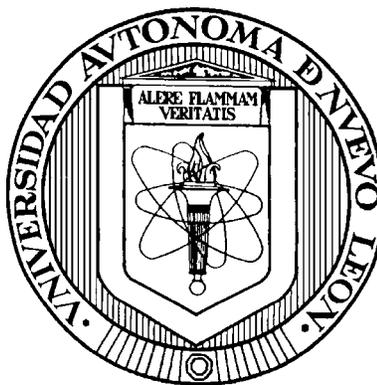


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



**ESTUDIO DEL COMPORTAMIENTO DE DIVERSOS IONES
METÁLICOS EN REACCIONES DE COMPLEJAMIENTO
CON AMINOÁCIDOS PRESENTES EN PRODUCTOS
DE CONSUMO HUMANO.**

Por

NOHEMÍ GARZA RODRÍGUEZ

**Como requisito parcial para obtener el Grado de
MAESTRIA EN CIENCIAS con Orientación en
Química Analítica**

D i c i e m b r e , 2 0 0 7 .

**ESTUDIO DEL COMPORTAMIENTO DE DIVERSOS IONES METÁLICOS
EN REACCIONES DE COMPLEJAMIENTO CON AMINOÁCIDOS
PRESENTES EN PRODUCTOS DE CONSUMO HUMANO**

Aprobación de la Tesis:

Dra. Blanca A. Nájera Martínez
Asesor

Dra. María Teresa Garza González.
Sub-Director de EGC

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer profundamente el apoyo profesional y moral de la Dra. Blanca A. Nájera Martínez quien más que mi asesora fue mi guía y soporte durante el tiempo de la investigación.

Muchas gracias al Dr. Víctor M. Rosas García por proporcionar los resultados del estudio de modelado molecular aquí presentado.

Gracias a MC. Perla Elizondo de Cota quien siempre me apoyó incondicionalmente, siempre dándome buenos consejos y aportando buenas ideas para el desarrollo de este trabajo.

En especial mi agradecimiento a Dra. Cecilia Rodríguez de Barbarín y Dr. Juan Manuel Barbarín Castillo, por su interés en el trabajo desarrollado, por ser ejemplo de perseverancia e impulsarme siempre a crecer tanto en lo profesional como en lo personal.

Gracias a quienes con su apoyo y esfuerzo hicieron posible este trabajo: L.Q.I. Enrique Valdéz Cerda, L.Q.I. Patricia Cerda Hurtado, L.Q.I. Karla Hurtado Pecero quien realizó parte del trabajo de modelado.

Gracias a la Facultad de Ciencias Químicas, en especial a los departamentos de Servicios Profesionales, Laboratorio de Q. Analítica Instrumental y CELAES por permitirme desarrollar este trabajo en sus instalaciones y hacer uso de los equipos analíticos disponibles.

Gracias a la Universidad de Santiago de Compostela, España.

Gracias MM, por tu apoyo incondicional!

Gracias a mi familia quienes siempre me apoyaron en mis decisiones. Y más que gracias les ofrezco este trabajo a ellos como agradecimiento a su esfuerzo y dedicación por ayudarme a cumplir una meta más en mi vida.

Dedicado
a mi familia y a
quienes ya no están.

RESUMEN

Nohemí Garza Rodríguez

Fecha de Graduación: Enero 2008

Universidad Autónoma de Nuevo León

Facultad de Ciencias Químicas

Título del Estudio: Estudio del comportamiento de diversos iones metálicos en reacciones de complejamiento con aminoácidos presentes en productos de consumo humano.

Número de páginas: 55

Candidato para el grado de Maestría en Ciencias con Orientación en Química Analítica

Área de Estudio: Química Analítica

Propósito y Método de Estudio: En este trabajo se estudió la interacción de glicina y fenilalanina considerados como aminoácidos esenciales con los iones Cu(II), Ni(II) y Zn(II), con el propósito de estudiar la potencialidad de estos compuestos como ligantes y conocer la selectividad de los mismo hacia los iones metálicos mencionados. El estudio completo está compuesto de dos partes, la primera es un estudio por técnicas espectroscópicas y la segunda un estudio por modelado molecular. Por este último, se logró determinar la relación metal-ligante de los complejos sintetizados, estos resultados concuerdan con los obtenidos del análisis espectroscópico. Los compuestos fueron caracterizados por las técnicas de análisis elemental, espectroscopía Uv-Vis, FT-IR y resonancia magnética nuclear. Los estudios de selectividad se llevaron a cabo por absorción atómica, con lo cual se pudo establecer la afinidad de ambos ligantes por los iones metálicos en estudio.

Contribuciones y conclusiones: Los resultados obtenidos de la caracterización por UV-Vis, IR, ¹H NMR y análisis elemental mostraron congruencia con las estructuras propuestas para cada uno de los compuestos sintetizados. Asimismo los resultados obtenidos por el estudio de modelado molecular avalan los mismos. La relación metal-ligante se determinó como ML₂ para todos los complejos obtenidos, en el caso del Ni(II) presenta dos moléculas de agua dentro de la esfera de coordinación. Los estudios de selectividad realizados establecieron las preferencias del ligante hacia los diferentes iones en el siguiente orden Ni(II) > Cu(II) > Zn(II). La principal contribución de este trabajo es enriquecer el conocimiento teórico del comportamiento de estos aminoácidos y los iones Zn(II) y Ni(II), de los cuales no hay estudios reportados a la fecha, además, sienta las bases para un estudio químico-biológico.

FIRMA DEL ASESOR: _____

TABLA DE CONTENIDO

CAPÍTULO.....	Página
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Origen e importancia de los iones metálicos y los aminoácidos	1
1.2. Propiedades físicas y químicas de los aminoácidos	5
1.2.1. Fenilalanina	6
1.2.2. Glicina	7
1.3. Hipótesis	10
1.4. Objetivo General	10
1.5. Objetivos Específicos	10
2. ANTECEDENTES	11
3. METODOLOGÍA.....	16
3.1. Reactivos	16
3.2. Equipos y materiales	17
3.3. Trabajo Experimental	17
3.3.1. Formación de los complejos	19
3.3.2. Identificación y caracterización	23
3.3.3. Estudio de Modelado molecular	24
3.3.4. Estudios por selectividad por AA.....	25
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	26
4.1. Análisis espectroscópico	26
4.2. Estudios de selectividad.....	43
4.3. Estudio por Modelado molecular	45
5. CONCLUSIONES.....	50
6. REFERENCIAS	53

LISTA DE TABLAS

TABLA.....	PÁGINA
I. Aminoácidos básicos.....	4
II. Antecedentes relativos al presente trabajo.....	14
III. Concentraciones en ppm de disoluciones patrón para las curvas de calibrado por AA.....	25
IV. Longitudes de onda correspondientes a la transición $n \rightarrow \pi^*$	30
V. Datos de ^1H RMN de glicina y del complejo Zn(II)-Gly.....	39
VI. Datos de ^1H RMN de fenilalanina y del complejo Zn(II)-Phe.....	40
VII. Análisis elemental para los complejos M(II)-Gly y M(II)-Phe.....	42
VIII. Resultados análisis AA de los complejos en estudio en %.....	44
IX. PM3(tm) energía de los ligantes.....	45
X. Comparación de energías totales en kcal/mol, L = Gly.....	46
XI. Comparación de energías totales en kcal/mol, L = Phe.....	46
XII. Números de onda experimentales y calculados.....	47

LISTA DE FIGURAS

FIGURA	PÁGINA
1. Estructura base de un α -aminoácido	2
2. α -aminoácido en forma de sal interna	5
3. Cromatografía en capa fina para M(II)-glicina	22
4. Espectro de UV-Vis de sal de Ni(II)	28
5. Espectro de UV-Vis de Ni(II)-fenilalanina	29
6. Espectro de FT-IR de Ni(II)-Gly	32
7. Espectro de FT-IR de Zn(II)-Gly	33
8. Espectro de FT-IR de Cu(II)-Phe	34
9. Espectro de FT-IR de Cu(II)-Gly	35
10. Espectro de FT-IR de Ni(II)-Phe	36
11. Espectro de FT-IR de glicina	37
12. Espectro de FT-IR de fenilalanina	38
13. Estructura propuesta para los complejos metal-fenilalanina con una relación estequiométrica ML_2	48

