

ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD DE LOS CATIONES METÁLICOS Cr^{3+} , Mn^{2+} y Fe^{3+} CON CISTINA

BERTHA PATRICIA LOZANO MORENO

UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS
PROGRAMA ACADÉMICO DE QUÍMICA
SANTIAGO DE CALI

2013

**ESTUDIO ESTADÍSTICO Y COMPUTACIONAL DE LOS METÁLICOS Cr^{3+} , Mn^{2+}
y Fe^{3+} CON CISTINA**

BERTHA PATRICIA LOZANO MORENO

Trabajo de grado presentado para optar al título de
Químico

Director

Rubén Albeiro Sánchez Andica, M. Sc.

Co-Director

Katherine Paredes Gil, M. Sc

UNIVERSIDAD DEL VALLE

FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y EXACTAS

PROGRAMA ACADÉMICO DE QUÍMICA

SANTIAGO DE CALI

2013



PARTE 2. Autorización para publicar y permitir la consulta y uso de obras en el Repositorio Institucional.

Con base en este documento, Usted autoriza la publicación electrónica, consulta y uso de su obra por la UNIVERSIDAD DEL VALLE y sus usuarios de la siguiente manera;

a. Usted otorga **una (1) licencia especial para publicación de obras en el repositorio institucional de la UNIVERSIDAD DEL VALLE** (Parte 1) que forma parte integral del presente documento y de la que ha recibido una (1) copia.

Si autorizo ☒

No autorizo ☐

b. Usted autoriza para que la obra sea puesta a disposición del público en los términos autorizados por Usted en los literales a), y b), con la **Licencia Creative Commons Reconocimiento - No comercial - Sin obras derivadas 2.5 Colombia** cuyo texto completo se puede consultar en <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/co/> y que admite conocer.

Si autorizo ☒

No autorizo ☐

Si Usted no autoriza para que la obra sea licenciada en los términos del literal b) y opta por una opción legal diferente descríbalas¹:

En constancia de lo anterior,

Título de la obra:

Estudio de la reactividad de los cationes metálicos Cr^{3+} , Mn^{2+} y Fe^{3+} con cistina

Autores:

Nombre:

Bertha Patricia Lozano Moreno

Firma: Bertha P. Lozano M.
C.C. 1114.819.248

Nombre:

Firma: _____
C.C. _____

Nombre:

Firma: _____
C.C. _____

Fecha: 28 de octubre del 2013

(Si desea una versión digital del formulario, una vez esté diligenciado utilice los programas "pdfcreator" o "Dopdf", los cuales le permitirán convertir el archivo a pdf y así podrá guardarlo)

¹ Los detalles serán expuestos de ser necesario en documento adjunto



UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE CIENCIAS
ACTA DE EVALUACION DE TRABAJO DE GRADO
PROGRAMA ACADEMICO DE QUIMICA

JURADO CONFORMADO POR:

1. DR. RUBÉN SÁNCHEZ ANDICA
2. DRA. ESPERANZA GALARZA

El día 23 de Octubre de 2013 a las 10:00 A.M se llevó a cabo la ENTREGA DE LA EVALUACION () SUSTENTACION (X) del INFORME FINAL DEL TRABAJO DE GRADO titulado **"ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD DE LOS CATIONES METÁLICOS Cr^{3+} , Mn^{2+} Y Fe^{3+} CON CISTINA"**. Presentado por la estudiante **BERTHA PATRICIA LOZANO MORENO** código 0732611 bajo la dirección del Dr. RUBÉN SÁNCHEZ ANDICA.

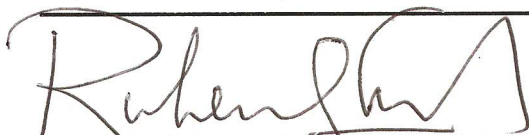
Candidato a Grado para la ceremonia de:

RESULTADO DE LA EVALUACION:

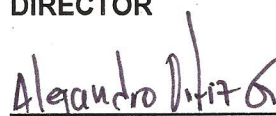
☒ APROBADO .
☐ REPROBADO.

Se recomienda modificaciones: SI ☒ NO ().

OBSERVACIONES:


RUBÉN SÁNCHEZ ANDICA
DIRECTOR


ESPERANZA GALARZA
JURADO


ALEJANDRO ORTIZ
DIRECTOR PROGRAMA ACADÉMICO

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar agradezco a Dios, por darme la oportunidad de ingresar a la universidad del Valle y permitir formarme como una profesional, dándome la fortaleza y sabiduría que necesitaba.

A mis padres, Andrés Lozano y Patricia Moreno, por el gran apoyo incondicional que me brindaron y por estar siempre conmigo en las buenas y en las malas.

A mi Tía Adriana Moreno, por acogerme en su casa y brindarme su apoyo. A mi abuela y a mi hermana, por estar siempre allí cuando las necesito.

A mi Director Rubén Sánchez, por toda la paciencia y dedicación que tuvo para sacar a cabo este proyecto. A mi Co-Directora Katherine Paredes, por la dedicación, el tiempo, la paciencia y por brindarme todo sus conocimientos. Muchas Gracias.

A Angi Saavedra, por ser incondicional y por brindarme su amistad, y gracias a ella por encaminarme en este proyecto. A mis amigas, Isabel Domínguez, Melisa Ramos y Vanesa Gil, por brindarme su amistad en todo el transcurso de la carrera.

A mis compañeros de laboratorio, Andrés Chamorro, Johan Minas y Paola Benítez, por el acompañamiento, paciencia y colaboración

A todo el personal del laboratorio de análisis Industrial y espectroscopia de la universidad del valle por toda la colaboración brindada.

A todos mis familiares y amigos, que estuvieron pendientes de todo el transcurso de mi carrera.

ABREVIATURAS Y ACRÓNICOS

C_{MSB}	Constante de la balanza
X_g	Susceptibilidad magnética por gramos
X_m	Susceptibilidad magnética molar
c.g.s	Sistema Cegecimal de Unidades
PM comp	Peso molecular del compuesto
X_D	Susceptibilidad diamagnética
X_M^{corr}	Susceptibilidad magnética molar corregida
μ_{eff}	Momento magnético efectivo
°C	Temperatura Celcius
K	Temperatura Kelvin
MB	Unidad magnetones de Bohr
S	Número cuántico de espín
t_{2g}	Nivel de menor energía para estructuras octaédricas
e_g	Nivel de mayor energía para estructuras octaédricas
g	Gramos
Cyst	Cistina
ANOVA	Análisis de varianzas
DUNCAN	Prueba de rangos múltiples
Vol.	Volumen
DMSO	Dimetil Sulfóxido
FTIR	Espectrofotómetro de infrarrojo con transformada de Fourier
Phe	Fenilalanina
RMN ¹H y ¹³C	Resonancia Magnética Nuclear protónica y de carbono 13
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
PTP	Tesocarbasona

Edta	Ácido etilendiaminotetraacético
AA	Amino Ácidos
Fig.	Figuras
HOMO	Orbital Molecular Ocupado más Alto
LUMO	Orbital Molecular no Ocupado más bajo
Gly	Glicina
Salen	2,2'-etilenbis (nitrilometilideno) difenol, N, N'-etilenbis (salicilimina)
Δv	Diferencial de la energía
CV	Coeficiente de Variación
Py	Piridina
COMP	Computacional
NITpPy	2-(4-piridil)-4,4,5,5-tetrametil-4,5-dihydro-1H-imidazol-1-oxi 3-oxido)
tnp	2,4,6-trinitrofenolato
ts	Estado de transición
diss	Disociación

TABLA DE CONTENIDO

	RESUMEN	14
1	INTRODUCCIÓN	15
2	MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES	16
2.1	MARCO TEÓRICO	16
2.1.1	Química de la Cistina	18
2.1.2	Química de los cationes metálicos Cr(III), Mn (II), Fe (II) y Fe(III)	19
2.1.2.1	Química del Cromo	19
2.1.2.2	Química del Manganeseo	20
2.1.2.3	Química del Hierro	21
2.1.3	Química Computacional	22
2.2	ANTECEDENTES DE INVESTIGACIÓN	26
2.2.1	Complejos del metal-cistina	26
2.2.2	Complejos de Cromo(III)-aminoácidos	28
2.2.3	Complejos de Hierro(III)-aminoácidos	30
2.2.4	Complejos de Manganeseo (II)-aminoácidos	31
3	OBJETIVOS	33
3.1	OBJETIVO GENERAL	33
3.2	OBJETIVOS ESPECIFICOS	33
4	SECCIÓN EXPERIMENTAL	34
4.1	REACTIVOS	34
4.2	INSTRUMENTACIÓN	34
4.3	ESTUDIO DEL EFECTO DE LA VARIACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DEL LIGANDO SOBRE EL METAL	37
4.4	METODOLOGÍA DE SÍNTESIS	38
4.4.1	Síntesis de complejos	38
4.4.2	Caracterización de los complejos	39

4.5	ESTUDIO COMPUTACIONAL	39
5	DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	41
5.1	OBSERVACIONES EXPERIMENTALES	41
5.2	EFFECTO DE LA VARIACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DEL LIGANDO SOBRE EL PORCENTAJE DE RENDIMIENTO DE LOS COMPLEJOS	42
5.3	CARACTERIZACIÓN DEL COMPUESTO $K[Cr(Cyst)_2Cl(H_2O)].3H_2O$	47
5.4	CARACTERIZACIÓN DEL COMPUESTO $K_4[Mn(Cyst)_3].3H_2O$	55
5.5	CARACTERIZACIÓN DEL COMPUESTO DE Fe (III)-CYST	62
5.6	ANÁLISIS COMPUTACIONAL DEL MECANISMO DE REACCIÓN DEL COMPUESTO $K[Cr(Cyst)_2Cl(H_2O)].3H_2O$	67
6	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	76
7	BIBLIOGRAFÍA	77
8	ANEXOS	82

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Equilibrio de la cistina dependiendo el pH	18
Figura 2.	Estructura del Complejo Hg-Cyst	28
Figura 3.	(a) Especie dimérica $[\text{Cr}_2(\text{gly})_4(\text{OH})_2]\cdot\text{H}_2\text{O}$; (b) Especie monomérica $[\text{Cr}(\text{Cys})_2(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})]\cdot\text{H}_2\text{O}$	29
Figura 4.	Posible estructura de complejo $[\text{Cr}(\text{d-phe})_3]$	30
Figura 5.	Estructura octaédrica del complejo $[\text{Fe}(\text{PTP})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})_2](\text{H}_2\text{O})$	31
Figura 6.	(a) Esquema sintético; (b) Estructura complejos del Mn^{2+} con los aminoácidos	32
Figura 7.	Estructura propuesta para el compuesto $\text{K}_2[\text{Cr}(\text{Cyst})_2\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$	52
Figura 8.	Estructura propuesta para el compuesto $\text{K}_4[\text{Mn}(\text{Cyst})_3]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$	58
Figura 9.	(a) Solución del compuesto, (b) Solución del compuesto + Fenantrolina, (c) solución del compuesto + $\text{KSCN}+\text{H}_2\text{SO}_4$	64
Figura 10.	(a) Solución de Fe (II), (b) Solución de Fe (II)+ $\text{KSCN}+\text{H}_2\text{SO}_4$, (c) Solución de Fe (II) + 1,10 Fenantrolina	65
Figura 11.	(a) Solución de Fe (III), (b) solución de Fe (III)+ $\text{KSCN}+\text{H}_2\text{SO}_4$, (c) Solución de Fe (III) + 1,10 Fenantrolina	66
Figura 12.	Mecanismo de reacción propuestos para la formación de los complejos $\text{K}[\text{Cr}(\text{Cyst})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y $\text{K}_2[\text{Cr}(\text{Cyst})_2\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$	67
Figura 13.	Estructura propuesta del compuesto $\text{K}[\text{Cr}(\text{Cyst})\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$	70
Figura 14.	Estructura optimizada del compuesto $\text{K}_2[\text{Cr}(\text{Cyst})_2\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$	72

LISTA DE TABLAS

Tabla 1.	Relación Molar que se genera en diferentes complejos M-Cistina	27
Tabla 2.	Ecuaciones de la determinación de propiedades magnéticas	36
Tabla 3.	Masa de los productos obtenidos de Cr^{3+} -Cyst, Mn^{2+} -Cyst y Fe^{3+} -Cyst según la variación de cantidad de ligando	42
Tabla 4.	Análisis de Varianzas de los pesos de los compuestos Cr-Cyst, Mn^{2+} -Cyst y Fe^{3+} -Cyst según la relación molar	44
Tabla 5.	Prueba DUCAN a los resultados del Análisis de Varianza	44
Tabla 6.	Análisis elemental de la variación de la cantidad de ligando de los compuestos Cr^{3+} -Cyst y Mn^{2+} -Cyst	46
Tabla 7.	Determinación del arreglo atómico de los compuestos Cr^{3+} -Cyst y Mn^{2+} -Cyst	46
Tabla 8.	Comparación de los pesos experimentales y teóricos de los compuestos Cr^{3+} -Cyst y Mn^{2+} -Cyst	47
Tabla 9.	Resultados de análisis elemental y cuantificación por Absorción atómica para el complejo $\text{K}_3[\text{Cr}(\text{Cyst})_2\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})].3\text{H}_2\text{O}$	48
Tabla 10.	Determinación de la formula empírica a través de la cuantificación de los elementos para el complejo $\text{K}_3[\text{Cr}(\text{Cyst})_2\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})].3\text{H}_2\text{O}$	48
Tabla 11.	Comparación de la formula experimental con la calculada teóricamente para el complejo $\text{K}_3[\text{Cr}(\text{Cyst})_2\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})].3\text{H}_2\text{O}$	48
Tabla 12.	Asignación de las bandas del espectro de Infrarrojo en el complejo $\text{K}_3[\text{Cr}(\text{Cyst})_2\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})].3\text{H}_2\text{O}$	49
Tabla 13.	Determinación de materia soluble del compuesto $\text{K}_3[\text{Cr}(\text{Cyst})_2\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})].3\text{H}_2\text{O}$	53
Tabla 14.	Medidas de susceptibilidad magnética de los compuestos $\text{K}_3[\text{Cr}(\text{Cyst})_2\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})].3\text{H}_2\text{O}$	53

Tabla 15.	Susceptibilidad magnética molar corregida, momento magnético experimental y momento magnético teórico de los complejos $K_3[Cr(Cyst)_2Cl(H_2O)].3H_2O$	54
Tabla 16.	Resultados del análisis elemental y cuantificación por Absorción Atómica para el complejo $K_4[Mn(Cyst)_3].3H_2O$	55
Tabla 17.	Determinación de la formula empírica a través de la cuantificación de los elementos para el complejo $K_4[Mn(Cyst)_3].3H_2O$	55
Tabla 18.	Comparación de la formula experimental con la calculada teóricamente para el complejo $K_4[Mn(Cyst)_3].3H_2O$	56
Tabla 19.	Asignación de las bandas del espectro de Infrarrojo en el complejo $K_4[Mn(Cyst)_3].3H_2O$	56
Tabla 20.	Determinación de materia soluble del compuesto $K_4[Mn(Cyst)_3].3H_2O$	60
Tabla 21.	Medidas de susceptibilidad magnética de los compuestos $K_4[Mn(Cyst)_3].3H_2O$	60
Tabla 22.	Susceptibilidad magnética molar corregida, momento magnético experimental y momento magnético teórico de los complejos $K_3[Cr(Cyst)_2Cl(H_2O)].3H_2O$	61
Tabla 23.	Resultados del análisis elemental y la cuantificación por absorción atómica para los compuestos de Fe^{3+} -Cyst	62
Tabla 24.	Arreglo atómicos para los compuestos de Fe^{3+} -Cyst	62
Tabla 25.	Comparación de las bandas vibracionales experimentales y computacionales del compuesto $K[Cr(Cyst)Cl_2(H_2O)_2].3H_2O$	70
Tabla 26.	Comparación de las bandas vibracionales experimentales y computacionales del compuesto $K[Cr(Cyst)_2Cl(H_2O)].3H_2O$	73

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1.	Diagrama Valores de $\Delta(G+G_{solv}+D)$ en Kcal/mol para los Complejos Isomericos $K[Cr(Cyst)Cl_2(H_2O)_2].3H_2O$ II-V	69
Esquema 2.	Diagrama Valores de $\Delta(G+G_{solv}+D)$ en Kcal/mol para los Complejos $K[Cr(Cyst)_2(H_2O)_2].2H_2O$ VI , $K_2[Cr(Cyst)_2Cl(H_2O)].3H_2O$ VI , $K_3[Cr(Cyst)_2Cl_2].4H_2O$ VIII	71
Esquema 3	Diagrama Valores de $\Delta(G+G_{solv}+D)$ en Kcal/mol del caminos de Reacción para la formación del complejo $K[Cr(Cyst)_2(H_2O)_2].2H_2O$ y $K_2[Cr(Cyst)_2Cl(H_2O)].3H_2O$	74

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1.	Análisis elemental de los complejos Cr-Cyst	81
Anexo 2.	Análisis elemental de los complejos Mn-Cyst	82
Anexo 3.	Análisis elemental de los complejos Fe-Cyst	83
Anexo 4.	Datos de los cálculos de la determinación de los pesos de los compuestos Cr-Cyst y Mn-Cyst según la relación molar	84
Anexo 5.	Datos Energía, entalpía y energía libre de la optimización computacional de los reactivos	85
Anexo 6.	Datos Energía, entalpía y energía libre de la optimización computacional de los intermediarios	85
Anexo 7.	Datos Energía, entalpía y energía libre de la optimización computacional de los productos	85
Anexo 8.	Optimización de la estructura de la cistina	86
Anexo 9.	Optimización de la estructura del complejo Cis- $[\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_4\text{Cl}_2]^{-1}$	86
Anexo 10.	Optimización de la estructura de la molécula agua	86
Anexo 11.	Optimización de la estructura del ión Cl^-	86
Anexo 12.	Optimización de la estructura del ión K^+	87
Anexo 13.	Optimización de la estructura del complejo Trans- $[\text{Cr}(\text{Cyst})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2]^{-1}$	87
Anexo 14.	Optimización de la estructura del complejo Cis1- $[\text{Cr}(\text{Cyst})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2]^{-1}$	87
Anexo 15.	Optimización de la estructura del complejo Cis2- $[\text{Cr}(\text{Cyst})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2]^{-1}$	87
Anexo 16.	Optimización de la estructura del complejo Cis3- $[\text{Cr}(\text{Cyst})(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2]^{-1}$	87
Anexo 17.	Optimización de la estructura del complejo $[\text{Cr}(\text{Cyst})_2\text{Cl}_2]^{-3}$	88

Anexo 18.	Optimización de la estructura del complejo $[\text{Cr}(\text{Cyst})_2\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})]^{-2}$	88
Anexo 19.	Optimización de la estructura del complejo $[\text{Cr}(\text{Cyst})_2(\text{H}_2\text{O})_2]^{-1}$	88
Anexo 20.	Espectro infrarrojo de la Cistina	89
Anexo 21.	Espectro infrarrojo del Compuesto Cr-Cyst 1:1	89
Anexo 22.	Espectro infrarrojo del compuesto Cr-Cyst 1:2	90
Anexo 23.	Espectro infrarrojo del compuesto Mn-Cyst 1:2	90

RESUMEN

El estudio de la reactividad de los cationes metálicos Cr^{3+} , Mn^{2+} y Fe^{3+} con cistina el dímero de la cisteína, se llevo a cabo a través de un análisis estadístico en el cual se varió la cantidad del ligando respecto al metal tomando como variable de respuesta el peso en g de los compuestos obtenidos sobre los sistemas de Cr^{3+} -Cyst, Mn^{2+} -Cyst y Fe^{3+} -Cyst. El estudio permitió determinar una diferencia estadística en el peso para los diferentes compuestos obtenidos en la variación de la cantidad de ligando. De acuerdo con lo encontrado en el estudio se caracterizaron dos compuestos el $\text{K}_2[\text{Cr}(\text{Cyst})_2\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})].3\text{H}_2\text{O}$ con relación molar 1:2 y finalmente el $\text{K}_4[\text{Mn}(\text{Cyst})_3].3\text{H}_2\text{O}$ con relación molar 1:3. Para las estructura propuestas de los compuestos analizados la coordinación de la cistina se presentó por medio del átomo de oxígeno de los grupos carbonilos terminales, comportándose la cistina como un ligando bidentado. Respecto al hierro se determinó que se obtuvo un sólido que corresponde a una mezcla de compuestos Fe^{2+} y Fe^{3+} , a través de un análisis cualitativo con 1,10 fenantrolina y tiocianato de potasio.

