

# Evaluación computacional de desinfectantes naturales a base de timol para superficies metálicas

Gabriel Manuel Chávez-Ramírez, Brenda Curiel-Gómez, Agustín Reyes-Salgado

Universidad La Salle México, Facultad de Ciencias Químicas. Ciudad de México, México.

gabriel.chavez@lasallistas.org.mx, brenda.curiel@lasallistas.org.mx,  
ja.reyes@lasallistas.org.mx

**Resumen.** La desinfección de superficies metálicas es de gran importancia en diferentes sectores. En este proyecto se analiza una serie de moléculas derivadas del timol el cual fue modificado para mejorar su poder desinfectante; por medio del simulador HyperChem se encontraron las que tienen una mejor interacción con superficies metálicas comunes, así como una buena solubilidad y capacidad de desinfección con lo cual se define la de mejores características para este fin. Como segunda etapa, se propone llevar a cabo la síntesis de la mejor molécula de forma experimental para su futura aplicación en productos desinfectantes.

**Palabras Clave:** Desinfección, Superficies, Moléculas.

## 1 Descripción de la problemática prioritaria abordada

La desinfección es una prioridad sanitaria, desde centros médicos hasta en el hogar. La desinfección de superficies es primordial para reducir contagios por microorganismos que pueden ser dañinos para la salud, como pueden ser hongos, bacterias, esporas, y virus como el SARS-CoV-2.

Una superficie puede llegar a quedar contaminada por estos patógenos por periodos prolongados, dependiendo del tipo de agente microbiano; por ejemplo, el virus SARS puede permanecer hasta 96 horas, el hongo *Candida albicans* 120 días y la bacteria de la *Salmonella typhi* hasta 4 semanas sobre superficies inanimadas (Castañeda y Ordoñez, 2014).

Por otro lado, las superficies metálicas de instalaciones industriales también pueden ser afectadas por la acción bacteriana. Del 20 al 30% de problemas por corrosión en poliductos son ocasionados por bacterias sulfato reductoras. En estos casos, se requiere de un producto que no solamente desinfecte la superficie, sino que la proteja, inhibiendo el crecimiento de microorganismos (Vázquez, 2018).

Desde el siglo XV, la desinfección generó un mayor interés por el surgimiento de nuevas enfermedades como la peste negra, lo que llevó al uso de compuestos químicos que pudieran ser usados como antisépticos (Benedí, 2015), desde algunos muy tóxicos (como compuestos fenólicos y derivados de metales pesados) hasta lo que son mayormente utilizados en la actualidad (como los derivados de alcoholes y aldehídos (Vivero, 2017)).

Los desinfectantes tradicionales pueden contener agentes tóxicos o elementos que comienzan a considerarse como "contaminantes emergentes". Por lo que el desarrollo de nuevos productos de origen natural es una necesidad. En este trabajo se propone el uso del aceite esencial timol, que es extraído del orégano y del tomillo. Se encuentran reportes que confirman que este compuesto cuenta con gran potencial antioxidante y antibacterial en concentraciones del 1 % al 2 %, principalmente frente a bacterias grampositivas (Bogdán et. al, 2015; Erazo et. al 2017; Gallegos et. al, 2019).

De acuerdo con Ben Arfa et. al (2006) se sabe que el timol tiene una alta eficiencia antimicrobiana ya que daña el efecto que tienen las membranas celulares provocando la pérdida de su integridad, disrupción del PMF (proton motive-force) y la habilidad para producir energía así como daño a la homeostasis celular. También se ha comprobado experimentalmente que el timol tiene buena eficiencia contra biocapas de la *Salmonella*, *Staphylococcus aureus* solo o en solución con otras sustancias (Engel et. al, 2017; Miladi et.

al, 2017). Con el fin de mejorar las propiedades de desinfección y protección prolongada de superficies metálicas, se propone modificar la molécula original con grupos funcionales como alcoholes o aldehídos presentes en desinfectantes tradicionales.

