número de oscilaciones en un segundo de estos fotones corresponde a un valor de frecuencia, expresado en Hertz. (Khadpur,2006) Es así, como su relación energética y de frecuencia se explica por la siguiente ecuación:

$$E = h\nu$$

Ecuación 1.

Donde:

E = Energía en ergios (Erg)

ν = Frecuencia en Hertz

h = Constante de Planck (6.625×10^{-27} ergs*s)

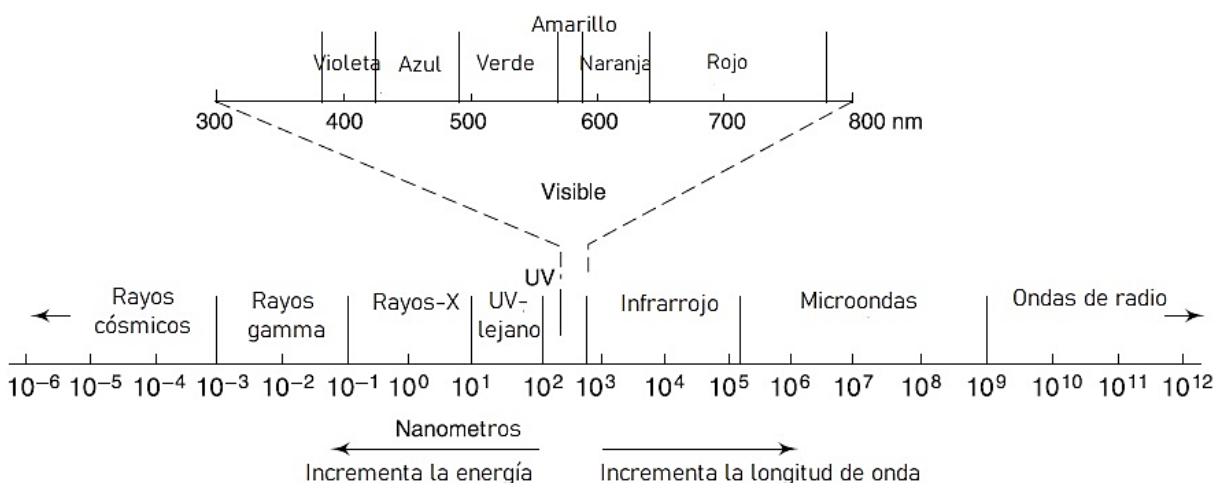


Figura 9. Espectro electromagnético (Modificado de Khadpur,2006)

3.1.1 Espectroscopía UV-visible

Este tipo de espectroscopía consiste en la caracterización de compuestos en una pequeña parte del espectro electromagnético, correspondiente a la región Ultravioleta y Visible, en la región de 200 a 400 nm. La energía de la radiación electromagnética en esta región varía de 300 a 600 kJ/mol (70 a 140 kcal/mol) y es suficiente para promover electrones a niveles de energía más altos (estados excitados). (Pavia et al,2014; Bloch,2012) Es un método excelente para cuantificar los niveles de ciertas sustancias químicas, como aditivos, agentes de pegajosidad, antioxidantes, etc. (Petrie,2021)

3.1.2 El espectrómetro UV-Visible y la Ley de Lambert-Beer

Un espectrómetro UV es un instrumento que genera radiación electromagnética en el rango de 200 a 400 nm, generando un espectro de absorción a través de un gráfico que registra la absorbancia relativa en la escala vertical (0-1,0) y la longitud de onda en la escala horizontal. (Pavia et al, 2014; Bloch,2012)

Normalmente, la muestra a analizar se disuelve en un solvente y se coloca en una celda elaborada a partir de materiales que no absorben en la región UV de interés, como es el caso del cuarzo. Los valores que arroje siempre deben compararse con la celda blanco de referencia que contenga solo el solvente. (Bloch,2012)

Matemáticamente, una combinación de 2 leyes, la ley de Lambert y la ley de Beer, conocidas conjuntamente como la ley de Lambert-Beer, nos permite analizar los valores de la absorbancia A de la muestra analizada. Este valor corresponde al logaritmo de la relación de la intensidad del haz de la luz incidente, I_0 , dividida por la intensidad de la luz, I , que se transmite a través de la muestra, como se muestra en la Ecuación 2. (Bloch, 2012; Khandpur,2006)

$$A = \log \frac{I_0}{I (muestra)}$$

Ecuación 2.

No obstante, este valor también es proporcional a la concentración de la muestra, c , la longitud (grosor) de la celda de la muestra, b , y la absortividad molar o coeficiente de extinción molar, ϵ , el cual se calcula a partir del espectro. (Ecuación 3) (Bloch,2012)

$$A = \epsilon cb$$

Ecuación 3.

Donde:

A = Absorbancia (sin unidad de medida)

ϵ = Absortividad molar ($\text{dm}^3 \text{mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$)

c = Concentración molar (mol dm^{-3})

b = Longitud de la celda(cm).

4. Justificación

Los compuestos de coordinación con centros metálicos de iones de cobalto y hierro han demostrado utilidad en distintos campos, tales como la biomedicina, la nanotecnología e industria, principalmente potenciando las características de sus ligandos, confiriéndoles otras características positivas y/o debilitando aspectos nocivos de los mismos y de los centros metálicos. (Santos et al, 2022; Gui et al, 2023; Zhang et al, 2023; Yang et al, 2023; Cohen & Stephen, 2001; Perontsis et al, 2019; Tsiliou et al, 2016)

Por todo lo anterior es que, en este trabajo de investigación se propone el análisis de la capacidad antioxidante mediante el ensayo DPPH de 3 compuestos de coordinación: $[\text{Fe(III)}(\text{C}\lambda)(\text{pcd})(\text{H}_2\text{O})(\text{DMSO})]$ **1** (Hernández-Anzaldo et al, 2013; Refizadeh et al, 2006), $7(\text{Fe}^{3+})$ **2** (Moreno G, 2018) y $[\text{Cu}^{2+}(\text{D4})]$ **3** (Girón, 2017), los cuales han sido reportados y/o estudiados por nuestro grupo de trabajo en el Laboratorio de Química Inorgánica del Centro de Química del Instituto de Ciencias (ICUAP).

5. Hipótesis

Los compuestos de coordinación **1-3** tienen la capacidad de autoreducirse, por lo cual tienen potencial de neutralizar el radical libre del compuesto DPPH mediante la oxidación del mismo, cambiando dependientemente del tiempo y concentración.

6. Objetivos

6.1 General

Demostrar la capacidad de inhibición del radical libre del DPPH de los compuestos de coordinación **1-3**, sintetizados por el equipo de trabajo del Laboratorio de Química Inorgánica del ICUAP, a través del ensayo DPPH y determinar si los factores de concentración y tiempo afectan esta capacidad.

6.2 Específicos

- 1) Establecer las condiciones adecuadas y reproducibles para llevar a cabo el ensayo DPPH.
- 2) Medir por un tiempo determinado en UV-Vis los compuestos de coordinación **1-3**.
- 3) Realizar un análisis de los resultados obtenidos.

