



## CIENCIAS NATURALES EXACTAS

Premio Anual de la Academia de Ciencias, 2020

# Nanoagregados de plaguicidas organoclorados en ciclodextrinas naturales como alternativa para el tratamiento de aguas contaminadas

Anthuan Ferino Pérez <sup>1</sup> \* <https://orcid.org/0000-0001-8426-2582>

Juan José Gamboa Carballo <sup>1,2,\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1171-6886>

Ulises Javier Jáuregui Haza <sup>3,1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6943-4873>

Sarra Gaspard <sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6849-7696>

Joëlle Levalois-Grützmacher <sup>2,4</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3146-0176>

Kenia Melchor Rodríguez <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8094-759X>

Luis Alberto Montero Cabrera <sup>5</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4128-1203>

Ronald Ranguin <sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6612-8010>

Yves Bercion <sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0003-1735-4983>

Melvin Arias <sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6014-3722>

Vijay Kumar Rana <sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0839-7781>

<sup>1</sup> Instituto Superior de Tecnologías y Ciencias Aplicadas, Universidad de La Habana. La Habana, Cuba

<sup>2</sup> Departamento de química y biociencias aplicadas, Laboratorio de química orgánica, ETH Zürich. Zürich, Suiza

<sup>3</sup> Área de Ciencias Básicas y Ambientales, Instituto Tecnológico de Santo Domingo. Santo Domingo, República Dominicana

<sup>4</sup> Laboratorio COVACHIM, Universidad de las Antillas. Pointe à Pitre, Guadalupe

<sup>5</sup> Facultad de Química, Universidad de La Habana. La Habana, Cuba

\*Autores para la correspondencia: [gamjuan@inorg.chem.ethz.ch](mailto:gamjuan@inorg.chem.ethz.ch), [anthuanferp@gmail.com](mailto:anthuanferp@gmail.com) y [anthuan@instec.cu](mailto:anthuan@instec.cu)

### RESUMEN

#### Palabras clave

plaguicidas organoclorados; ciclodextrinas; nanoagregados; modelación molecular; radiotrazadores

**Introducción.** La modelación matemática de las interacciones contaminante-agentes des-contaminantes es una herramienta de uso reciente para facilitar el manejo del recurso hídrico en el medio ambiente. El presente trabajo estudia la interacción entre 2 plaguicidas de elevada estabilidad ambiental que causan severas afectaciones a la salud: la clordecona (CLD) y el  $\beta$ -hexaclorociclohexano ( $\beta$ -HCH) y sus respectivos análogos marcados con radioyodo (ICLD y I- $\beta$ -HCH), con ciclodextrinas naturales ( $\alpha$ -,  $\beta$ - y  $\gamma$ -CD). **Métodos.** La metodología de Hipersuperficie de Múltiples Mínimos, cálculos cuánticos basados en la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) y un estudio topológico de la densidad electrónica se emplearon para caracterizar el espacio de interacción de los contaminantes y sus radiotrazadores con los confórmeros simétricos de las 3 CD. El error de superposición de bases existente en los cálculos DFT se mitigó usando una modificación al método de contrapeso desarrollada en este trabajo. La formación de los nanoagregados para el caso de los complejos  $\beta$ -HCH@CD se comprobó experimentalmente. **Resultados.** Los complejos formados se clasificaron a partir del grado de oclusión del contaminante en la cavidad de la CD como: oclusión total, oclusión parcial e interacción externa (no oclusión). Los complejos más estables se obtuvieron cuan-



do la  $\gamma$ -CD es la molécula anfitriona, lo que se confirmó experimentalmente a partir de resultados espectroscópicos y análisis de microscopía electrónica. Se demostró teóricamente la posibilidad de usar la ICLD y el I- $\beta$ -HCH como radiotrazadores análogos a los plaguicidas estudiados. Conclusiones: Estos resultados demostraron la utilidad de estos complejos en la separación de estos contaminantes de las aguas.

## Nanoaggregates of organochlorine pesticides in natural cyclodextrins as an alternative for the treatment of polluted waters

### ABSTRACT

#### Keywords

organochlorine pesticides; cyclodextrins; nanoaggregates; molecular modeling; radiotracers

**Introduction.** The mathematical modeling of the pollutant-decontaminant agent interactions is a tool of recent use to facilitate the management of hydric resources in the environment. This paper studies the interactions between two pesticides of high environmental stability that cause severe damage to health: chlordecone (CLD) and  $\beta$ -hexachlorocyclohexane ( $\beta$ -HCH) and their corresponding analogous ones labeled with radioiodine (ICLD and I- $\beta$ -HCH), with natural cyclodextrins ( $\alpha$ -,  $\beta$ -, and  $\gamma$ -CD). **Methods.** The Multiples Minima Hypersurface methodology, quantum chemistry calculations based on the Density Functional Theory and a topological study of the pollutants and their radiotracers with the symmetrical conformers of the three CD. The Basis Set Superposition Error existent in DFT calculations was mitigated employing a modification to Counterpoise method developed in this work. The formation of nanoaggregates was also experimentally addressed for  $\beta$ -HCH@CD complexes. **Results.** The complexes formed were classified according to the occlusion of the pollutant inside CD cavity as: total occlusion, partial occlusion and external interaction (non-occlusion). The more stable complexes were obtained when the  $\gamma$ -CD is the host molecule, as it was confirmed experimentally by means of results of spectroscopic and electron microscopy analysis. The possibility of using ICLD and I- $\beta$ -HCH as radiotracers analogous to pesticides studied was theoretically demonstrated. **Conclusions:** These results suggest the utility of these nanoaggregates in the separation of these pollutants and the possibility of using CD for the management, purification and treatment of water.

## INTRODUCCIÓN

Los compuestos orgánicos persistentes (COP) son sustancias tóxicas creadas por el hombre que presentan un tiempo de residencia elevado en el medio ambiente debido, fundamentalmente, a su elevada resistencia a la degradación química y biológica, y al hecho de que han sido vertidos al entorno en cantidades que superan la capacidad del medio natural para degradarlos. <sup>(1)</sup> Específicamente los plaguicidas organoclorados tales como la clordecona (CLD,  $C_{10}Cl_{10}O$ , CAS: 143-50-5) y el  $\beta$ -hexaclorociclohexano ( $\beta$ -HCH,  $C_6H_6Cl_6$ , CAS 319-85-7) son de gran preocupación pues fueron ampliamente utilizados alrededor del mundo, <sup>(2-4)</sup> presentan una elevada estabilidad en el medio ambiente y causan severas afectaciones a la salud humana, los animales y el medio ambiente en general. Debido a esto, los mismos fueron incluidos desde 2009 en la lista de COP por la Convención de Estocolmo. <sup>(5)</sup>

En los últimos años se ha promovido la búsqueda de estrategias para la descontaminación de aguas centradas en plaguicidas organoclorados. <sup>(6-8)</sup> Los métodos de descontaminación utilizados van desde procesos avanzados de oxidación, <sup>(9)</sup> a el uso de carbones activados para el tratamiento de aguas contaminadas mediante adsorción. <sup>(10-13)</sup> A pesar de estos esfuerzos todavía resulta necesario incrementar la eficiencia de los métodos empleados, lo que ha propiciado la búsqueda de nuevas alternativas como la formación de complejos de inclusión molecular con ciclodextrinas. <sup>(14)</sup>