Este trabajo se encuentra alineado a los Objetivos de Desarrollo Sostenible propuestos por la ONU, específicamente “salud y bienestar”, “agua limpia y saneamiento” así como “vida submarina”. El primero de ellos debido a que por medio de la desinfección se contribuye a la eliminación de microorganismos que pueden afectar la salud de las personas. En cuanto al segundo y tercer objetivo, se aporta ya que, al tratarse de un desinfectante de origen natural, al terminar en el agua no la contaminará contribuyendo así tanto a la preservación de este recurso; además en caso de que el residuo termine en el mar se preservan la flora y fauna marina (Naciones Unidas, 2018).

## 2 Objetivo

Evaluar la capacidad de desinfección de moléculas derivadas del timol por medio del análisis de la energía de las interacciones moleculares con las superficies metálicas y un modelo de membrana celular a partir de una metodología de mecánica molecular con herramientas de Química Computacional.

## 3 Propuesta de solución

Para la modificación del timol, se toman como base los aldehídos y alcoholes ya que estos pueden ser añadidos por reacciones químicas relativamente sencillas como lo son las sustituciones nucleofílicas aromáticas. Específicamente las alquilaciones las cuales son viables debido a que el timol es un derivado de benceno fuertemente activado por los grupos funcionales que contiene (que tienen pares de electrones enlazados e hidroxilo), aunado al efecto desinfectante que estos propician.

De acuerdo con Cuellar (2017), menciona en su trabajo que:

*“Los alcoholes provocan la desnaturalización de las proteínas de los microorganismos, estas moléculas desorganizan las bicapas lipídicas, pero no afectan las endosporas, por lo que no son esterilizantes, su acción desinfectante mejora conforme aumenta la cadena alifática, estos no son activos frente a esporas”*

Por otro lado, menciona que, *“la actividad de los aldehídos está ligada a la desnaturalización de las proteínas y de los ácidos nucleicos por reducción química, estas moléculas destruyen muy bien las bacterias, los hongos microscópicos y tienen también una excelente acción virucida, comúnmente son empleados para la desinfección de superficies e instrumentos”*. En la Tabla 1, pueden observarse las moléculas utilizadas en el estudio con las derivaciones correspondientes del timol

De acuerdo con Sánchez y Saenz (2005) los desinfectantes actúan como desnaturalizantes o precipitantes de proteínas de las membranas celulares. Por lo que una interacción favorable entre la molécula problema y un modelo de membrana celular significaría un buen poder desinfectante.

Con respecto a la interacción con superficies metálicas, se propone el uso de una superficie de cobre, debido a que esta cuenta con propiedades desinfectantes por sí misma (El Mostrador, 2010), además se seleccionó una superficie de óxido de hierro, debido a que es la estructura más probable que exista sobre superficies de hierro o acero (Askeland et. al, 2011).

Para el cálculo de la energía de interacción y de acuerdo con el principio de máxima entropía y mínima energía, se plantean las interacciones como reacciones químicas. Por tanto, evaluando la diferencia de energía entre productos y reactivos se puede determinar si dicha interacción es espontánea o no. Para este propósito, se utilizó el software especializado HyperChem 6.0, en el cual, mediante minimización de energía a escala de mecánica molecular, se determinaron las energías de todos los compuestos y sistemas.

La diferencia de las energías entre el sistema reaccionante y los reactivos, y, por tanto, la energía de interacción entre moléculas se calcula mediante la Ecuación (1).

$$\Delta E = E_{sistema} - \sum_{i=1}^n E_i \quad (1)$$

Donde:  $\Delta E$  es la energía de interacción,  $E_{sistema}$  es la energía del sistema de moléculas en conjunto, y  $E_i$  es la energía de cada elemento por separado. En este caso, es necesario especificar que, mientras más negativa sea la energía de interacción, más espontánea resultará esta. Para tener un punto de comparación la energía de las moléculas se contrastó contra las de moléculas como el etanol y el cloruro de miristalconio (MKC) que están presentes en desinfectantes comerciales.