FIGURA	PÁGINA
14. Estructura propuesta para los complejos metal-glicina con una relación estequiométrica ML_4	49
15. Estructura propuesta para los complejos metal-glicina con una relación estequiométrica ML_2	49

NOMENCLATURA

Gly	Glicina
Phe	Fenilalanina
IR	Espectroscopía de infrarrojo
^1H RMN	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear
UV-Vis	Espectroscopía de ultravioleta-visible
AA	Espectroscopía de absorción atómica
mL	mililitros
v/v	volumen / volumen
λ	longitud de onda
nm	nanómetro
ppm	partes por millón
M	metal
L	ligante
$\bar{\nu}$	número de onda
δ	desplazamiento químico
π	electrones pi

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

1.1 Origen e importancia de los iones metálicos y los aminoácidos

La Química Inorgánica ha tenido un gran desarrollo intelectual en los últimos años principalmente en su interrelación con otras disciplinas como la orgánica y la biología. Hay cada vez mayor conciencia de la importancia que tienen los elementos inorgánicos en los procesos biológicos. Algunos metales como Zn(II), Cu(II), Ni(II), Hg(II), Ca(II) y Mg(II), son comúnmente encontrados en organismos vivos y juegan un papel muy importante en las actividades enzimáticas. Un estudio sistemático de la química de coordinación de complejos bio-inorgánicos con centros metálicos es esencial para entender claramente el rol de estos metales en algunos procesos bioquímicos.

El Cu(II), Ni(II) y Zn(II) presentan un sistema d^9 , d^8 y d^{10} respectivamente, son iones metálicos correspondientes a la primera serie de transición y se caracterizan en general por formar complejos estables con ligantes del tipo

oxaaza, como se pudieran considerar a los aminoácidos. Los ligantes del tipo oxaaza son aquellos que poseen en su estructura átomos de oxígeno y nitrógeno capaces de coordinar a iones metálicos.

En muchas de las metaloproteínas, el metal se encuentra frecuentemente enlazado a varios aminoácidos, principales determinantes de las estructuras de las proteínas. Para entender la naturaleza enlazante del aminoácido hacia el metal, como átomo central, es necesario estudiar los principios de la química de coordinación y las características estructurales de estos aminoácidos.

Un aminoácido puede ser definido como un compuesto químico el cual posee al menos dos grupos ionizables amino y carboxílico, por lo que se les considera ligantes “zwitterions” biológicamente importantes; existen como α -aminoácidos y se consideran 20 los básicos que de manera natural se encuentran formando proteínas. En la Figura 1 se muestra la estructura tipo de estos α -aminoácidos.

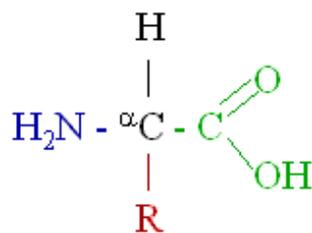


Figura 1. Estructura base de un α -aminoácido.

Debido a su estructura, los aminoácidos se pueden considerar como ligantes naturales en donde el oxígeno y el nitrógeno actúan como posibles puntos de enlace con iones metálicos para formar los complejos correspondientes.

Existen variaciones en la configuración del grupo R, incluyendo la longitud de la cadena alquílica, inserción de anillos aromáticos e inserción de grupos funcionales; y son clasificados en 4 grupos debido a la naturaleza del mismo grupo R en: ácidos, básicos, hidrofílicos (polares) e hidrofóbicos (no polares).

Los aminoácidos son las estructuras básicas en la formación de proteínas; forman pequeñas cadenas de polímero llamadas péptidos o polipéptidos que son las que conforman las proteínas.

De los 20 aminoácidos que se consideran básicos algunos son clasificados como aminoácidos esenciales porque no pueden ser sintetizados por reacciones químicas por el cuerpo a partir de otros compuestos, dado el caso, estos aminoácidos deben ser ingeridos a través de los alimentos. Los aminoácidos esenciales son: lisina, leucina, isoleucina, metionina, fenilalanina, treonina, triptofano, valina, histidina y arginina.

Las fuentes ricas en aminoácidos son: alimentos de origen animal, como carne de res o de aves de corral, pescado, huevos y productos lácteos.

En la Tabla I se muestran los 20 aminoácidos considerados básicos.

TABLA I
AMINOÁCIDOS BÁSICOS

$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \alpha\text{C} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{array} \\ \\ (\text{CH}_2)_3 \\ \\ \text{NH} \\ \\ \text{C}=\text{NH}_2 \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$ <p>Arginina (Arg)</p>	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \alpha\text{C} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{array} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$ <p>Glutamina (Gln)</p>	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \alpha\text{C} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{array} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$ <p>Fenilalanina (Phe)</p>	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \alpha\text{C} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{array} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ \\ \text{OH} \end{array}$ <p>Tirosina (Tyr)</p>	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \alpha\text{C} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{array} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}_8\text{H}_6\text{N}_2 \end{array}$ <p>Triptofano (Trp)</p>
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \alpha\text{C} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{array} \\ \\ (\text{CH}_2)_4 \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$ <p>Lisina (Lys)</p>	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \alpha\text{C} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{array} \\ \\ \text{H} \\ \text{Glicina (Gly)} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \alpha\text{C} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{array} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ <p>Alanina (Ala)</p>	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \alpha\text{C} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{array} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}_4\text{H}_3\text{N}_2 \end{array}$ <p>Histidina (His)</p>	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \alpha\text{C} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{array} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{OH} \\ \text{Serina (Ser)} \end{array}$
$\begin{array}{c} \text{H}_2 \\ \\ \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{H}_2\text{C} \quad \text{CH}_2 \\ \quad \quad \\ \text{H}_2\text{N}^+ - \alpha\text{C} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{array} \end{array}$ <p>Prolina (Pro)</p>	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \alpha\text{C} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{array} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{COOH} \end{array}$ <p>Ácido glutámico (Glu)</p>	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \alpha\text{C} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{array} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{COOH} \end{array}$ <p>Ácido aspártico (Asp)</p>	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \alpha\text{C} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{array} \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{OH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ <p>Treonina (Thr)</p>	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \alpha\text{C} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{array} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{SH} \end{array}$ <p>Cisteina (Cys)</p>
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \alpha\text{C} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{array} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{S} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ <p>Metionina (Met)</p>	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \alpha\text{C} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{array} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH} \\ / \quad \backslash \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$ <p>Leucina (Leu)</p>	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \alpha\text{C} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{array} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$ <p>Asparagina (Asn)</p>	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \alpha\text{C} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{array} \\ \\ \text{HC} - \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$ <p>Isoleucina (Ile)</p>	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}_3\text{N}^+ - \alpha\text{C} - \text{C} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \text{O} \end{array} \\ \\ \text{CH} \\ / \quad \backslash \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array}$ <p>Valina (Val)</p>

1.2 Propiedades físicas y químicas de los aminoácidos

Los aminoácidos son mas solubles en agua que en otros disolventes menos polares. Cuando se aplica calor sobre ellos, el proceso que tiene lugar es la descomposición, esto ocurre para la fenilalanina y glicina a temperaturas mayores a 200°C. Todos los aminoácidos, comunes componentes de proteínas, son sólidos cristalinos blancos, estables a temperatura ambiente.

Los aminoácidos existen en disolución acuosa en su estado de sal interna a pH neutro; por ejemplo, la glicina puede ser representada como lo muestra la Figura 2.

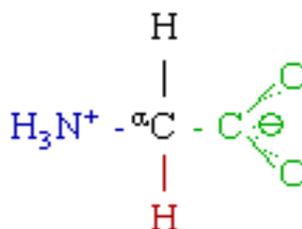


Figura 2. α-aminoácido en forma de sal interna.