Finalmente se llevó a cabo un estudio computacional por medio del cual se propuso el camino de reacción para la obtención del compuesto $\text{K}_2[\text{Cr}(\text{Cyst})_2\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})].3\text{H}_2\text{O}$, encontrando intermediarios y estados de transición que finalmente conducen a su formación.

1. INTRODUCCIÓN

La química de compuestos inorgánicos, ha centrado su investigación en la síntesis de complejos de los metales de transición con ligandos de origen natural, sin embargo debido al progreso en muchas áreas y con el propósito de obtener nuevos compuestos con aplicaciones farmacológicas, y lograr el entendimiento de diversos procesos biológicos tales como; el papel que juegan los iones metálicos en las funciones de las enzimas, principalmente en las metaloenzimas, en las reacciones de oxidación-reducción y en muchos otros procesos, estas síntesis han aumentado considerablemente ^[1].

Estos compuestos son estudiados por una disciplina que es la química bioinorgánica que correlaciona la actividad biológica de un sistema inorgánico con sus características estructurales, electrónicas y químicas, empleando para tal fin técnicas espectroscópicas y modelos teóricos de la química computacional, entre otros medios. Uno de los sistemas analizados a través de la química bioinorgánica son los compuestos metal-aminoácidos, debido que a través de estos se pueden obtener modelos simples y fácilmente interpretables para el estudio de reactividad de sistemas más complejos como las proteínas y las enzimas, que contienen como sitios activos residuos de aminoácidos como histidina, cisteína, glicina, etc ^[2].

Los aminoácidos son ligandos que exhiben propiedades de reactividad muy particulares como consecuencia de que dentro de su estructura contienen átomos de nitrógeno (N), oxígeno (O) y azufre (S), por medio de los cuales puede ocurrir la formación de enlaces químicos con diferentes iones metálicos; el comportamiento de éstos átomos dentro de una reacción va a depender de las condiciones experimentales que se manejen, como la temperatura, el pH, la relación molar, el solvente, entre otros.

Dentro de la variedad de complejos metal-aminoácido, los complejos metal-cistina, han sido motivo de estudio, debido a que este dímero se encuentra presente en una baja fracción en el plasma sanguíneo, presentando interacción con diferentes iones metálicos como cobre (II) y zinc (II) ^[3], a demás la cistina se encuentra relacionada con la enfermedad de la cistinosis, que se genera cuando la cistina reemplaza al ácido úrico ^[4].

Con el objetivo de contribuir en el entendimiento de la química de la cistina, se realizó la síntesis y caracterización de complejos tipo Cr^{3+} -cistina, Mn^{2+} -cistina y Fe^{3+} -cistina, así como se estudio el efecto de la variación del ligando sobre la formación del compuesto. Adicionalmente se hizo un estudio computacional con el propósito de corroborar la estructura de estos compuestos y proponer un mecanismo de reacción, todo esto con la intención de comprender a fondo la reactividad básica de este tipo de complejos bioinorgánicos.

2. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

2.1 MARCO TEÓRICO

Los compuestos de coordinación presentan un enlace característico el cual se conoce como un enlace de coordinación o enlace dativo, este enlace se presenta cuando un elemento aporta él solo el par electrones a otro elemento. Para que se presente este tipo de enlace, se requiere que el átomo donador tenga un par de electrones en su orbital molecular más externo y el átomo aceptor pueda recibir ese par de electrones. El agente donador se conoce como grupo ligando, que dependiendo del número de grupos donadores puede formar un quelato bidentado, tridentado, etc. El agente aceptor es el que acepta pares de electrones como los iones metálicos ^[5]. Esto es posible gracias a que los compuestos de coordinación se pueden ver como el resultado de una reacción ácido-base de Lewis en la que se forma un enlace covalente dativo entre una molécula neutra o aniónica y un catión metálico. Donde una base de Lewis tiene un par de electrones (en el HOMO) que pueden ser donados, en tanto que el ácido de Lewis puede aceptar ese par de electrones (en el LUMO). Pearson, hizo una generalización de este criterio para todos los ácidos y bases de Lewis y sus reacciones, lo cual es conocido como, la teoría de ácidos y bases duros y blandas, donde se realiza una clasificación de ácidos y bases en duros, intermediarios y blandos, y se indica que ácidos duros y bases duras (ad-bd) o ácidos blandos y bases blandas (ab-bb), reaccionan unos con otros rápidamente (cinética) y forman compuesto estables (termodinámica). Ácidos duros y bases blandas (ad-bb) y ácidos blandos y bases duras (ab-bd), reaccionan unos con otros lentamente (cinética) y forman compuesto poco estable (termodinámica)^[6]. Esta teoría es muy útil ya que permite de una forma sencilla de suponer entre quienes se puede dar una reacción ácido-base entre un ion metálico y un ligando que contengan diferentes sitios de enlace.

2.1.1. QUÍMICA DE LA CISTINA

La cistina, es el dímero del aminoácido cisteína, se forma a partir de una reacción de oxidación, estableciendo un puente disulfuro, se encuentra presente en el plasma sanguíneo interactuando con diferentes iones metálicos como el Cu^{2+} , Zn^{2+} y Ni^{2+} . La cistina presenta una solubilidad baja en soluciones acuosas neutras, pero se afecta cuando se aumenta o se disminuye el pH ^[7].

Este dímero muestra cuatro sitios de protonación en su estructura zwitterion (fig.1.b) cuando se encuentra en su punto isoeléctrico (pH ente 4-5) ^[8], con dos grupos amino y dos grupos carboxilatos cargados. Durante la formación de un complejo ambos grupos pueden ser parte de la coordinación con el metal de transición, con el oxígeno y el nitrógeno considerados como bases duras ^[9].

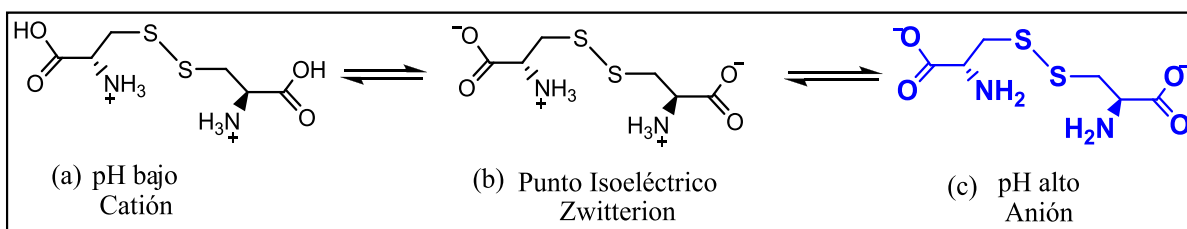
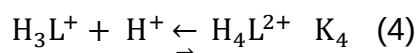
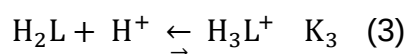
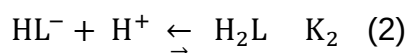
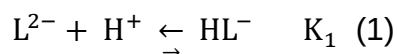


Figura 1. Equilibrio de la cistina dependiendo el pH

La cistina presenta cuatro constantes de protonación, las cuales dependen directamente de la concentración de los iones de hidrógeno; cuando se maneja un pH menor a 3 en una solución, se da la protonación de los grupos carboxilatos, mientras que a pH mayores de 7 se da la desprotonación de los dos grupo amino, en la figura 1 se muestra el equilibrio de la cistina, donde la estructura (a) refleja la protonación y la estructura (c) la desprotonación. Hay que recordar que durante la obtención del catión y del anión de la cistina se generan especies intermedias, como las que se encuentran reflejadas en las constantes de protonación entre las ecuaciones 1-4, dependiendo del rango de pH que se maneje, cuando se trabaja

con un rango de pH de 1-3, se van a encontrar presente en la solución las especies H_2L , H_3L^+ y H_4L^{2+} , mientras que en un rango básico en el cual el pH varía entre 8,5-10, las especies que se encuentran dentro de la solución serán H_2L , HL^- y L^{2-} [10] .



Relacionando las especies de la cistina de las ecuaciones del comportamiento según el pH con el figura 1, se tiene que la estructura Fig 1. (a), corresponde a la especie H_4L^{2+} , mientras que la estructura zwitterion fig 1. (b) corresponde a la especie H_2L y finalmente la estructura L^{2-} corresponde a la fig 1. (c).

2.1.2. QUÍMICA DE LOS CATIONES METÁLICOS Cr^{3+} , Mn^{2+} , Fe^{2+} y Fe^{3+}

2.1.2.1 QUÍMICA DEL CROMO

El cromo trivalente es el estado de oxidación más estable e importante del cromo, presenta una configuración d^3 , disponiendo los tres electrones en el nivel de menor energía t_{2g} . Todos los complejos por lo general deben tener tres electrones no compartidos, prescindiendo de la fuerza del campo de ligantes, permitiéndoles adquirir comportamiento paramagnético [11]. Generalmente presentan una geometría octaédrica y es considerado como un ácido duro según Pearson que le permite formar enlaces fuertes metal-oxígeno [12].

De acuerdo a la geometría octaédrica el Cr^{3+} forma numerosas sales acuosas que presentan isomería de hidratación, entre ellas el cloruro de cromo que posee tres isómeros $[\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_6]\text{Cl}_3$ de color violeta, el $\text{trans}-[\text{CrCl}_2(\text{H}_2\text{O})_4]\text{Cl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ de color verde oscuro que es su forma usual y el $[\text{CrCl}(\text{H}_2\text{O})_5]\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ verde pálido ^[13].

A nivel biológico el Cromo es considerado como un oligoelemento esencial para el organismo de los mamíferos debido a que se reconoce como un potenciador en la acción de la insulina, el ion metálico está implicado en la formación de uno o más complejos aparentemente ligados al ácido nicótico, glicina, cisteína y ácido glutámico, a los que se les llama genéricamente como factor de tolerancia a la glucosa y finalmente se establece que interviene en el metabolismo de los carbohidratos y lípidos ^[14].

2.1.2.2 QUÍMICA DEL MANGANESO

Químicamente el Mn^{2+} es el estado de oxidación más importante y estable del manganeso, este ión presenta una configuración simétrica d^5 que le permite tener un efecto de resistencia a la oxidación y reducción. El número normal de coordinación que presenta este ión es seis.

Las soluciones acuosas de las sales de Mn^{2+} contienen el ion $[\text{Mn}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$, un complejo octaédrico de alto spin ($t_{2g}^3 e_g^2$), que se emplea generalmente en las síntesis de complejos con ligando quelantes como, edta y oxalato, adquiriendo un momento magnético cercano a 5,92 BM, con una coloración muy pálido ^[15].

A nivel biológico el manganeso es un elemento esencial para todas las formas de vida, plantas, bacterias y seres humanos, debido a que hace parte del metabolismo de los carbohidratos, proteínas y grasas. Los estados de oxidación

fisiológicamente relevantes son 2+, 3+ y 4+, presentando coordinación con átomos de nitrógeno y oxígeno contenidos en los ligandos, mostrando coordinación 6^[16].

2.1.2.3 QUÍMICA DEL HIERRO

Los estados de oxidación más comunes en el hierro son el 2+ y 3+. El Fe³⁺ presenta una configuración de d⁵, exhibe un rango de número de coordinación de 3 a 8, siendo más común la coordinación octaédrica, este estado de oxidación del hierro forma una variedad de complejos catiónicos, neutros y aniónicos, pero una característica interesante de su química de coordinación es una marcada preferencia por O-donantes en lugar de ligandos con N-donantes. El Fe²⁺ es el segundo estado de oxidación más común del hierro, este es muy susceptible a oxidarse a Fe³⁺, la susceptibilidad va a depender de la naturaleza del ligando y del pH; presenta una configuración de d⁶, la química de coordinación presenta una preferencia por N-donantes.

El hierro (III) en medio acuoso presenta el complejo catiónico [Fe(H₂O)₆]⁺³. Los complejos de Fe³⁺ normalmente presentan momento magnético a una temperatura ambiente, este valor va a depender de que el complejo sea de spin alto, el valor estará cercano a 5,92 BM, mientras si el complejo presenta spin bajo el valor será cercano a 2 MB. El Fe²⁺ en solución acuosa presenta el complejo verde pálido [Fe(H₂O)₆]⁺², presenta momento magnéticos para complejos de spin alto valor cercano a 5,5 MB^[17].

A nivel biológico el Fe³⁺ está implicado principalmente en la transferencia de electrones, a través de los citocromos que son hemoproteínas, esta transferencia está asociado al poder redox Fe²⁺/Fe³⁺^[18].

2.1.3 QUÍMICA COMPUTACIONAL

Desde mediados del siglo XX la química computacional, se ha dado a conocer como una herramienta útil para el diseño de moléculas por medio de computadoras, en palabras más técnicas la química computacional es la aplicación de computadoras de conceptos básicos de mecánica cuántica para resolver problemas de muchos cuerpos asociados con la estructura y comportamiento de sistemas moleculares complejos ^[19].

Esta disciplina se ha aplicado a diversos sistemas y reacciones de relevancia en química como la síntesis orgánica e inorgánica, y sólo recientemente se ha extendido a estudios en sistemas más complejos como los procesos catalíticos, bioquímicos y en estado sólido, debido a que estos implican un alto nivel en el tratamiento de la mecánica cuántica molecular, y por lo tanto métodos semiempíricos o fenomenológicos no podían describir acertadamente el rompimiento y la formación de enlaces durante los procesos implicados. Sin embargo el progreso en la tecnología computacional, como en la implementación de teorías, ha permitido explorar sistemas de forma “real” en el cual deberían de incluirse factores como la influencia tanto del solvente y la temperatura, los cuales juegan un importante y algunas veces trascendental rol en el estudio mecanístico de los sistemas.

La teoría más exitosa para abarcar el estudio de este tipo de sistemas ha sido la Teoría del funcional de la Densidad ^[20] debido a que dicha teoría incorpora efectos de correlación electrónica a un bajo costo computacional.

A partir de las diferentes aproximaciones matemáticas, nacen las diversas generaciones de Funcionales de la densidad, entre estas aproximaciones se destacan, la aproximación de densidad local a la energía de intercambio y correlación (LDA), la aproximación de gradiente generalizado (GGA) que expresa la energía de intercambio y correlación como una serie de Taylor truncada, la

optimización de parámetros empíricos que dan origen a los llamados funcionales híbridos (HGGA), entre otros^[21].

Dentro de los más conocidos funcionales de intercambio y correlación tipo GGA, se encuentra el funcional denominado BLYP, que combina, la energía de intercambio, la cual es definida a través de la corrección del comportamiento asintótico de una función F_x dependiente del intercambio ^[22]; y la energía de correlación propuesta por Colle and Salvetti ^[23]. Ambos han sido las energías de intercambio y correlación más usadas, incluso en el desarrollo de otros funcionales como B3LYP, debido a su correcta predicción de muchos valores de energía para una gran gama de compuestos.

Adicionalmente para una correcta descripción de la densidad electrónica, debe emplearse un número infinito de funciones bases, sin embargo en la práctica esto se hace imposible y por tanto se hace necesario truncar hasta un número finito de funciones bases, en este contexto existen dos funciones bases que han sido ampliamente aplicadas a cálculos electrónicos de moléculas: los orbitales tipo Slater (STO) y los orbitales tipo Gaussiana (GTO) que en general se usan como una combinación lineal de varias GTO llamadas primitivas. Por ejemplo la función base 6-31+g, implica que los electrones del núcleo están descritos por 6 gaussianas primitivas, mientras los electrones de valencia son expandidos en dos funciones tipo Slater, una expandida a su vez en tres gaussianas primitivas y otra en una. El signo + indica que se está incluyendo una función difusa en los átomos de la primera fila, y se usa en general para permitir a los orbitales ocupar un espacio mayor. ^[24]

Este tipo de funciones bases, trabajan muy bien en átomos no metálicos C, H, N, S, O, etc, sin embargo, en átomos con un gran número de electrones, como aquellos que conforman todos los sistemas inorgánicos, debe emplearse otra aproximación debido a que en estos elementos los electrones internos juegan un

rol importante en la descripción de muchas propiedades de dichos elementos, es por esto, que este tipo de electrones pueden representarse a través de los funcionales analíticos, denominados potenciales efectivos internos (ECP, del inglés *Effective Core Potential*)^[25], mientras que los electrones de valencia pueden tratarse explícitamente. El uso del ECP tiene en cuenta una parte de los efectos relativista, sin la necesidad de realizar el cálculo relativista completo. Dentro de los potenciales efectivos internos o pseudopotenciales se destacan el LanL2dz, que para el elemento metálico Cr, toma 10 electrones de su capa interna ajustando un potencial, y expande en una base de calidad doble zeta los electrones restantes.

Además de la correcta elección de la base, el funcional, y el pseudopotencial, en sistemas voluminosos se debe tener en cuenta que existe el llamado efecto de dispersión, o contribuciones electrón-núcleo de largo alcance que tendrá gran contribución a la hora de evaluar la energética de este tipo de sistemas. Por este motivo en sistemas voluminosos como los discutidos en este escrito se debe incluir una corrección de dispersión, para emplear la corrección empírica de Grimme^[26-27], esta energía corregida con los efectos de dispersión se calcula como:

$$E_{DFT-D} = E_{KS-DFT} + E_{disp} \quad (5)$$

Donde E_{KS-DFT} es la energía calculada normalmente por cualquier funcional en el contexto DFT descrito anteriormente, y E_{disp} es una corrección empírica a las fuerzas de dispersión.