#### 4 Discusión de resultados e impactos obtenidos

Inicialmente se llevó a cabo la simulación de las moléculas propuestas con agua con la finalidad de conocer cuál de ellas tiene mayor afinidad a esta, y, por lo tanto, más soluble. La solubilidad es importante para saber si la molécula es útil en un medio acuoso, esto se muestra en la Tabla 2.

La presencia de grupos funcionales -OH aumenta la solubilidad de la molécula en agua. La molécula 2 cuenta por tanto con mayor afinidad al agua.

A continuación, se realizó el análisis de la interacción de las moléculas propuestas con una monocapa de fosfolípido representando la membrana de bacterias, en este caso se eligió la fosfatidilcolina como representante ya que es uno de los fosfolípidos con mayor abundancia en la membrana celular. En la Tabla 3 se pueden observar los resultados obtenidos.

Como puede apreciarse todas las moléculas muestran mejor interacción con la membrana de fosfolípido que la molécula de timol por sí misma. Finalmente, se realizó el estudio entre las moléculas y las superficies metálicas.

Como se observa, la energía de interacción para la superficie de óxido de hierro es mucho mayor que para el cobre, esto puede deberse a que las moléculas pueden formar interacciones con los átomos de oxígeno, lo cual facilitaría su adhesión. En la Figura 1 se condensan los resultados en forma gráfica.

Cada una de las moléculas posee virtudes y deficiencias dependiendo de la interacción con la que se analice. Por ejemplo, la molécula 2 presenta mayor solubilidad en agua, la molécula 4 posee mejor interacción con la membrana celular y por consiguiente mayor poder desinfectante, la molécula 3 tiene mayor afinidad con el cobre, mientras que en general, todas las moléculas interaccionan fuertemente con la superficie de óxido de hierro. Sin embargo, al analizar los grupos funcionales, se puede concluir que las moléculas con alcoholes son las que poseen mejores propiedades a comparación de las moléculas con aldehídos (4) y ácido graso (5). Finalmente, en orden de importancia, las propiedades deseadas son:

- Solubilidad en agua
- Interacción con membrana celular (poder desinfectante)
- Interacción con superficies metálicas

A partir de este análisis se puede comparar la molécula propuesta con las ya utilizadas en productos comerciales, como se muestra en la Tabla 5.

Con estos resultados se puede deducir que la molécula 2 tiene mejores propiedades en cuanto a solubilidad en agua e interacción con las superficies metálicas, siendo únicamente no tan destacable en la interacción con la membrana celular, ya que el tensoactivo contenido en los productos comerciales registró tener mayor interacción.

Bajo esta descripción, la molécula objetivo para ser sintetizada en el laboratorio para futuras pruebas experimentales sería la molécula 2, ya que posee mayor solubilidad en agua, cuenta con aceptable poder desinfectante y buena interacción con las superficies metálicas. A partir de este estudio, se tiene el preámbulo para desarrollar un producto útil para la desinfección de superficies metálicas y de esa manera cumplir con los Objetivos de Desarrollo Sostenible propuestos.