7. Metodología

7.1 Equipos y reactivos

Los compuestos de coordinación **1-3** fueron proporcionados en estado sólido por el Laboratorio de Química Inorgánica del ICUAP. Para realizar y homogeneizar las disoluciones se utilizaron un baño ultrasónico, modelo PS-10A de la marca VEVOR y micropipetas de la compañía Science MED. Los disolventes utilizados fueron Dimetilsulfóxido (DMSO) y Metanol adquiridos con proveedores de calidad certificada y registrados en el padrón de la BUAP. Para pesar los compuestos de coordinación se utilizó una balanza electrónica analítica VE-210 de la compañía VELAB y para la medición de A, se utilizó un espectrofotómetro UV-Visible de la marca

1.2 Determinación del % de inhibición

En este trabajo, la actividad antioxidante fue determinada por la prueba del DPPH• según la técnica propuesta por Brand-Williams (1995) modificada. (Brand-Williams et al, 1995)

Se realizaron pruebas de solubilidad para poder preparar disoluciones de los compuestos **1-3**, posteriormente se realizaron soluciones a bajas concentraciones porque éstas se saturaban rápidamente. Se preparó una disolución por cada experimento de DPPH a una concentración de 0.02mM y 3 diferentes disoluciones de cada compuesto de coordinación **1-3** con tres diferentes concentraciones cada uno (**1** y **2** en DMSO y **3** metanol) (Esquema 3). Se evaluó en cada compuesto y concentración, la disminución del valor de la absorbancia en el valor de A máxima que mostró el espectro de UV-Vis del DPPH (515-517 nm) al agregarle una cantidad constante de cada una de las disoluciones, cada 10 minutos, durante 1 hora, repitiendo cada experimento 3 veces. Posteriormente los valores de A fueron utilizados para determinar el % de inhibición mediante la siguiente fórmula de Ge & Ma, 2013, ya que considera el valor de A de la muestra en la misma longitud de onda medida.

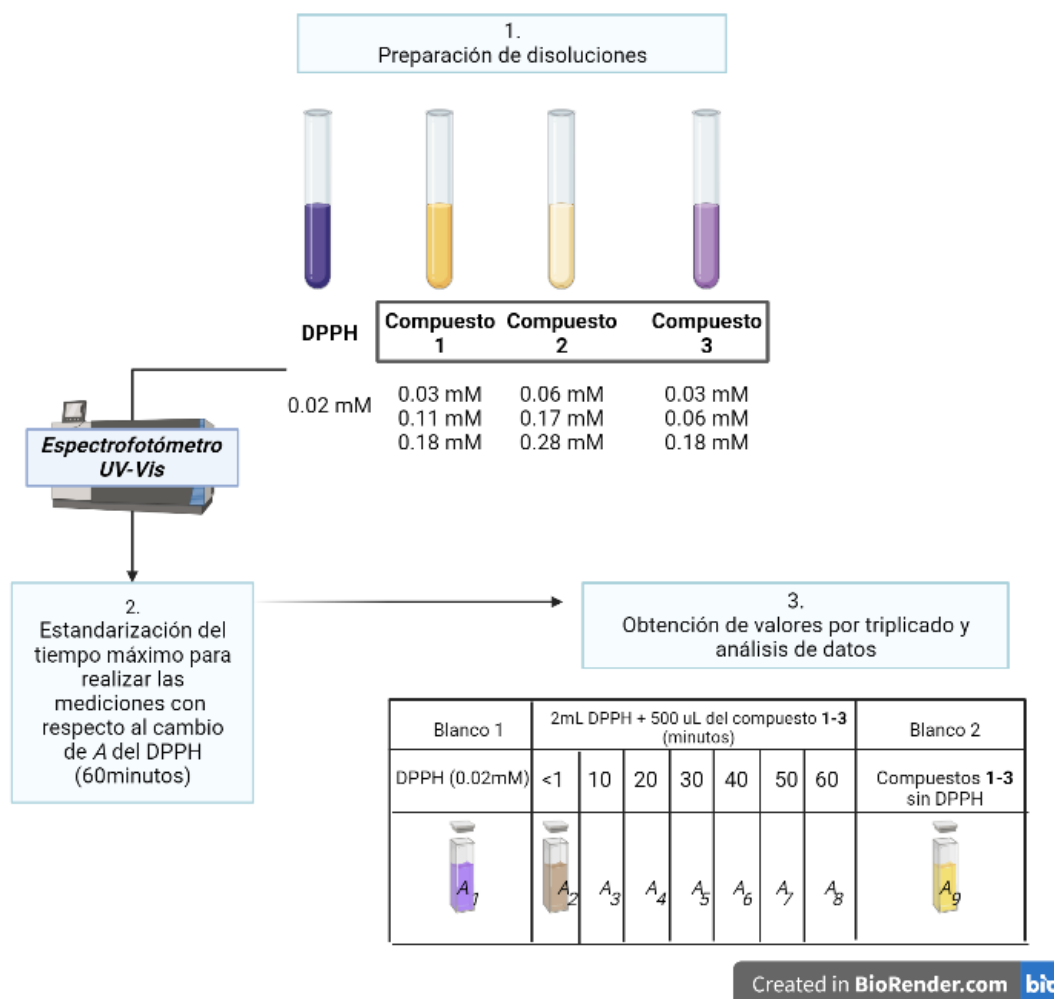
$$I(\%) = \frac{A_c - (A_i - A_j)}{A_c} \times 100$$

Donde:

A_c = A de DPPH

A_i = A de la muestra con DPPH

A_j = A de la muestra sin DPPH



Esquema 3. Resumen de la metodología utilizada (Elaboración propia con BioRender)

8.Resultados

8.1 Resultados del compuesto 1

El porcentaje más alto de inhibición del radical DPPH corresponde a la concentración más alta (0.18mM) después de 50m de exposición con un valor del 25.01%, mientras que el porcentaje más bajo fue del 16.31% en la concentración intermedia (0.11mM) luego de <1m de exposición. La desviación estándar no superó el valor 0.021 en todas las mediciones realizadas. Los valores y cálculos se muestran desglosados en las Tablas 4-6 en el apartado de Anexos y se resumen en la Tabla 3 y en la Figura 10.

% de inhibición del compuesto 1							
Concentración [mM]	Tiempo (minutos)						
	<1	10	20	30	40	50	60
0.03	18.93%	20.62%	21.11%	21.45%	22.04%	23.57%	23.71%
0.11	16.31%	19.34%	19.39%	19.38%	21.40%	21.92%	22.70%
0.18	22.27%	22.42%	23.32%	23.05%	23.21%	25.01%	24.82%

Tabla 3. % de inhibición del compuesto 1 a distintas concentraciones respecto al tiempo.