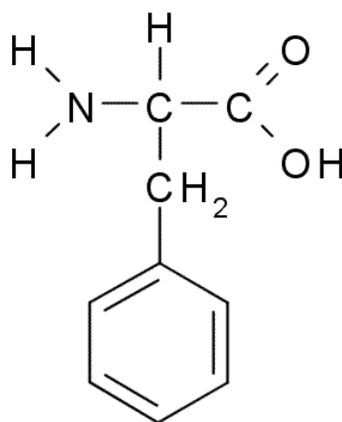
El grupo carboxílico de aminoácidos tiene un carácter mas ácido que el grupo carboxílico de su equivalente ácido alifático ya que la presencia del grupo α-amino acentúa el carácter ácido del grupo carboxílico. Esto los hace ser considerados, actualmente, como ligantes potenciales para el atrapamiento de sales.

1.2.1 Fenilalanina

Masa molecular = 169.15 g/mol

Fórmula química = $C_9H_{11}NO_2$

Estructura =



Schulze y Barbieri en 1879 obtuvieron este aminoácido de las proteínas de las plantas al ser hidrolizadas¹. Además, Erlenmeyer y Lipp, al sintetizar fenilalanina en 1882, establecieron la identidad de los aminoácidos sintéticos y naturales⁸.

La fenilalanina es uno de los aminoácidos esenciales, en el cerebro se utiliza para producir norepinefrina², que ayuda al organismo a estar alerta, reduce la ansiedad por hambre, funciona como antidepresivo¹ y ayuda a mantener la memoria, se encuentra altamente concentrada en el cerebro y el plasma². Además, la fenilalanina se convierte a tirosina, mediante una hidrólisis en el cuerpo³.

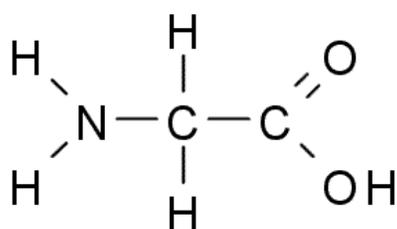
La fenilalanina es de especial interés para este estudio, ya que se encuentra en el aspartame, el cual esta presente en productos tan conocidos y consumidos en nuestro país como lo son los refrescos de cola y en muchos productos dietéticos que en nuestra región se consumen en gran cantidad, una dieta normal no debe exceder de 250-500 mg de fenilalanina por día. Algunos metales pudieran incorporarse en la estructura de este aminoácido y formar complejos estables pudiendo llegar a ser tóxicos o bien, promover disfunciones corporales.

1.2.2 Glicina

Masa molecular = 75.07 g/mol

Fórmula química = $C_2H_5NO_2$

Estructura =



La glicina es el aminoácido mas simple y fue el primero en ser aislado. En 1820, Braconnot obtuvo glicina de ácido sulfúrico hidrolizado de colágeno y notó el sabor dulce de este aminoácido¹. Posteriormente, el azúcar de gelatina que obtuvo Braconnot fue nombrado glicocola y después glicina.

La glicina está presente en proporción considerable en el colágeno y en muchas otras proteínas⁴. Realiza varias funciones, entre las que se encuentran la formación del ácido biliar al combinarse con el ácido clorhídrico y forma parte integral en la síntesis de la creatina³.

Este aminoácido es esencial para la biosíntesis de ácidos nucleicos así como de ácidos biliares, porfirinas y otros aminoácidos. En relación molar la glicina es la segunda mas encontrada en los aminoácidos presentes en proteínas y enzimas. Incluso tiene la habilidad de inhibir las señales neurotransmisoras en el Sistema Nervioso Central².

Además, la glicina es el único aminoácido donde el grupo R (ver Figura 1) es un hidrógeno, por tanto es el único que no presenta isomerismo y por ende no es ópticamente activo.

La capacidad de los aminoácidos de formar complejos metálicos se puso de manifiesto en la preparación del complejo de sal de cobre con leucina que fue el primero en ser preparado en 1854 por Gôssmann⁵. Similares fueron subsecuentemente desarrollados por Hofmeister in 1877 y Werner en 1891⁵, pero fue hasta 1904 y 1909 cuando Ley puso marcada atención a las propiedades físicas y químicas de los complejos metálicos de glicina y otros aminoácidos, fue entonces cuando se empezaron a desarrollar estudios de complejamiento⁵.

En el presente trabajo se desarrolla el estudio teórico – práctico de dos aminoácidos básicos con diversos iones metálicos tipo M(II).

1.3 Hipótesis

De acuerdo a las características estructurales de los aminoácidos estos pueden comportarse como ligantes e interactuar con los iones metálicos a través de sus grupos donantes amino y oxhidrilo.

1.4 Objetivo General

ESTUDIAR LAS INTERACCIONES DE LOS IONES METÁLICOS Cu(II), Ni(II) y Zn(II) CON LOS AMINOÁCIDOS GLICINA Y FENILALANINA MEDIANTE REACCIONES DE COMPLEJAMIENTO Y SELECTIVIDAD, Y POR MODELADO MOLECULAR.

1.5 Objetivos Específicos

1. Sintetizar y caracterizar los complejos metálicos de Cu(II), Ni(II) y Zn(II) con glicina y fenilalanina.
2. Realizar un estudio teórico de modelado molecular de la interacción de iones metálicos con glicina y fenilalanina.
3. Efectuar estudios experimentales de la selectividad de los ligantes glicina y fenilalanina con los iones metálicos en estudio.

CAPÍTULO 2

ANTECEDENTES

El estudio de los aminoácidos es importante ya que éstos participan en funciones intracelulares de organismos vivos tan relevantes como: la transmisión nerviosa, la regulación del desarrollo celular y en la biosíntesis de porfirinas, purinas, pirimidinas y de urea.

Los iones metálicos juegan papeles claves en procesos vitales como el transporte y consumo de oxígeno, la absorción y conservación de energía solar, en la catálisis enzimática, entre otras. De ahí el interés en estudiar las interacciones que se puedan dar entre estos iones y los aminoácidos.

El presente trabajo se basa en la formación de complejos metálicos de aminoácidos, los cuales presentan actividad en tejidos biológicos como el cromo (III) y el calcio, lo cual queda asentado en el trabajo que desarrollo Ned Jensen a finales de la década de 1970⁶.

Además del trabajo de Jensen, otros investigadores han desarrollado estudios de complejamiento de metales con diferentes aminoácidos, algunos de ellos han servido como base al desarrollo de este trabajo.

Por ejemplo, el trabajo realizado por Ozutsumi, *et al.* en las últimas 2 décadas^{7, 8, 9, 10} presenta la interacción de iones metálicos tipo M(II) con aminoácidos, en específico con la glicina, que consideran un aminoácido de interés e importancia por ser la unidad básica de formación de las proteínas, el estudio lo realizan en estado sólido por difracción de rayos X de monocristal.

Los iones metálicos estudiados en el trabajo de Ozutsumi, *et al.* están presentes como catalizadores en reacciones diversas y podrían jugar papeles en reacciones bioquímicas.

Cabe hacer notar que en los diversos artículos de Ozutsumi, *et.al.* parten, para sintetizar el mono y tris(glicinato), de los correspondientes M(II) de complejos del aminoácido y no del aminoácido y la sal del metal como se realiza en este trabajo.

Ozutsumi concluye en que en los casos del Zn(II) y Ni(II) los complejos mono y tris (glicinato) tienen dos moléculas de agua unidas al metal central para completar la estructura octaédrica.

Además del trabajo de Ozutsumi, *et al.* y Jensen, existen otros trabajos relacionados con el estudio de aminoácidos con metales, los cuales se enlistan en la Tabla II.

TABLA II
ANTECEDENTES RELATIVOS AL PRESENTE TRABAJO

Año	Referencia bibliográfica	Investigación
2001	11	Buscaron la manera de evitar la precipitación de especies polinucleares observadas en disolución acuosa en el equilibrio de complejamiento de derivados ácidos de fenilalanina y triptófano.
1999	12	Estudiaron el comportamiento de los complejos formados por cadmio con ácido fólico y con cisteína, y además, como el comportamiento de este último aminoácido en un electrodo de mercurio estático.
1999	4	Prepararon el mono y di-aducto de CdCl_2 y glicina, lo caracterizaron por IR, termogravimetría y calorimetría diferencial de barrido, y a través de estos análisis determinaron los sitios de coordinación de los complejos.
1983	13	Sintetizaron y caracterizaron complejos de cloro y cromo (II) con cisteína y penicilamina, haciendo provecho de sus características vibracionales, electro y espectromagnéticas; reportando además las fuerzas relativas de los sitios de enlace.
1983	14	Estudiaron la estabilidad de complejos ternarios de Cr(III) con glicina como ligante primario y ácido masónico, maléico y succínico como ligantes secundarios.