Otro factor más que debe ser analizado, y en especial en el estudio de reacciones químicas, es el medio en donde ésta se lleva a cabo, ya que el solvente puede tener efecto en las estructuras y en las energías de los reactivos, productos y estados de transición durante camino de reacción que estos realizan. Existe dos modelos para incluir los efectos del solvente en una reacción química: uno donde

se trata el solvente explícitamente y otros donde el solvente se incluye a través de un continuo que simule la constante dieléctrica de dicho solvente. ^[28]

En los modelos continuos se considera el solvente como medio uniforme polarizable ^[29] con constante dieléctrica ε (también llamada permitividad relativa, ε_r), cuyo valor es la constante dieléctrica experimental del disolvente a la temperatura y presión de la disolución, en donde el soluto se sitúa en una cavidad de determinada forma. La energía total de solvatación de Gibbs se calcula como:

$$\Delta G_{sol} = \Delta G_{cav} + \Delta G_{disp} + \Delta G_{el} \quad (6)$$

Donde ΔG_{cav} es la energía de cavitación, es decir, la energía necesaria para crear la cavidad en el continuo, la cual es desestabilizante, ΔG_{disp} es la energía de dispersión entre las moléculas de soluto y el solvente, y es estabilizante. El término ΔG_{el} se refiere a la interacción electrostática debida a la polarización instantánea que causa la distribución de carga de las moléculas de soluto en el

El modelo aquí usado, toma estos fundamentos teóricos, sin embargo no toma el soluto en un modelo de cargas puntuales sino que estudia este completamente bajo el marco de su densidad electrónica, por esta diferencia dicha metodología es conocida como “*Solvation Model based on Solute Electron Density*” o SMD, y fue recientemente publicada por Cramer y Thurler^[30].

Finalmente, con la correcta descripción de la energía se construyó una Superficie de Energía Potencial, la cual representa el camino de reacción por el cual los reactivos se transforman a productos pasando por un estado de transición. Dicho camino de reacción permitirá conocer las propiedades termodinámicas de los sistemas, a través de la conexión que establece la termodinámica estadística entre el marco microscópico obtenido del cálculo electrónico y el macroscópico de lo experimental.

2.2. ANTECEDENTES DE INVESTIGACIÓN

2.2.1 COMPLEJOS DE METAL-CISTINA

Los complejos de Metal-aminoácidos tienen considerable atención dentro de la química bioinorgánica, como consecuencia de la necesidad de buscar propiedades contra enfermedades. Los estudios estructurales de muchos complejos metálicos han demostrado que los aminoácidos se coordinan de diversas maneras, lo cual depende del ión metálico, su estado de oxidación y la estructura primaria de los aminoácidos ácidos en cuestión. A continuación se presentaran algunos trabajos relevantes en la química de la cistina con los iones metálicos.

La síntesis de complejos de cistina ha sido limitada por motivo de la baja solubilidad en soluciones neutras, por lo cual se ha generado diversas investigaciones desde hace mucho tiempo, en 1930, se encuentra la síntesis realizada por Toennies, en la que reportan sales de cistina con K^+ , Na^+ y Li^+ , en un medio básico y empleando etanol como solvente, esta investigación obtuvo cristales amorfos, mostrando una relación molar 2:1 metal-Cyst ^[31].

Más adelante en los años 60 se hizo un estudio acerca de síntesis de los complejos metal-Cyst con los cationes metálicos Ni^{2+} , Cu^{2+} y Co^{2+} , en el que se obtuvieron complejos coloreados y presentando una relación molar 1:1, la relación del metal-Cyst se determinó empleando métodos analíticos titulaciones complejométricas con edta y unidad microanalítica, determinando el porcentaje del metal, nitrógeno y azufre dentro de cada complejo obtenido.

Tabla 1. Relación Molar de diferentes complejos M-Cistina

Complejo	Relación molar
Ni-Cistina	1:1
Cu-Cistina	1:1
Co-Cistina	1:1

En este artículo también determinaron los sitios de interacción de los iones metálicos con la cistina, utilizando la espectroscopia infrarrojo encontraron nuevas bandas que fueron atribuidas a las vibraciones de tensión de los enlaces ν (Co - N), ν (Ni - N) y ν (Cu - N) [32].

En 2001 Aprezzese, F. publicó un estudio acerca del comportamiento de la solubilidad de la cistina en un medio iónico acuoso con NaCl, en el cual variaron la concentración del medio iónico entre 0,15 a 3,0 mol. dm³ a 25°C, por medio de esta investigación se determinaron las cuatro constantes de protonación en soluciones ácidas y básicas que presenta la cistina; además se encontró que la solubilidad se ve afectada respecto a la variación de la concentración del medio iónico, la cual aumenta al incrementar la concentración de NaCl en el medio, y que se debe a la interacción que se da entre los iones de sodio y la cistina [33].

Al aumentar la solubilidad de la cistina, también aumentaron las investigaciones con ella, este es el caso en el artículo reportado en 2009 que hace parte de una investigación contra el cáncer, en el cual sintetizaron un compuesto de Hg²⁺-Cyst (fig. 2) empleando como solvente etanol. El compuesto obtenido presenta solubilidad parcial en agua y etanol, exhibe cinco punto de coordinación con la cistina identificados a través de la espectroscopia infrarrojo, presentando interacción con los dos grupos amino, los dos grupos carboxilatos y de uno de los azufre del puente disulfuro. Gracias a los test realizados se consideró el

compuesto como un agente antineoplásico potente, debido a que inhibe el crecimiento de células tumorales del Ehrlich carcinoma ascítico en ratones ^[34].

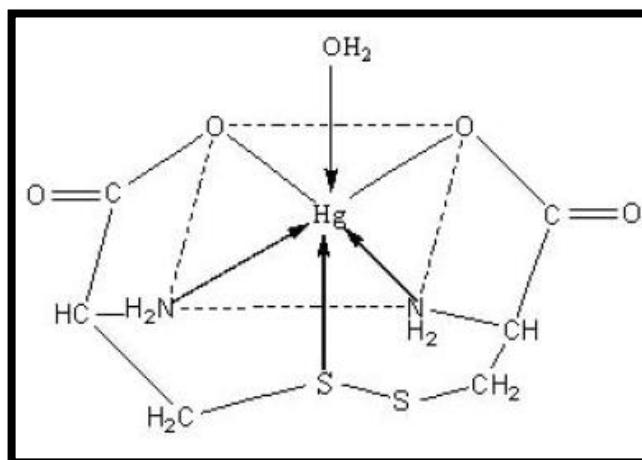


Figura 2. Estructura del Complejo Hg-Cyst

2.2.2 COMPLEJOS CROMO (III)-AMINOÁCIDOS

El cromo por ser un metal traza esencial en el organismo ha sido interés de diversos investigadores, tal es el caso de Shahawi y colaboradores, quienes en 1994 sintetizaron complejos de Cr^{3+} con diferentes ligandos como L-tirosina, ácido nicótico, L-cisteína, D-penicilina y L-cistina partiendo de dos precursores CrCl_3Py_3 y CrCl_3 anhidro, y obtuvieron complejos con diferentes relaciones molares que dependen del ligando y el precursor de partida. Además establecieron que dentro de cada compuesto formado, la interacción metal-ligando se genera por medio de los grupos carboxilatos ^[35].

Como consecuencia a la actividad biológica del Cr^{3+} dentro del factor de la tolerancia a la glucosa se realizaron diferentes trabajos de investigación como el reportado en 1998 por Galuszka, en el cual se lleva cabo la síntesis de complejos de Cr^{3+} con cuatro clases de ligandos que poseen actividad biológica: el ácido nicótico, ácido glutámico, la glicina y la cisteína, presentando una geometría

octaédrica con coordinación metal-ligando a través de átomos donadores presentes en su estructura O, N y S (Fig. 3); determinando que la composición de las especies dependen fuertemente de las condiciones del experimento ^[36].

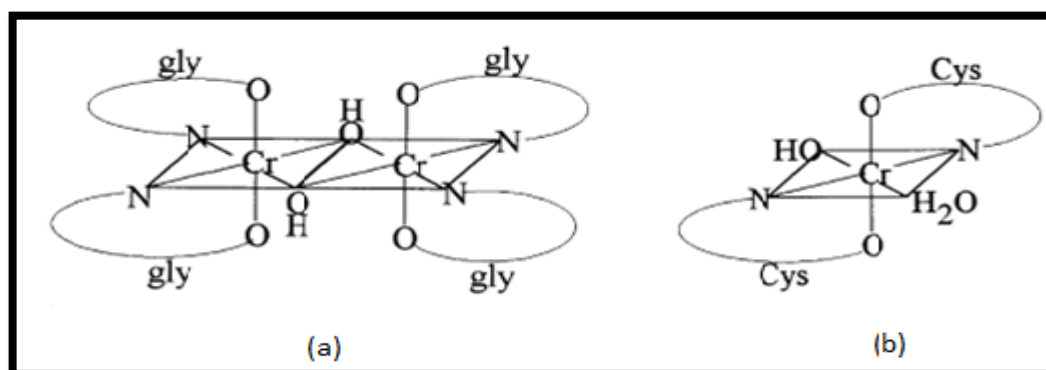


Figura 3: (a) especie dimérica $[\text{Cr}_2(\text{gly})_4(\text{OH})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$; (b) especie monomérica $[\text{Cr}(\text{Cys})_2(\text{OH})(\text{H}_2\text{O})] \cdot \text{H}_2\text{O}$

En la Universidad del Valle se han realizado trabajado sobre la síntesis de complejos de metal-aminoácido, entre los cuales se encuentra el reportado por Alberto Bolaños y Mauricio Bautista en el cual presentaron los resultados de la síntesis y caracterización del complejo de Cr^{3+} -fenilalanina como un complejo de inclusión en beta-ciclodextrina, en dicha síntesis obtuvieron el complejo $\text{Cr}(d\text{-Phe})_3$, cuya estequiometria fue determinada empleando espectrometría de absorción atómica para cuantificar el Cr^{3+} y la espectroscopia UV-Visible para cuantifica la d-phe, adicionalmente a través del análisis de los espectros de infrarrojo determinaron que la fenilalanina se coordinaba por el grupo amino y el grupo carboxílico actuando como un ligando bidentado (Fig. 4) ^[37].

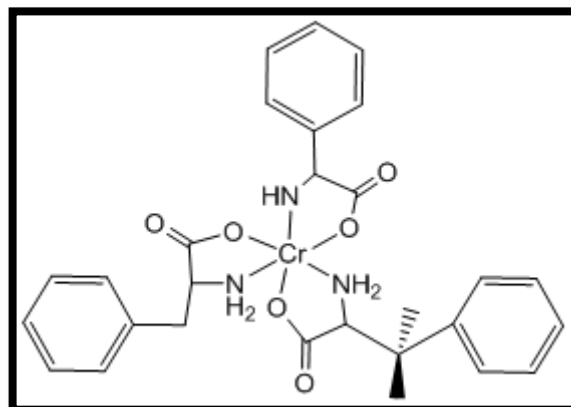


Figura 4. Posible estructura de complejo Cr(d-phe)₃

2.2.3. COMPLEJOS HIERRO (III)-AMINOÁCIDOS

Los cationes metálicos hacen parte de diferentes complejos biológicamente importantes, por lo que es necesario evaluar el comportamiento de estos frente a un fármaco en específico, este es el caso que se analiza en el artículo reportado en 1996 por Bojorawicz y sus colaboradores en el cual analizan el comportamiento del ácido mafenámico frente al ión Fe^{3+} y sintetizaron complejos de este ligando con diferentes precursores de hierro, dando como resultado dos complejos diferentes; dichos complejos fueron caracterizados por análisis elemental, IR, RMN ^1H y ^{13}C . Además dentro de esta investigación se evaluó la dependencia de la relación molar del ligando y del metal, mostrando un efecto estructural y obteniendo diversos compuestos mononucleares en presencia de un exceso de ligando, mientras que en un exceso del metal se obtuvo compuestos binucleares [38].

En este mismo contexto, Yousef y colaboradores en el 2012, realizaron el estudio de diferentes cationes metálicos, Co^{2+} , Cu^{2+} , Cd^{2+} , Fe^{3+} y U^{4+} con la tiosemicarbazona como ligando, gracias a la caracterización realizada se dedujo que el ligando puede actuar como monodentado, bidentado y tridentado. En el caso del complejo obtenido con el Fe^{3+} , los autores determinaron que se obtuvo

un compuesto octaédrico $[\text{Fe}(\text{PTP})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})_2](\text{H}_2\text{O})$ (Fig. 5) los resultados del momento magnético dieron un valor de 5,31 BM, indicando que el Fe^{3+} presentaba una hibridación sp^3d^2 [39].

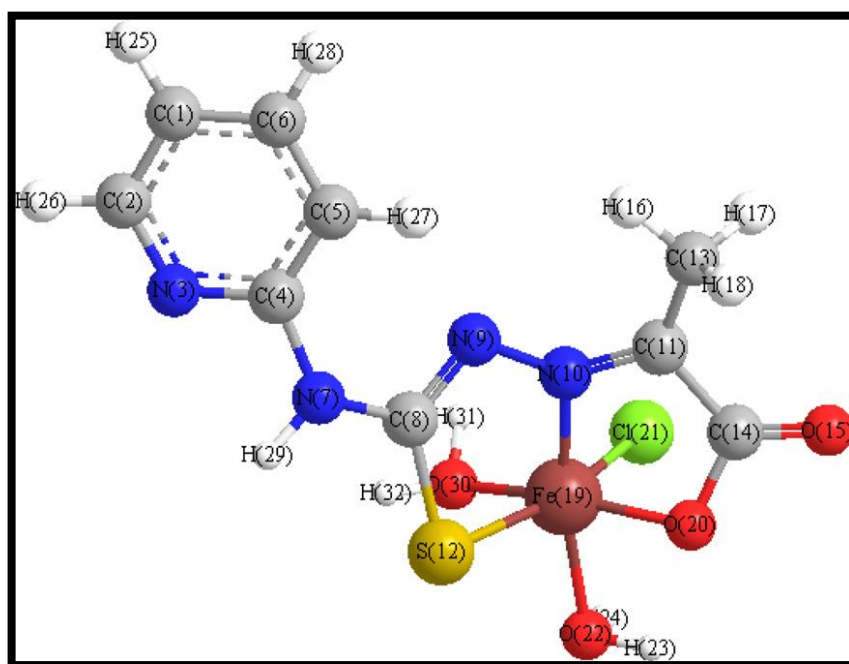
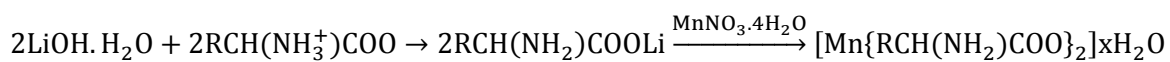


Figura 5: Estructura octaédrica del complejo $[\text{Fe}(\text{PTP})\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})_2](\text{H}_2\text{O})$

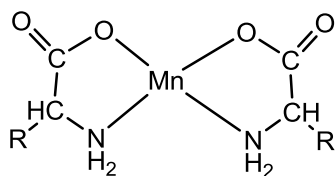
2.2.4. COMPLEJOS MANGANESO (II)-AMINOÁCIDOS

El Mn^{2+} es un metal con cierta importancia en la química bioinorgánica, como consecuencia de ser un metal vital para el ser humano, con esta relevancia se han expuestos diferentes artículos donde evalúan la formación de complejos Mn-aminoácidos, como el expuesto por Devereux y colaboradores, los cuales realizan la síntesis y caracterización estructural de complejos de manganeso (II) con diversos aminoácidos como glicina, triptófano, leucina, valina, metionina, ácido aspartico, ácido glutámico, y trionina, estos estudian dos rutas de síntesis y emplean o hidróxido de litio o de bario, haciendo reaccionar éste con el amino ácido en primera etapa y formándose un compuesto intermedio, el cual se mezcla

con el precursor del Mn^{2+} y se da la formación del complejo Mn^{2+} -AA. La caracterización de éstos se llevó a cabo empleando espectroscopia infrarrojo, análisis elemental y un análisis de susceptibilidad magnética, lo cual permito deducir que los compuesto obtenidos poseen un arreglo Mn^{2+} -amino ácido 1:2 (fig. 6 (b)) y una geometría tetraédrica ^[40].



(a)



(b)

Figura 6. (a) Esquema sintético; **(b)** Estructura complejos del Mn^{2+} con los aminoácidos

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

Estudiar la reactividad de los iones Cr^{3+} , Mn^{2+} y Fe^{3+} frente al ligando cistina.

3.2. Objetivos Específicos

- Llevar a cabo la reacción entre la cistina con Cr^{3+} , Mn^{2+} y Fe^{3+} caracterizar los complejos que se formen por medio de análisis elemental, espectroscopia infrarrojo y susceptibilidad magnética
- Determinar el efecto de la concentración molar del ligando, en la formación de los complejos cistina- Cr^{3+} , cistina- Mn^{2+} y cistina- Fe^{3+}
- Proponer un posible mecanismo de reacción a través de estudios computacionales

4. SECCIÓN EXPERIMENTAL

4.1. REACTIVOS

Los reactivos y solventes empleados en el siguiente trabajo de investigación fueron adquiridos a través de diferentes casas químicas y fueron empleados sin realizarles ningún tratamiento previo, Cloruro de cromo (III) hexahidratado (Aldrich), Cloruro de Manganeseo (II) tretrahidratado (Fisher), Cloruro de hierro(II) tetrahidratado, hidróxido de potasio, cistina (Sigma-Aldrich), etanol etílico (Merck), Acetona PA (Merck), Dimetil Sulfóxido PA (Sigma-Aldrich), 1,4 dioxano PA (Merck).

4.2. INSTRUMENTACIÓN

La mayoría de instrumentos analíticos empleados en la caracterización de los compuestos obtenidos pertenece al departamento de Química, de la universidad del Valle.

Medidor de Punto de Fusión

- La determinación de los puntos de fusión se realizó empleando un Fusiómetro digital electrothermal 9100, para la toma de la muestra se llenaron unos tubitos para fusiómetros con el sólido del complejo.

Analizador elemental

- A partir de los compuestos sintetizados se midió el porcentaje de carbono (C), azufre (S), hidrógeno (H) y nitrógeno (N), se determinó utilizando un Analizador elemental CHN, Thermo modelo Flash EA serie 1112.

Espectroscopía de Infrarrojo (IR)

- Se evaluó la presencia de grupos funcionales y se determinaron los sitios de unión de la cistina al metal, empleando la técnica de espectroscopía infrarroja,

la cual se realizó en pastillas de KBr para compuestos sólidos, en un espectrofotómetro Thermo FTIR Nicolet 6700 con transformada de Fourier, en un rango 200-4000 cm^{-1} .

Espectrometría de Absorción Atómica

- Todas las cuantificaciones realizadas para determinar la cuantificación de los metales dentro de los complejos obtenidos se realizaron empleando el espectrofotómetro de absorción atómica, Perkin-Elmer Analyst-100, equipado con lámparas de cátodo hueco de Cromo, Hierro y Manganeseo. Para llevar a cabo la cuantificación fue necesario realizarle un tratamiento de preparación a la muestra, este se realizó adicionando 0,5 mL de ácido nítrico a la cantidad de compuesto utilizada para cuantificar el metal (Cr, Fe, Mn) y para medir el potasio las muestras fueron disueltas en 0,5 mL de ácido clorhídrico y llevadas a un volumen de 25 mL; para cada uno de los análisis se hizo una curva de calibración en el rango de trabajo que exhibe el equipo para cada metal. En caso del Cromo y hierro se realizó una curva de calibración donde los estándares estaban en un rango de concentración de 1.0 ppm a 5.0 ppm, los estándares de Manganeseo estaban en un rango de 0,5 ppm a 2,5 ppm y los estándares de potasio 0.2 ppm a 1.0 ppm ^[41].