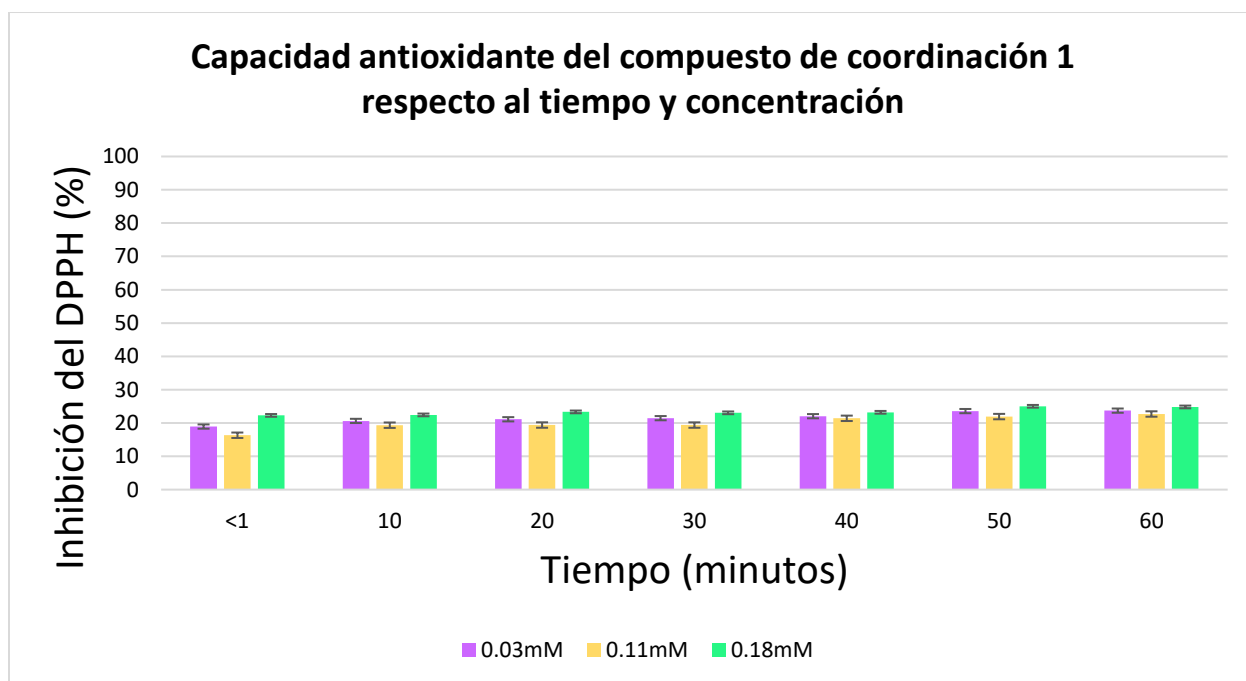


Figura 10. % de Inhibición del compuesto 1.

8.2 Resultados del compuesto 2

El porcentaje más alto de inhibición del radical DPPH corresponde a la concentración más baja de las 3 monitoreadas después de 40m de exposición con un valor del 25.8%, mientras que el porcentaje más bajo, de 18.7% se dio en la concentración más alta de

0.28mM luego de <1m de exposición. La desviación estándar no superó el valor 0.016 en todas las mediciones realizadas. Los valores se muestran desglosados en la Tabla 8-10 en el apartado de Anexos y se resumen en la Tabla 7 y en la Figura 11.

% de inhibición del compuesto 2							
Concentración [mM]	Tiempo (minutos)						
	<1	10	20	30	40	50	60
0.06	24.81%	25.26%	25.81%	25.65%	25.84%	25.81%	25.65%
0.17	20.77%	20.35%	20.05%	21.57%	21.86%	22.34%	22.41%
0.28	18.71%	19.73%	20.93%	21.45%	21.55%	21.85%	22.24%

Tabla 7. % de inhibición del compuesto 2 a distintas concentraciones respecto al tiempo.

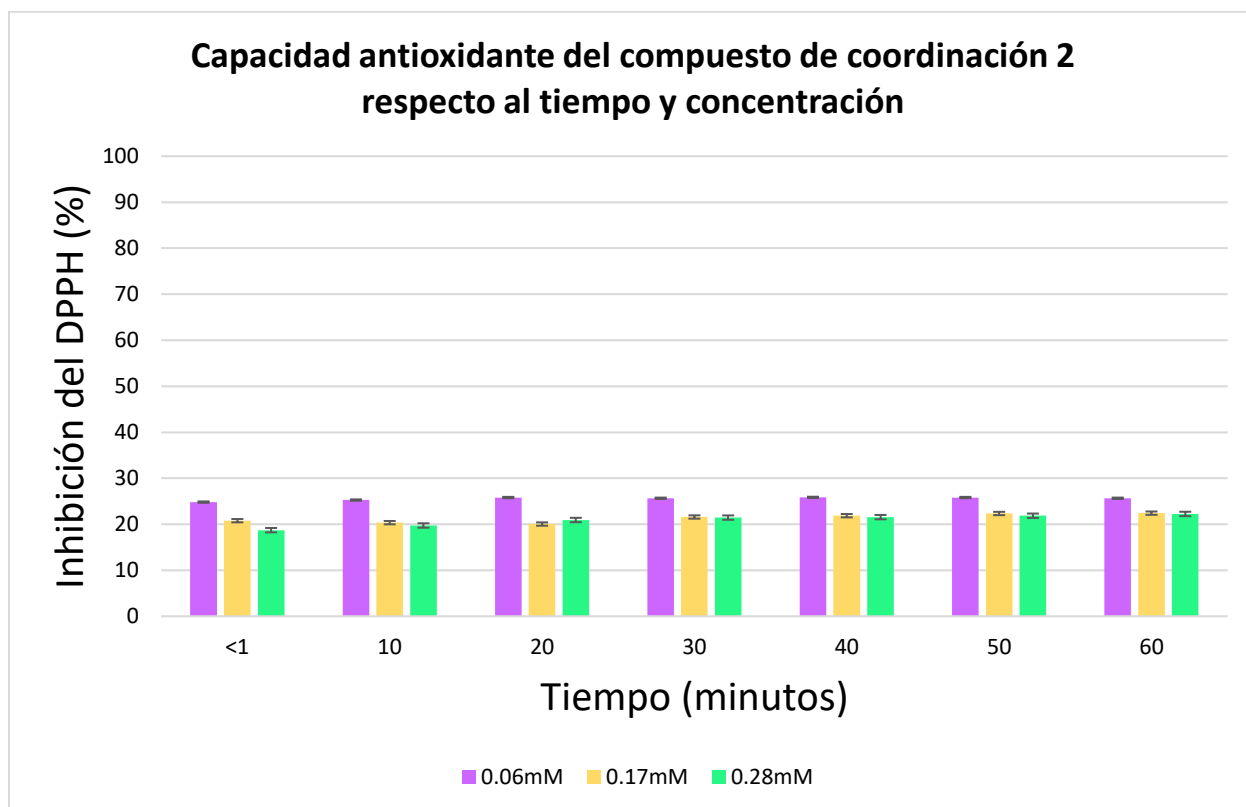


Figura 11. % de inhibición del compuesto 2.

8.3 Resultados del compuesto 3

Este compuesto presentó el porcentaje más alto de inhibición del radical DPPH de 201.7% en su concentración más alta de 0.18mM después de 50 minutos de exposición, mientras que el porcentaje más bajo fue de 25.2% en la concentración intermedia de 0.06mM luego de <1m de exposición. La desviación estándar no superó el valor 0.027 en todas las mediciones realizadas. Los valores se muestran desglosados en la Tabla 12-15 en el apartado de Anexos y se resumen en la Tabla 11 y en la Figura 12.

% de inhibición del compuesto 3							
Concentración [mM]	Tiempo (minutos)						
	<1	10	20	30	40	50	60
0.03	61.07%	66.88%	68.95%	69.58%	71.12%	72.97%	74.19%
0.06	25.18%	31.03%	33.74%	35.90%	40.65%	43.23%	46.09%
0.18	164.24%	174.96%	180.32%	189.83%	195.66%	201.70%	196.47%

Tabla 11. % de inhibición del compuesto 3 a distintas concentraciones respecto al tiempo.