En este trabajo se realizan estudios en solución de la interacción de la glicina y fenilalanina con diversos iones metálicos. La glicina se escogió como sistema modelo para establecer las condiciones de reacción ya que es el aminoácido más simple y mejor estudiado. Además, se utilizó la fenilalanina, aminoácido presente en la mayoría de los productos dietéticos de consumo diario del cual, después de hacer un estudio del arte, no se encontraron estudios relacionados con la interacción del mismo con iones metálicos.

Este trabajo sirve como punto de partida para el desarrollo de un estudio químico-biológico más profundo, donde se cuantifiquen los efectos sobre los organismos vivos, el consumo excesivo de los aminoácidos en cuestión estando presentes en el medio los metales del tipo $M(II)$.

CAPÍTULO 3

METODOLOGÍA

3.1 Reactivos

Los reactivos utilizados fueron grado analítico marca Sigma-Aldrich (QP) y a continuación se enlistan:

- Glicina
- Fenilalanina
- Alcohol etílico al 95% v/v
- Ácido acético concentrado
- n-Butanol
- Ninhidrina
- Bromuro de potasio
- Agua deuterada
- Ácido nítrico concentrado
- Óxido de zinc (II)
- Acetato de cobre (II)

- Acetato de níquel (II)
- Cloruro de cobre (II)
- Cloruro de níquel (II)
- Cloruro de zinc (II)
- Agua destilada

3.2 Equipos y materiales

- Espectrómetro de Infrarrojo Nicolet 5PC
- Espectrómetro de RMN de protón Broker ACF-250
- Espectrómetro AA GBC Scientific 932 AA
- Espectrómetro Uv-Vis GBC Mod. Cintra 5
- Analizador orgánico elemental CHNS/O Perkin Elmer Inst. Serie II 2400
- Papel cromatográfico sílica-gel
- Material de vidrio

3.3 Trabajo experimental

El estudio de la interacción de los aminoácidos glicina y fenilalanina con los iones seleccionados: Cu(II), Ni(II) y Zn(II), se llevó a cabo

experimentalmente mediante una reacción directa utilizando como medio de reacción una mezcla de agua – alcohol etílico al 95% v/v.

Los compuestos obtenidos experimentalmente fueron analizados por técnicas espectroscópicas comunes: UV-Vis, IR, RMN.

Además, se realizó un estudio teórico basado en los resultados experimentales, del cual el ion zinc podría proporcionar las bases para sugerir el comportamiento de otros iones del mismo grupo, como los iones cadmio y mercurio que son considerados altamente tóxicos y riesgosos para manejarlos experimentalmente.

El trabajo teórico se llevó a cabo mediante el estudio de las interacciones metal-aminoácido por modelado molecular vía computacional. Se pudieron establecer modelos estructurales de los compuestos basados en los datos obtenidos mediante el Hamiltoniano semiempírico PM3(tm), llevándose a cabo la optimización geométrica completa en fase gaseosa considerando también efectos de disolvente para simular las condiciones estudiadas en el laboratorio.

En la siguiente sección se describe con detalle el trabajo experimental y posteriormente se explica la parte teórica.

3.3.1 Formación de los complejos

Para la obtención de los complejos inicialmente se utilizaron las sales de cloruro de los metales en cuestión, no fue posible aislar los productos debido a que se observó un cambio de pH en el medio de reacción, el cual se debió a la presencia de los iones metálicos que interactúan con los heteroátomos evitando que los iones hidrógeno procedentes del grupo ácido protonen la amina, quedando éstos libres en el medio de reacción.

De acuerdo a las investigaciones bibliográficas continuas, se pudo establecer un cambio de anión para las sales, como se presenta en el trabajo de O'Brien¹⁵ Considerando que los aminoácidos en disolución acuosa, a un pH neutro, se encontraban en su forma protonada (ver Figura 1), se propuso utilizar los acetatos de los metales, pues se pensó acertadamente que el ion acetato catalizaría la incorporación del ion metálico a la esfera de coordinación.

Los complejos de glicina y fenilalanina se obtuvieron por reacción directa con agitación y calentamiento mezclándose en relación 2:1 moles de aminoácido y cada ion metálico en estudio respectivamente: Cu(II), Ni(II) y Zn(II).

Los complejos de Ni(II) y Cu(II) con la glicina se obtuvieron como sólidos de color azul en diferentes tonalidades, en el caso del Zn(II) se obtuvo un sólido

color blanco. En el caso de la fenilalanina, los sólidos obtenidos fueron también de color azul.

El procedimiento que se sigue para la formación de los complejos de glicina se muestra a continuación:

Disolución A

Pesar en balanza analítica 0.022 moles de la sal de cada uno de los metales, agregar 40mL de agua destilada a temperatura entre 40 y 60°C, agitar hasta disolución completa. Posteriormente, agregar 40mL de alcohol etílico al 95% v/v.

Disolución B

Para preparar la disolución del aminoácido, pesar en balanza analítica 0.04 moles del aminoácido y agregar 40mL de agua destilada caliente a temperatura entre 40 y 60°C.

Mezclar las disoluciones A y B en un solo vaso de precipitado con agitación constante y manteniendo la temperatura en el rango ya mencionado. Una vez que la disolución preparada se enfría, se precipita un sólido, el cual se filtra a vacío. El sólido se seca y se guarda en un frasco de vidrio para su posterior análisis.

Para el caso de la preparación de los complejos de fenilalanina, el procedimiento que se siguió fue análogo.

Se procedió a realizar las reacciones de complejamiento tal como se indica en el procedimiento. Los complejos de cobre y níquel se formaron al enfriar el sistema sin cambio apreciable en el pH. Con respecto al ion zinc no se observó la formación de sólido por lo que se propuso utilizar ZnO exitosamente.

El curso de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina la cual fue hecha utilizando como disolvente agua:ácido acético:n-butanol (1:1:4) y como revelador ninhidrina en acetona (disolución al 1%). Para que se pudiera revelar correctamente la placa debía ser secada con aire caliente e iluminada con luz UV, se obtuvieron placas como la mostrada en la Figura 3.



Figura 3. Cromatografía en capa fina para M(II)-glicina

Para la identificación y caracterización de los productos obtenidos nos apoyamos en las técnicas Uv-Vis, IR, ^1H RMN y microanálisis como se describe a continuación.

3.3.2 Identificación y caracterización

La identificación y caracterización de los compuestos se realiza sobre la base de sus espectros de UV-Vis, IR, RMN y microanálisis, apoyados en la cromatografía en capa fina para el seguimiento de las reacciones.

La cromatografía en capa fina nos sirvió para determinar el número de compuestos obtenidos y la posible presencia de aminoácido sin reaccionar.

Los espectros electrónicos de absorción de los ligantes y complejos fueron obtenidos en disolución utilizando como disolvente mezclas agua:alcohol en diferentes proporciones: 1:1, 2:3, 3:2. Se hizo el barrido de 200 a 1100 nm para obtener los espectros de cada uno de los compuestos que se utilizaron para identificar la $\lambda_{\text{máx}}$.

Para el análisis estructural de los compuestos se obtuvieron los espectros vibracionales IR los cuales fueron obtenidos en pastilla de KBr como base. Los estudios de ^1H RMN se llevaron a cabo a temperatura de 25°C utilizando agua deuterada, D_2O , como disolvente en todos los casos.

Para determinar la selectividad de los iones metálicos por los aminoácidos glicina y fenilalanina se utilizó Absorción Atómica, determinando el % de metal unido al ligante.

La caracterización de los compuestos se complementó con el análisis elemental de C, H y N gracias a la cooperación de la Universidad de Santiago de Compostela, España.

3.3.3 Estudios por modelado molecular

Para realizar el modelado computacional nos auxiliamos del software Spartan versión 5.1, el cual proporcionó las herramientas para poder simular el comportamiento de los iones Cu(II), Ni(II) y Zn(II) frente a los aminoácidos glicina y fenilalanina. Por el hamiltoniano semiempírico PM3(tm) que es una herramienta de la mecánica cuántica para calcular los electrones de valencia en los metales de transición, se puede predecir el acomodo óptimo en la coordinación de los iones metálicos con los aminoácidos.