Espectroscopia UV-Visible

- Se cuantificó la presencia de Cl^- dentro del compuesto empleando una técnica de turbidimetría con el ión plata ^[42], se prepararon las soluciones de calibración empleando el NaCl se midió la absorbancia en un espectrofotómetro de absorción molecular en el ultravioleta y visible (UV-VIS), *Pharmapec Shimadzu*, rango de 200 a 800 nm.

Instrumentos pertenecientes a la universidad Nacional en Bogotá

Balanza de susceptibilidad magnética

- Se midió la susceptibilidad magnética de los compuestos mediante el empleo de una balanza de susceptibilidad magnética marca Johnson Matthey. Las medidas se realizaron a temperatura ambiente con muestras pulverizadas de los complejos.

Para determinación de las propiedades magnéticas del compuesto, se emplearon las ecuaciones presentes en la tabla 2, las cuales dependen del estado de oxidación, la configuración electrónica y el número de coordinación del metal central ^[43].

Tabla 2. Ecuaciones de la determinación de propiedades magnéticas

susceptibilidad por gramo	$X_g = \frac{C_{MSB} l (R' - R)}{(m' - m)} \times 10^{-9} \text{ {c. g. s}} \quad (7)$
susceptibilidad magnética molar	$X_M = X_g PM_{comp} \quad (8)$
susceptibilidad magnética molar corregida	$X_M^{corr} = X_M - X_D \quad (9)$
momento magnético efectivo	$\mu_{eff} = 2,828 \sqrt{X_M^{corr} T} \text{ [M.B]} \quad (10)$

Donde C_{MSB} es la constante de la balanza, la cual para el equipo es 2,33; l es la longitud de la muestra en el tubo; R y R' es la susceptibilidad magnética del tubo sin muestra y con muestra respectivamente, m y m' es el peso del capilar vacío y con muestra respectivamente. La susceptibilidad diamagnética (X_D) se determina empleando las constantes de Pascal como una sumatoria de las contribuciones de las unidades que la contribuyen: átomos, iones, enlaces, etc.

4.3 ESTUDIO DEL EFECTO DE LA VARIACIÓN DE LA CANTIDAD DE LIGANDO SOBRE EL METAL

La determinación del efecto de la concentración del ligando sobre el metal se realizó ejecutando una serie de reacciones en la cual se variaba la cantidad de ligando y se mantenía constante la cantidad de metal de la siguiente forma: 1:1, 1:2, y 1:3 metal-ligando. A los compuestos obtenidos se le midió el peso.

La metodología de síntesis empleada es la reportada en el artículo por M Freni, A Gervasini y P Romtti para complejos de Cr^{3+} con cistina, penicilina y cisteína que fue tomado como base ^[44] a la cual se le realizaron algunas modificaciones. Para llevar a cabo la síntesis del compuesto Metal-Cyst se parte de la cantidad de cistina y metal tomados en el artículo base, se disolvió la cantidad de cistina en una solución de 0,1 M de KOH en etanol, esto se logra con 30 min de agitación constante. En un beaker se prepara la solución del metal agregando 0,1 mmol del cloruro del metal en 1 mL de etanol. La solución de cistina y del metal se mezclan y se someten a agitación constante por 30 min, tiempo en el cual se ve la formación del precipitado.

Todas las síntesis realizadas en los experimentos se realizaron por triplicado, bajo condiciones de temperatura constante de 25°C, a un rango de pH entre 10-12 y agitación constante.

Los datos obtenidos fueron analizados a través de estadística descriptiva y análisis de varianza (ANOVA) de un solo factor al nivel del 95%, con el objetivo de evaluar el efecto de la variación en la cantidad de ligando; si el análisis ANOVA establece una diferencia estadística significativa entre los grupos del sistema evaluados se aplicará una prueba Duncan con el fin de determinar en cuales grupos se logra esta diferencia ^[45].

4.4 METODOLOGÍA DE SÍNTESIS

- I. Síntesis de los complejos
- II. caracterización de los complejos obtenidos

4.4.1 SÍNTESIS DE COMPLEJOS

El compuesto $K_3[Cr(Cyst)_2Cl(H_2O)] \cdot 3H_2O$, se sintetizó por disolución del cloruro de cromo hexahidratado (1mmol en 1ml de etanol) en una solución de cistina (2 mmol en 4 mL de KOH en etanol). La mezcla de reacción se mantuvo por agitación durante 30 minutos. Finalmente se obtuvo un precipitado de color lila. El precipitado fue filtrado y lavado con etanol; luego, secado a temperatura menores de 50 °C, hasta un peso constante.

El compuesto $K_4[Mn(Cyst)_3] \cdot 3H_2O$, se sintetizó por disolución del cloruro de manganeso tetrahidratado (1mmol en 1ml de etanol) en una solución de cistina (2 mmol en 4 mL de KOH en etanol). La mezcla de reacción se mantuvo por agitación durante 30 minutos. Finalmente se obtuvo un precipitado de color lila. El precipitado fue filtrado y lavado con etanol; luego, secado a temperatura menores de 50 °C, hasta un peso constante.

El compuesto de Fe^{3+} con cistina 1:2, se sintetizó por disolución del cloruro de hierro tetrahidratado (1mmol en 1ml de etanol) en una solución de cistina (2 mmol en 4 mL de KOH en etanol). La mezcla de reacción se mantuvo por agitación durante 30 minutos. Finalmente se obtuvo un precipitado de color lila. El precipitado fue filtrado y lavado con etanol; luego, secado a temperatura menores de 50 °C, hasta un peso constante.

4.4.2. CARACTERIZACIÓN DE LOS COMPUESTO

Compuesto $K_3[Cr(Cyst)_2Cl(H_2O)].3H_2O$

Este compuesto se obtuvo mediante la metodología como un sólido de color lila. El análisis elemental promedio es %C= 21,19, %N=7,19, %H= 3,95 y el %Cr= 7,23 se determinó por Absorción Atómica. El espectro de infrarrojo $\nu_{as}COO^- = 1635\text{ cm}^{-1}$, $\nu_sCOO^- = 1409\text{ cm}^{-1}$ y $\nu S-S = 456\text{ cm}^{-1}$. Presenta un punto de descomposición a los 240 °C.

Compuesto $K_4[Mn(Cyst)_3].3H_2O$

Este compuesto se obtuvo mediante la metodología como un sólido de color blanco hueso. El análisis elemental promedio es %C= 23, 28, %N=8,27, %H= 3, 55 y el %Cr= se determinó por Absorción Atómica. El espectro de infrarrojo $\nu_{as}COO^- = 1598\text{ cm}^{-1}$, $\nu_sCOO^- = 1400\text{ cm}^{-1}$ y $\nu S-S = 414\text{ cm}^{-1}$. Presenta un punto de descomposición a los 250 °C.

4.5 ESTUDIO COMPUTACIONAL DE LOS COMPUESTOS

Los cálculos computacionales de este trabajo se llevaron a cabo empleando el programa Gaussian 09. Para la optimización se usó la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT), para llevar a cabo esta teoría debe contemplarse la selección del funcional de intercambio-correlación y el conjunto de funciones bases que describan adecuadamente los sistemas de interés. El funcional que se empleó es el funcional tipo GGA llamado BLYP, y las funciones bases para los átomos más ligeros (C, H, N, S y O) se describieron con la base estándar 6-31+G(d,p), mientras los metales se describieron usando la aproximación de potenciales de *core* efectivo (ECP), en este ámbito se usó la ECP; LANL2DZ. Las correcciones

de geometría se realizaron incorporando el solvente bajo la aproximación SMD, y la dispersión usando la corrección empírica de dispersión de Grimme.

5. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

5.1 OBSERVACIONES EXPERIMENTALES

Se realizó la síntesis de los compuestos objeto de estudio siguiendo la metodología expuesta en el ítem 4.4 utilizando los metales Cr^{3+} , Mn^{2+} y Fe^{3+} a partir de su respectivo cloruro, con el fin de observar el comportamiento de reacción frente a la cistina.

La reacción del cloruro de cromo (III) hexahidratado y la cistina en una relación molar 1:2 generó una suspensión de color gris que durante la agitación cambió a lila. Posteriormente se llevaron a cabo de los mismo reactivos pero realizando una variación en la relación molar, en este caso para la variación es 1:1 donde se generó una suspensión de color gris que durante el resto tiempo de agitación se un sólido de color y finalmente la reacción del cloruro de cromo (III) y la cistina con una de relación molar 1:3 se observa que posee el mismo comportamiento del 1:2, generando el compuesto del mismo color, lila.

La reacción del cloruro de manganeso (II) tetrahidratado con la cistina en las tres variaciones de relación molar 1:1, 1:2 y 1:3 se generó una suspensión de color blanco hueso, la cual se mantenía el resto de tiempo de agitación. La síntesis del cloruro de hierro (III) tetrahidratado para las tres relaciones molares tratadas 1:1, 1:2 y 1:3, se generó la suspensión de color amarillo ocre, manteniendo esta tonalidad el resto de tiempo de agitación.

5.2 EFECTO DE LA VARIACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DEL LIGANDO SOBRE EL METAL

Se pretende estudiar si la concentración de la cistina (ligando) respecto al metal tiene algún efecto en la síntesis de los compuestos metal-aminoácido, o si por el contrario, la cantidad del ligando conlleva a la formación del mismo compuesto.

Se realizó una serie de reacciones para los metales estudiados Cr^{3+} , Mn^{2+} y Fe^{3+} de los cuales se midió la masa de los productos obtenidos de las tres variaciones de cantidad de ligando evaluadas para cada metal, estos datos se encuentran en la tabla 3 con su respectivo coeficiente de variación (CV). El valor del CV para los compuestos obtenidos en cada sistema se encuentra por debajo del 5% indicando así que la dispersión entre los datos es baja y se puede inferir que cada vez que se lleve a cabo la reacción, se forma el mismo compuesto ^[48].

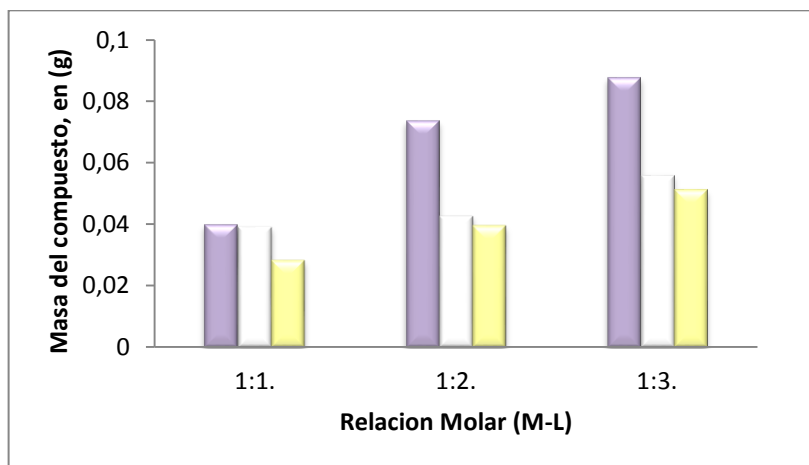
Tabla 3. Masa de los productos obtenidos de Cr^{3+} -Cyst, Mn^{2+} -Cyst y Fe^{3+} -Cyst según la variación de cantidad de ligando

Cantidad de ligando	Compuestos	Masa producto obtenido, en g (promedio)	CV, en (%)
1:1.	Cr-Cyst	0,0401	3,67
	Mn-Cyst	0,0393	1,70
	Fe-Cyst	0,0285	2,00
1:2.	Cr-Cyst	0,0738	1,28
	Mn-Cyst	0,0428	4,23
	Fe-Cyst	0,0397	2,02
1:3.	Cr-Cyst	0,0878	1,94
	Mn-Cyst	0,0561	3,30
	Fe-Cyst	0,0514	1,40

En la gráfica 1, se observa la comparación de la masa de los productos de los metales Cr^{3+} , Mn^{2+} y Fe^{3+} con la cistina en la que se observa que en los

compuestos de Cr^{3+} -Cyst se obtuvo mayor cantidad de masa que en los compuestos de Mn^{2+} -Cyst y Fe^{3+} -Cyst.

Cada uno de los metales analizados, posee la particularidad de formar compuestos octaédricos como su geometría más estable, permitiéndole a la cistina unirse más de una vez a cada uno de los metales, por cual se puede esperar que cuando se aumenta la cantidad de cistina dentro de la reacción, se aumentaría la masa del compuesto para cada sistema analizado. Los compuestos de Cr^{3+} -Cyst, posee esta tendencia, mientras que para los compuestos de Mn^{2+} -Cyst y Fe^{3+} -Cyst. no se observa tan marcada la tendencia de aumento en la masa.



Grafica 1. Comparación de los Peso de los compuestos Cr^{3+} -Cyst , Mn^{2+} -Cyst y Fe^{3+} -Cyst

Dentro de los compuestos obtenidos de los tres sistemas evaluados, se empleo un análisis estadístico que permitió establecer si hay un efecto al variar la cantidad de ligando, en este caso se utilizó un análisis de varianza de un factor (ANOVA).

Tabla 4. Análisis de Varianzas de los pesos de los compuestos Cr-Cyst, Mn-Cyst y Fe-Cyst según la relación molar

Complejo	Grados de libertad	F critico* (P=0.05)	F calculado	P
Cr-Cyst	2/6	7,26	1504,7	0.000
Mn-Cyst	2/6	7,26	295,87	0.000
Fe-Cyst	2/6	7,26	796,06	0,000

*Los F Críticos ^[60]

La tabla 4 muestra los resultados del análisis de varianza, ANOVA, con un nivel de significancia de 0,05 para las masas de los compuestos, de acuerdo con el análisis que se realizó se puede esperar dos casos, uno en el que los pesos son iguales, donde se puede asumir como una evidencia que los compuestos son los mismo para cada sistema y el otro es que sean diferentes, en donde se puede asumir que se obtiene compuestos diferentes.

Los resultados evidencian que las masas de los compuestos presentan una diferencia estadística dado que el $F_{\text{critico}} < F_{\text{calculado}}$, de lo que se deduce que si existe un efecto de la variación de la cantidad de ligando sobre el metal. Para determinar entre cuales de los tres grupos se da la diferencia estadística se aplicó una prueba de rangos múltiples de DUNCAN.

Tabla 5. Prueba DUCAN a los resultados del Análisis de Varianza

Contraste	Diferencia Cr-Cyst	Diferencia Mn-Cyst	Diferencia Fe-Cyst
1:1-1:2	-0,0347*	-0,0035	-0,0113*
1:1-1:3	-0,0487*	-0,0161*	-0,0229*
1:2-1:3	-0,014*	-0,0125*	-0,0117*

*Diferencia significativa

Los resultados obtenidos aplicando la prueba Duncan con el 95% de nivel de confianza se encuentran reportados en la tabla 5 para los tres sistemas evaluados, en donde se establece que las parejas formadas por la combinación

de los grupos de los productos de Cr^{3+} -Cyst y de Fe^{3+} -Cyst presentan diferencias estadísticas, indicando que la masa de los tres grupos es diferente entre sí; mientras para los productos del Mn^{2+} -Cys se encontró dos comportamientos, que existe una diferencia estadística entre la masa de los productos de la variación de la cantidad de ligando 1:1-1:3 y entre 1:2-1:3; mientras que se presenta una igualdad entre la masa de los productos obtenido de la variación de la cantidad de ligando 1:1-1:2.

Teniendo en cuenta la ley de las proporciones definidas en la que especifican “cuando dos o más elementos se unen para formar un compuesto, lo hacen siempre en una proporción invariable o constante”, lo que da a entender que cuando se sintetiza un compuesto este siempre contiene la misma relación entre los componentes. Entonces si se realiza una variación en el ligando, pero se obtiene el mismo compuesto, no debería surgir una diferencia significativa en la cantidad de compuesto, si no que se debe obtener pesos de compuestos similares, lo cual no se logra para los compuestos del Cr^{3+} -Cyst y de Fe^{3+} -Cyst estudiados en las tres variaciones; mientras que para los compuestos del Mn^{2+} -Cys, se obtiene una similitud entre las variaciones 1:1 y 1:2 indicando que posiblemente se obtuvo el mismo compuesto en la síntesis del Mn^{2+} -Cys 1:1 y del Mn^{2+} -Cys 1:2 y en las otras dos comparaciones mostradas en la tabla 5 se tiene una diferencia.

Químicamente es posible la formación de diferentes compuestos dentro de cada variación realizada, como consecuencia que los iones metálicos poseen la particularidad de enlazarse a más de un ligando, de diferente o de la misma especie, permitiéndole formar complejos que se puede ver delimitada por la cantidad de ligando utilizado en síntesis. La cantidad de cistina enlazada al metal va a depender del tipo de coordinación que utilice este ligando monodentada, bidentada o tridentada ^[47].

Con base en lo anterior se decidió determinar la diferencia estadística entre el peso experimental y el posible peso teórico que puedan presentar los compuestos de Cr^{3+} , Mn^{2+} solamente, como consecuencia que los compuestos de Fe^{3+} pueden contener la presencia de otros estados de oxidación lo cual se analiza más adelante. Para llevar a cabo la comparación estadística, se determinó el arreglo atómico empleando el análisis elemental (tabla 6) y se estableció el posible peso teórico de acuerdo a los elementos encontrados (tabla 7).

Tabla 6. Análisis elemental de la variación de la cantidad de ligando de los compuestos Cr^{3+} -Cyst y Mn^{2+} -Cyst

Relación Molar	H, en %	N, en %	C, en %	Metal, en %	Cl, en %	K, en %
1:1 Cr-Cyst	3,22	4,65	13,99	10,29	5,41	6,09
1:2 Cr-Cyst	3,95	7,195	21,2	7,23	5,06	9,36
1:3 Cr-Cyst	3,77	6,69	19,92	5,85	2,65	8,55
1:1 Mn- Cyst	3,27	7,77	20,93	6,11	2,55	6,88
1:2 Mn-Cyst	3,45	8,27	23,28	5,55	3,30	4,88
1:3 Mn-Cyst	3,48	8,05	22,03	4,03	2,43	3,81

Se realizó una comparación de medias, usando el estadístico t, para llevar a cabo la comparación del peso encontrado experimentalmente con el peso teórico, a través de este análisis se halló que hay diferencia entre el peso experimental y el peso teórico de las tres variaciones de la cantidad de ligando para los compuestos de Cr^{3+} -Cyst y Mn^{2+} -Cyst.

Tabla 7. Determinación del arreglo atómico de los compuestos Cr^{3+} -Cyst y Mn^{2+} -Cyst

Relación Molar	Arreglo Atómico	Peso, en g
1:1 Cr-Cyst	$\text{C}_6\text{N}_2\text{S}_2\text{O}_{10}\text{H}_{22}\text{ClCrK}$	472,9142
1:2 Cr-Cyst	$\text{C}_{12}\text{N}_4\text{S}_4\text{O}_{12}\text{H}_{28}\text{ClCrK}_2$	714,2578
1:3 Cr-Cyst	$\text{C}_{18}\text{N}_6\text{S}_6\text{O}_{22}\text{H}_{50}\text{ClCrK}_3$	1099,723
1:1 Mn-Cyst	$\text{C}_{18}\text{N}_6\text{S}_6\text{O}_{12}\text{H}_{30}\text{MnK}$	847,9640
1:2 Mn-Cyst	$\text{C}_{18}\text{N}_6\text{S}_6\text{O}_{15}\text{H}_{36}\text{MnK}$	862,9116
1:3 Mn-Cyst	$\text{C}_{24}\text{N}_8\text{S}_8\text{O}_{20}\text{H}_{48}\text{MnK}$	1119,2028

En el análisis se encontró que en la comparación de la masa experimental y la teórica para la variación 1:2 del compuesto Cr^{3+} -Cyst son iguales, lo cual permite escoger este compuesto como el representativo del sistema para llevar a cabo la caracterización. Mientras que para el compuestos Mn^{2+} -Cyst no se presento una igualdad sino que la variación 1:2 es el que presenta el $t_{\text{experimental}}$ mas cercano al $t_{\text{crítico}}$, por lo cual se escogió este compuesto como el representativo del sistema.