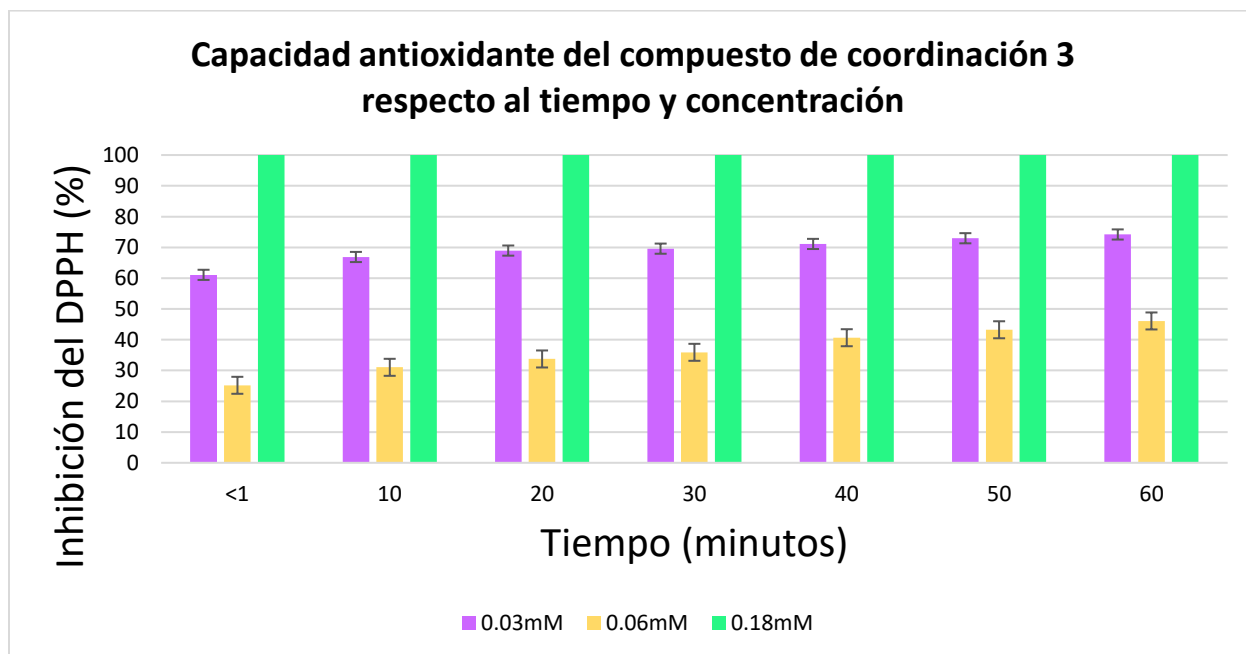


Figura 12. % de inhibición del compuesto 3

Los valores más altos y más bajos de % de inhibición obtenidos para cada compuesto se resumen en la Tabla 12.

<i>Compuesto</i>	<i>% de inhibición máximo/mínimo</i>	<i>Concentración [mM]</i>	<i>Tiempo (min)</i>
1	25.01	0.18	50
	16.31	0.11	<1
2	25.84	0.06	40
	18.71	0.28	<1
3	201.7	0.18	50
	25.2	0.06	<1

Tabla 14. Resumen de los % de inhibición máximos y mínimos obtenidos en función de la concentración y el tiempo.

9.Discusión

Los resultados obtenidos demuestran el potencial de los compuestos de coordinación **1-3** para neutralizar el radical libre del compuesto DPPH; los antioxidantes funcionan neutralizando a los radicales libres, normalmente convirtiéndose a sí mismos en nuevos radicales libres, pero con menor reactividad. Así que, a pesar de los centros metálicos de los compuestos de coordinación **1-3** los hace más electronegativos, este trabajo ha demostrado que tienen capacidad de inhibir el radical DPPH, probablemente “robándole”, es decir, oxidando al radical y reduciéndose, a pesar de que el mecanismo de neutralización del DPPH más extendido consiste en la transferencia de electrones a éste. Es notable mencionar la influencia de la concentración en los resultados, ya que desde el principio del trabajo de laboratorio la preparación de cada una de las disoluciones presentó ser un reto por la rápida saturación que presentaban, lo cual llevó a trabajar con concentraciones bajas de hasta 0.03mM y máximas de hasta 0.28mM. El tiempo determinado para la realización de cada experimento fue delimitado a 60 minutos debido a la merma en el cambio de los valores de la absorbancia en la longitud de onda (515-517 nm) examinada, aspecto que se refleja en las gráficas de los resultados obtenidos. Es relevante destacar que el compuesto **3**, con centro metálico de cobalto en estado de

oxidación 2+ coordinado al ligante D4, un tipo de dendrímero, presentó los valores de inhibición más altos de los 3 compuestos evaluados; sin embargo, su comportamiento fluctuó entre las 3 concentraciones medidas y presentó interferencias en las mediciones por su señal en las mismas longitudes de onda, se atribuye este comportamiento al estado de oxidación preferencial de los átomos de cobalto, ya que al pertenecer al grupo 9 de la tabla periódica, tiene preferencia por el estado de oxidación +2, lo cual influye debido a la teoría de que funciona bajo su reducción por el “robo” del electrón de las moléculas del DPPH, que deriva en la presencia de especies en estado de oxidación +1, que podrían competir con las de nuestro compuesto inicial buscando estar en su estado de oxidación preferencial.

Para el caso del compuesto **1**, de hierro, cuyos antecedentes indicaban una similitud en su capacidad catalítica y en los estados de *spin* del centro metálico Fe(III) con la enzima peroxidasa, presentó los porcentajes más bajos de inhibición que fueron independientes de su concentración, es decir, no aumentaron conforme a ésta. Con respecto al compuesto **2**, también de hierro pero con la aparente coexistencia de dos estados de oxidación 3+ y 2+, los porcentajes de inhibición presentaron valores intermedios entre los otros 2 compuestos, lo cual no era lo esperado precisamente por el estado de oxidación preferencial del átomo del hierro, el cual también es +2, por pertenecer al grupo 8, ya que se creía más probable que el compuesto **1** tuviera mayor preferencia por donar uno de sus electrones por la presencia de únicamente especies de hierro en estado de oxidación +3 para poder llegar a su estado de oxidación +2, visualizándose en porcentajes de inhibición más altos; mientras que se esperaba que el compuesto **2** presentara los porcentajes más bajos por la coexistencia de los dos estados de oxidación previamente mencionados, que podrían competir entre sí, visualizándose en un menor porcentaje de inhibición.

Estos compuestos de coordinación presentaron señales en las longitudes de onda medidas, lo cual fue una desventaja que complicó el análisis de los datos. También, durante la preparación de las muestras, las disoluciones se saturaban rápidamente, por lo que los márgenes analizados con respecto a la concentración no fueron muy amplios.

10.Conclusiones

1. La evaluación de la capacidad antioxidante mediante el ensayo DPPH arrojó resultados positivos, afirmando la hipótesis inicial de que los compuestos **1-3** tienen capacidad de neutralizar radicales libres.
2. El compuesto **3** presentó la mayor capacidad antioxidante, con un porcentaje de inhibición del radical DPPH de 201.7% en su concentración más alta de 0.18mM después de 50 minutos de exposición.
3. El compuesto **2** presentó la segunda mayor capacidad antioxidante, con un porcentaje de inhibición del radical DPPH de 25.8% en su concentración más alta de 0.06mM después de 40 minutos de exposición.
4. El compuesto **1** arrojó los valores más bajos de porcentajes de inhibición del radical DPPH, siendo el más alto de 25% con la concentración más alta después de 50m de exposición.

Anexos

Longitud de onda	Aspecto calculado y/o medido	Ac	Valores Ai medidos respecto al tiempo (minutos)							Valor Aj
		DPPH	<1	10	20	30	40	50	60	Compuesto 1 (0.03mM)
517	Repetición 1	0.2747	0.2616	0.2533	0.2508	0.2499	0.2455	0.2319	0.2317	0.0192
517	Repetición 2	0.2746	0.2318	0.2239	0.2266	0.2258	0.2259	0.2269	0.2272	0.0189
517	Repetición 3	0.2606	0.2203	0.2228	0.2186	0.2176	0.2171	0.2173	0.2161	0.019
	Promedio	0.269966667	0.2379	0.233333333	0.232	0.2311	0.2295	0.22536667	0.225	0.019033333
	Límite máximo	0.278078592	0.259215018	0.250633719	0.24876544	0.24788958	0.24403823	0.23278646	0.23302932	0.019186086
NA	Límite mínimo	0.261854741	0.216584982	0.216032948	0.21523456	0.21431042	0.21496177	0.21794687	0.21697068	0.018880581
	Desviación estándar	0.008111925	0.021315018	0.017300385	0.01676544	0.01678958	0.01453823	0.00741979	0.00802932	0.000152753
	%Inhibición del promedio	NA	18.92826275	20.61982961	21.1137177	21.4470922	22.039758	23.5708112	23.7066304	NA

Tabla 4. Valores de absorbancia y cálculos sobre la concentración 0.03 mM del compuesto **1**.