Las ciclodextrinas (CD) son una familia de oligosacáridos cíclicos consistentes en un número de subunidades  $\alpha$ -D-glucopiranosas enlazadas entre sí mediante enlaces glicosídicos <sup>(14)</sup>. Las CD más comunes, llamadas  $\alpha$ -,  $\beta$ - y  $\gamma$ -CD, constan respectivamente de 6, 7 y 8 unidades glucopiranosas. <sup>(15)</sup> Las destacadas capacidades de encapsulación de las CD causan

un tipo de interacción anfitrión-huésped <sup>(16-18)</sup> que ha permitido su empleo en aplicaciones para muchos sectores de interés para la sociedad como la agricultura o el medio ambiente. <sup>(19, 20)</sup> Particularmente interesante para los propósitos de esta investigación debe resaltarse su uso en alternativas innovadoras para la remoción de contaminantes de aguas y suelos, basado en la formación de complejos de inclusión insolubles en agua y la mayoría de los solventes orgánicos. <sup>(19, 21-23)</sup> Recientemente, Rana y col. <sup>(14)</sup> demostraron que la ciclodextrina es un buen agente acomplejante para la remoción de clordona de las aguas contaminadas, formando complejos de inclusión 1:1 con la  $\beta$ - y  $\gamma$ -CD.

La determinación de CLD y  $\beta$ -HCH en agua representa un problema analítico debido a las bajas concentraciones de estos plaguicidas en la naturaleza, las cuales en ocasiones se encuentran por debajo de los límites de cuantificación de muchos métodos analíticos modernos. El empleo de métodos radioanalíticos constituye una alternativa para disminuir los límites de cuantificación, puesto que estos métodos son muy sensibles. El marcaje de la CLD y el  $\beta$ -HCH con un isótopo radiactivo de yodo puede producir radiotrazadores análogos a estos plaguicidas. Estos radiotrazadores podrían usarse entonces para estudiar el proceso de descontaminación, en concentraciones similares a las observadas para la CLD y el  $\beta$ -HCH en una planta de tratamiento de agua.

La modelación molecular de estos sistemas puede ser una alternativa económica y limpia para estudiar el proceso de inclusión molecular, como ha sido comprobado en el

caso de varios COP para los estudios de adsorción en carbón activado. <sup>(24-27)</sup> Además, la modelación teórica es una herramienta que permite la descripción detallada del proceso de asociación a nivel molecular, así como también debe ser el primer paso a realizar para la evaluación del desempeño de radiotrazadores análogos a la CLD y el  $\beta$ -HCH en el proceso de inclusión molecular.

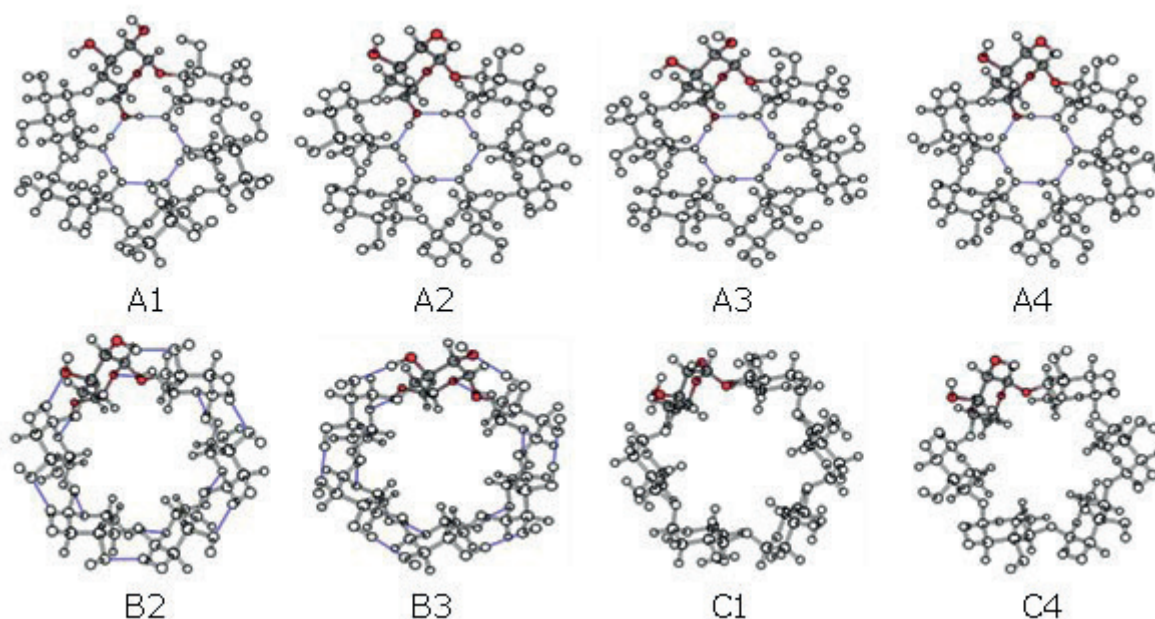
El objetivo general de esta investigación es evaluar la formación y estabilidad de los posibles nanoagregados plaguicidas@CD caracterizando las interacciones de la CLD, el  $\beta$ -HCH y sus análogos marcados con las CD naturales.

## MÉTODOS

### Sistema objeto de estudio

Para una evaluación más rigurosa de las interacciones entre las CD y los plaguicidas de interés (CLD y  $\beta$ -HCH), se estudiaron diferentes conforméromos de cada CD. Se utilizó un grupo de 24 conforméromos simétricos, 8 de cada CD. Estos conforméromos fueron caracterizados por Gamboa-Carballo y col. <sup>(28)</sup> y difieren en la orientación de los patrones de enlaces de hidrógeno intramoleculares. La figura 1 muestra una representación de los 8 conforméromos para la  $\alpha$ -CD.

Para el estudio de los complejos con ICLD y I- $\beta$ -HCH se utilizaron solo los conforméromos tipo B y C de las 3 ciclodextrinas estudiadas. La elección de estos conforméromos se basó en resultados obtenidos para la CLD y el  $\beta$ -HCH que serán discutidos en los resultados de esta investigación.



**Fig. 1.** Conforméromos simétricos de las CD. Para mayor claridad, en cada conforméromo solo se presentan la  $\alpha$ -CD y se desataca una única unidad glucopiranososa.