Tabla 8. Comparación de los pesos experimentales y teóricos de los compuestos de Cr^{3+} -Cyst y Mn^{2+} -Cyst

Comparación del peso experimental-teórico	Cr-Cyst $t_{\text{experimental}}$	Mn-Cyst $t_{\text{experimental}}$	$t_{\text{crítico}}$
1:1-1:1	8,8281	26,6283	4,3
1:2-1:2	4,3265	14,8698	4,3
1:3-1:3	22,8821	26,7970	4,3

5.3 CARACTERIZACIÓN DEL COMPUESTO $\text{K}_3[\text{Cr}(\text{Cyst})_2\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})].3\text{H}_2\text{O}$

De acuerdo a la metodología planteada en el punto 4.4, inmediatamente se mezclan las soluciones de cistina con la solución del metal, se observó que dentro de la mezcla la formación de un sólido de una tonalidad gris que durante la agitación cambia a lila, siendo este el color final del compuesto sólido obtenido.

Este compuesto presenta un punto de descomposición a los 240°C cambiando su color inicial a café, presentando liberación de gases característicos de los compuestos que contienen azufre.

El análisis elemental del compuesto arrojó el porcentaje de carbono, hidrógeno y nitrógeno encontrados en la tabla 9, adicional a estos elementos se determinó el porcentaje de cromo, potasio por absorción atómica y cloro por UV-visible.

Tabla 9. Resultados del análisis elemental y cuantificación por Absorción Atómica para el compuesto $K_3[Cr(Cyst)_2Cl(H_2O)].3H_2O$

	C, en %	N, en %	H, en %	Cr, en %	K, en %	Cl, en %
Promedio	21,19	7,19	3,95	7,23	9,53	5,05
n	2	2	2	3	3	2
desviación	0,926	0,092	0,042	0,305	0,193	0,163
% CV	4,37	1,28	1,07	4,22	2,03	3,22

Con base a los resultados encontrados experimentalmente en la tabla 10, se dedujo las formulas empíricas el cual arrojó el siguiente arreglo **$C_{13}N_4H_{28}CrK_2Cl$**

Tabla 10. Determinación de la formula empírica a través de la cuantificación de los elementos para el compuesto $K_3[Cr(Cyst)_2Cl(H_2O)].3H_2O$

	C, en %	N, en %	H, en %	Cr, en %	K, en %	Cl, en %
Moles	1,7642	0,5133	3,919	0,1392	0,2435	0,1392
Aproximación molar	13	4	28	1	2	1

A partir del arreglo anteriormente realizado se plantearon una serie de fórmulas empíricas calculadas, las cuales fueron comparados con los porcentajes de los elementos, la formula presentó similitud con los datos experimentales es la que se muestra en la tabla 11.

Tabla 11. Comparación de la formula experimental con calculada teóricamente para el complejo $K_3[Cr(Cyst)_2Cl(H_2O)].3H_2O$

Compuesto	Formula empírica	Peso, en g	C, en %	O, en %	N, en %	S, en %	H, en %	Cr, en %	K, en %	Cl, en %
Compuesto experimental	$C_{13}N_4H_{28}Cr$		21,19		7,19		3,95	7,23	9,53	5,05
$K_2 [Cr(Cyst)_2Cl H_2 O] 3H_2 O$	$C_{12}N_4H_{28}K_2CrCl$	714,2578	22,53	30,01	8,76	20,05	4,41	8,13	10,95	4,96

Se halló que la proporción estequiométrica del complejo metal-ligando es 1:2, dicho resultado contrasta con el artículo de Freni y sus colaboradores ^[48], en el que obtuvieron complejos Cr^{3+} - Cyst con una relación metal-ligando 1:2.

El análisis de espectroscopía de infrarrojo experimental que arrojó el compuesto está descrito en la tabla 12, el cual nos permitió visualizar la participación de la coordinación de algunos grupos funcionales del ligando con el catión metálico.

Tabla 12. Asignación de las bandas del espectro de Infrarrojo en el complejo $K_3[Cr(Cyst)_2Cl(H_2O)].3H_2O$

ASIGNACIÓN DE BANDAS	FRECUENCIA (cm ⁻¹)
$\nu_{as}(NH_2)$ ó νOH	3490
$\nu C - H$	2972
tensión ν_{NH}	2917
$\nu_{as}COO -$	1635
$\nu_sCOO -$	1409
$\nu C - N$	1043
$\rho_r(H_2O)$	846
$\rho_w(H_2O)$	540
$\nu S - S$	456
$\nu (Cr - Cl)$	317

La cistina dentro de su estructura posee tres átomos oxígeno, nitrógeno y azufre los cuales posee la característica de interactuar con el Cr^{3+} de acuerdo con lo encontrado en diversos artículos que indican esta tendencia; una posible explicación del porque es posible esta interacción es la teoría de ácidos y bases duros y blandas. Dentro de la tabla 12 se encuentra una banda ancha a los 3490 cm⁻¹ designada a la vibración $\nu_{as}(NH_2)$, mientras que en el espectro del IR de la cistina (anexo 19), exhibe una banda a los 2092 cm⁻¹ que se asigna a la $\nu(NH_3)$ la cual desaparece en el espectro del compuesto, a través de este hecho se evidencia que dentro de la reacción ocurrió la desprotonación del grupo $-NH_3^+$ para generar el grupo $-NH_2$ ^[49].

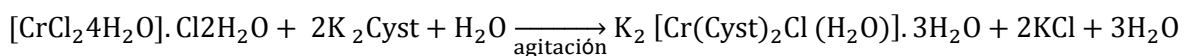
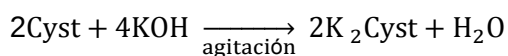
También se observa dentro del espectro la aparición de una banda de asimétrica entre 1635 cm⁻¹ y una banda de simetría a 1409 cm⁻¹, lo cual se puede tomar

como posible evidencia de la coordinación del ligando cistina a Cr^{3+} través del grupo carboxilato, esto se corrobora con la información encontrada en Nakamoto, que indica que cuando el grupo carboxilato está coordinado presenta una banda de asimetría a los 1650 cm^{-1} aproximadamente ^[50]. En el trabajo reportado por Shahawi, proponen que cuando la cistina se coordina por el grupo carboxilato, se genera dos bandas, una banda de asimetría $\nu_{as}COO -$ entre 1650 cm^{-1} y una banda de simetría $\nu_sCOO -$ a 1400 cm^{-1} ^[51], lo cual presenta similitud con lo obtenido experimentalmente.

Por medio el espectro es posible asumir que la cistina esta unido en forma bidentado por los grupos carboxilatos, como consecuencia de que hay ausencia de las bandas entre los $1755\text{-}1730\text{ cm}^{-1}$ que corresponden al grupo carboxilato no ionizado y no coordinado dentro de un compuesto ^[52].

En la tabla 12 se reporta una banda débil de tensión del enlace S-S a 456 cm^{-1} , lo cual se puede tomar como evidencia de que dentro del compuesto se conserva la estructura de la cistina, ya que no hay rompimiento del enlace disulfuro, el valor de la banda concuerda con lo encontrado en la literatura que indica que la vibración del estiramiento del enlace S-S es muy débil y se genera entre $500\text{-}400\text{ cm}^{-1}$ ^[53]. También se evidencia en el espectro infrarrojo las tres bandas de vibración que se generan cuando hay coordinación del Cr^{3+} con moléculas de agua, de acuerdo a lo reportado en Nakamoto estas vibraciones corresponden a los acuo-complejos de Cr^{3+} , que exhiben una banda de vibración de movimiento balanceo, una banda vibración de movimiento de meneo y una banda de unión del metal con el oxígeno del agua ^[54]. Dentro de trabajos reportado por Zhou^[55], se observó las tres bandas características de la coordinación del Cr^{3+} con la molécula de agua, $\rho_r(\text{H}_2\text{O})$ a 897 cm^{-1} , $\rho_w(\text{H}_2\text{O})$ a 540 cm^{-1} , y $\nu(\text{Cr} - \text{O})$ a 499 cm^{-1} para el complejo $[\text{Cr}(\text{salen})(\text{H}_2\text{O})_2]\text{Cl}$; de acuerdo a lo analizado se puede concluir que el compuesto sintetizado contiene moléculas de agua dentro de su estructura.

Con base al análisis de la espectroscopia de infrarrojo y a la formula empírica, se planteo que el compuesto obtenido posee dos cistina enlazadas, representadas mediante las siguientes reacciones:



En la síntesis del complejo estableció teóricamente que se lleva a cabo a través de dos equilibrios, el primer equilibrio describe la formación del anión de la cistina, el cual se logra mezclando la cistina con solución KOH en etanol, esto se realizó por la necesidad de solubilizar la cistina. La solubilidad de la cistina en un medio neutro es baja ^[56], lo que dificulta la síntesis de compuestos metal-Cyst en un medio acuoso neutro, lo cual ha llevado a realizar diferentes estudios para determinar el comportamiento de la solución de cistina en diferentes medios, como es el caso del artículo reportado por Sun y sus colaboradores, en el que mostraron que la solución de cistina en un medio básico con KOH, debilitan la fuerza de repulsión entre los aniones de la cistina, permitiéndole así una mejor interacción con el metal presente en reacción.

El segundo equilibrio describe la reacción del catión del metal con el anión del ligando, en el cual se presume que se forma el complejo del cromo unido a dos cistina. De acuerdo al análisis anteriormente realizado, en la figura 7 se muestra la estructura propuesta para compuesto acuoclorodi(cistina)cromato(III) de potasio.

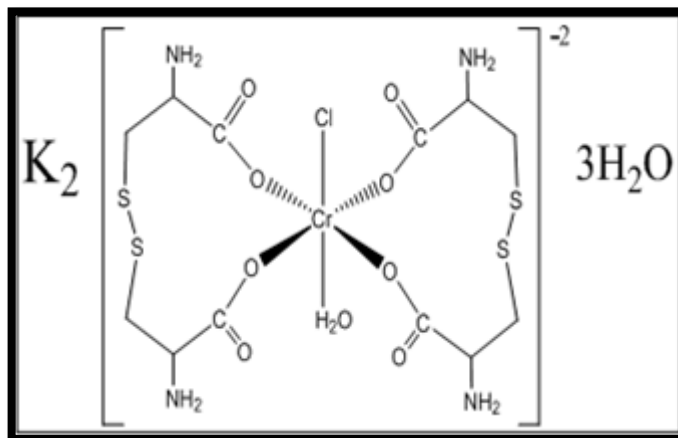


Figura 7. Estructura propuesta para el compuesto $K_2 [Cr(Cyst)_2Cl (H_2O)]. 3H_2O$

El Cr^{3+} es un ión que generalmente forma complejos octaédricos y la cistina es un ligando que posee la propiedad de actuar como un ligando multidentado, para este complejo se planteó que la cistina desplazó a dos cloros y dos aguas que están en la esfera interna del precursor del metal, y que unió como ligando bidentado a través de los grupos carboxilatos; esta tendencia de desplazar a los ligandos del precursor se debe a que la formación de complejos aumenta a pasar de un ligando monodentado a un ligando multidentado, de acuerdo al efecto quelato; esto se observa dentro de la mayoría de los sitios bioquímicos donde la unión con los metales se dan cuando intervienen ligantes quelantes^[57].

Para seguir confirmando la estructura planteada se pretendió realizar un análisis de resonancia magnética nuclear protónica, el cual no arrojó ningún resultado satisfactorio debido a la baja solubilidad que presenta el compuesto (Tabla 13).

Tabla 13. Determinación de materia soluble del compuesto $K_3[Cr(Cyst)_2Cl(H_2O)].3H_2O$

SOLVENTE	MATERIAL INSOLUBLE, en %	SOLUBILIDAD, en %
1,4 dioxano	92,61	7,39
Cloroformo	90,71	9,29
Etanol	85	15
Agua	89,05	10,95
Dimetil Sulfóxido	98,01	1,99

Las propiedades magnéticas de la materia poseen una relación directa con el número y la distribución de los electrones desapareados en sus diversos átomos o iones constitutivos. Los complejos que contienen cationes de metales de transición con electrones desapareados, tienen un comportamiento paramagnético, es decir, son atraídos por campos magnéticos externos, ya que poseen un momento magnético característico. Los momentos magnéticos de los cationes presentes en los complejos no se miden directamente, sino que se calculan a partir de medidas de la susceptibilidad magnética de los compuestos de los cuales forman parte.

En la Tabla 14, se muestran las medidas de la susceptibilidad magnética por gramos y molar por medio de las ecuaciones 29 y 30 respetivamente.

Tabla 14. Medidas de susceptibilidad magnética de los compuestos $K_3[Cr(Cyst)_2Cl(H_2O)].3H_2O$

Compuesto	M (g)	M'(g)	L (cm)	R	R'	Xg (c.g.s)	Xm
$K_3[Cr(Cyst)_2Cl(H_2O)]3H_2O$	1,448	1,511	2,6	-41	5	$4,4233 \times 10^{-6}$	$3,16 \times 10^{-3}$

La tabla 15 muestra la susceptibilidad magnética molar corregida, los momentos magnéticos medidos, los momentos magnéticos observados y la geometría sugerida correspondiente para el compuesto.

Tabla 15. Susceptibilidad magnética molar corregida, momento magnético experimental y momento magnético teórico de los complejos $K_3[Cr(Cyst)_2Cl(H_2O)] \cdot 3H_2O$

Compuesto	χ_m^{corr}	μ_{eff}	$\mu_{Teórico}$	Electrones desapareados	Geometría
$K_3[Cr(Cyst)_2Cl(H_2O)] \cdot 3H_2O$	$3,52 \times 10^{-3}$	2,87	3,87	3 espín alto	Octaédrica

El compuesto obtenido presenta en su orbital 3d, 3 electrones desapareados, que ocupan los orbitales separados de no enlace t_{2g} , permitiéndole formar compuestos de espín alto, de acuerdo al desdoblamiento de orbitales para compuestos octaédricos. El momento magnético encontrado, es cercano a valores observados para complejos octaédricos de este metal, por medio de lo cual se puede sugerir que el compuesto obtenido presente una posible geometría octaédrica^[58].

Este compuesto exhibe un momento magnético de 2,87 MB menor que el momento magnético teórico. De acuerdo al resultado del momento magnético experimental del compuesto se asume que este presenta una interacción antiferromagnética, debido a que cuando se presenta esta interacción se genera una disminución en la momento magnético, que se debe a un posible acoplamiento de los espines del metal que tienden a aparearse con los espines del ligando. Esta interacción antiferromagnética se ha presentado en diferentes compuestos de Cr^{3+} , como es el caso del compuesto $Cr(bpy)(chrySQ)(chryCat)$, analizado por Attia, el cual presenta un momento magnético de 2,87 MB a una temperatura de 300 K, resultado cercano al valor de giro de un solo espín en el estado $S=1$ ($\mu_{solo\ espin} = 2,83$ MB), asumiendo que este resultado se debe a una fuerte interacción antiferromagnética entre los electrones desapareados del Cr^{3+} ($S=3/2$) y el ligando semiquinona ($S=1/2$)^[59].

5.4 CARACTERIZACIÓN DEL COMPUESTO $K_4[Mn(Cyst)_3] \cdot 3H_2O$

Durante la mezcla de la solución cistina con la solución del precursor del metal de acuerdo al ítem 4.4 del proceso experimental, se observó la formación de un precipitado de color blanco hueso el cual se mantiene durante el tiempo de agitación.

El sólido obtenido presenta un punto de descomposición a los 250 °C, generando un olor característico de los compuestos que contienen azufre.

El resultado del análisis elemental arrojó el porcentaje de carbono, nitrógeno y hidrogeno mostrados en la tabla 16, junto con el porcentaje de manganeso cuantificado por absorción atómica.

Tabla 16. Resultados de análisis elemental y cuantificación por Absorción atómica para el compuesto $K_4[Mn(Cyst)_3] \cdot 3H_2O$

	C, en %	N, en %	H, en %	Mn, en %
Promedio	23,28	8,27	3,55	5,55
n	2	2	2	3
desviación	0,198	0,410	0,064	0,061
% CV	0,85	4,96	1,79	1,0

Con base en los resultados mostrados en la tabla 17, se realizó el cálculo para proponer fórmulas empíricas, el cual arrojó el siguiente arreglo $C_{20}N_6H_{38}Mn$

Tabla 17. Determinación de la formula empírica a través de la cuantificación de los elementos para el compuesto $K_4[Mn(Cyst)_3] \cdot 3H_2O$

	C, en %	N, en %	H, en %	Mn, en %
Moles	1,9382	0,5954	3,5172	0,101
Aproximación molar	20	6	38	1

A partir del arreglo se plantearon una serie de fórmulas empíricas calculadas, las cuales fueron comparados con los porcentajes de los elementos, la formula que más presentó similitud con los datos experimentales es la que se muestra en la tabla 18.

Tabla 18. Comparación de la formula experimental con calculada teóricamente para el complejo $K_4[Mn(Cyst)_3] \cdot 3H_2O$

Compuesto	Formula empírica	PM (g)	C, en %	O, en %	N, en %	S, en %	H, en %	Mn , en %
Experimental	$C_{19}N_6H_{35}Mn$		23,28		8,27		3,55	5,55
$K_4 [Mn(Cyst)_3] 3H_2O$	$C_{18}N_6H_{35}Mn$	980,16	22,06	24,48	8,57	19,63	3,7	5,61

Por medio de este análisis se estableció que entre el Mn^{2+} y la cistina se dio una relación molar 1:3, siendo esta la relación molar máxima cuando la cistina se comporta como un ligando bidentado.

El espectro de infrarrojo se muestra en la tabla 19, a través del cual se puede visualizar el sitio de unión del ligando y el catión metálico.