Longitud de onda	Aspecto calculado y/o medido	Ac	Valores Ai medidos respecto al tiempo (minutos)							Valor Aj
		DPPH	<1	10	20	30	40	50	60	Compuesto 1 (0.11mM)
522	Repetición 1	0.2771	0.261	0.2506	0.25	0.2502	0.2367	0.2329	0.2275	0.0138
518	Repetición 2	0.271	0.243	0.2276	0.228	0.2277	0.2264	0.226	0.2243	0.0148
514	Repetición 3	0.2849	0.2401	0.2407	0.2405	0.2407	0.2386	0.2385	0.2391	0.0184
	Promedio	0.277666667	0.248033333	0.239633333	0.2395	0.239533333	0.2339	0.23246667	0.2303	0.015666667
	Límite máximo	0.284633971	0.259356024	0.251170375	0.25053404	0.25082861	0.2404643	0.23872792	0.23808717	0.018086033
NA	Límite mínimo	0.270699362	0.236710642	0.228096292	0.22846596	0.22823805	0.2273357	0.22620541	0.22251283	0.0132473
	Desviación estándar	0.006967305	0.011322691	0.011537042	0.01103404	0.01129528	0.0065643	0.00626126	0.00778717	0.002419366
	%Inhibición del promedio	NA	16.31452581	19.33973589	19.3877551	19.3757503	21.4045618	21.9207683	22.7010804	NA

Tabla 5. Valores de absorbancia y cálculos sobre la concentración 0.11 mM del compuesto **1**.

Longitud de onda	Aspecto calculado y/o medido	Ac	Valores Ai medidos respecto al tiempo (minutos)							Valor Aj
		DPPH	<1	10	20	30	40	50	60	Compuesto 1 (0.18mM)
523	Repetición 1	0.277	0.2519	0.2461	0.2395	0.2421	0.2414	0.2253	0.2263	0.0235
511	Repetición 2	0.2791	0.2402	0.2444	0.2426	0.243	0.2438	0.2444	0.2462	0.0277
518	Repetición 3	0.2695	0.2256	0.226	0.2269	0.2262	0.2248	0.2254	0.2242	0.0248
	Promedio	0.2752	0.239233333	0.238833333	0.23633333	0.2371	0.23666667	0.2317	0.23223333	0.025333333
	Límite máximo	0.280246781	0.252409954	0.249979783	0.24464858	0.2465504	0.24701332	0.24269864	0.24437431	0.027483527
NA	Límite mínimo	0.270153219	0.226056713	0.227686884	0.22801809	0.2276496	0.22632001	0.22070136	0.22009236	0.02318314
	Desviación estándar	0.005046781	0.013176621	0.011146449	0.00831525	0.0094504	0.01034666	0.01099864	0.01214098	0.002150194
	%Inhibición del promedio	NA	22.2747093	22.42005814	23.3284884	23.0499031	23.2073643	25.0121124	24.818314	NA

Tabla 6. Valores de absorbancia y cálculos sobre la concentración 0.18 mM del compuesto 1.

Longitud de onda	Aspecto calculado y/o medido	Ac	Valores Ai medidos respecto al tiempo (minutos)							Valor Aj
		DPPH	<1	10	20	30	40	50	60	Compuesto 2 (0.06mM)
523	Experimento 1	0.2715	0.22	0.2145	0.2132	0.2132	0.2114	0.2106	0.2098	0.006
518	Experimento 2	0.2697	0.2191	0.2195	0.2161	0.2174	0.2165	0.2178	0.2188	0.0067
516	Experimento 3	0.2849	0.2015	0.2029	0.2031	0.2031	0.2042	0.204	0.2051	0.0068
	Promedio	0.275366667	0.213533333	0.2123	0.2108	0.21123333	0.2107	0.2108	0.21123333	0.0065
	Límite máximo	0.283671685	0.223964217	0.220815868	0.21762422	0.21858339	0.21687981	0.21770217	0.21819489	0.00693589
NA	Límite mínimo	0.267061648	0.20310245	0.203784132	0.20397578	0.20388328	0.20452019	0.20389783	0.20427177	0.00606411
	Desviación estándar	0.008305019	0.010430884	0.008515868	0.00682422	0.00735006	0.00617981	0.00690217	0.00696156	0.00043589
	%Inhibición del promedio	NA	24.81539765	25.26328532	25.8080136	25.6506476	25.8443288	25.8080136	25.6506476	NA

Tabla 8. Valores de absorbancia y cálculos sobre la concentración 0.06 mM del compuesto 2.

Longitud de onda	Aspecto calculado y/o medido	Ac	Valores Ai medidos respecto al tiempo (minutos)							Valor Aj
		DPPH	<1	10	20	30	40	50	60	Compuesto 2 (0.17mM)
520	Experimento 1	0.2736	0.268	0.2657	0.2646	0.2658	0.2637	0.2606	0.2605	0.0486
518	Experimento 2	0.2585	0.2536	0.2507	0.2568	0.2463	0.247	0.247	0.2463	0.0494
518	Experimento 3	0.267	0.2589	0.2675	0.2649	0.262	0.2611	0.2604	0.2606	0.0494
	Promedio	0.266366667	0.260166667	0.2613	0.2621	0.25803333	0.25726667	0.256	0.2558	0.049133333
	Límite máximo	0.273936563	0.267449752	0.270523882	0.26669239	0.26837081	0.2662524	0.26379487	0.26402739	0.049595214
NA	Límite mínimo	0.25879677	0.252883581	0.252076118	0.25750761	0.24769586	0.24828094	0.24820513	0.24757261	0.048671453
	Desviación estándar	0.007569897	0.007283085	0.009223882	0.00459239	0.01033747	0.00898573	0.00779487	0.00822739	0.00046188
	%Inhibición del promedio	NA	20.77337004	20.34789138	20.0475535	21.5742711	21.8620949	22.3376298	22.4127143	NA

Tabla 9. Valores de absorbancia y cálculos sobre la concentración 0.17 mM del compuesto 2.

Longitud de onda	Aspecto calculado y/o medido	Ac	Valores Ai medidos respecto al tiempo (minutos)							Valor Aj
		DPPH	<1	10	20	30	40	50	60	Compuesto 2 (0.28mM)
523	Experimento 1	0.2746	0.2683	0.2687	0.265	0.2675	0.2632	0.2637	0.2642	0.0491
518	Experimento 2	0.2604	0.2656	0.2555	0.2567	0.2475	0.2522	0.2508	0.2481	0.0508
516	Experimento 3	0.2879	0.2844	0.2857	0.2784	0.2808	0.2796	0.278	0.277	0.0495
	Promedio	0.2743	0.272766667	0.269966667	0.2667	0.26526667	0.265	0.26416667	0.2631	0.0498
	Límite máximo	0.288052454	0.282931475	0.28510646	0.27764943	0.28202863	0.2787884	0.27777267	0.27758137	0.050688819
NA	Límite mínimo	0.260547546	0.262601858	0.254826874	0.25575057	0.24850471	0.2512116	0.25056066	0.24861863	0.048911181
	Desviación estándar	0.013752454	0.010164809	0.015139793	0.01094943	0.01676196	0.0137884	0.013606	0.01448137	0.000888819
	%Inhibición del promedio	NA	18.71430307	19.73508324	20.9259934	21.4485357	21.5457528	21.8495564	22.2384251	NA

Tabla 10. Valores de absorbancia y cálculos sobre la concentración 0.28 mM del compuesto 2.