## Detalles computacionales

Para la realización del estudio se procedió a realizar primeramente un estudio del espacio de las interacciones CLD@CD,  $\beta$ -HCH@CD, ICLD@CD e I- $\beta$ -HCH@CD por la metodología de las Hipersuperficies de múltiples mínimos (MMH).<sup>(29)</sup> Dicha metodología combina métodos cuánticos semiempíricos para la evaluación de las energías con mecánica estadística para obtener propiedades termodinámicas relacionadas con la asociación molecular.<sup>(13, 25, 30)</sup>

La energía de asociación se define como  $\Delta E_{\text{ASSOC}} = E_{\text{supermolécula}} - E_{\text{ref}}$  donde  $E_{\text{supermolécula}}$  es la energía del complejo molecular formado por la CD y el plaguicida o su análogo marcado mientras que  $E_{\text{ref}}$  es la suma de las energías de cada una de las moléculas independientes. Una asociación termodinámica favorable implica que la supermolécula será más estable que las moléculas aisladas.<sup>(13)</sup> A pesar de que el  $\Delta G_{\text{ASSOC}}$  es el criterio termodinámico utilizado para definir la espontaneidad de un proceso en este trabajo se utilizó el  $\Delta E_{\text{ASSOC}}$  debido a que este criterio termodinámico presenta un comportamiento similar por lo que ha sido usado en estudios anteriores.<sup>(11, 13)</sup>

El procedimiento MMH estándar coloca al soluto en el centro de una caja cúbica y entonces genera dentro las moléculas del diluyente en configuraciones aleatorias<sup>(31)</sup> utilizando el programa Granada. En nuestro caso se ubicó la molécula anfitriona (las CD) en el centro de la caja y el contaminante se colocó en configuraciones aleatorias en el interior de la caja.

El Hamiltoniano semiempírico PM6-D3H4X<sup>(32-35)</sup> se utilizó para la optimización de 200 geometrías y energías diferentes para cada sistema, implementadas en el software MOPAC2016.<sup>(36)</sup> PM6 es un Hamiltoniano semiempírico moderno que mejora la descripción de los enlaces por puente de hidrógeno con respecto a los métodos semiempíricos precedentes.<sup>(32)</sup> Para una descripción más precisa del sistema de estudio se le introdujeron 2 correcciones, la primera D3H4<sup>(34, 35)</sup> integra correcciones avanzadas a las interacciones dispersivas y por puente de hidrógeno. Mientras la segunda X<sup>(33, 35)</sup> rectifica el fallo presente en PM6 a la hora de describir las interacciones de los halógenos (Cl, Br, I) con átomos más electronegativos que ellos como O y N pues el conjunto de funciones base usado no permite describir la anisotropía de la densidad electrónica en los átomos de halógenos (hueco- $\sigma$ ), responsables de la contribución a la atracción electrostática en el enlace de los halógenos con los átomos antes mencionados (O y N).

A continuación, las estructuras representativas de los diferentes tipos de interacciones fueron reoptimizadas usando la teoría del funcional de la densidad (DFT).<sup>(37, 38)</sup> Para la reoptimización de las estructuras distintivas a nivel de DFT se

utilizó, con la base de Pople 6-31G(p,d), un funcional híbrido que utiliza la aproximación del gradiente meta-generalizado: M06-2X<sup>(39, 40)</sup> y que permite describir correctamente las energías de enlace de dímeros no enlazados covalentemente<sup>(40)</sup> siendo adecuados para la descripción de interacciones de Van der Waals como las presentes en nuestro sistema. Los efectos del solvente fueron tenidos en cuenta a partir del modelo de solvente implícito SMD.<sup>(41)</sup> Las energías obtenidas fueron corregidas para mitigar el error de superposición de bases (BSSE por sus siglas en inglés) usualmente presente en estos cálculos mediante un método desarrollado por los autores.

Posteriormente para una mejor descripción de la densidad electrónica, la función de onda se optimizó utilizando la base de Pople 6-311+G(2df,2pd). Todos los cálculos se realizaron con el programa Gaussian 09.<sup>(42)</sup> Las estructuras representativas de los complejos CLD@CD y  $\beta$ -HCH@CD se estudiaron utilizando la teoría de átomos en moléculas (QTAIM),<sup>(43, 44)</sup> propuesta por Bader y col., con el objetivo de caracterizar los tipos de interacciones predominantes en dichos complejos de inclusión a partir de los criterios de Nakanishi<sup>(45, 46)</sup> permitiendo analizar la naturaleza de estas interacciones. Un procedimiento análogo se utilizó para los complejos con ICLD e I- $\beta$ -HCH con la diferencia de que el pseudopotencial LANL2DZ<sup>(47)</sup> se utilizó para el átomo de yodo. Todos los cálculos QTAIM se realizaron a partir de los ficheros de funciones de onda generados por Gaussian09<sup>(42)</sup> con el programa Multiwfn 3.3.6.<sup>(48)</sup>

## Mitigación del error de superposición de base

En sistemas como el que nos ocupa, el BSSE tiende a ser importante. Por un lado, la cantidad elevada de electrones a describir en el sistema de estudio nos obliga a limitar el tamaño de la base a utilizar. Un aumento del tamaño de la base implicaría una disminución del BSSE y, al mismo tiempo, un aumento considerable del tiempo de cálculo lo que hace casi impracticable esta medida más allá de una base 6-31G(d,p) para el estudio de estos complejos. Además, la gran cantidad de interacciones no covalentes esperadas en las supermoléculas a estudiar incrementa el BSSE proporcional al número de electrones involucrados en estas interacciones.<sup>(49)</sup>

En el presente trabajo se presenta, por primera vez, una modificación al método de contrapeso para la mitigación del BSSE que se basa en la idea de aprovechar la propiedad de la energía de asociación de ser una función de estado para calcular la energía de interacción en fase gaseosa, mientras se utiliza un ciclo termodinámico para desolvatar y resolvatar el sistema calculado. La figura 2 muestra el esquema de la idea original basada en un ciclo termodinámico que conlleva al mismo resultado de energía independientemente del camino escogido para calcularla.

Como se explicó anteriormente, los procesos concertados de deformación e interacción presentes en la asociación de los componentes del sistema AB, se pueden tratar de manera independiente, ya que la energía es una función de estado. Del mismo modo, la desolvatación y resolvatación arbitraria y ficticia del sistema no afecta el cálculo de la energía de interacción, cuyo BSSE es impracticable corregir en  $E_3$ , pero fácilmente corregible en  $E_6$ .

La ecuación 1 muestra los cálculos de energía a realizar para lograr la corrección de  $E_0$ . Aquí  $E_1$  y  $E_2$  son las energías de deformación de los componentes A y B respectivamente y  $E_3$  es la energía de formación del complejo AB en fase acuosa y, en consecuencia, de interacción de los reaccionantes.

$$E_0 = E_1 + E_2 + E_3 \quad (1)$$

$E_3$  no se puede corregir usando el método de contrapeso y se calcula mediante la ecuación 2 siguiendo el esquema de la figura 2.

donde  $E_4$ ,  $E_5$  y  $E_7$  son las energías de solvatación de A, B y AB, respectivamente. La energía de interacción en fase gaseosa  $E_6$  responsable de la formación del complejo "AB" puede ser fácilmente corregida usando el método de contrapeso, por lo que la energía de asociación quedaría más correctamente escrita según la ecuación 3.

$$E_3 = -E_4 - E_5 + E_6 + E_7 \quad (2)$$

$$E_0 = E_1 + E_2 - E_4 - E_5 + E_6^{CP} + E_7 \quad (3)$$

donde el superíndice "CP" de  $E_6$  indica que esta energía de interacción está corregida usando el método de contrapeso.