Lo primero que se hizo fue construir las moléculas de los complejos de acuerdo a la estequiometría usada en los experimentos ML_2 y también en este estudio se considero la estequiometría ML_4 . Una vez construida la molécula, se realiza una optimación geométrica, en la cual los átomos se acomodan para obtener la estructura más estable. Posteriormente, se determinaron las energías totales de las especies. Estos datos se presentan en el capítulo 4 “Resultados y discusión”.

3.3.4 Estudios de selectividad por AA

Los estudios de selectividad se realizaron una vez obtenidos los complejos. Éstos se filtraron y se lavaron con agua desionizada, el filtrado y las aguas de lavado se acidificaron con HNO₃ al 10% v/v, se midió la concentración del metal libre por Absorción Atómica y por diferencia se calculó el % de metal unido al ligante.

Para ese estudio se obtuvieron primeramente las curvas de calibración para los diferentes iones metálicos partiendo de un stock de 1000 ppm de cada ion, como se muestra en la Tabla III.

TABLA III
CONCENTRACIONES EN ppm DE DISOLUCIONES PATRÓN PARA LAS
CURVAS DE CALIBRADO POR AA

PATRÓN	Cu(II) (mg/L) $\lambda = 327.4 \text{ nm}$	Ni(II) (mg/L) $\lambda = 232.4 \text{ nm}$	Zn(II) (mg/L) $\lambda = 213.9 \text{ nm}$
1	0.5	1.0	0.4
2	1.0	1.8	0.7
3	2.0	2.0	0.9
4	3.0	4.0	1.3
5	4.0	6.0	1.5
6	5.0	8.0	2.0

CAPÍTULO 4

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Una vez sintetizados los complejos de glicina y fenilalanina con los iones metálicos Cu(II), Ni(II) y Zn(II) siguiendo la metodología indicada en el capítulo anterior se realizaron los análisis espectroscópicos con el fin de identificar y caracterizar las especies formadas. Los resultados nos llevaron a establecer la relación metal-ligando ML_2 en todos los complejos formados, resultado que fué apoyado por el estudio de modelado molecular.

4.1 Análisis espectroscópico

En el análisis por UV-Vis, los espectros electrónicos de absorción de los correspondientes complejos presentan bandas anchas provocadas por transferencia de carga principalmente por los heteroátomos de los ligantes hacia el metal, mostrando la flexibilidad conformacional de la estructura lo que

sugiere la presencia de enlaces coordinados metal-heteroátomo ^{16, 17, 18}; a diferencia, si se presentan bandas angostas y claras indicarían rigidez de la estructura debido a la posible presencia de enlace metal-carbono que no es nuestro caso. En las Figuras 4 y 5 se muestran como ejemplo los espectros electrónicos de la sal de níquel(II) antes y después de efectuar la reacción de complejamiento.

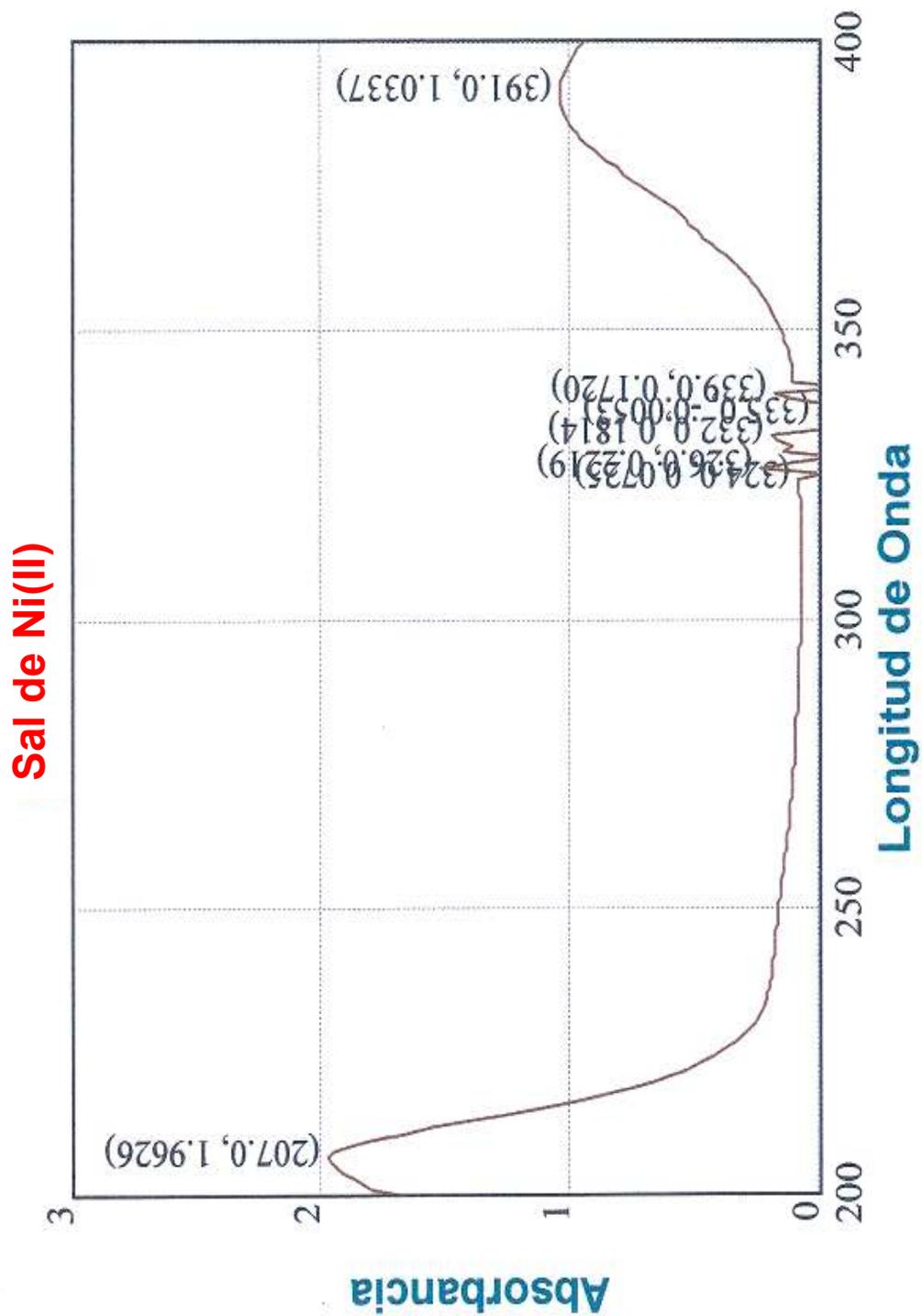


Figura 4. Espectro de UV-Vis de sal de Ni(II).