Longitud de onda	Aspecto calculado y/o medido	Ac	Valores Ai medidos respecto al tiempo (minutos)							Valor Aj
		DPPH	<1	10	20	30	40	50	60	Compuesto 3 (0.03mM)
516	Experimento 1	0.177	0.1386	0.1321	0.1266	0.1234	0.1209	0.1196	0.1172	0.067
514	Experimento 2	0.1835	0.1393	0.1305	0.1283	0.1246	0.123	0.1198	0.1145	0.0728
517	Experimento 3	0.18	0.1415	0.1254	0.1219	0.1254	0.1212	0.1157	0.1168	0.0692
	Promedio	0.180166667	0.1398	0.129333333	0.1256	0.12446667	0.1217	0.11836667	0.11616667	0.069666667
	Límite máximo	0.18341987	0.141313275	0.132832381	0.12891512	0.12547331	0.12283578	0.12067823	0.11762383	0.072594692
NA	Límite mínimo	0.176913463	0.138286725	0.125834286	0.12228488	0.12346002	0.12056422	0.1160551	0.1147095	0.066738641
	Desviación estándar	0.003253204	0.001513275	0.003499047	0.00331512	0.00100664	0.00113578	0.00231157	0.00145717	0.002928026
	%Inhibición del promedio	NA	61.07308048	66.88251619	68.9546716	69.5837188	71.119334	72.9694727	74.1905643	NA

Tabla 12. Valores de absorbancia y cálculos sobre la concentración 0.03 mM del compuesto 3.

Longitud de onda	Aspecto calculado y/o medido	Ac	Valores Ai medidos respecto al tiempo (minutos)							Valor Aj
		DPPH	<1	10	20	30	40	50	60	Compuesto 3 (0.06mM)
517	Experimento 1	0.1705	0.223	0.2098	0.2004	0.2011	0.1929	0.1904	0.1848	0.0953
516	Experimento 2	0.1539	0.1939	0.186	0.1908	0.1839	0.1716	0.1698	0.1652	0.0732
518	Experimento 3	0.1477	0.1942	0.1877	0.1795	0.1755	0.1736	0.1657	0.1624	0.0894
	Promedio	0.157366667	0.2037	0.1945	0.19023333	0.18683333	0.17936667	0.1753	0.1708	0.085966667
	Límite máximo	0.169155362	0.220414963	0.207777424	0.20069485	0.19988298	0.19112946	0.18853669	0.18300492	0.097409714
NA	Límite mínimo	0.145577972	0.186985037	0.181222576	0.17977182	0.17378368	0.16760387	0.16206331	0.15859508	0.074523619
	Desviación estándar	0.011788695	0.016714963	0.013277424	0.01046152	0.01304965	0.01176279	0.01323669	0.01220492	0.011443047
	%Inhibición del promedio	NA	25.18534209	31.03156111	33.7428511	35.9034103	40.6481678	43.232366	46.0919297	NA

Tabla 13. Valores de absorbancia y cálculos sobre la concentración 0.06 mM del compuesto 3.

Longitud de onda	Aspecto calculado y/o medido	Ac	Valores Ai medidos respecto al tiempo (minutos)							Valor Aj
		DPPH	<1	10	20	30	40	50	60	Compuesto 3 (0.18mM)
517	Experimento 1	0.1569	0.1391	0.1232	0.1108	0.0964	0.0822	0.0749	0.1098	0.2389
516	Experimento 2	0.14	0.1391	0.1192	0.1214	0.1032	0.0877	0.0796	0.0729	0.2163
518	Experimento 3	0.1489	0.108233333	0.096233333	0.08253333	0.07273333	0.07643333	0.06493333	0.06003333	0.2176
	Promedio	0.1486	0.128811111	0.112877778	0.10491111	0.09077778	0.08211111	0.07314444	0.08091111	0.224266667
	Límite máximo	0.157053993	0.146631989	0.127430377	0.12500249	0.10677032	0.08774497	0.08063372	0.10674353	0.236956164
NA	Límite mínimo	0.140146007	0.110990233	0.098325178	0.08481973	0.07478523	0.07647725	0.06565517	0.0550787	0.21157717
	Desviación estándar	0.008453993	0.017820878	0.014552599	0.02009138	0.01599254	0.00563386	0.00748928	0.02583242	0.012689497
	%Inhibición del promedio	NA	164.2365784	174.9588754	180.320024	189.831015	195.663227	201.697323	196.470764	NA

Tabla 14. Valores de absorbancia y cálculos sobre la concentración 0.18 mM del compuesto 3.

Referencias

1. Anjali Sharma et al. ,Dense hydroxyl polyethylene glycol dendrimer targets activated glia in multiple CNS disorders.Sci. Adv.6,eaay8514(2020). DOI: 10.1126/sciadv.aay8514
2. Bazán, N. E. (2017). Capítulo 27: Minerales *Bases fisiológicas del ejercicio*. (1st EDICIÓN) España:Editorial Paidotribo.
3. Bender, D., Rodwell, V. W., Botham, K. M., Kennelly, P. J., & Weil, P. A. (2022). CAPÍTULO 45: Radicales libres y nutrientes antioxidantes (32 ed.) *Harper. Bioquímica ilustrada* [e-book version]. McGraw Hill. <https://accessmedicina.bibliotecabuap.elogim.com/content.aspx?sectionid=274834333&bookid=3284&Resultclick=2#1199126984>
4. Bloch, Daniel R. (2012). Characterization. Chap. 9 in *Organic Chemistry*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill. <https://www.accessengineeringlibrary.com/content/book/9780071767972/chapter/chapter9>
5. Brand-Williams, W., Cuvelier, M.E. and Berset, C. (1995). Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity using the DPPH free radical method. *Lebensmittel Wissenschaft und Technologie Food Science and Technology*, 28 p

6. Brunton, Laurence, Knollmann, Bjorn (2023) Capítulo 44: Farmacología pulmonar en *Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica*, 14e. McGraw Hill. <https://accessmedicina.bibliotecabuap.elogim.com/content.aspx?bookid=3218§ionid=273624339#277776456>
7. Caldera Villalobos, M., & Herrera González, A. M. (2019). Polímeros adhesivos y formación de uniones a través de reacciones de polimerización y fuerzas intermoleculares. *Educación química*, 30(2), 2-13. <https://doi.org/10.22201/fq.18708404e.2019.2.68197>
8. Chang, R. (2010). Química de los metales de transición y compuestos de coordinación. En *Química* (10a EDICIÓN, pp. 952-978). McGrawHill.
9. Chang, R. (2013). Química de los metales de transición y compuestos de coordinación. En *Química* (11a EDICIÓN, pp. 996-1020). McGrawHill.
10. Cirera, J. (2013). Spin State and Stereochemistry. *Comprehensive Inorganic Chemistry II*, 441-468. <https://doi.org/10.1016/b978-0-08-097774-4.00920-1> M. Rafizadeh, B. Mehrabi, V. Amani, *Acta Crystallogr. E* 62 (2006) 332–334.
11. Cohen, Seth M, and Stephen J Lippard. (2001) Cisplatin: From DNA Damage to Cancer Chemotherapy. *Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology*, vol. 67, pp. 93–130. Elsevier, www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0079660301670260, [https://doi.org/10.1016/s0079-6603\(01\)67026-0](https://doi.org/10.1016/s0079-6603(01)67026-0). Accessed 21 May 2023.
12. Company, E. (2017). Química de los metales. *The NALCO Water Handbook* (Fourth Edition). McGraw Hill Professional. <https://accessengineeringlibrary.bibliotecabuap.elogim.com/content/book/9781259860973/toc-chapter/chapter25/section/section4?implicit-login=true>
13. Constable, E. C. (2021). A short history of coordination compounds: The journey from plant extracts to the present day. *Comprehensive Coordination Chemistry III* (Vols. 1–9, pp. 1–24). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102688-5.00001-5>
14. Coronado H, Marta, Vega y León, Salvador, Gutiérrez T, Rey, Vázquez F, Marcela, & Radilla V, Claudia. (2015). Antioxidantes: perspectiva actual para la salud