El sistema de ecuaciones 4 muestra la simplificación del problema de cálculo, reduciendo la complejidad del es-

quema presentado en el esquema de la figura 2 y la ecuación 3.

$$\begin{aligned} E_1 &= E_{AB}^A(A_{(ac)}) - E_A^A(A_{(ac)}) \\ E_2 &= E_{AB}^B(B_{(ac)}) - E_B^B(B_{(ac)}) \\ -E_4 &= E_{AB}^A(A_{(g)}) - E_A^A(A_{(ac)}) \\ -E_5 &= E_{AB}^B(B_{(g)}) - E_B^B(B_{(ac)}) \\ E_6^{CP} &= E_{AB}^{AB}(AB_{(g)}) - (E_{AB}^{AB}(A_{(g)}) + E_{AB}^{AB}(B_{(g)})) \\ E_7 &= E_{AB}^{AB}(AB_{(ac)}) - E_{AB}^{AB}(AB_{(g)}) \end{aligned} \quad (4)$$

De esta manera obtenemos una nueva expresión para la energía de asociación ( $E_0$ ) de acuerdo la ecuación 5 y al es-

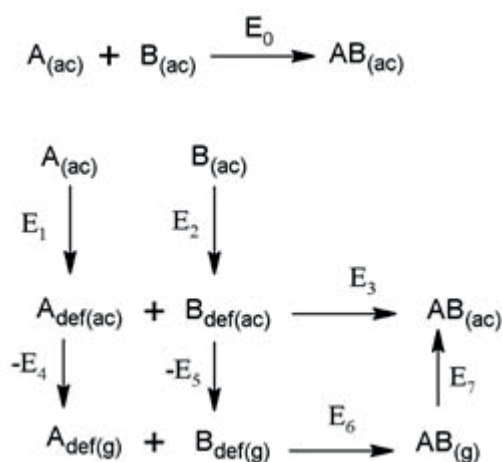
$$\begin{aligned} E_0 &= (E_{AB}^A(A_{(g)}) - E_A^A(A_{(ac)})) + (E_{AB}^B(B_{(g)}) - E_B^B(B_{(ac)})) \\ &\quad + E_{AB}^{AB}(AB_{(ac)}) - (E_{AB}^{AB}(A_{(g)}) + E_{AB}^{AB}(B_{(g)})) \end{aligned} \quad (5)$$

Este esquema de cálculo nos permite corregir el BSSE de un sistema supramolecular teniendo en cuenta los efectos del solvente sobre la energía con un mínimo de gasto computacional. Todas las geometrías usadas en los cálculos en fase gaseosa corresponden exactamente con aquellas obtenidas teóricamente en disolución, por lo que no se necesita ninguna optimización de las geometrías y permite la corrección realizando cálculos puntuales de energía.

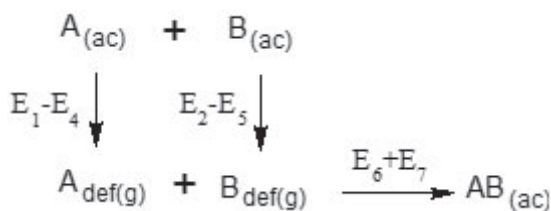
## Estudio experimental de la formación de los nanoagregados

### Preparación de los complejos $\beta$ -HCH@ciclodextrinas

Las CD de grado analítico (> 98 %) se obtuvieron de Merck y Fluka.<sup>(50)</sup> El  $\beta$ -HCH se obtuvo de la Sigma Aldrich Chemical Company (St Louis). Se prepararon soluciones de 0,01 mM de  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ -CD, respectivamente, en agua destilada, así como una disolución de  $\beta$ -HCH en cantidad estequiométrica mediante la disolución previa en una cantidad mínima de metanol. Lu-



**Fig. 2.** Esquema general del ciclo termodinámico generado para el cálculo de la energía de asociación ( $E_0$ ).  $E_1$  y  $E_2$  son las energías de deformación de los componentes del sistema separados en el infinito.  $E_4$ ,  $E_5$  y  $E_7$  son las energías de solvatación de los componentes y la supermolécula, respectivamente.  $E_3$  es la energía de interacción de los componentes en fase acuosa (ac) y  $E_6$  es la misma en fase gaseosa (g). El subíndice "def" indica deformación.



**Fig. 3.** Esquema final del ciclo termodinámico simplificado para el cálculo de la energía de asociación ( $E_0$ ).  $E_1$  y  $E_2$  son las energías de deformación de los componentes del sistema separados en el infinito.  $E_6$  es la energía de interacción de los componentes. Estas energías se calculan en conjunción con  $E_4$ ,  $E_5$  y  $E_7$ , que son las energías de solvatación de los componentes y la supermolécula, respectivamente. El subíndice "def" indica deformación.

ego de la solubilización en sus respectivos solventes, se mezclaron 10 mL de cada una las soluciones de las moléculas anfitrionas con 10 mL de la solución de  $\beta$ -HCH, y en aquellas en las que apareció un precipitado, indicando la formación de los complejos de inclusión  $\beta$ -HCH@CD, el sobrenadante se decantó y el sólido se lavó con una mezcla de agua-etanol (1:1). El precipitado obtenido se secó al vacío a temperatura ambiente en una desecadora sobre silicagel.

#### Cuantificación del $\beta$ -HCH

La cuantificación del  $\beta$ -HCH en solución acuosa se llevó a cabo mediante cromatografía líquida (CL) acoplada a un espectrómetro de masas (AGILENT LC/MS serie del sistema 1100). La separación por CL se realizó usando una columna C8 (150 mm, Eclipse X08-C8) a 80 °C usando el siguiente gradiente de fuerza eleotrópica: 0-6 min una mezcla de 55 % de ACN en agua y un minuto adicional con 100 % ACN. La ionización del  $\beta$ -HCH se realizó mediante electronebulización en modo de ion negativo. Los parámetros finales de la cámara del nebulizador con un flujo de gas secante de 12 Lmin<sup>-1</sup>, a 350 °C, fueron una presión del atomizador: 35 psi, una tensión capilar: 4000 V, energía de colisión: 50 eV. El pico en el espectro de masa del ion molecular del  $\beta$ -HCH está en 507/509 (M/M+2).