## 5 Conclusiones y perspectivas futuras

A partir de los resultados obtenidos, se puede concluir que:

- La molécula de timol puede ser una buena alternativa para el desarrollo de desinfectantes de origen natural.
- La sustitución de la molécula de timol con alcoholes la provee de mayor solubilidad en agua, lo que permitiría que esta pueda ser incluida en formulaciones base agua.
- La interacción de las moléculas con el fosfolípido brinda un indicio de que estas pueden poseer poder desinfectante, sin embargo, habría que realizar pruebas más detalladas para apreciar si las moléculas se alojan en la membrana o la destruyen. A partir de los resultados observados, se puede apreciar que al sustituir el timol con aldehídos, la molécula incrementa su interacción con la membrana celular.
- La interacción con superficies metálicas es fuerte, por lo que es muy probable que cualquiera de estas moléculas forme una capa protectora una vez aplicada sobre la superficie metálica.
- Se determinó que tiene mejores beneficios en comparativa con las moléculas ya utilizadas actualmente, por lo que se pueden evaluar estos cálculos teóricos a nivel experimental para comprobar su eficiencia.
- El desarrollo de este estudio brinda conocimiento para la siguiente etapa del proyecto, en la que se buscaría extraer el timol a partir de fuentes naturales, funcionalizarla mediante reacciones químicas simples y evaluarla en pruebas de laboratorio para verificar su efectividad. Como meta del proyecto se tiene la fabricación de un producto efectivo, de origen natural y que pueda ser utilizado en cualquier escenario, ya sea para uso personal, o para aplicaciones industriales, trayendo consigo mejores propiedades desinfectantes respecto a los estudiados actualmente.

## 6 Agradecimientos

Agradecemos al **Dr. Tomás Eduardo Chávez Miyauchi** por habernos acompañado durante todo el desarrollo del proyecto, haber leído y corregido mil y una veces el manuscrito, y estarnos aguantando con correos los fines de semana y las vacaciones en la madrugada; de igual forma a la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad La Salle México por financiar la participación en el concurso. A la Dra. Elizabeth Reyes López por alentarnos al estudio de la Química Orgánica así como por haber brindado herramientas para complementar el proyecto. A los evaluadores y revisores de cada etapa del proyecto, sin sus comentarios no habría sido posible concretar el trabajo. A la computadora del equipo por aguantar el software y no explotar.

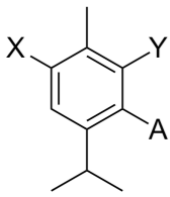

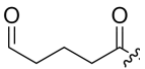
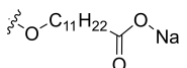
## 7 Referencias

1. Askeland, D.R., Fulay, P.P. & Wright, W.J. (2011). Ciencia e ingeniería de materiales (6ta. edición). Editorial Cengage Learning.
2. Ben Arfa, A., Combes, S., Preziosi-Belloy, L., Gontard, N., & Chaliar, P. (2006). Antimicrobial activity of carvacrol related to its chemical structure. *Letters in Applied Microbiology*, 43, 149-154.
3. Benedí, J. (2015). Antisépticos. *Revista Farmacia Profesional*, 19(8), 58-61.
4. Bogdan, S., Deyá, C. & Romagnoli, R. (2015). Evaluación de timol para el control antifúngico sobre películas de pintura. *Revista Matéria* 20(03).
5. Castañeda Narváez, J.L. & Ordoñez Ortega, J. (2014). La supervivencia de los gérmenes intrahospitalarios en superficies inanimadas. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría*, 27(107), 395.
6. Cuellar, R.S. (2017). Antisépticos y desinfectantes. Botplus. <https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/2017/5/18/115288.pdf>
7. El Mostrador. (2010). ¿Cómo actúa el cobre para convertirse en el mejor antibiótico del mundo? El Mostrador. <https://www.elmostrador.cl/agenda-pais/vida-en-linea/2010/07/05/%C2%BFcomo-actua-al-cobre-para-convertirse-en-el-mejor-antibiotico-del-mundo/>
8. Engel, J. B., Heckler, C., Tondo, E. C., Daroit, D. J., & da Silva Malheiros, P. (2017). Antimicrobial activity of free and liposome-encapsulated thymol and carvacrol against *Salmonella* and *Staphylococcus aureus* adhered to stainless steel. *International Journal of Food Microbiology*, 252, 459 18-23.