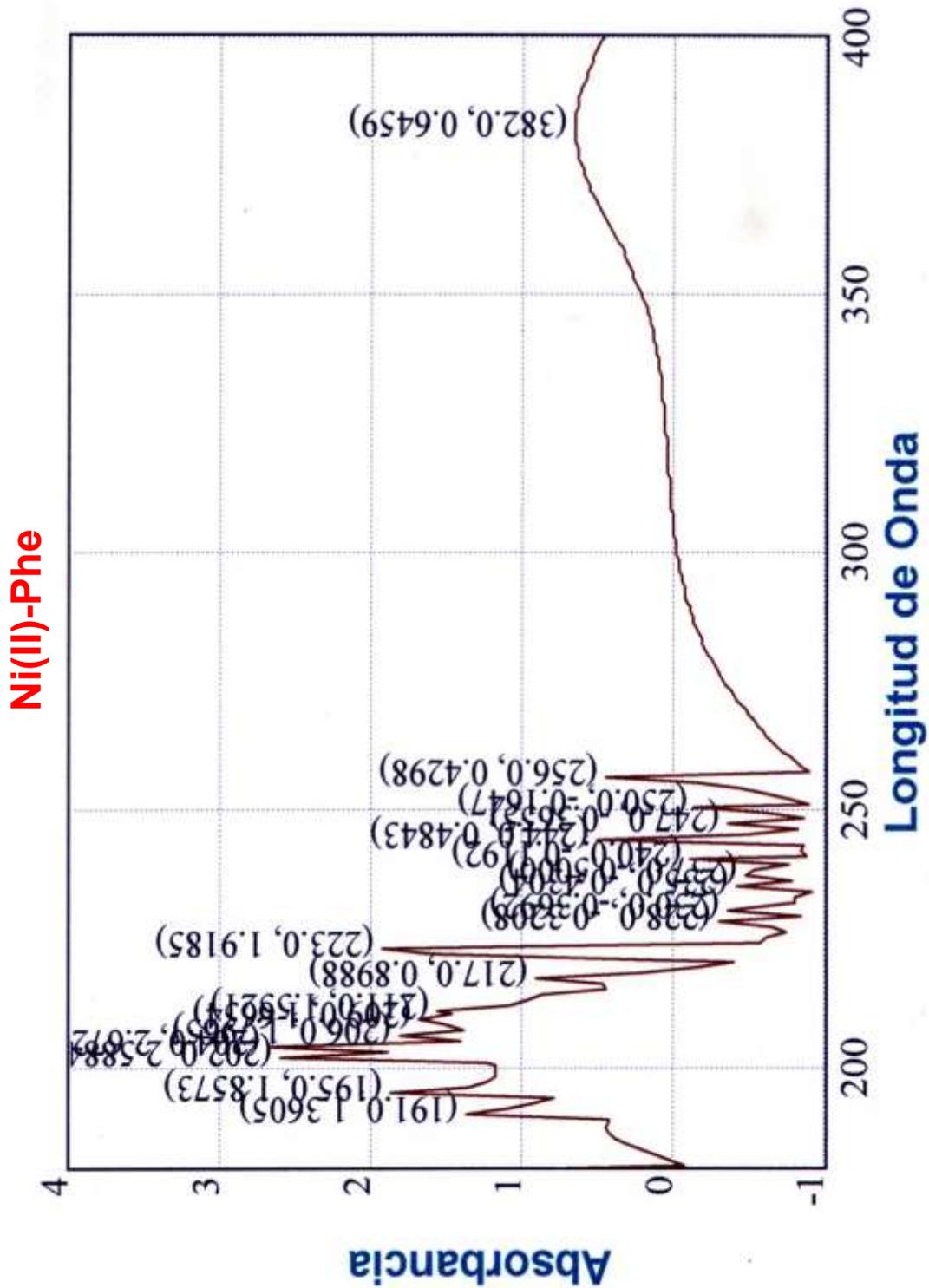


Figura 5. Espectro de UV-Vis de Ni(II)-fenilalanina.

El espectro del complejo muestra un ensanchamiento de la banda R que corresponde a la transición $n \rightarrow \pi^*$ provocado por los cambios en el medio, al coordinarse el ion metálico a los heteroátomos del ligante fenilalanina. Esta banda, se observa a 382 nm; así mismo se observa una región rica en picos característica de los anillos aromáticos. El comportamiento del resto de las especies complejas es muy similar al mostrado en la Figura 5. En la Tabla IV se presentan las $\lambda_{n \rightarrow \pi^*}$ para los complejos.

TABLA IV

LONGITUDES DE ONDA CORRESPONDIENTES A LA TRANSICIÓN $n \rightarrow \pi^*$

Especie	$\lambda_{n \rightarrow \pi^*}$
Cu(II)Gly	470
Ni(II)-Gly	430
Zn(II)-Gly	270
Cu(II)-Phe	510
Ni(II)-Phe	382
Zn(II)-Phe	290

El estudio que hace D'Angelo, *et al.*², concuerda con estos resultados, ya que ellos reportan estructuras tipo ML_2 donde el metal está unido al aminoácido a través de sus heteroátomos y no al carbono. Esta misma relación ML_2

concuera con la que se obtuvo en este trabajo mediante el estudio de modelado.

Los espectros de IR para las especies se muestran en las Figuras 6-12. Se puede observar en los espectros de los complejos bandas mejor definidas y una consistencia en la zona correspondiente a los modos de vibración $\nu_{(\text{NH})}$ de los grupos amino indicando que el ion metálico se coordina con el nitrógeno. En cada uno de los espectros se presenta una banda con mucha intensidad en la región cercana a 1600cm^{-1} que corresponde al grupo carbonilo. La banda sufre un desplazamiento en la frecuencia de vibración con respecto a las bandas de los ligantes por la presencia del metal que provoca un cambio en la constante de fuerza del enlace C=O.

Stanila, *et al.*¹⁹, reporta en un estudio de complejamiento de aminoácidos esenciales con Cu(II) un espectro similar al aquí mostrado del complejo Cu(II)-fenilalanina (Figura 8). Los autores hacen mención del desplazamiento de aproximadamente 220cm^{-1} que sufre el pico que está por encima de los 3000cm^{-1} debido al involucramiento del grupo NH_2 en la formación del complejo, mismo desplazamiento que se observa en los espectros aquí presentados.

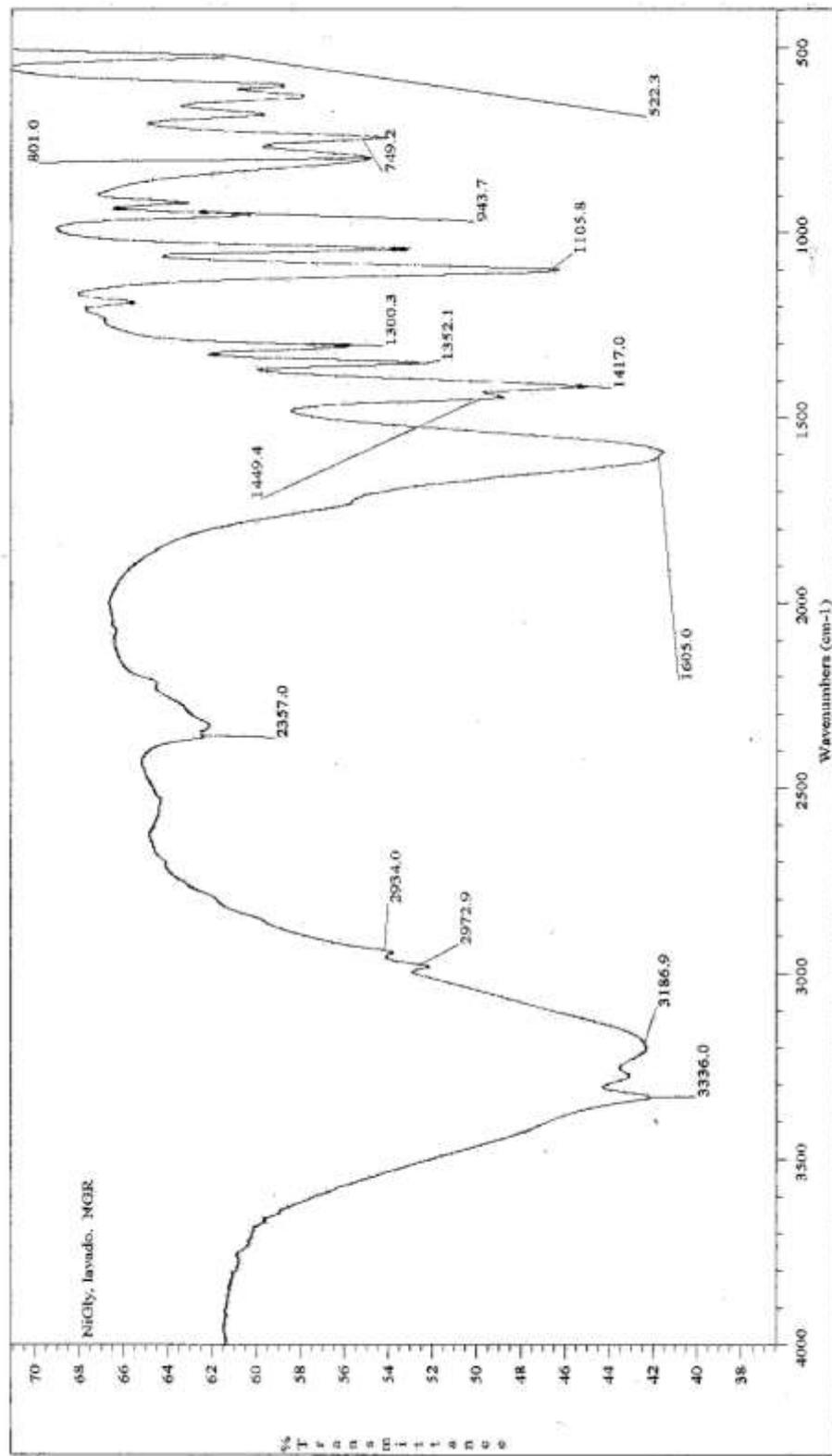


Figura 6. Espectro de FT-IR de Ni(II)-Gly.