humana. *Revista chilena de nutrición*, 42(2), 206-212. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182015000200014>

15. Cuevas-Suárez Enrique, Aldrighi Münchow, E., Gonçalves Schwarzbald, C., Kuhn Rutz, J., Fernandes da Silva, A., & Piva, E. (2023). Effect of naturally derived antioxidants as polymerization inhibitors on experimental adhesive resins. *Journal of Photochemistry & Photobiology A: Chemistry*, 436, N.PAG. <https://doi.bibliotecabuap.elogim.com/10.1016/j.jphotochem.2022.114368>
16. Dimiza, F.; Papadopoulos, A.N.; Tangoulis, V.; Psycharis, V.; Raptopoulou, C.P.; Kessissoglou, D.P.; Psomas, G. (2012) Biological evaluation of cobalt(II) complexes with non-steroidal anti-inflammatory drug naproxen. *J. Inorg. Biochem.*, 107, 54–64. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2011.10.014>
17. Dong S, Wu W, Huang L, Wang E. (2020) Atomic engineering of single-atom nanozymes for enzyme-like catalysis. *Chem Sci.* 11;11(36):9741-9756. doi: 10.1039/d0sc03522j. PMID: 34094238; PMCID: PMC8162425.
18. Ge, Q., & Ma, X. (2013). Composition and antioxidant activity of anthocyanins isolated from Yunnan edible rose (An ning). *Food Science and Human Wellness* 2(2), 68–74. <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2013.04.001>
19. Giron, A. K. (2017). Caracterización electrónica, estructural y magnética de compuestos de coordinación a partir del ligante D4, ligante puente dicianamida con Mn(II), Co(II), Ni(II) y Cu(II). [Tesis de maestría, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla]. Repositorio institucional de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. <https://repositorioinstitucional.buap.mx/handle/20.500.12371/7856>
20. Graur, V., Mardari, A., Bourosh, P., Kravtsov, V., Usataia, I., Ulchina, I., Garbuz, O., & Gulea, A. (2023). Novel Antioxidants Based on Selected 3d Metal Coordination Compounds with 2-Hydroxybenzaldehyde 4,S-Diallylthiosemicarbazone. *Acta Chimica Slovenica*, 70(1), 122–130. <https://doi.bibliotecabuap.elogim.com/10.17344/acsi.2022.7885>
21. Gui, S., Tang, W., Huang, Z., Wang, X., Gui, S., Gao, X., Xiao, D., Tao, L., Jiang, Z., Wang, X., (2023) Ultrasmall Coordination Polymer Nanodots Fe-Quer Nanozymes for Preventing and Delaying the Development and Progression of Diabetic Retinopathy. *Adv. Funct. Mater.* . <https://doi.org/10.1002/adfm.202300261>

22. Hernández-Anzaldo, S., Sánchez-Morales, N., Zamorano-Ulloa, R., Escudero, R., De Jesús Rosales Hoz, M., & Reyes-Ortega, Y. (2013). ESR and magnetic studies of octahedral $[\text{Fe(III)(Cl)(pcd)(H}_2\text{O)(DMSO)}]$ (pcd = pyridine-2,6-dicarboxylato) compound showing Fe(III) species with different spin states in solution. *Journal of Molecular Structure*, 1040, 39-46. doi:10.1016/j.molstruc.2013.02.02
23. Hernández-Chávez Abel (2014) Capítulo 6: Formas farmacéuticas. Excipientes y vehículos en *Farmacología general. Una guía de estudio* 1ªe. McGraw Hill
<https://accessmedicina.bibliotecabuap.elogim.com/content.aspx?bookid=1489§ionid=96949828#96949951>
<https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.04.002https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0162013419301382?via%3Dihub>
24. Ira-Fox Stuart (2016) CAPÍTULO 19: Regulación del metabolismo en *Fisiología humana*, 14e McGraw Hill.
<https://accessmedicina.bibliotecabuap.elogim.com/content.aspx?bookid=2163§ionid=162712758#200672803>
25. Kauffman, G. B. (2006). Coordination Chemistry: History. *Encyclopedia of Inorganic Chemistry*. <https://doi.org/10.1002/0470862106.ia048>
26. Khandpur, R S. 2006. "Colorimeters and Spectrophotometers (Visible–Ultraviolet)." Chap. 2 in *Handbook of Analytical Instruments*. 2nd ed. New York: McGraw Hill Education (India) Private Limited.
<https://www.accessengineeringlibrary.com/content/book/9780070604605/chapter/chapter2>
27. Lehninger, A. L., Nelson, D. L., Cox, M. M., & Foix, C. M. C. (2018). *Lehninger principios de bioquímica* (7a ed.). Omega
28. Madigan, M., M. Martinko, J., S. Bender, K., H. Buckely, D., & A. Stahl, D. (2015). *Brock. Biología de los microorganismos* (14th ed.) [Print version]. Pearson Education.
29. Manahan, S. E. (2006). Química ambiental de la geosfera en *Introducción a la química ambiental*. (1ª EDICIÓN, pp.255) España: Editorial Reverté.
30. MIT OpenCourseWare. (2017). 28. Transition Metals: Crystal Field Theory Part I [YouTube Video]. In YouTube. <https://www.youtube.com/watch?v=ILdPSLNxDqA>

31. MIT OpenCourseWare. (2017). 29. Transition Metals: Crystal Field Theory Part II [YouTube Video]. In YouTube. <https://www.youtube.com/watch?v=CFPnZ66nge4>
32. Moreno, G. (2018). *Obtención de compuestos de coordinación a partir del ligante H6peol e iones de metales de la primera serie de transición, su caracterización electrónica y magneto-estructural*. [Tesis de maestría, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla]. Repositorio institucional de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. <https://repositorioinstitucional.buap.mx/handle/20.500.12371/7855>
33. Munteanu IG, Apetrei C. Analytical Methods Used in Determining Antioxidant Activity: A Review. *Int J Mol Sci.* 2021 Mar 25;22(7):3380. doi: 10.3390/ijms22073380. PMID: 33806141; PMCID: PMC8037236
34. NIH. (2022, March 24). Anemia por deficiencia de vitamina B12. NHLBI, NIH, <https://www.nhlbi.nih.gov/es/salud/anemia/anemia-por-deficiencia-de-vitamina-b12>
35. Pavia, D. L., Lampman, G. M., Kriz, G. S., & Vyvyan, J. A. (2014). *Introduction to spectroscopy*. 5th ed. Cengage learning.
36. Peña Prieto, L. E. (2019). 7.13.1 Propiedades periódicas y físicas. En: *Química de los compuestos de coordinación*. Colombia: Editorial Universidad Distrital Francisco José de Caldas.
37. Peñuela, Oscar Andrés. (2005). Hemoglobina: una molécula modelo para el investigador. *Colombia Médica*, 36(3), 215-225. Retrieved May 20, 2023, from http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-95342005000300013&lng=en&tlng=es.
38. Perontsis, S.; Dimitriou, A.; Fotiadou, P.; Hatzidimitriou, A.G.; Papadopoulos, A.N.; Psomas, G. (2019) Cobalt(II) complexes with the non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac and nitrogen-donor ligands. *J. Inorg. Biochem.* 196, 110688.
39. Petrie, Edward M. (2021). ADHESIVE COMPOSITION. Chap. 23.2 in *Handbook of Adhesives and Sealants*. 3rd ed. New York: McGraw Hill. <https://www.accessengineeringlibrary.com/content/book/9781260440447/toc-chapter/chapter23/section/section3>
40. Petrie, Edward M. (2021). CHAPTER PRELIMINARIES. Chap. 1.0 in *Handbook of Adhesives and Sealants*. 3rd ed. New York: McGraw Hill.