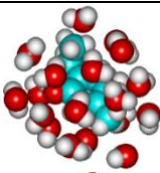
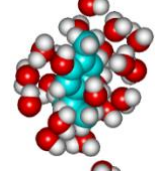
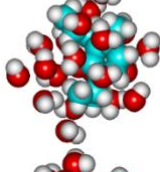
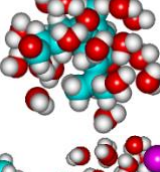
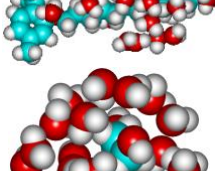
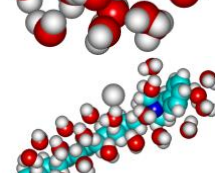
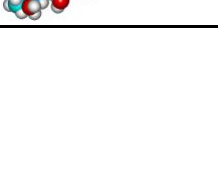
9. Erazo Guijarro, M.J., Arroyo Bonilla, F.A., Arroyo Bonilla, D.A., Castro García R., Santacruz Terán, S.G. & Armas Vega, A.C. (2017). Efecto antimicrobiano del cinamaldehído, timol, eugenol y quitosano sobre cepas de *Streptococcus mutans*. *Revista Cubana de Estomatología*, 54(4).
10. Gallegos, P., Bañuelos, R., Delgadillo, L., Meza, C. & Echeverría, F. (2019). Actividad antibacteriana de cinco compuestos terpenoides. Carvacrol, limoneno, linalool,  $\alpha$ -terpeno y timol. Universidad de Zacatecas.
11. Miladi, H., Zmantar, T., Kouidhi, B., Chaabouni, Y., Mahdouani, K., Bakhrouf, A., & Chaieb, K. (2017). Use of carvacrol, thymol, and eugenol for biofilm eradication and resistance modifying susceptibility of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium strains to nalidixic acid. *Microbial Pathogenesis*, 104, 56-63.
12. Naciones Unidas (2018), La Agenda 2030 y los Objetivos de Desarrollo Sostenible: una oportunidad para América Latina y el Caribe (LC/G.2681-P/Rev.3), Santiago.
13. Sánchez-Saldaña, L. & Saenz-Anduaga, E. (2005). Antisépticos y desinfectantes. *Dermatología Peruana*, 15(2), 82-103.
14. Vázquez, M. (2018). La corrosión. El peor de los villanos cuando dominan los metales. Editorial EUEM.
15. Vivero F.A. (2017). Análisis microbiológico del nivel de desinfección del glutaraldehído al 2% y sacarinato de alquildimetilbencilamonio al 95% en el instrumental crítico y semicrítico utilizado en la clínica de odontología de la universidad internacional del Ecuador. Universidad internacional del Ecuador. Quito: Ecuador.

## Tablas y figuras

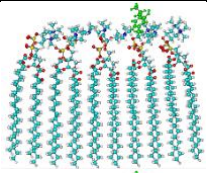
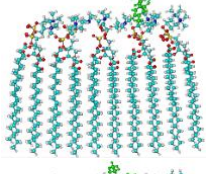
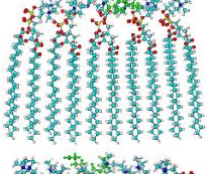
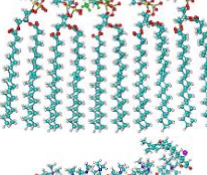
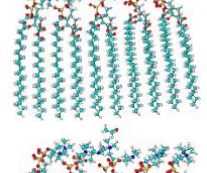
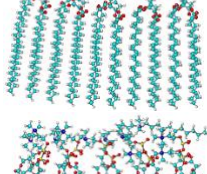
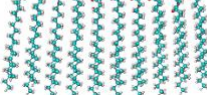
**Tabla 1.** Derivaciones estructurales del timol.