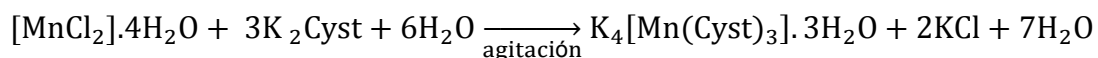
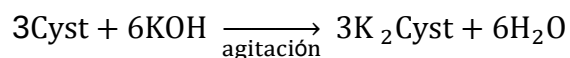
Tabla 19. Asignación de las bandas del espectro de Infrarrojo en el complejo $K_4[Mn(Cyst)_3] \cdot 3H_2O$

ASIGNACIÓN DE BANDAS	FRECUENCIA (cm^{-1})
$\nu_{as} OH$	3445
$\nu_{as} (NH_2)$	3336 3272
$\nu C - H$	2917
$\nu_{as} COO -$	1598
νNH_2	1565
$\nu_s COO -$	1400
$\nu C - N$	1054
$Mn - O$	314
$\nu S - S$	417

El Mn^{2+} pertenece a los primeros iones de los metales de transición, que poseen una preferencia de enlace en el orden $\text{O} > \text{N} > \text{S}$, de acuerdo a la serie de estabilidad de Irving-Williams^[60]. En la asignación de bandas vibracionales del espectro se apreció dos bandas de vibración una a los 3336 y la otra 3272 cm^{-1} correspondiente al grupo $-\text{NH}_2$, a través de estas bandas encontradas se asumió la desprotonación del grupo $-\text{NH}_3^+$ de la estructura zwitterion de la cistina, debido a que la banda característica de este grupo se observa en el espectro de la cistina (anexo 19) a los 2092 cm^{-1} la cual desapareció en el espectro del compuesto^[61]. Se observó en el espectro dos bandas características que se generan cuando el grupo carboxilato de la cistina se enlaza al metal, una banda de asimetría $\nu_{\text{as}}\text{COO}^-$ a los 1598 cm^{-1} y una banda de simetría $\nu_{\text{s}}\text{COO}^-$ a los 1400 cm^{-1} , estos valores se encuentran dentro del rango para la banda de estiramiento (1650-1590 cm^{-1}) que muestra Nakamoto, cuando se coordina grupo carboxilato. Dentro del espectro se evidenció que la cistina actúo como un ligando bidentado en el que participaban los dos grupos carboxilatos que contiene en su estructura, de acuerdo a que no se observó bandas entre los 1750-1700 cm^{-1} que corresponden al grupo carboxilato no ionizado y no coordinado^[62]. También se presume que no hay rompimiento del enlace disulfuro S-S presente en la cistina, ya que se presentó una banda a los 417 cm^{-1} , que se encuentra dentro del rango correspondiente a la vibración del enlace S-S entre 500-400 cm^{-1} ^[63].

La tabla 19 muestra la frecuencia los 314 cm^{-1} la cual aparece cuando se da el enlace Mn-O, esta frecuencia de enlace se encuentran reportados en diferentes investigaciones, como es el caso del artículo publicado por Ahmed y sus colaboradores en el que reportaron que la frecuencia de enlace de Mn-O es cercana a los 300 cm^{-1} para el complejo octaédrico del Mn^{2+} con la salicidina o-amino benzoico^[64].

De acuerdo al análisis anteriormente realizado del espectro infrarrojo y la determinación de la formula empírica del complejo, en la que se dedujo que el Mn^{2+} está unido a tres cistina se plantea los siguientes equilibrios.



La primera reacción expone la formación del anión de la cistina, el cual se logro en una reacción con solución de KOH en etanol anteriormente explicada. La segunda reacción expone la formación del complejo, que se origina debido a la mezcla del catión metálico con el anión de la cistina, en el cual se presume que tres cistinas se unen al Mn^{2+} , coordinándose por el oxígeno, como se muestra en la figura 8, para el compuesto tri(cistina)manganato (II) de potasio.

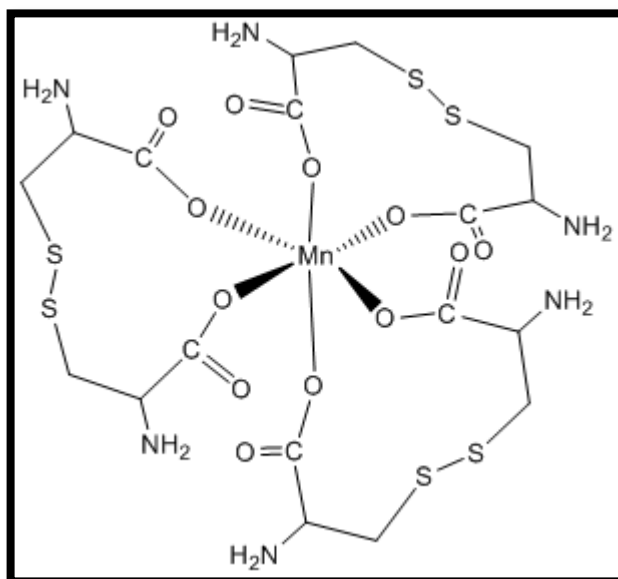


Figura 8. Estructura propuesta para el compuesto $K_4[Mn(Cyst)_3] \cdot 3H_2O$

La estructura planteada presenta una geometría octaédrica, en la cual el metal esta unido a tres cistina en forma bidentada, la estabilidad de esta estructura se puede atribuir al efecto quelato, este efecto es consecuencia de que la mayor estabilidad que alcanza un complejo que contiene ligandos polidentados coordinados en comparación con un complejo que contiene el número de equivalentes de los ligantes monodentados, en este caso las moléculas de agua que estaban unidas al precursor en la esfera interna de coordinación son desplazados por los grupos carboxilatos de las cistina, pasando el Mn^{2+} de estar unido a un ligando monodentado a un ligando bidentado. Una característica adicional de este efecto es que una vez el grupo ligante de un ligante polidentado se une a un ión metálico, es más probable que sus otros grupos ligantes se unan, ya que ahora están limitados a permanecer en la proximidad del ión metálico [65].

El Mn^{2+} por lo general presenta estructura octaédrica, como característica de su configuración electrónica d^5 , dentro de trabajos publicado por Masoud y sus colaboradores reportaron el complejo $Mn(HL)_2(H_2L) \cdot 4H_2O$ con estructura octaédrica, donde se observó que el ligando barbitol se une de forma bidentada al Mn^{2+} , con una relación metal-ligando 1:3 [66]. Con esta publicación se confirma que si es posible que se unan tres cistinas en forma bidentada al ion Mn^{2+} .

Se pretendió realizar un análisis de resonancia magnética nuclear protónica, como parte de la caracterización del compuesto, el cual no arrojó ningún resultado satisfactorio como consecuencia de la baja solubilidad que presenta el compuesto (ver tabla 20).

Tabla 20. Determinación de materia soluble del compuesto $K_4[Mn(Cyst)_3] \cdot 3H_2O$

SOLVENTE	MATERIAL INSOLUBLE, en %	SOLUBILIDAD, en %
1,4 dioxano	77,83	22,16
Cloroformo	74,14	25,86
Etanol	81,55	18,45
Agua	63,58	36,42
Dimetil Sulfoxido	86,06	13,94

Las medidas de susceptibilidad magnética se emplean para determinar el momento magnético de cationes presentes en compuestos, debido a que esta medida no se puede realizar directamente. El momento magnético efectivo (μ_{eff}) es de interés para la caracterización de compuestos, ya que conociendo este valor se puede saber, según sea el caso, el estado de oxidación del metal, el número de electrones desapareados que presenta el metal y posible geometría molecular.

En la Tabla 21, se muestran las medidas de la susceptibilidad magnética por gramos y molar determinadas por medio de las ecuaciones 29 y 30 respectivamente.

Tabla 21. Medidas de susceptibilidad magnética de los compuestos $K_4[Mn(Cyst)_3] \cdot 3H_2O$

Compuesto	M (g)	M'(g)	L (cm)	R	R'	Xg (c.g.s)	Xm
$K_4 [Mn(Cyst)_3] 3H_2O$	1,442	1,488	2,4	-42	140	$2,2125 \times 10^{-5}$	$21,68 \times 10^{-3}$

La tabla 22, muestra la susceptibilidad magnética molar corregida, los momentos magnéticos medidos, los momentos magnéticos observados y la geometría sugerida correspondiente para cada uno de lo el compuesto.

Tabla 22. Susceptibilidad magnética molar corregida, momento magnético experimental y momento magnético teórico de los complejos $K_4[Mn(Cyst)_3] \cdot 3H_2O$

	χ_m^{corr}	μ_{eff}	$\mu_{Teorico}$	Electrones desapareados	Geometría
$K_4 [Mn(Cyst)_3] 3H_2O$	$22,05 \times 10^{-3}$	7,22	1,73 5,92	1 espín bajo 5 espín alto	Octaédrica

El momento magnético experimental corresponde con los rangos de los momentos magnéticos observados en campos de simetría octaédrica para compuestos con 5 electrones desapareados, lo que sugiere la presencia de esta estructura en el compuesto obtenido.

El valor experimental 7,22 MB, aunque se encuentra en el rango observado para compuestos de Mn^{2+} el valor es mayor al teórico (5,92 MB), sugiriendo una interacción ferromagnética, esta interacción se presenta cuando se da un alineamiento paralelo de los espines que resulta del solapamiento de los orbitales de los átomos o iones vecinos más próximos, reforzándose entre sí y dando momentos magnéticos fuertes. Las interacciones ferromagnéticas es una propiedad colectiva de la red cristalina de algunos sólidos, y no de los átomos o moléculas individuales, no obstante solo pueden ser ferromagnéticas sustancias compuestas en todo o en parte por átomos paramagnéticos, lo cual se cumple para el complejo de Mn^{2+} , como consecuencia que este catión metálico es paramagnético ^[67]. Esta interacción ferromagnética del Mn (II) se observó en otros compuesto $Mn(dt bz)_2(NITpPy)_2(H_2O)_2$ y

$Mn(tnp)_2(NITpPy)_2(H_2O)_2 \cdot 3H_2O$ (2), investigados por Chen y sus colaboradores, que muestra un momento magnético entre 7,45 y 7,06 para cada compuestos respectivamente, mostrándolo como una interacción transmitida entre el centro paramagnético Mn^{2+} y los radicales de los iones del anillo de la piridina del NITpPy ^[68].

5.5 CARACTERIZACIÓN DEL COMPUESTO DE Fe³⁺-CYST

La obtención del compuesto se realizó empleando la metodología que aparece en el ítem 4.4 de la sección experimental, en la cual se observó que cuando se lleva a cabo la mezcla de la solución del metal con la solución de cistina se forma un sólido amarillo que se mantiene en todo el tiempo de agitación.

A los sólidos obtenidos de cada variación de cantidad de ligando se le realizó el análisis elemental y se le tomo un espectro de infrarrojo. Los resultados del análisis elemental (tabla 23), empleados para la realización de los cálculos del arreglo atómico (tabla 24) no arrojo resultados coherentes, por lo que no se pudo proponer estructura alguna.

Tabla 23. Resultados del análisis elemental y la cuantificación por absorción atómica para los compuestos de de Fe-Cyst

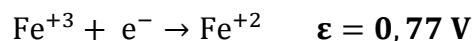
Relación Molar	H, en %	N, en %	C, en %	Fe, en %	Cl, en %	K, en %
1:1 Fe-Cyst	4,03	6,88	18,38	4,01	13,29	13,29
1:2 Fe-Cyst	3,67	6,80	18,13	3,02	13,73	12,64
1:3 Fe-Cyst	3,52	7,11	19,26	1,88	11,94	14,37

De acuerdo a los arreglos atómicos encontrados para cada compuesto de Fe³⁺-Cyst, se observa que cada compuesto posee una cantidad agua considerada dentro de su estructura, a demás de Cl.

Tabla 24. Arreglo atómicos para los compuestos de Fe³⁺-Cyst

Relación Molar	Arreglo Atómico
1:1 Fe-Cyst	C ₁₈ N ₆ S ₆ O ₂₅ H ₅₆ Cl ₆ FeK ₂
1:2 Fe-Cyst	C ₃₀ N ₁₀ S ₁₀ O ₂₇ H ₆₄ Cl ₇ FeK ₆
1:3 Fe-Cyst	C ₄₈ N ₁₆ S ₁₆ O ₄₄ H ₁₀₄ Cl ₁₀ CrK ₁₁

Las inconsistencias observadas permitieron postular de forma hipotética que el hierro se encuentra en sus dos formas iónicas más estables Fe^{2+} y Fe^{3+} . Con el fin de corroborar lo anterior, se realizaron pruebas cualitativas para determinar ambas especies en la mezcla obtenida. Esta prueba consiste en determinar la presencia del ión Fe^{2+} , como consecuencia de que los iones de Fe^{2+} se oxidan al Fe^{3+} con gran facilidad ya que posee un potencial estándar bajo ^[69] como se muestra en la siguiente reacción, la oxidación depende de factores como la naturaleza del ligando y del pH del medio.



Para llevar a cabo las pruebas se tomo el compuesto obtenido en la variación del ligando 1:2 Fe-Cyst del cual se preparo soluciones acuosa, debido a que estos compuestos presentaban una solubilidad en agua. Se emplearon dos reactivos el 1, 10-fenantrolina un compuesto que se coordina fácilmente con el ión Fe^{2+} dando una coloración rojo salmón ^[70] y Tiocianato de sodio el cual reacciona con el ion Fe^{3+} en un medio ácido dando una solución de coloración rojiza, que indica la formación del complejo tiocianato férrico potásico ^[71].

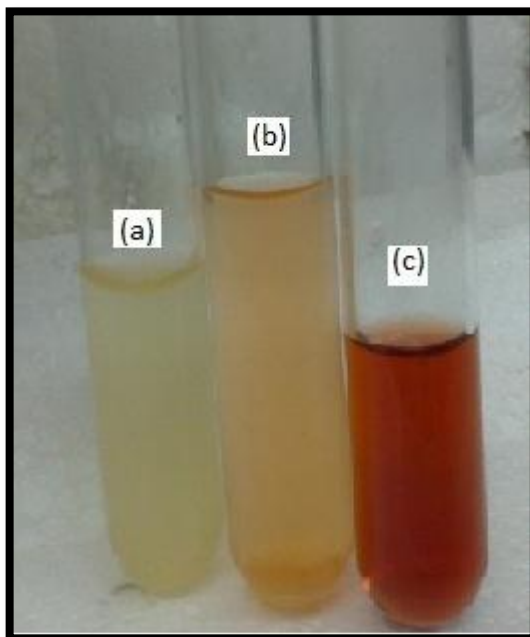


Figura 9. (a) Solución del compuesto, **(b)** solución del compuesto + 1,10 Fenantrolina, **(c)** solución del compuesto + KSCN+H₂SO₄

En la figura 9, se observa el comportamiento de la solución del compuesto respecto a las mezclas realizadas con la 1,10-Fenantrolina y tiocianato de potasio, en la cual se observó que en la solución (b) y (c), se da un cambio de color respecto a la solución (a).

Estos cambios de coloración de las soluciones fueron confirmados experimentalmente, se tomaron soluciones de cada una de las especies Fe^{2+} y Fe^{3+} , con el fin de confirmar el cambio de color dentro de estas. Para la especie de hierro Fe^{2+} se partió del sulfato de hierro (II), se preparó una solución y se repartió en tres tubos de ensayo, en el primer tubo se agregó la solución del Fe^{2+} , en el segundo tubo va la solución del ión un poco acidificada con tiocianato de potasio y finalmente la solución con 1,10 fenantrolina, como se observó en la figura 10.

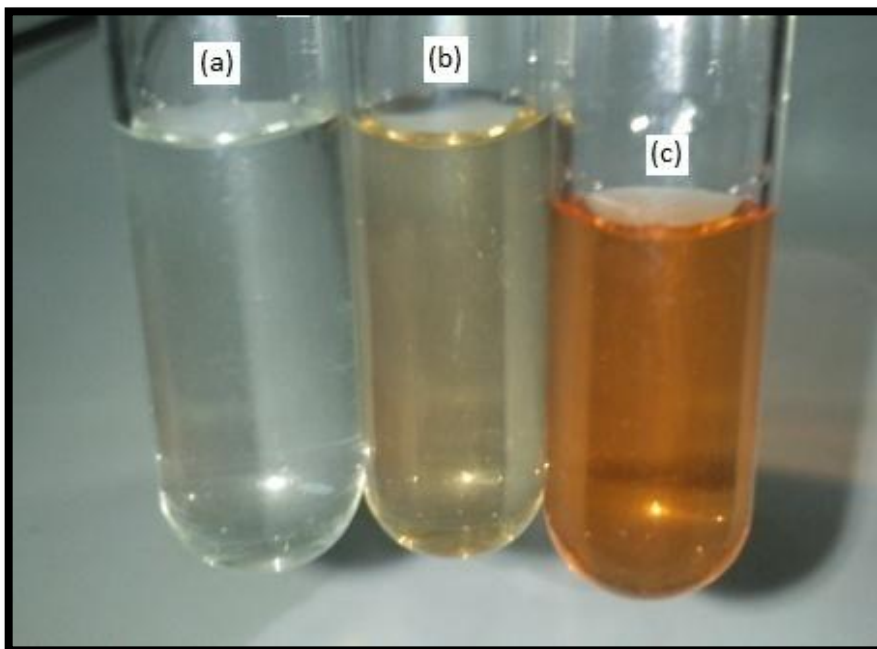


Figura 10. (a) Solución de Fe^{2+} , **(b)** solución de $\text{Fe}^{2+} + \text{KSCN} + \text{H}_2\text{SO}_4$, **(c)** solución de $\text{Fe}^{2+} + 1,10$ Fenantrolina

El tiocianato de potasio, en la solución de Fe^{2+} no presenta ninguna coloración rojiza (Fig. 10 (b)) , mientras que cuando se utiliza la 1,10 fenantrolina si se observa el cambio de coloración a rojo salmón (Fig. 10 (c)), este cambio concuerda con el observado en la solución del compuesto, indicando la presencia de Fe^{2+} dentro de este.

Respecto al ion Fe^{3+} se parte del cloruro de hierro (III), se prepara la solución y se reparte en tres tubos de ensayo, para hacer la comparación visual se parte de la solución, en el siguiente tubo se tiene la solución acidificada más tiocianato de sodio y finalmente la solución con 1,10 fenantrolina como se observa en la figura 11.

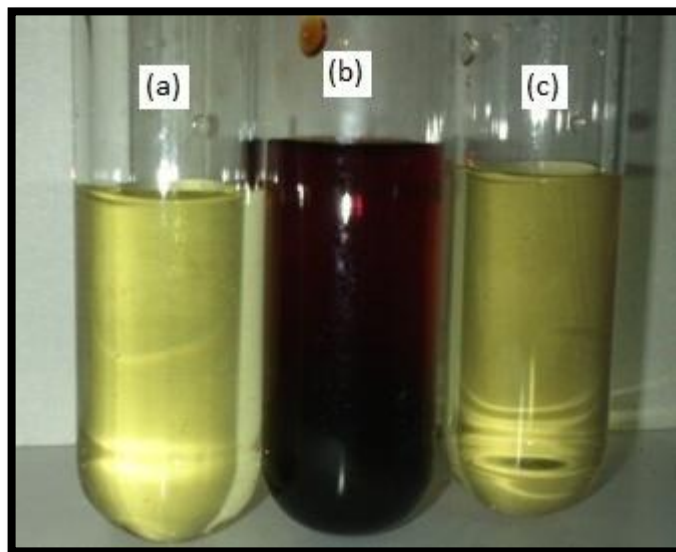


Figura 11. (a) Solución de Fe^{3+} , **(b)** solución de $\text{Fe}^{3+} + \text{KSCN} + \text{H}_2\text{SO}_4$, **(c)** solución de $\text{Fe}^{3+} + 1,10$ Fenantrolina

En esta solución de Fe^{3+} , se da la interacción contraria respecto al Fe^{2+} , debido que cuando se mezcla la solución con 1,10 fenantrolina no sufre ningún cambio (Fig. 11 (c)), mientras que cuando se mezcla con el tiocianato de Potasio se observa el cambio de coloración, presentándose rojiza (Fig. 11 (b)), confirmando la presencia del Fe^{3+} dentro del compuesto.