<https://www.accessengineeringlibrary.com/content/book/9781260440447/toc-chapter/chapter1/section/section>

41. Petrie, Edward M. (2021). Microscopy and Spectroscopy. Chap. 7.3.1 in *Handbook of Adhesives and Sealants*. 3rd ed. New York: McGraw Hill.
<https://www.accessengineeringlibrary.com/content/book/9781260440447/toc-chapter/chapter23/section/section3>
42. Piedras, R. J., Fernández-Tresguerres Hernández, J. A., Ariznavarreta, C., Cachofeiro, V., Cardinali, D. P., Escrich, E., Gil Loyzaga, P., ... & Tamargo Menéndez, P. (2005). CAPÍTULO 21: Fisiología del eritrocito en *Fisiología humana*. (5 th ed.) [e-book version]. McGraw Hill.
<https://accessmedicina.bibliotecabuap.elogim.com/content.aspx?bookid=2987§ionid=251834737>
43. PubChem. (2023). Alizarin. @Pubchem; PubChem.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Alizarin#section=Names-and-Identifiers>
44. Rafizadeh M, B. Mehrabi, V. Amani, Acta Crystallogr. E62 (2006) 332–334.
45. Rochow, E. G. (2021). La primera serie de metals de transición en *Química inorgánica descriptiva* (1ª EDICIÓN, pp.217-218) [e-book version] España: Editorial Reverté.
46. Rodwell, V. W., Bender, D., Botham, K. M., Kennelly, P. J., & Weil, P. A. (2021). Capítulo 44: Micronutrientes: vitaminas y minerales en *Bioquímica Ilustrada de Harper*. (31st ed.) [e-book version]. McGraw Hill.
<https://accessmedicina.bibliotecabuap.elogim.com/content.aspx?bookid=2743§ionid=230147788#230147887>
47. Román-Razo, E. A., O´Farrill Romanillos, P. M., Cambray, C., Herrera, A., Mendoza-Revilla, D., & Aguirre, D. (2019). Dermatitis de contacto alérgica a cobalto y níquel en un trabajador de la industria metalúrgica. Reporte de caso y revisión de la literatura. *Revista Alergia México*, 66(3), 371-374.
<https://doi.org/10.29262/ram.v66i3.53>

48. Sánchez-Valle, V., & Méndez-Sánchez, N. (2013). Estrés oxidativo, antioxidantes y enfermedad. *Médica Sur*, 20(3), 161-168. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=79284>
49. Santos, A. C. F., Monteiro, L. P. G., Gomes, A. C. C., Martel, F., Santos, T. M., & Ferreira, B. J. M. L. (2022). NSAID-Based Coordination Compounds for Biomedical Applications: Recent Advances and Developments. *International journal of molecular sciences*, 23(5), 2855. <https://doi.org/10.3390/ijms23052855>
50. Shahidi, F., & Zhong, Y. (2015). Measurement of antioxidant activity. *Journal of Functional Foods*, 18, 757–781. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1756464615000511>
51. Sharma, A., Sharma, R., Zhang, Z., Liaw, K., Kambhampati, S. P., Porterfield, J. E., Lin, K. C., DeRidder, L. B., Kannan, S., & Kannan, R. M. (2020). Dense hydroxyl polyethylene glycol dendrimer targets activated glia in multiple CNS disorders. *Science Advances*, 6(4), [eaay8514]. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aay8514>
52. Sosa, Verónica, Aicardo, Adrián, & Valez, Valeria. (2022). Estrés oxidativo en saliva generado por el humo de tabaco: impacto en la periodontitis y perspectivas hacia el uso de farmacología redox. *Odontoestomatología*, 24(39), e307. Epub 01 de agosto de 2022. <https://doi.org/10.22592/ode2022n39e307>
53. Tena N, Martín J, Asuero AG.(2020) State of the Art of Anthocyanins: Antioxidant Activity, Sources, Bioavailability, and Therapeutic Effect in Human Health. *Antioxidants (Basel)*. May 23;9(5):451. doi: 10.3390/antiox9050451.
54. Tsiliou, S.; Kefala, L.-A.; Hatzidimitriou, A.G.; Kessissoglou, D.P.; Perdih, F.; Papadopoulos, A.N.; Turel, I.; Psomas, G. (2016) Cobalt(II) complexes with non-steroidal anti-inflammatory drugs and α -diimines. *J. Inorg. Biochem.* 160, 125–139. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2015.12.015>
55. Wu, J., Yu, Y., Cheng, Y., Cheng, C., Zhang, Y., Jiang, B., ... & Wei, H. (2021). Ligand-dependent activity engineering of glutathione peroxidase-mimicking MIL-47 (V) metal–organic framework nanozyme for therapy. *Angewandte Chemie*, 133(3), 1247-1254. <https://doi.org/10.1002/anie.202010714>

56. Yang, W., Zhu, L., Yang, M., Xu, W., (2023) Synthesis of Amorphous/Crystalline Hetero-Phase Nanozymes With Peroxidase-Like Activity by Coordination-Driven Self-Assembly for Biosensors. *Small*, 19, 2204782. <https://doi.org/10.1002/sml.202204782>
57. Youngson, R. (1994). . 9. ¿Qué son los antioxidantes? En *Antioxidantes y radicales libres*. 1ªe España: EDAF https://www.google.com.mx/books/edition/Antioxidantes_y_radicales_libres/SNthxQBeHkUC?hl=es&gbpv=0
58. Zhang, He, Huang, L., Chen, J., Liu, L., Zhu, X., Wu, W., & Dong, S. (2021) Bionic Design of Cytochrome c Oxidase-like Single-Atom Nanozymes for Oxygen Reduction Reaction in Enzymatic Biofuel Cells. *Nano Energy*, vol. 83, no. 105798, pp. 105798–105798. Elsevier, sciencedirect.bibliotecabuap.elogim.com/science/article/abs/pii/S2211285521000562, <https://doi.org/10.1016/j.nanoen.2021.105798>. Accessed 22 May 2023.
59. Zhang, L., Cai, G. and Eli, W. (2013), Synthesis and characterization of novel liquid ester-phenolic antioxidant based on dipentaerythritol. *Lubr. Sci.*, 25: 209-216. <https://doi.org/10.1002/ls.1203>
60. Zhang, L., Wang, H., Qu, X., (2023) Biosystem-Inspired Engineering of Nanozymes for Biomedical Applications. *Adv. Mater.* , 2211147. <https://doi.org/10.1002/adma.202211147>