Estructura base	A	X	Y	Molécula
	OH	H	H	1
	OH	OH	H	2
	OH	H		3
	OH		H	4
		H	H	5

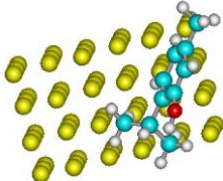
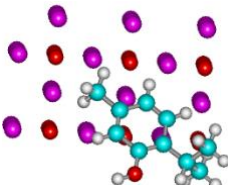
**Tabla 2.** Interacción de moléculas propuestas y agua.

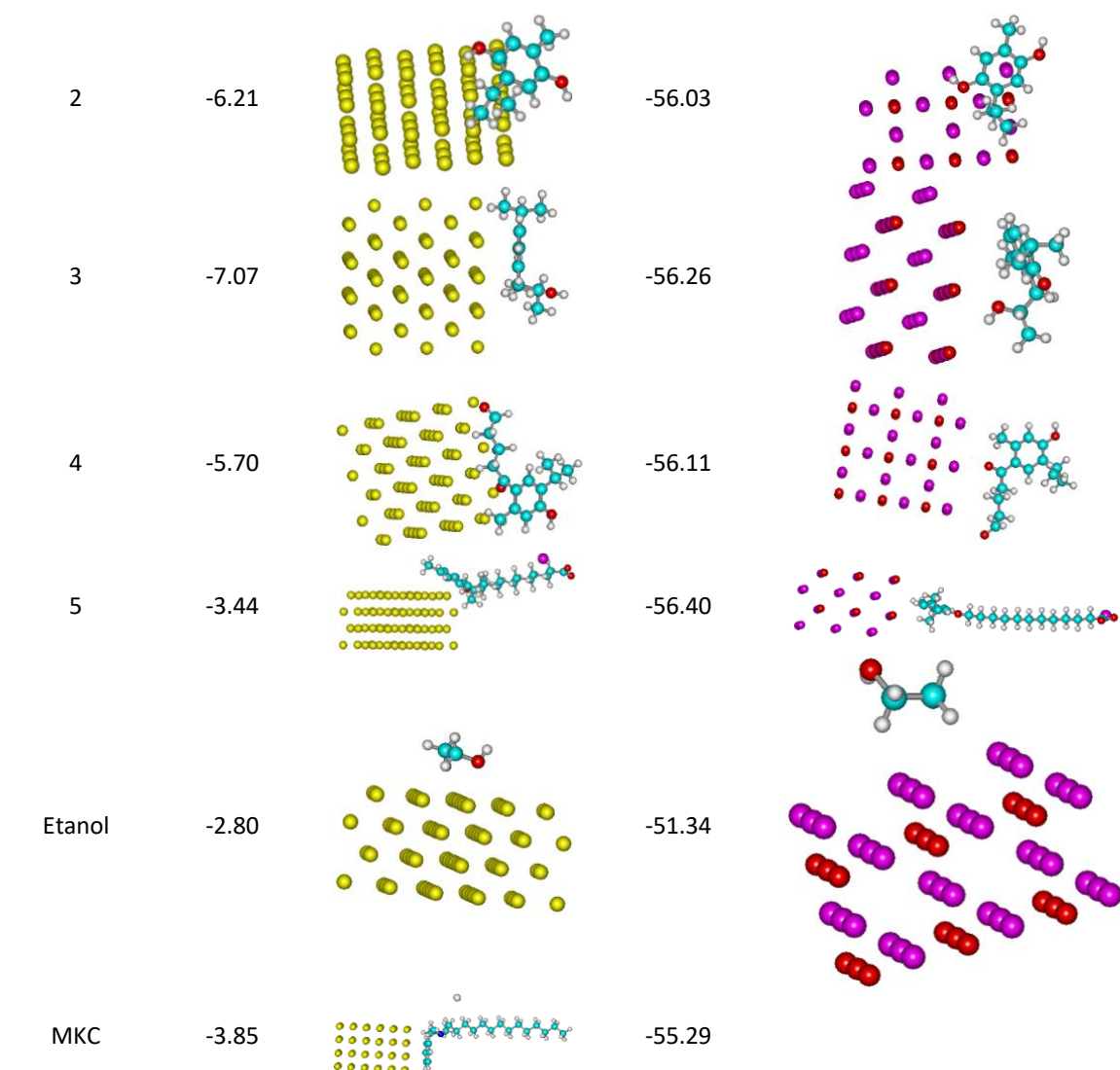
Molécula	$\Delta$ Energía [kcal/ Å mol]	Imagen
1	-26.8974	
2	-34.5668	
3	-30.5117	
4	-28.6191	
5	-29.207	
Etanol	-21.0855	
MKC	-29.5579	