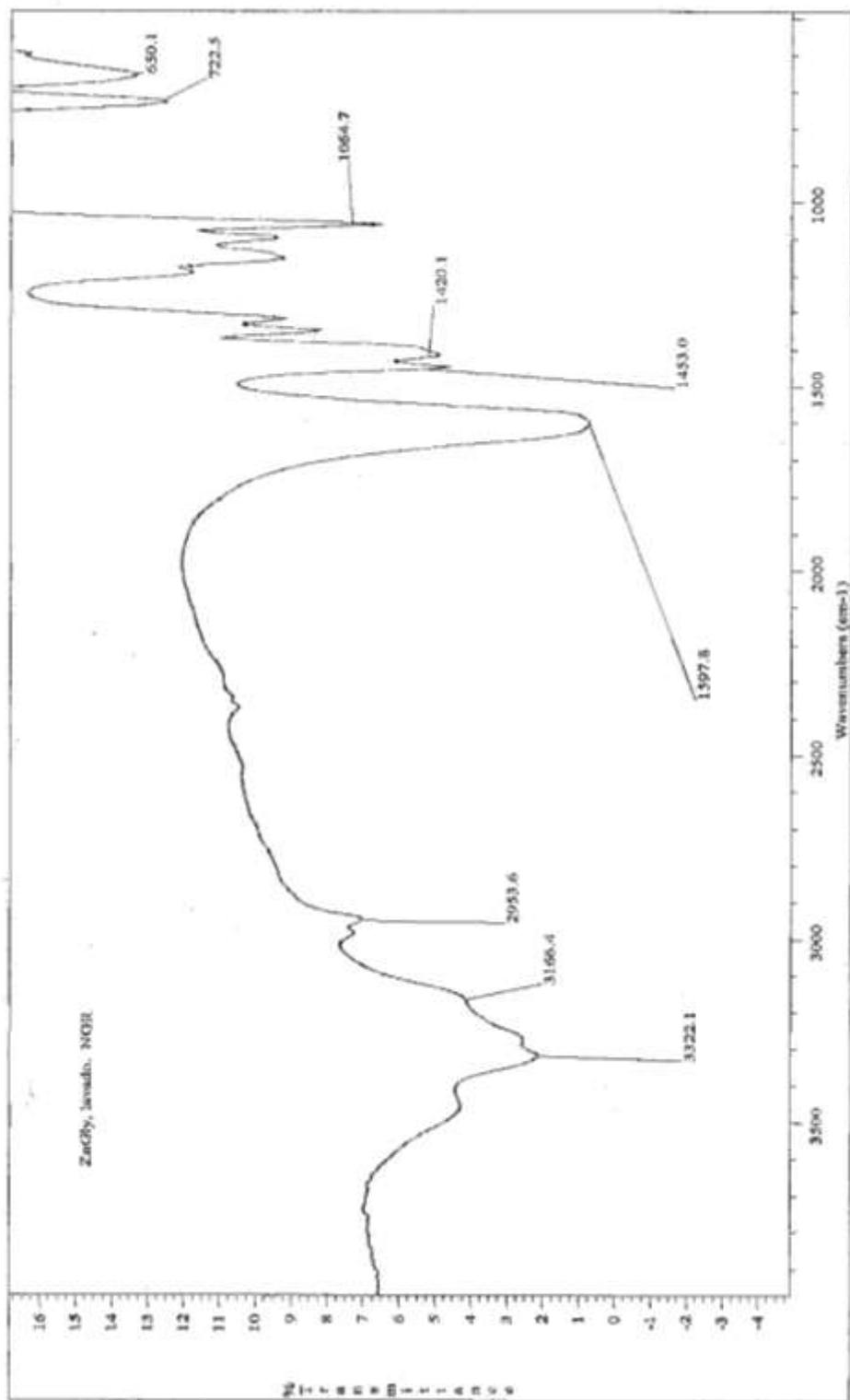


Figura 7. Espectro de FT-IR de Zn(II)-Gly.

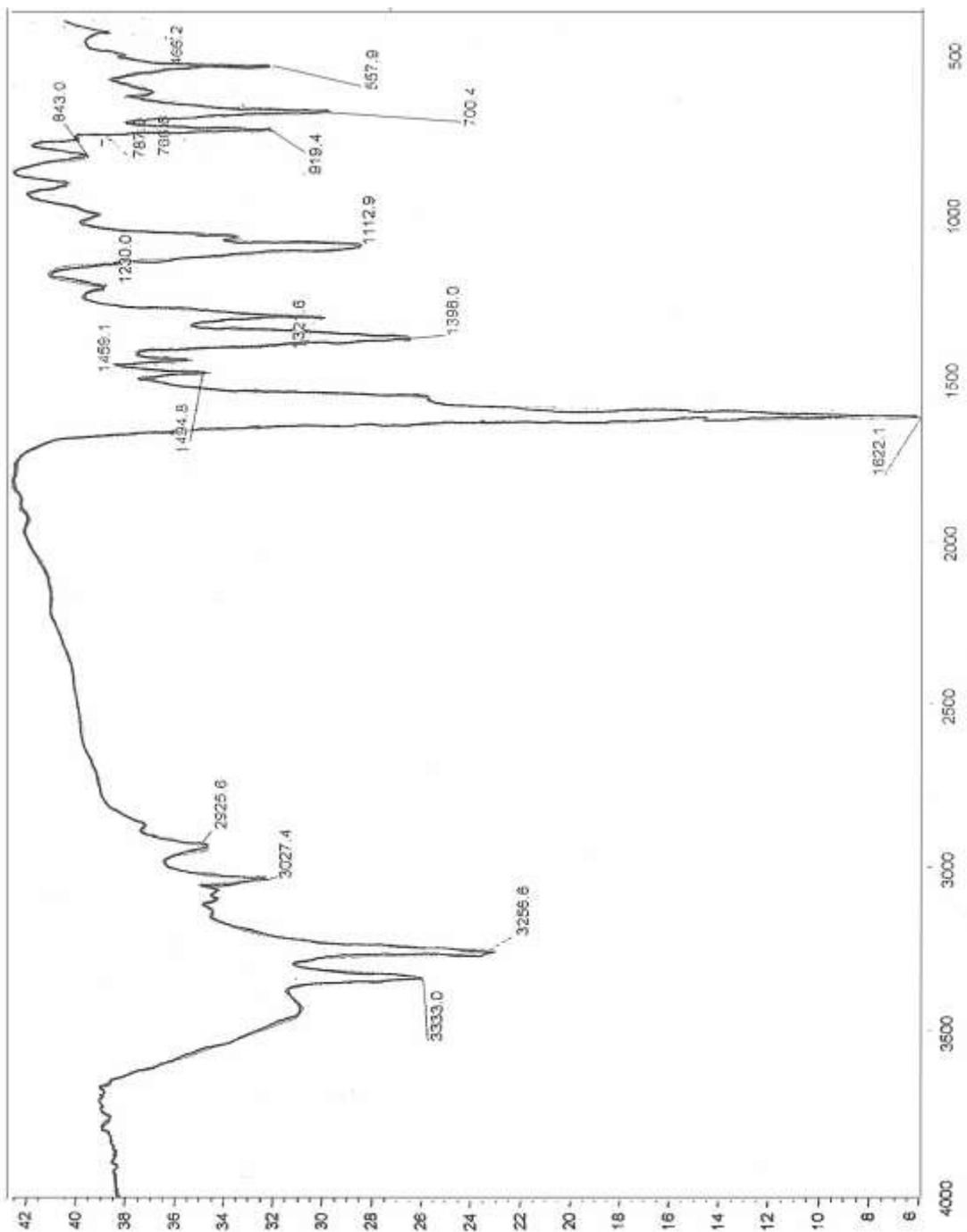


Figura 8. Espectro de FT-IR de -Cu(II)-Phe.