#### Técnicas espectroscópicas de caracterización

Los espectros raman de barrido de las CD ( $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ -CD),  $\beta$ -HCH y las diferentes muestras de precipitados formados se midieron empleando un microscopio Horiba scientific LabRAM HR evolution con un haz láser de iones Ar<sup>+</sup> de 514,5 nm. Los tiempos de acumulación fueron de 20 seg. Los espectros infrarrojos con transformada de Fourier (FTIR) se colectaron usando espectrómetro Perkin Elmer spectrum one FTIR infrared spectrometer con un accesorio de muestreo de reflexión total atenuada (ATR, cristal compuesto de diamante/ZnSe), con una resolución espectral de 4 cm<sup>-1</sup> para 8 mediciones.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Nanoagregados de CLD y $\beta$ -HCH con CD

Con el objetivo de evaluar el comportamiento químico de las CD un estudio teórico de su equilibrio conformacional se realizó por Gamboa-Carballo y col. (28) Se encontraron y caracterizaron, para cada una de las CD estudiadas, 8 confórmeros simétricos los cuales difieren en los patrones de enlaces de H intramoleculares. Los resultados obtenidos se encuentran en concordancia con los datos disponibles de difracción de rayos X lo cual contribuyó a validar los resultados de este trabajo. (51-53) Estos cálculos mostraron que 4 de los 8 confórmeros evaluados para cada CD son los que deben predominar en disolución acuosa.

Se empleó la metodología MMH para realizar una exploración exhaustiva del espacio de configuraciones y evaluar las propiedades termodinámicas de asociación que describen el proceso de inclusión molecular. Las figuras 4 A y 4 B muestran la energía de asociación media para los complejos CLD@CD (54) y  $\beta$ -HCH@CD (55) respectivamente.

Como puede apreciarse, existe una estabilización considerable de los nanoagregados cuando la  $\gamma$ -CD es la molécula anfitriona para todos los confórmeros evaluados. En ambos casos, ocurre una estabilización progresiva de los nanoagregados mientras aumenta el tamaño de la cavidad de las CD para los confórmeros B2, B3, C1 y C4. De estos confórmeros se seleccionaron, las estructuras representativas de los complejos de inclusión para un posterior refinamiento. Se seleccionaron, en todos los casos, el mínimo global y estructuras adicionales que resultaron de interés por las geometrías presentadas. Esta selección se llevó a cabo teniendo en cuenta que estas estructuras tuvieran una población mayor al 10 % de acuerdo a una distribución de Boltzmann.

El refinamiento de la geometría de los complejos, sus energías de asociación y sus funciones de onda se realizó a través de cálculos DFT empleando el funcional híbrido meta-GGA M06-2X con la base de Pople 6-31G(d,p). Las energías de asociación aquí calculadas fueron corregidas para mitigar el BSSE empleando un método desarrollado por los autores. (54) Estos cálculos confirmaron que los complejos más estables se forman cuando la  $\gamma$ -CD es la molécula anfitriona. Los confórmeros B3 y C1 forman los nanoagregados termodinámicamente más estables para ambos plaguicidas.

Para la caracterización de las interacciones presentes en estos complejos se realizó un análisis topológico de la densidad electrónica basado en la QTAIM y usando los criterios de Nakanishi (45, 46) para determinar el tipo de interacciones a

partir de funciones dependientes de la densidad electrónica. A partir de este análisis fue posible concluir que el gran número de interacciones dispersivas (con un mínimo de 17 interacciones entre los contaminantes y la CD) unido a la presencia de otras interacciones de mayor fortaleza como enlaces de hidrógeno, enlaces dihidrógeno y enlaces de halógeno contribuyen a explicar la estabilidad de estos complejos a pesar de la ausencia de interacciones covalentes.

Los resultados teóricos obtenidos para los sistemas CLD@CD se encuentran en concordancia con los resultados experimentales obtenidos por Rana y col. en 2016, <sup>(14)</sup> mientras que aquellos de los complejos  $\beta$ -HCH@CD fueron confirmados mediante espectroscopía Raman y FT-IR y análisis de microscopía electrónica realizados por Ferino-Pérez y col. <sup>(55)</sup>

### Radiotrazadores del sistema a partir de análogos marcados

El trabajo de Jáuregui-Haza y col. <sup>(56)</sup> evaluó teóricamente la posibilidad de emplear análogos marcados con un isótopo radiactivo de yodo como trazadores del sistema objeto de estudio. Los resultados obtenidos en esta investigación nos permitieron verificar esta hipótesis. La exploración del espacio de configuraciones entre los plaguicidas marcados (ICLD y I- $\beta$ -HCH) con los 4 conforméromos más estables en disolución acuosa de las 3 ciclodextrinas naturales mostró al ser comparado con los resultados mostrados en la figura 4 que ambos compuestos presentan una tendencia de asociación similar

a la que exhibieron sus análogos no marcados. La figura 5 muestra la similitud existente en las geometrías e interacciones presentes cuando se comparan los complejos formados con los plaguicidas con aquellos formados con sus análogos yodados.

### Conclusiones

El presente estudio demuestra la formación de complejos de inclusión CLD@CD y  $\beta$ -HCH@CD estables, lo que corrobora la hipótesis de que es posible utilizar las CD en una amplia gama de alternativas para el tratamiento de aguas contaminadas con los plaguicidas estudiados. Los complejos más estables se forman cuando la  $\gamma$ -CD es la molécula anfitriona, con una mayor estabilización de las interacciones en aquellos que un mayor grado de oclusión (Confórmeros tipo C). El método desarrollado permite mitigar el BSSE cuando se emplean modelos de solvente implícito sin un aumento considerable del costo computacional. La introducción de sustituyentes electroaceptores en las CD puede aumentar la estabilidad de los complejos de inclusión formados. Los estudios QTAIM reflejan que las interacciones en los complejos de inclusión CLD@CD y  $\beta$ -HCH@CD son predominantemente de carácter dispersivo. La formación de los nanoagregados  $\beta$ -HCH@CD se comprobó experimentalmente. La posibilidad de utilizar la ICLD y el I- $\beta$ -HCH como radiotrazadores de la CLD y el  $\beta$ -HCH en la formación de complejos de inclusión molecular con CD se demostró teóricamente.