**Tabla 3.** Interacción entre moléculas propuestas y monocapa de fosfolípido.

Molécula	$\Delta$ Energía [kcal/ Å mol]	Imagen
1	-9.60	
2	-11.36	
3	-11.35	
4	-16.12	
5	-11.50	
Etanol	-4.4181	
MKC	-20.114	

**Tabla 4.** Interacción de las moléculas propuestas con las superficies metálicas.

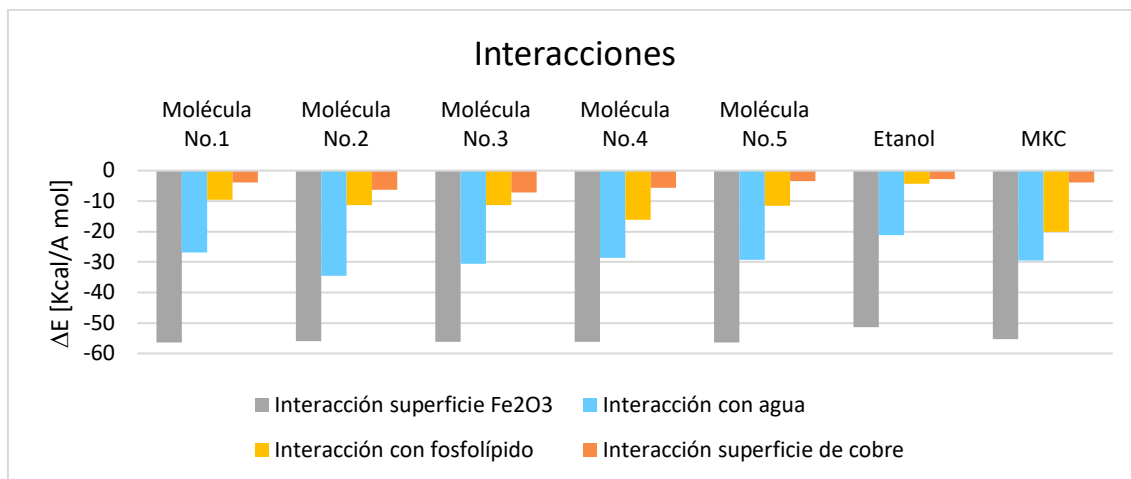
Molécula	Superficie de Cobre		Superficie de Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	
	$\Delta$ Energía [kcal/ Åmol]	Imagen	$\Delta$ Energía [kcal/ Åmol]	Imagen
1	-3.77		-56.47	



**Tabla 5.** Comparativa entre molécula propuesta y comerciales en sus interacciones.

Molécula	$\Delta$ Energía [kcal/ Å mol]			
	Agua	Membrana Celular	Superficie de Cobre	Superficie de Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
2	-34.56	-11.36	-6.21	-56.03
Etanol	-0.59	-4.41	-2.80	-51.33
MKC	-29.55	-20.11	-3.85	-55.28





**Figura 1.** Comparación entre las interacciones con agua, fosfolípido, superficie de cobre y superficie de óxido de hierro. Fuente. Elaboración propia.