Esto se realizó con el fin de determinar los virajes de coloración experimentalmente, de acuerdo a los ligando utilizados que generan compuestos coloreados y asegurar que no se presentara viraje falso, y a si llegar a conclusiones erróneas.

Un ejemplo del comportamiento de las especies de hierro es los diagramas de Pourbaix; en este diagrama se muestra que las especies de hierro que se tengan dentro de una solución acuosa dependen del pH en que se encuentre, en estos diagramas se pueden obtener en forma teórica la especie de hierro principal que estará dentro de una reacción según el pH que se maneje, en estos diagramas indican que la especie de Fe^{3+} es favorecida a un pH ácido, mientras que el

$\text{Fe}(\text{OH})_3$ es favorecido a un pH alto. También exhiben que la especie del Fe^{3+} existe en el agua si el ambiente es oxidante y el pH es ácido, mientras que la especie de Fe^{2+} existe cuando el pH es alto y se tiene presente pares reductores fuertes [72]. Este comportamiento lo podemos tomar como evidencia de que en una reacción puede contener dos o más especie de hierro, lo cual va a depender del ambiente y del pH que se maneje.

De acuerdo con lo encontrado experimentalmente se demostró que dentro del solido obtenido de la síntesis del compuesto $\text{Fe}-\text{Cyst}$, se genera una mezcla de los iones Fe^{2+} y Fe^{3+} .

5.6 ANALÍSIS COMPUTACIONAL DEL MECANISMO DE REACCIÓN DEL COMPUESTO $\text{K}[\text{Cr}(\text{Cyst})_2\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$

El estudio computacional para el mecanismo de reacción correspondiente a la obtención del compuesto $\text{K}[\text{Cr}(\text{Cyst})_2\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})]\cdot 3\text{H}_2\text{O}$, se describe a continuación como un mecanismo tipo disociativo común en los complejos octaedrales [73]:

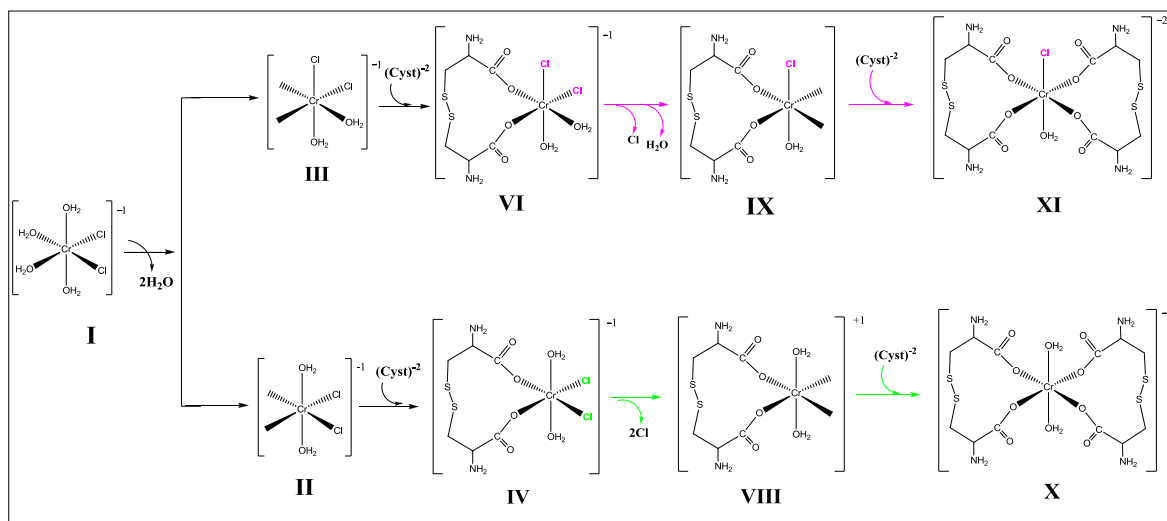
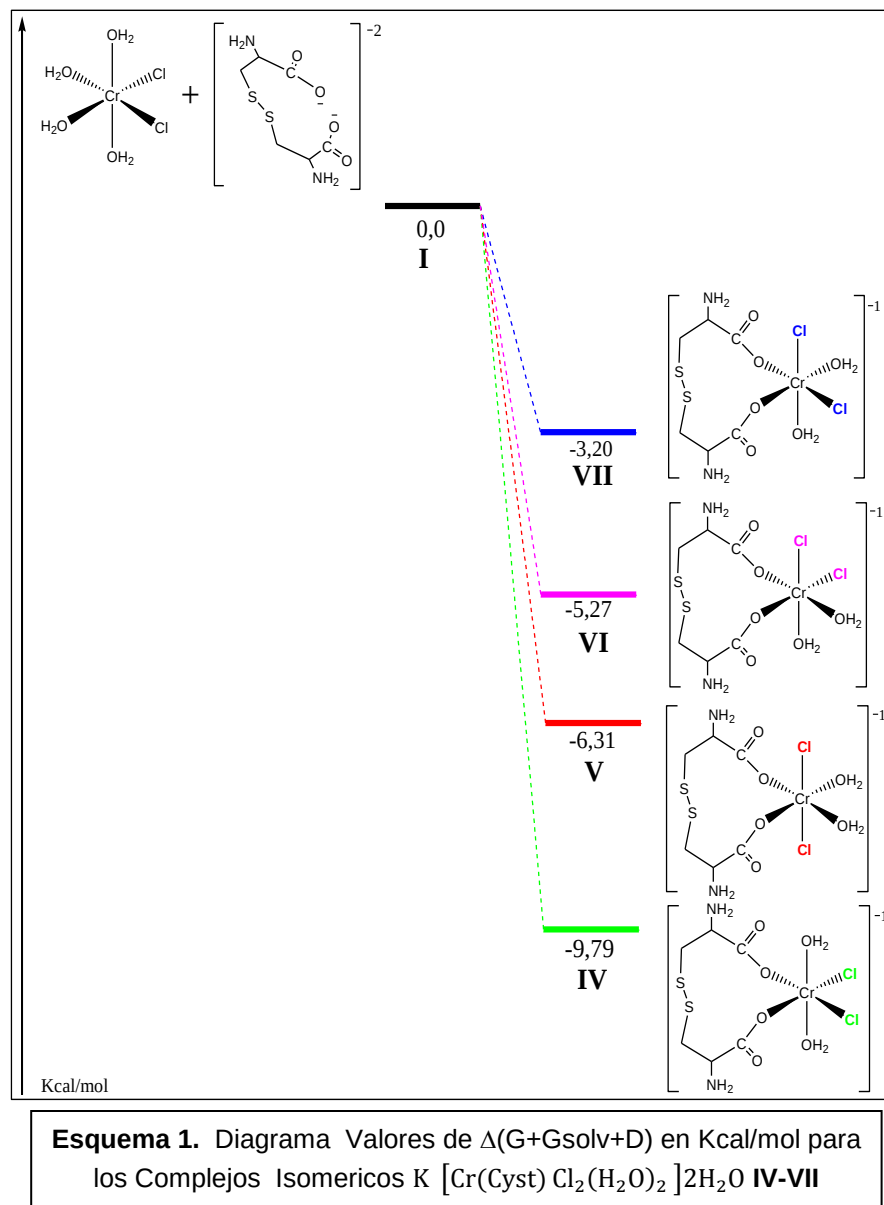


Figura 12. Mecanismos de reacción propuestos para la formación de los complejos $\text{K} [\text{Cr}(\text{Cyst})_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ y $\text{K}_2 [\text{Cr}(\text{Cyst})_2\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

En la primera etapa de este mecanismo ocurre la disociación de dos ligandos acuo en el complejo precursor $[\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_4\text{Cl}_2]\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})_2$ (I) originando dos intermediarios de disociación, los cuales presentan dos sitios de coordinación disponibles para la coordinación del ligando cistina. Uno de estos intermediarios nace de la disociación en el $[\text{Cr}(\text{H}_2\text{O})_4\text{Cl}_2]\text{Cl}(\text{H}_2\text{O})_2$ de dos ligandos acuo en el plano ecuatorial (II), mientras el siguiente es formado por la disociación de dos ligandos acuo en posición ecuatorial y axial (III). La formación de estos intermediarios se lleva a cabo a través de un estado de transición correspondiente a la disociación, con una barrera de energía de 4.41 Kcal/mol.

Posteriormente, ocurre la coordinación de la cistina, produciéndose los isómeros (IV)-(VII). Específicamente, la formación del isómero (IV) ocurre mediante un estado de transición de coordinación con energía de -2.86 Kcal/mol.

Por otra parte, se realizó un estudio de la estabilidad con base en la energía de Gibbs relativa de los isómeros (IV)-(VII), correspondientes al complejo $\text{K}[\text{Cr}(\text{Cyst})\text{Cl}_2(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ obtenido en la reacción de Cr^{3+} - Cyst 1:1. Así, el isómero IV presenta dos átomos de cloro en el plano ecuatorial en posición cis, el isómero V dos átomos de cloro trans uno del otro, y los isómeros enantioméricos VI, y VII con átomos de cloro en posición cis, uno axial y otro ecuatorial; encontrándose que el isómero IV (-9,79 Kcal/mol) es -6,59 Kcal/mol más estable que el isómero enantiomérico VII (-3,20 Kcal/mol). Los otros posibles complejos son mostrados en el Esquema 1, al igual que sus valores de energía.



Adicionalmente, se compararon las bandas de vibración computacionales del isómero más estable (IV) y las experimentales encontradas (anexo 21). La Tabla 25, describe las más importantes.

Tabla 21. Comparación de las bandas vibracionales experimentales y computacionales del compuesto $K[Cr(Cyst)Cl_2(H_2O)_2] \cdot 3H_2O$

ASIGNACIÓN DE BANDAS	FRECUENCIA EXPERIMENTAL (cm^{-1})	FRECUENCIA COMPUTACIONAL (cm^{-1})
$\nu_{as}(NH_2)$ ó νOH	3477	3444
$\nu_{as}COO -$	1641	1630
$\nu_sCOO -$	1405	1404
$\nu C - N$	1043	1059/1039
$\rho_r(H_2O)$	845	806
$\rho_w(H_2O)$	539	587
$\nu(Cr - O)$	475	478
$\nu S - S$	454	435
$\nu C - Cl$	314	315,326,339

Por lo tanto, basados en la estabilidad relativa del isómero IV, y en la comparación de las bandas de vibración del espectro infrarrojo, se encuentra que el producto $K[Cr(Cyst)Cl_2(H_2O)_2] \cdot 3H_2O$ presenta la coordinación del ligando cistina a través de los átomos de oxígeno del grupo carboxilo, formando un anillo quelato de 10 miembros, como se muestra a continuación:

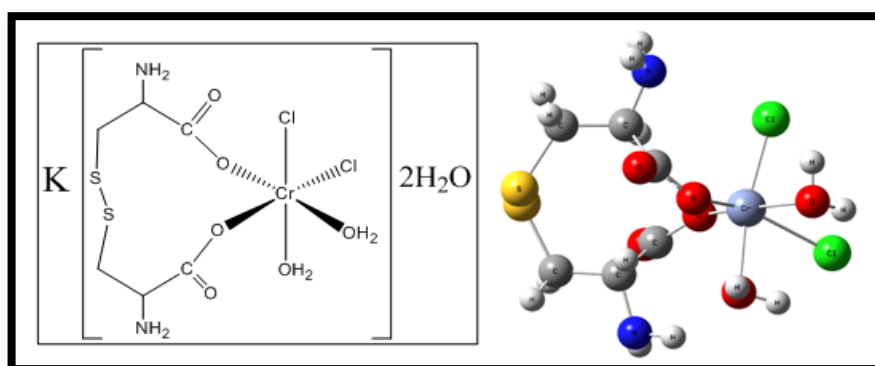
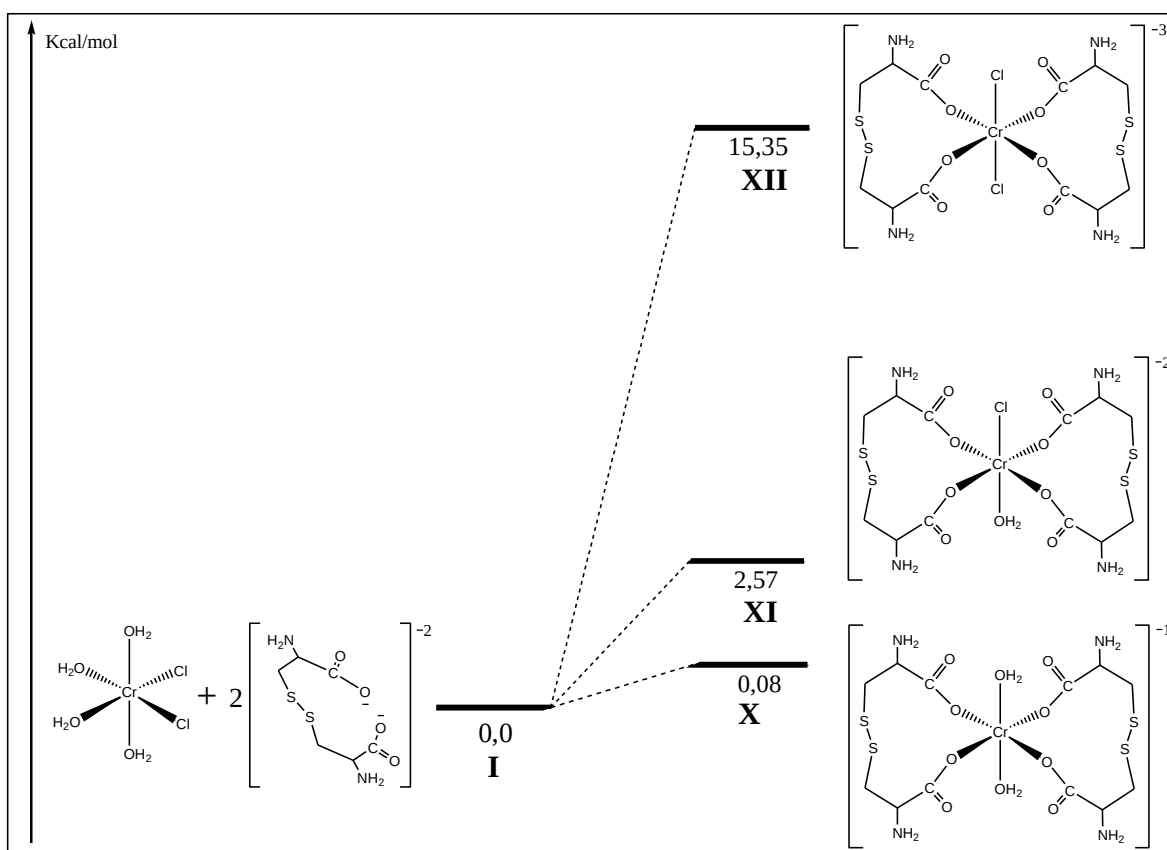


Figura 13. Estructura optimizada del compuesto $K [Cr(Cyst) Cl_2(H_2O)_2] \cdot 3H_2O$

Una vez formado el complejo $K[Cr(Cyst)Cl_2(H_2O)_2] \cdot 3H_2O$, este puede disociarse formando los intermediarios de disociación (VIII-IX), los cuales a su vez

coordinaran una nueva cistina permitiendo la formación del complejo derivado de la reacción Cr-Cyst 1:2. Específicamente, si el isómero (IV) disocia dos ligandos cloro se obtendrá el complejo $K[Cr(Cyst)_2(H_2O)_2] \cdot 2H_2O$ (X), si el isómero (V) disocia dos ligandos acuo se obtendrá el complejo $K_3[Cr(Cyst)_2Cl_2] \cdot 4H_2O$ (XII) y finalmente, si a partir de los isómeros (VI) y (VII) se disocia un ligando acuo y un ligando cloro, se obtendrá el complejo $K[Cr(Cyst)_2Cl(H_2O)] \cdot 3H_2O$ (XI). De estos complejos, el compuesto X (0,08 Kcal/mol) es más estable por 15,27 Kcal/mol que el compuesto XII (15,35 Kcal/mol). Tal como se muestra en el Esquema 2.



Esquema 2. Diagrama de energía $\Delta(G+Gsolv+D)$ en Kcal/mol para los Complejos $K [Cr(Cyst)_2(H_2O)_2] \cdot 2H_2O$ IX, $K_2 [Cr(Cyst)_2Cl(H_2O)] \cdot 3H_2O$ X, $K_3 [Cr(Cyst)_2Cl_2] \cdot 4H_2O$ XII

Adicionalmente, al observar los esquemas 1 y 2, en el que se muestra la energía de Gibbs (ΔG) relativa tanto de los reactivos, los isómeros del complejo $K[Cr(Cyst)Cl_2(H_2O)_2] \cdot 3H_2O$ (IV-VII) y los compuestos derivados de la reacción Cr^{3+} -Cyst 1:2 (X-XII); se muestra que los isómeros IV-VII poseen una $\Delta G < 0$ indicando que la formación de cada isómero se da de una manera espontánea, mientras que la formación de los compuestos X-XII no se genera de manera espontánea. ($\Delta G > 0$)^[74].

Con el propósito de confirmar la geometría propuesta para el producto de la reacción Cr^{3+} -Cyst 1:2, se analizaron las bandas de vibración experimentales con las obtenidas computacionalmente para los compuestos X-XII, encontrando que el complejo X poseen una banda de vibración OH----NH a $2718\text{--}2594\text{ cm}^{-1}$ fuerte, correspondiente a la tensión generada debido un enlace tipo puente de hidrógeno que se forma en esta estructura, y responsable de la estabilización de este complejo, sin embargo dicha banda de vibración no se encuentra presente en el espectro infrarrojo experimental, descartando este complejo como producto final de reacción. Por lo tanto, alguno de los compuestos XI o XII, será el producto final de reacción, y retomando los datos experimentales de análisis elemental, se tiene que el producto obtenido corresponde a $K[Cr(Cyst)_2Cl(H_2O)] \cdot 3H_2O$ (XI),

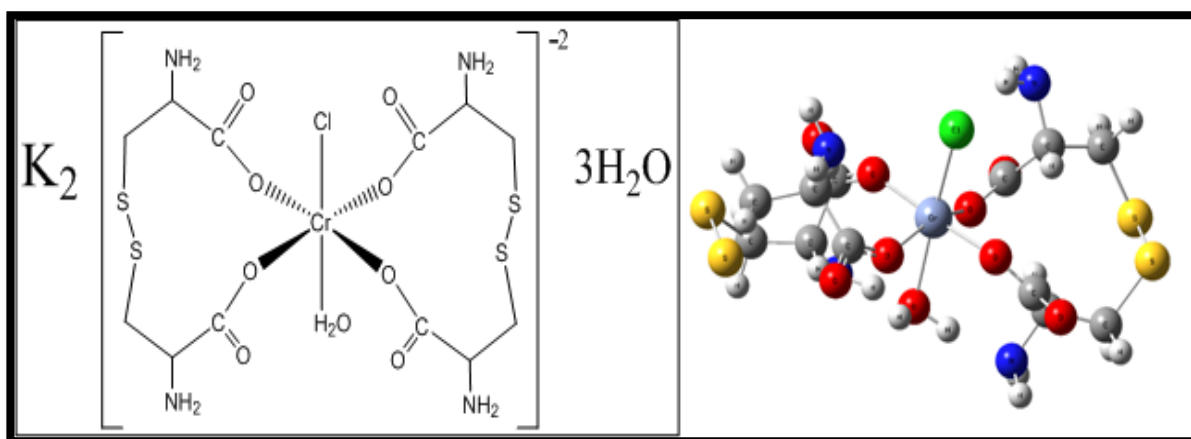


Figura 14. Estructura optimizada del compuesto $K_2 [Cr(Cyst)_2Cl H_2O] \cdot 3H_2O$

Sus bandas de vibración más importantes son descritas en la Tabla 26.