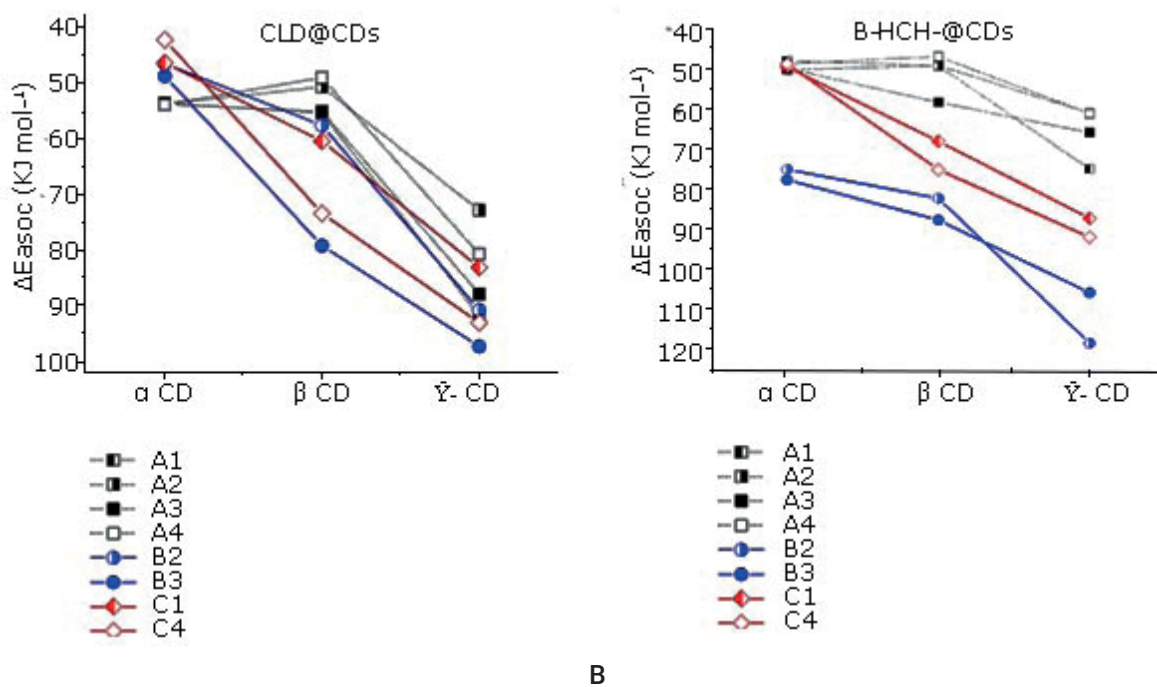
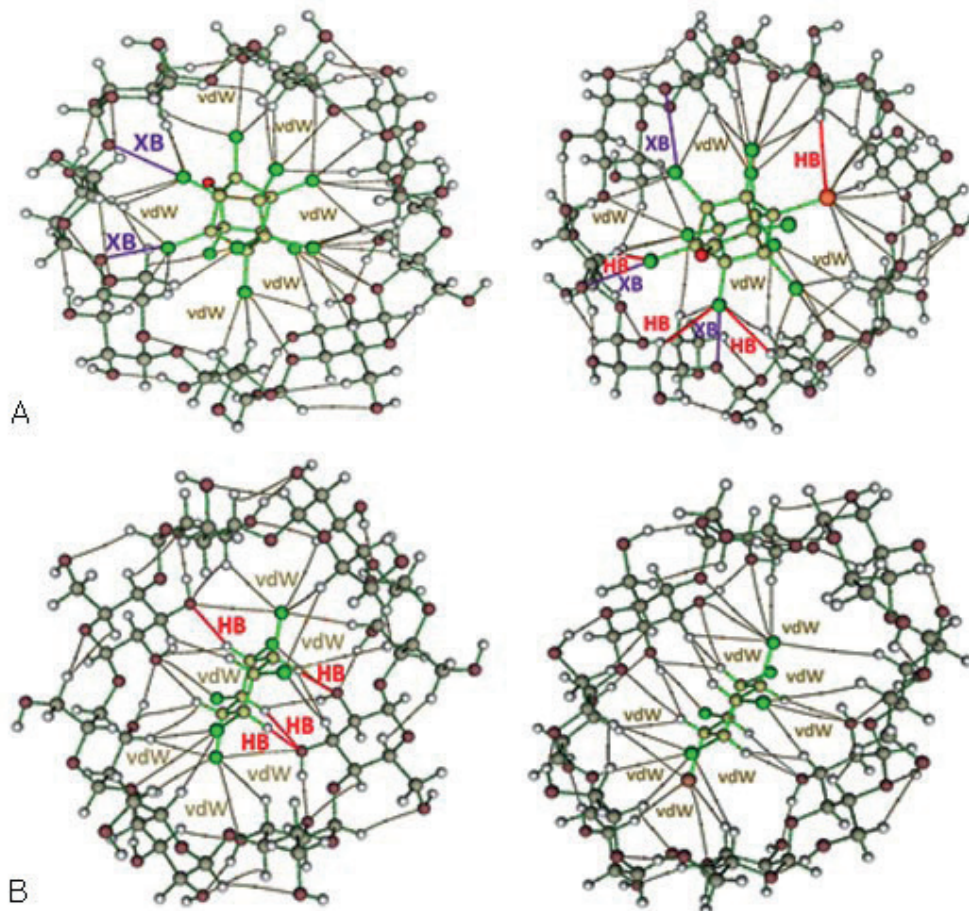


Fig. 4. Energías de asociación medias (calculadas empleando la metodología MMH) de (a) CLD <sup>(54)</sup> y (b)  $\beta$ -HCH <sup>(55)</sup> con los conforméromos estudiados



**Fig. 5.** Interacciones intermoleculares de los complejos de inclusión molecular **(A)** CLD@C1- $\gamma$ -CD e I-CLD@C1- $\gamma$ -CD y **(B)**  $\beta$ -HCH@C1- $\gamma$ -CD e I- $\beta$ -HCH@C1- $\gamma$ -CD determinados mediante el análisis QTAIM de los valores de la función de onda obtenidos usando el esquema de cálculo M06-2X/6-31G(d,p). Los diferentes tipos de interacciones se identifican como: dispersivas (vdW, en amarillo), enlaces de hidrógeno (HB, en rojo) y enlace de halógeno (XB, en violeta).

## Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración del Dr. Ramón Miranda-Quintana (York University) por los consejos y discusiones fructíferas. Los cálculos computacionales se realizaron empleando Wahoo, el clúster del Centre Commun de Calcul Intensif of the Université des Antilles, Guadalupe, Francia. Los autores desean agradecer a Raphael Pasquier, Jacques Laminie y Pascal Poulet por su ayuda con las facilidades de cálculo. Los servicios informáticos del InSTEC en La Habana, Cuba, son también reconocidos. Los autores agradecen también al servicio de cooperación de la embajada de Francia en Cuba por contribuir a la estancia de varios de ellos en Guadalupe, Francia.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Jones KC, de Voogt P. Persistent organic pollutants (POPs): state of the science. *Environ Pollut.* 1999;100(1-3):209-21.
- Newhouse K, Berner T, Mukerjee D, Rooney A. Toxicological review of chlordecone (kepone). Washington, DC, U.S.A.: U.S. Environmental Protection Agency; 2009 September 2009. Report No.: EPA/635/R-07/004F.
- Li YF. Global technical hexachlorocyclohexane usage and its contamination consequences in the environment: from 1948 to 1997. *Sci Total Environ.* 1999;232(3):121-58.
- Vijgen J, Yi LF, Forter M, Lal R, Weber R. The legacy of lindane and technical HCH production. *Organohalogen Compd.* 2006;68:899-904.
- Listing of POPs in the Stockholm Convention: Annex A (Elimination) 2011. Disponible en : <http://chm.pops.int/TheConvention/ThePOPs/ListingofPOPs/tabid/2509>.
- Onogbolese CO, Scrimshaw MD. Hexabromocyclododecane and hexachlorocyclohexane: How lessons learnt have led to improved regulation. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology.* 2014;44(13):1423-42.
- Wycisk P, Stollberg R, Neumann C, Gossel W, Weiss H, Weber R. Integrated methodology for assessing the HCH groundwater pollution at the multi-source contaminated mega-site Bitterfeld/Wolfen. *Environmental Science and Pollution Research.* 2013;20(4):1907-17.
- Vallack HW, Bakker DJ, Brandt I, Broström-Lundén E, Brouwer A, Bull KR, et al. Controlling persistent organic pollutants-what next? *Environ Toxicol Pharmacol.* 1998;6(3):143-75.
- Cruz González G, Julcour C, Chaumat H, Bourdon V, Ramon-Portugal F, Gaspard S, et al. Degradation of chlordecone and be-