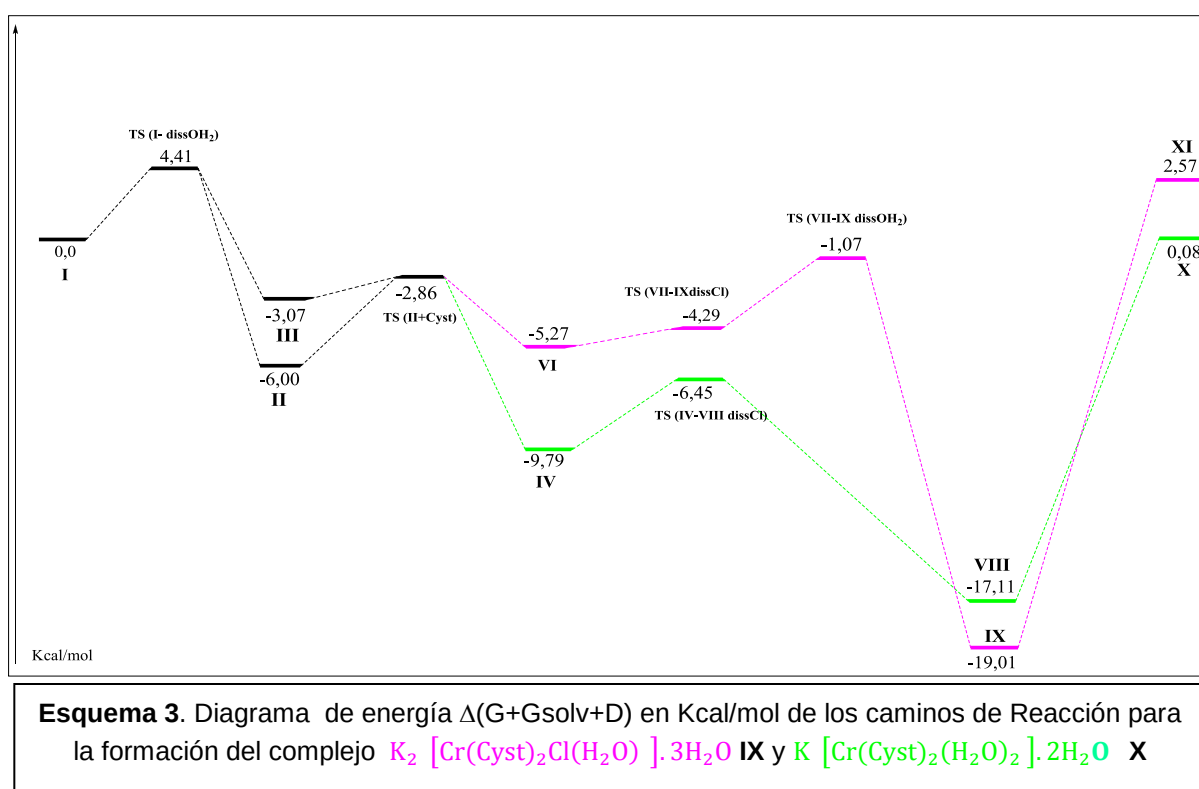
Tabla 22. Comparación de las bandas vibracionales experimentales y computacionales del compuesto $K[Cr(Cyst)_2Cl(H_2O)].3H_2O$

ASIGNACIÓN DE BANDAS	FRECUENCIA EXPERIMENTAL (cm^{-1})	FRECUENCIA COMPUTACIONAL (cm^{-1})
$\nu_{as}(NH_2)$ ó νOH	3490	3483 3354
$\nu C - H$	2972	2982
tensión ν_{NH}	2917	--
$\nu_{as}COO -$	1635	1629
$\nu_sCOO -$	1409	1400
$\nu C - N$	1043	1038
$\rho_r(H_2O)$	846	870
$\rho_w(H_2O)$	540	--
$\nu S - S$	456	432
$\nu (Cr - Cl)$	317	313

Finalmente, con base en los resultados experimentales y los análisis computacionales hasta aquí descritos, se propone que el isómero IV, el cual es el más estable (compuesto que puede ser aislado y caracterizado), debe en solución isomerizarse en el complejo VI y este a su vez debe disociar un ligando cloro, un ligando acuo y coordinar una cistina para dar el complejo XI. Sin embargo, sí el isómero IV reaccionará a través de la disociación de dos ligandos cloruros, podría formarse el compuesto X. Ambos procesos son energéticamente posibles, por lo tanto, para comprender por qué se aisló el compuesto XI y no el compuesto X, se estudiaron los estados de transición correspondientes a la disociación del ligando cloro al pasar de IV-VIII (ts IV-VIII dissCl) y los estados de transición correspondientes a la disociación del ligando cloro y acuo al pasar de VI-IX, ts VI-IX dissCl y ts VI-IX dissH₂O, respectivamente; en lo que se obtuvo que la barrera de energía para pasar IV-VIII es -6.45 Kcal/mol para la disociación de un ligando cloro, mientras para VI-IX es -4.29 Kcal/mol para la disociación del ligando cloro y

-1.07 Kcal/mol para la disociación del ligando acuo. Esto nos demuestra que la formación del complejo XI presenta una menor barrera de energía (-5,36 Kcal/mol) que la formación del complejo X (-12,9 Kcal/mol), lo cual explica porque experimentalmente se favorece la formación del complejo XI.

Todo lo anterior se describe en el siguiente perfil de energía:



Dentro del análisis tenemos que recordemos que por medio de la serie espectroquímica nos orienta un poco para indicar cuál sería el compuesto más estable, en este caso para el compuesto X que posee dos ligandos acuo tendría mayor estabilidad que el compuesto XI que posee un ligando Cl^- y un ligando acuo en posición tras, debido a que el Cl^- es un ligando de campo débil y el agua es un

ligando de campo intermediario [7]. Lo anteriormente concuerda con la estabilidad termodinámica que muestra el compuesto X.

Pero se debe que tener en cuenta la parte cinética de la reacción, la velocidad se ve afectada por muchos factores entre ellos la barrera de energía que se debe superar para formar el intermediario que finalmente se llevaría al producto [8]. El análisis se lleva a cabo con la barrera de energía del intermediario III y II, al estado de transición donde se coordina una cistina, para pasar del intermediario II al estado de transición se necesita vencer una barrera de energía de -3,14 Kcal/mol, mientras que para pasar del intermediario III al estado de transición se necesita vencer una barrera de energía de 1,79 Kcal/mol, siendo esta la menor barrera de energía, por la cual tendría una velocidad de formación mucho más rápida. Y cuando nos encontramos en el intermediario IV y VI, si se parte del intermediario IV para llegar al estado de transición de la disociación de los dos cloros se necesita vencer una barrera de energía de -6,68 Kcal/mol, mientras si se parte del intermediario VI para pasar los dos estados de transición de la disociación de un cloro y un agua se necesita vencer una barrera de energía de -4,20 Kcal/mol.

Por lo cual se dice que el compuesto XI se ve favorecido en su formación cinéticamente como consecuencia de que presenta menores barreras de energía para el paso de los intermediarios a los estados de transición.

6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- A través del estudio estadístico de la variación de la cantidad de ligando sobre el metal, se encontró un efecto sobre la masa del compuesto obtenido sobre los sistemas evaluados Cr-Cyst, Mn-Cyst y Fe-Cyst.
- Con base a la caracterización se propone que el compuesto a partir de la cistina y el cloruro de cromo (III) fue el complejo acuoclorodi(cistinato)cromo(III) de potasio y que para la reacción de la cistina y el cloruro de manganeso (II) se propuso el compuesto el tri(cistinato)manganeso(II) de potasio.
- La espectroscopía de infrarrojo permitió proponer que la interacción metal-cistina, de los complejos obtenidos, se efectúa a través del grupo carbonilo.
- Se determinó a través de estudios computacionales que el posible mecanismo de formación del compuesto $K[Cr(Cyst)_2Cl(H_2O)].3H_2O$, se da por medio de una reacción de sustitución disociativa, presentando la formación de un intermediario con fórmula molecular $K[Cr(Cyst)Cl_2(H_2O)_2].3H_2O$
- Para darle continuación al trabajo de investigación, se recomienda llevar a cabo el análisis computacional del mecanismo de reacción para el compuesto $K_4[Mn(Cyst)_3]3H_2O$.
- Se recomienda realizar la síntesis para el compuesto Fe-Cyst, bajo unas condiciones de reacción diferente a la utilizada en esta investigación.

7. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Douglas, B; Alexander, J. Conceptos y Modelos de Química Inorgánica. 2ª ed. Editorial Reverté, S.A. Barcelona. 1994. Pág. 695.
- [2] Hosny , N; Nawar, N; Mostafa, S; Mostafa, M. Journal of Molecular Structure. Vol. 1001. 2011. Pág. 62–67.
- [3] Hosny , N; Nawar, N; Mostafa, S; Mostafa, M. Journal of Molecular Structure. Vol. 1001. 2011. Pág. 62–67.
- [4] Martínez, M; Cabrerías, C; Bravo, J; Pedrinanci, S. Med Clin. Vol. 123, No. 3. 2004. Pág. 97-99.
- [5] Rodger, G. Química Inorgánica. 1ª ed. Editorial McGraw-Hill. Madrid. 1995. Pág. 11-12.
- [6] Shriver, A. Química Inorgánica. 4ª ed. Editorial McGraw-Hill. México D.F. 2006. Pág. 132-133.
- [7] Berthon, G. International union of pure and applied Chemistry. Vol. 67, No. 7. 1995. Pág. 1117-1240.
- [8] Ansol, M; Edsall, J. Advances in protein chemistry. Vol. No. 3. 2000. Pág. 305.
- [9] Baran, E. Química Bioinorgánica. Editorial McGraw Hill. Madrid. 1995. Pág. 95.
- [10] Furia, E; Falvo, M; Porto, R. J. Chem. Eng. Data. Vol. 54, No. 11. 2009. Pág. 3037–3042.
- [11] Crabtree, R; Fajarnés. Química Organometálicos de Los Metales de Transición. Publicaciones de la universidad Jaume. 1997. Pág 32.
- [12] Johnson, R; Basolo, F. Química de los Compuestos de coordinación. Editorial Reverté, S.A. New York. 1980. Pág.
- [13] Moeller, T. Química inorgánica. Editorial Reverté, S.A. Barcelona. 1994. Pág. 425.

- [14] Fuentes, X; Castiñeiras, M; Queralto, J. Bioquímica clínica y patología molecular. Vol. 2. 2ª ed. Editorial Reverté, S.A. Barcelona. 1998. Pág. 912.
- [15] Greenwood, N; Earnshaw, A. Chemistry of the elements. 2ª ed. Editorial Butterworth Heinemann. Gran Bretaña. 1998. Pág. 1058-1060.
- [16] Baran, E. Op. Cit. 172.
- [17] Greenwood, N; Op. Cit. Pág. 1089-1094.
- [18] Baran, E. Op. Cit. 66-67.
- [19] Pople, J. "Foreword" en encyclopedia of computational chemistry. Vol. I. 1998. Pág XI.
- [20] Yang, W; Parr, R. Density functional theory of atoms and molecules. 1a Ed. Oxford University Press. New York. 1989. Pág. 51.
- [21] Gustavo E. Scuseria and Viktor N. Staroverov. Progress in the development of exchange-correlation functionals. In :Theory and Applications of computational Chemistry. Elsevier. 2005. Pág. 24.
- [22] Becke, A. Phys. Rev. Vol. 38. 1988. Pág. 3098.
- [23] Lee, C; Yang, W y Parr, R. Phys. Rev. Vol. 37. 1988. Pág. 785
- [24] Jensen, F. Introduction to Computational Chemistry. 2ª ed. John Willey & Sons. 1999. Pág. 65.
- [25] Hellmann, H. Journal of Chemical Physics. Vol.3. 1935. Pág.6.
- [26] Grimme, S. Journal of computational Chemistry. Vol. 25. 2004. Pág. 1463.
- [27] Grimme, S. Journal of computational Chemistry. Vol. 27. Pág. 1787
- [28] Ziegler, T ; Autschbach, J. Chem Rev. Vol. 105. 2005. Pág. 2695-2722.
- [29] Mennucci, B; Cammi, R. Continuum Solvation Models in Chemical Physics: From Theory to Applications. John Wiley & Sons Ltda. Chichester. 2007.
- [30] Marenich, A; Cramer, C y Truhla, D. J. Phys. Chem, Vol. 113. 2009. Pág. 6378–6396.
- [31] Toennies, G; Lavine, T. Philadelphia. 1930. Pág. 203-214.
- [32] Masoud, S; Omayma, H, El-Hamid, A. Transition Met, Chem. Alejandría.

1989. Pág. 233-234.
- [33] Apruzzese, F; Bottari, E; Festa, M. Talanta. Vol. 56 .2002. Pág. 459–469.
 - [34] Ali, M; Jesmin, M; Salen, S. Medical Journal of Islamic World Academy of Sciences. 2009. Vol. 17, No.2. Pág. 81-86.
 - [35] Shahawi, M.. Spectrochimica Acta. Vol. 51^a, No. 2. 1995. Pág. 161-170.
 - [36] Galuszka, G; Cieslak, M; Szelag, A; Storasta, J. Polyhedron. Vol. 17, No. 21. 1998. Pág. 3785-3794.
 - [37] Bolaños, A; Bautista, M. Revista El hombre y la maquina. Vol. XXI, No. 33. 2009. Pág. 118-132.
 - [38] Bojorawicz, H; Kokot, Z; Surdykowski, A. Journal pharmaceutical and biomedical analysis. 1996. Pág. 339-342.
 - [39] Yousef, Abu El-Reash, A; El-Gammal, O; Bedier, O. Journal of Molecular Structure. Vol. 1029. 2012. Pág. 149–160.
 - [40] Devereux, M; Jackman, M; McCann, M; Casey, M; Pergamon. Vol. 17. No. 1. 1998. Pág. 153 – 158
 - [41] INSTITUTO COLOMBIANO DE NORMAS TECNICAS. Determinación de metales por absorción atómica. NTC-4717. Bogotá D.C.: El instituto. 2005.
 - [42] AYRES. G. Análisis químico cuantitativo. 2^aedición. Harper and Row Publishers. Madrid. 1968. Pág. 643.
 - [43] Balboa, S. Química de coordinación de los iones metálicos en estado de oxidación II derivados de alfa-hidroxicarboxilatos. USC. Pág. 262-263.
 - [44] Freni, M; Gervasini, A; Romiti, P. Spectrochimica Acta. Vol. 39, No. 1. 1983. Pág. 85-89.
 - [45] Serrano, R. Introducción al análisis de datos experimentales. Publicaciones de la universitat Jaume I, D.L. 2003. Pág. 67-69.
 - [46] Sanchez, R. Tesis “síntesis y caracterización de complejos de Zinc (II) y Niquel (II) con ligando aminoácido- aminopiridina y su actividad biológica”.

- Cali. 2010. Pág.62.
- [47] Skoog, D; West, D. Química Analítica. 7ª ed. Editorial McGraw-Hill. México. 2000. Pág. 365.
 - [48] Freni, M; Gervasini, A; Romiti, P. Op. Cit.
 - [49] Silverstein, R; Bassler, G; Morrill, T. Spectrometric Identification of Organic Compounds.5 ed. John Wiley & Sons. New York. 1991. Pág. 125.
 - [50] Nakamoto, K; Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds, Parte B. 6 ed. John Wiley & Sons. New York. 2009. Pág.73.
 - [51] Shahawi, M. Spectrochimica acta. Vol. 51A, No. 2. 1995. Gran Bretaña Pág. 161-170.
 - [52] Nakamoto, K. Op. Cit. Pág. 75
 - [53] Silverstein, R; Bassier, G; Morrill, T. Op. Cit. Pág. 128.
 - [54] Nakamoto, K. Op. Cit. Pág. 59.
 - [55] Zhou, B; Zhao, Y; Jiang, S; Zhou, D. Thermochimica Acta. Vol. 354. PR China. 2000. Pág. 25-30.
 - [56] Sun, D; Song, M; Du, X; Li, D.. Thermochimica Acta. Vol. 429. Beijing. 2005. Pág. 81–86.
 - [57] Shriver, A. Op. Cit. Pág. 494-495.
 - [58] Shriver, A. Op. Cit. Pág. 461-463.
 - [59] Attia, S. Spectrochimica Acta. Vol. 67. 2007. Pág. 1339–1345.
 - [60] Huheey, J. Química Inorgánica: Principio de Estructura y Reactividad. 4 ed. Editorial AlfaOmega. 2007. Pág. 368.
 - [61] Nakamoto, K. Op. Cit. Pág. 73
 - [62] Nakamoto, K. Op. Cit. 75
 - [63] Silverstein, R; Op. Cit. Pág. 128.
 - [64] Ahmed, A; El-Bahy, Z; Salama, T. Journal of Molecular Structure. Vol. 969. 2010. Pág.9–16.
 - [65] Shriver, A. Op. Cit. Pág. 494-495.

- [66] Masoud, M. Amira, M. Ramadan, Ashry, G. . Spectrochimica Acta Part A . Vol. 69. 2008. Pág. 230–238.
- [67] Burbano, S; García, C. Física General. 32^a ed. Editorial Tébar, S.L. 2003. Pág. 691-692.
- [68] Chen, Z; Qiu, J; Gu, J; Wu, M y Tang, W. Inorganica Chimica Acta. Vol. 233. China. 1995. Pág. 131-135.
- [69] Shriver, A. Op. Cit. Pág. 159
- [70] Halstead, G; Sallee, M. Química cuantitativa. Editorial Reverté, S.A. España. 1977. Pág. 453
- [71] Connors, K. Curso de análisis farmacéutico (ensayo del medicamento). Editorial Reverté, S.A. España. 1981. Pág. 85
- [72] Shriver, A. Op. Cit. Pág. 160
- [73] Shriver, A. Op. Cit. Pág. 507-508.
- [74] Castellan, G. Fisicoquímica. Addison Wesley Iberoamericana S.A. 2a Ed. México.1983. Pág. 219-220.
- [75] Moeller, T. Química inorganica.Editorial Reverté, S.A. Barcelona. 1994. Pág. 763-766.
- [76] Gray, H; Haight, G. Principios básicos de química. Editorial Reverté, S.A. Barcelona. 2003. Pág. 17-23
- [77] Ander, P; Sonnessa, J. Principios de química: introducción a los conceptos teóricos. Editorial Reverté, S.A. Toronto. 1968. Pág. 493-495