- ta-hexachlorocyclohexane by photolysis, (photo)-fenton oxidation and ozonation. *J Environ Sci Health, Part B*. 2018;53(2):121-5.
10. Durimel A, Passé-Coutrin N, Jean-Marius C, Gadiou R, Enriquez-Victorero C, Hernández-Valdés D, et al. Role of acidic sites in beta-hexachlorocyclohexane ( $\beta$ -HCH) adsorption by activated carbons: molecular modelling and adsorption-desorption studies. *RSC Advances*. 2015;5(103):85153-64.
  11. Enriquez-Victorero C, Hernández-Valdés D, Montero-Alejo AL, Durimel A, Gaspard S, Jáuregui-Haza U. Theoretical study of g-hexachlorocyclohexane and b-hexachlorocyclohexane isomers interaction with surface groups of activated carbon model. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*. 2014;51:137-48.
  12. Durimel A, Altenor S, Miranda Quintana R, Couespel Du Mesnil P, Jauregui Haza U, Gadiou R, et al. pH dependence of chlordecone adsorption on activated carbons and role of adsorbent physico-chemical properties. *Chem Eng J*. 2013;229:239-49.
  13. Gamboa Carballo JJ, Montero-Rodríguez K, Hernandez Valdes D, Enriquez Victorero C, Montero Alejo AL, Gaspard S, et al. Theoretical study of chlordecone and surface groups interaction in an activated carbon model under acidic and neutral conditions. *Journal of Molecular Graphics & Modelling*. 2016;65:83-93.
  14. Rana VK, Kissner R, Gaspard S, Levalois Grützmacher J. Cyclodextrin as a complexation agent in the removal of chlordecone from water. *Chem Eng J*. 2016; 293:82-9.
  15. Mura P. Analytical techniques for characterization of cyclodextrin complexes in aqueous solution: a review. *J Pharm Biomed Anal*. 2014;101:238-50.
  16. Sifaoui H, Modarressi A, Magri P, Stachowicz Kusnierz A, Korchowicz J, Rogalski M. Formation of beta-cyclodextrin complexes in an anhydrous environment. *J Mol Model*. 2016;22(9):207.
  17. Szejtli J. Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry. *Chem Rev*. 1998;98(5):1743-54.
  18. Steed J, Atwood J. *Supramolecular Chemistry*. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd; 2009.
  19. Duca G, Boldescu V. Cyclodextrins-fields of application. Part I. *Chemistry Journal of Moldova General, Industrial and Ecological Chemistry*. 2008;3(2):30-7.
  20. Bilensoy E, editor. *Cyclodextrins in pharmaceuticals, cosmetics, and biomedicine: current and future industrial applications*: John Wiley & Sons; 2011.
  21. Garrido EM, Santos M, Silva P, Cagide F, Garrido J, Borges F. Host-guest complexes of phenoxy alkyl acid herbicides and cyclodextrins. MCPA and  $\beta$ -cyclodextrin. *Journal of Environmental Science and Health, Part B: Pesticides, Food Contaminants, and Agricultural Wastes*. 2012;47(9):869-75.
  22. Cruickshank DL, Rougier NM, Maurel VJ, Rossi RHd, Buján EI, Bourne SA, et al. Permethylated b-cyclodextrin/pesticide complexes: X-ray structures and thermogravimetric assessment of kinetic parameters for complex dissociation. *Journal of Inclusion Phenomenon in Macrocyclic Chemistry*. 2013;75:47-56.
  23. Xiaoguang Zhang, Liu J, Hou W, Tong J, Ren L, Sun G, et al. Preparation and properties of pesticide/cyclodextrin complex intercalated into ZnAl-layered double hydroxide. *Industrial & Engineering Chemistry Research*. 2016;55:1550-8.
  24. Enriquez Victorero C, Hernández Valdés D, Montero Alejo AL, Durimel A, Gaspard S, Jáuregui Haza U. Theoretical study of g-hexachlorocyclohexane and b-hexachlorocyclohexane isomers interaction with surface groups of activated carbon model. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*. 2014;51:137-48.
  25. Hernández Valdés D, Enriquez Victorero C, Pizarro Lou L, Turiño Pérez D, Ducat-Pagés L, Arias M, et al. Interaction of paracetamol and  $^{125}$ I-paracetamol with surface groups of activated carbon: theoretical and experimental study. *J Radioanal Nucl Chem*. 2015;305(2):609-22.
  26. Gamboa Carballo JJ, Melchor Rodríguez K, Hernández Valdés D, Enriquez Victorero C, Montero Alejo AL, Gaspard S, et al. Theoretical study of chlordecone and surface groups interaction in an activated carbon model under acidic and neutral conditions. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*. 2016;65:83-93.
  27. Gamboa Carballo JJ, Melchor Rodríguez K, Hernández Valdés D, Jáuregui Haza UJ. Interaction of 1-iodochlordecone, as radioactive tracer, with carboxylate group on activated carbon. *Nucleus*. 2016;59:14-8.
  28. Gamboa-Carballo JJ, Rana VK, Levalois-Grutzmacher J, Gaspard S, Jauregui-Haza U. Structures and stabilities of naturally occurring cyclodextrins: a theoretical study of symmetrical conformers. *J Mol Model*. 2017;23(11):318.
  29. Montero LA, Esteva AM, Molina J, Zapardiel A, Hernández L, Márquez H, et al. A Theoretical Approach to Analytical Properties of 2,4-Diamino-5-phenylthiazole in Water Solution. Tautomerism and Dependence on pH. *Journal of the American Chemical Society*. 1998;120(46):12023-33.
  30. Enriquez Victorero C, Hernández Valdés D, Montero Alejo AL, Durimel A, Gaspard S, Jáuregui Haza U. Theoretical study of g-hexachlorocyclohexane and b-hexachlorocyclohexane isomers interaction with surface groups of activated carbon model. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*. 2014;51:137-48.
  31. Montero Cabrera LA. *Manual del usuario GRANADA*. 2000.
  32. Stewart JJ. Optimization of parameters for semiempirical methods V: modification of NDDO approximations and application to 70 elements. *J Mol Model*. 2007;13(12):1173-213.
  33. Řezáč J, Hobza P. A halogen-bonding correction for the semiempirical PM6 method. *Chemical Physics Letters*. 2011;506(4-6):286-9.
  34. Řezáč J, Hobza P. Advanced corrections of hydrogen bonding and dispersion for semiempirical quantum mechanical methods. *Journal of Chemical Theory and Computation*. 2011;8:141-51.
  35. Brahmshatriya, Dobes, Fanfrik, Rezac, Paruch, Bronowska, et al. Quantum mechanical scoring: structural and energetic insights into cyclin-dependent kinase 2 inhibition by pyrazolo [1, 5-a] pyrimidines. 2013.
  36. Stewart JJP. *MOPAC2016*. v16.125W ed. Colorado Springs, CO, USA: Stewart Computational Chemistry; 2016.
  37. Hohenberg P, Kohn W. Inhomogeneous Electron Gas. *Phys Rev*. 1964;136(3B):B864-B71.
  38. Kohn W, Sham LJ. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Phys Rev*. 1965;140(4A):A1133-A8.
  39. Zhao Y, Truhlar DG. A Prototype for Graphene Material Simulation: Structures and Interaction Potentials of Coronene Dimers. *The Journal of Physical Chemistry C*. 2008;112(11):4061-7.
  40. Johnson ER, Mackie ID, DiLabio GA. Dispersion interactions in density-functional theory. *Journal of Physical Organic Chemistry*. 2009;22(12):1127-35.
  41. Marenich AV, Cramer CJ, Truhlar DG. Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions. *Journal of Physical Chemistry B*. 2009;113(18):6378-96.

42. Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, Scuseria GE, Robb MA, Cheeseman JR, *et al.* Gaussian 09, Revision A. 01. Wallingford CT: Gaussian, Inc.; 2009.
43. Bader RFW. The density in density functional theory. *J Mol Struct.* 2010;943(2010):2-18.
44. Bader RFW. A quantum theory of molecular structure and its applications. *Chem Rev.* 1991;91:893-298.
45. Nakanishi W, Hayashi S, Narahara K. Atoms-in-molecules dual parameter analysis of weak to strong interactions: behaviors of electronic energy densities versus Laplacian of electron densities at bond critical points. *J Phys Chem A.* 2008;112(51):13593-9.
46. Nakanishi W, Hayashi S, Narahara K. Polar coordinate representation of  $H_b(r_c)$  versus  $(\hbar^2/8m)\nabla^2\rho_b(r_c)$  at BCP in AIM analysis: classification and evaluation of weak to strong interactions. *J Phys Chem A.* 2009;113(37):10050-7.
47. Roy LE, Hay PJ, Martin RL. Revised basis sets for the LANL effective core potentials. *J Chem Theory Comput.* 2008;4(7):1029-31.
48. Lu T, Chen F. Multiwfn: a multifunctional wavefunction analyzer. *J Comput Chem.* 2012;33(5):580-92.
49. Ramachandran KI, Deepa G, Namboori K. Computational chemistry and molecular modeling: Springer; 2008. 397p.
50. Voncina B, Le Marechal AM. Grafting of cotton with  $\beta$ -cyclodextrin via poly(carboxylic acid). *J Appl Polym Sci.* 2005;96(4):1323-8.
51. Manor PC, Saenger W. Topography of cyclodextrin inclusion complexes. III. Crystal and molecular structure of cyclohexaamylose hexahydrate, the water dimer inclusion complex. *Journal of the American Chemical Society.* 1974;96(11):3630-9.
52. Steiner T, Koellner G. Crystalline  $\beta$ -cyclodextrin hydrate at various humidities: fast, continuous, and reversible dehydration studied by X-ray diffraction. *Journal of the American Chemical Society.* 1994;116(12):5122-8.
53. Harata K. The structure of the cyclodextrin complex. XX. Crystal structure of uncomplexed hydrated  $\gamma$ -cyclodextrin. *Bulletin of the Chemical Society of Japan.* 1987;60:2763-7.
54. Gamboa Carballo JJ, Ferino Pérez A, Rana VK, Levalois Grützmacher JI, Gaspard S, Montero Cabrera LA, *et al.* Theoretical Evaluation of the Molecular Inclusion Process between Chlordecone and Cyclodextrins: A New Method for Mitigating the Basis Set Superposition Error in the Case of an Implicit Solvation Model. *J Chem Inf Model.* 2020.
55. Ferino Pérez A. Evaluation of the molecular inclusion process of  $\beta$ -hexachlorocyclohexane and  $\beta$ -1-iodine-pentachlorocyclohexane at cyclodextrins [Bachelor]: Instituto Superior de Ciencias y Tecnologías Aplicadas, Universidad de La Habana; 2019.
56. Jáuregui Haza U, Ferino Pérez A, Gamboa Carballo JJ, Gaspard SJES, Research P. Guest-host complexes of 1-iodochlordecone and  $\beta$ -1-iodo-pentachlorocyclohexane with cyclodextrins as radio-tracers of organochlorine pesticides in polluted water. 2020:1-12.

Recibido: 01/06/2021

Aprobado: 25/10/2021

#### Conflicto de intereses

No se declara ningún conflicto de interés por parte de los autores e instituciones involucradas.

#### Contribuciones de los autores

Conceptualización: Ulises Javier Jáuregui Haza, Anthuan Ferino Pérez, Juan José Gamboa Carballo

Curación de datos: Anthuan Ferino Pérez, Juan José Gamboa Carballo, Ulises Javier Jáuregui Haza

Análisis formal: Juan José Gamboa Carballo, Anthuan Ferino Pérez, Ulises Javier Jáuregui Haza

Adquisición de fondos: Ulises Javier Jáuregui Haza, Sarra Gaspard, Joëlle Levalois-Grützmacher

Investigación: Juan José Gamboa Carballo, Anthuan Ferino Pérez, Kenia Melchor Rodríguez, Ronald Ranguin, Yves Bercion, Melvin Arias, Vijay Kumar Rana

Metodología: Luis Alberto Montero Cabrera

Administración del proyecto: Ulises Javier Jáuregui Haza, Sarra Gaspard

Recursos: Sarra Gaspard, Joëlle Levalois-Grützmacher

Software: Juan José Gamboa Carballo, Anthuan Ferino Pérez

Supervisión: Ulises Javier Jáuregui Haza, Sarra Gaspard, Joëlle Levalois-Grützmacher, Luis Alberto Montero Cabrera, Vijay Kumar Rana

Validación: Anthuan Ferino Pérez, Juan José Gamboa Carballo, Ulises Javier Jáuregui Haza

Visualización: Juan José Gamboa Carballo, Anthuan Ferino Pérez

Redacción-borrador original, Anthuan Ferino Pérez, Ulises Javier Jáuregui Haza

Redacción-revisión y edición: Juan José Gamboa Carballo, Anthuan Ferino Pérez, Ulises Javier Jáuregui Haza

#### Financiación

Se reconoce el aporte financiero del Proyecto CIMPEst (CBA-330810-2018-P-1, INTEC, República Dominicana) y el proyecto TATARCOP (INSTEC, Cuba).

#### Cómo citar este artículo

Ferino Pérez A, Gamboa Carballo JJ, Jáuregui Haza UJr, Sarra Gaspard *et al.* Nanoagregados de plaguicidas organoclorados en ciclodextrinas naturales como alternativa para el tratamiento de aguas contaminadas. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba* [internet] 2022 [citado en día, mes y año];12(1): e1059. Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/1059>