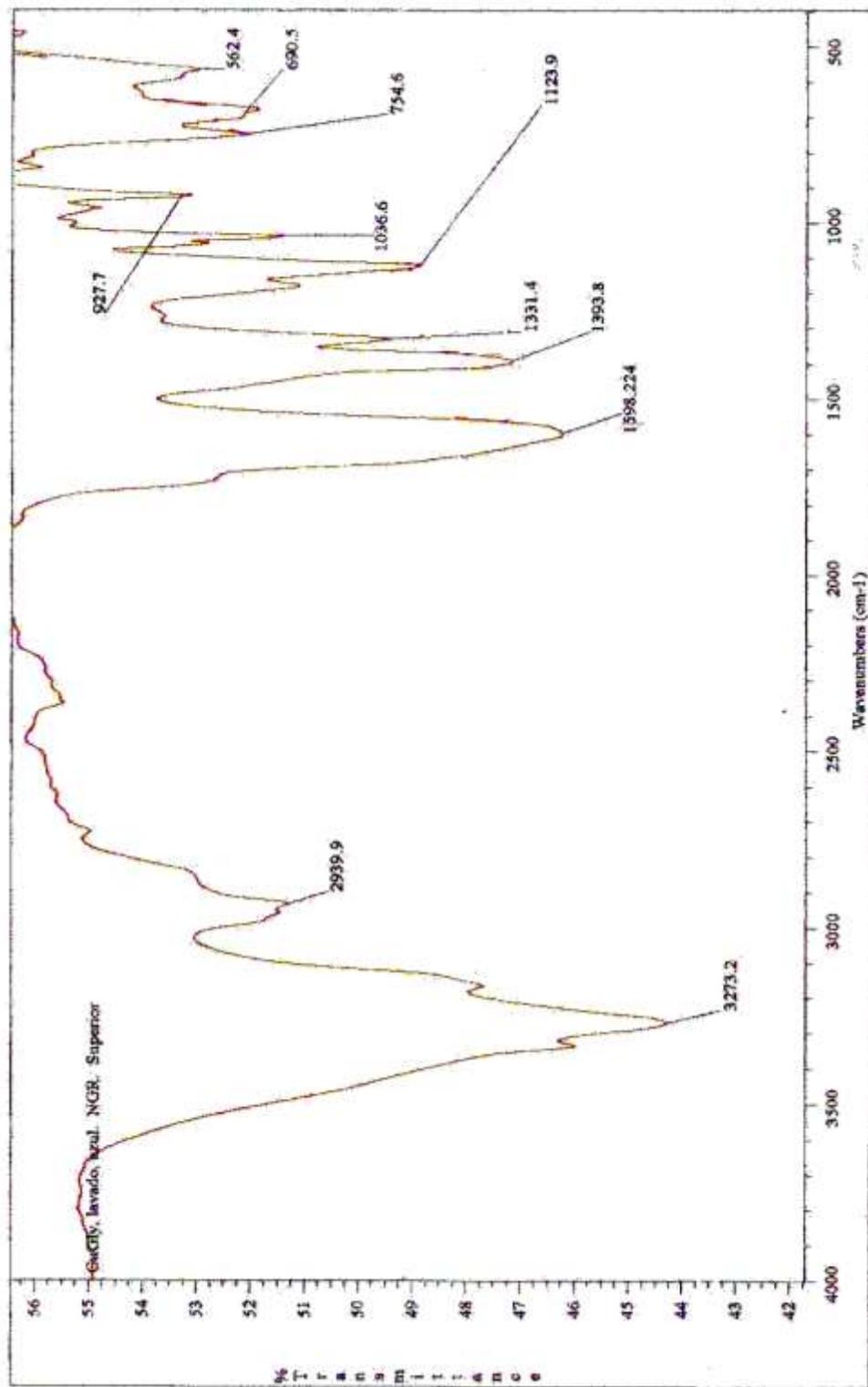


Figura 9. Espectro de FT-IR de -Cu(II)-Gly.

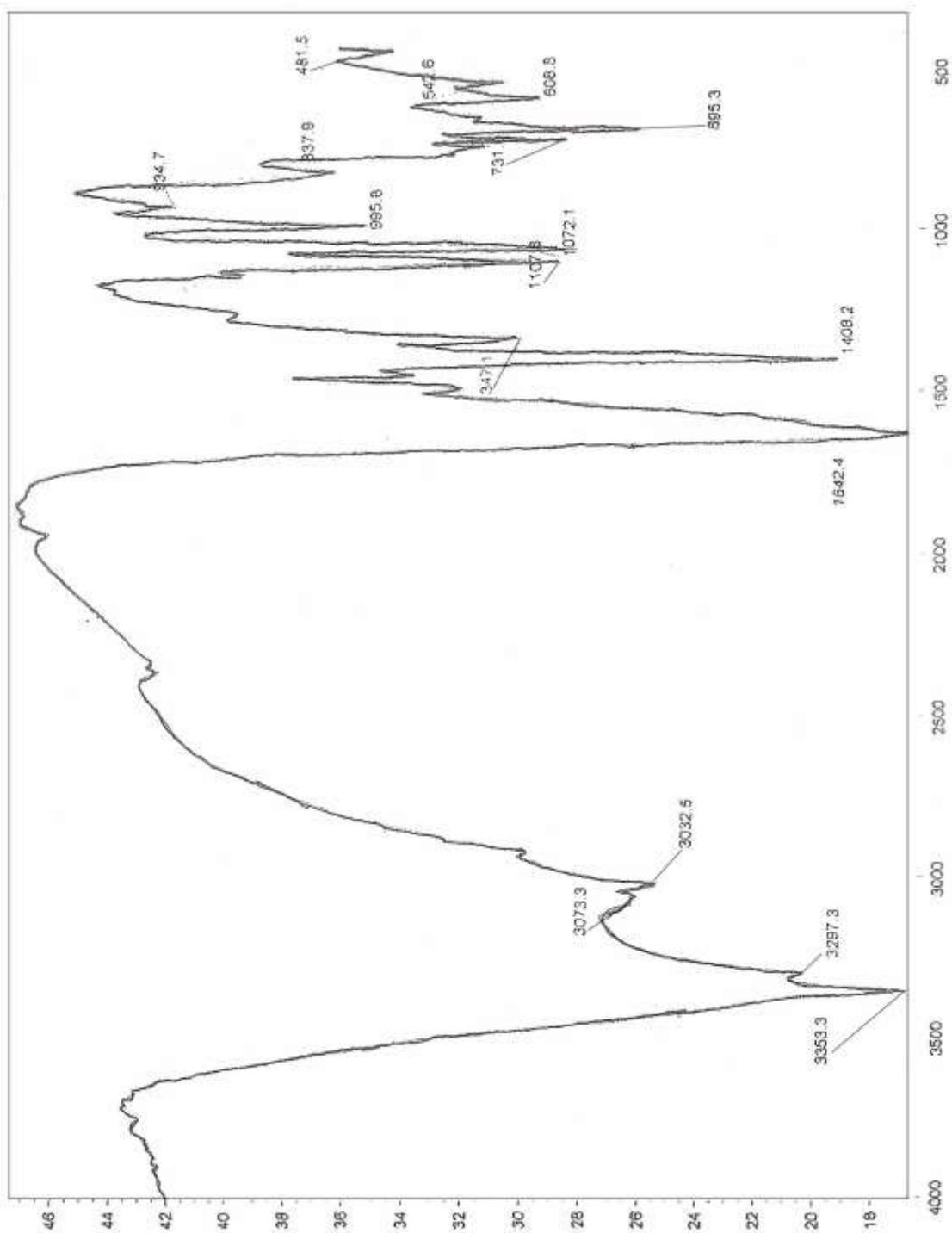


Figura 10. Espectro de FT-IR de -Ni(II)-Phe.

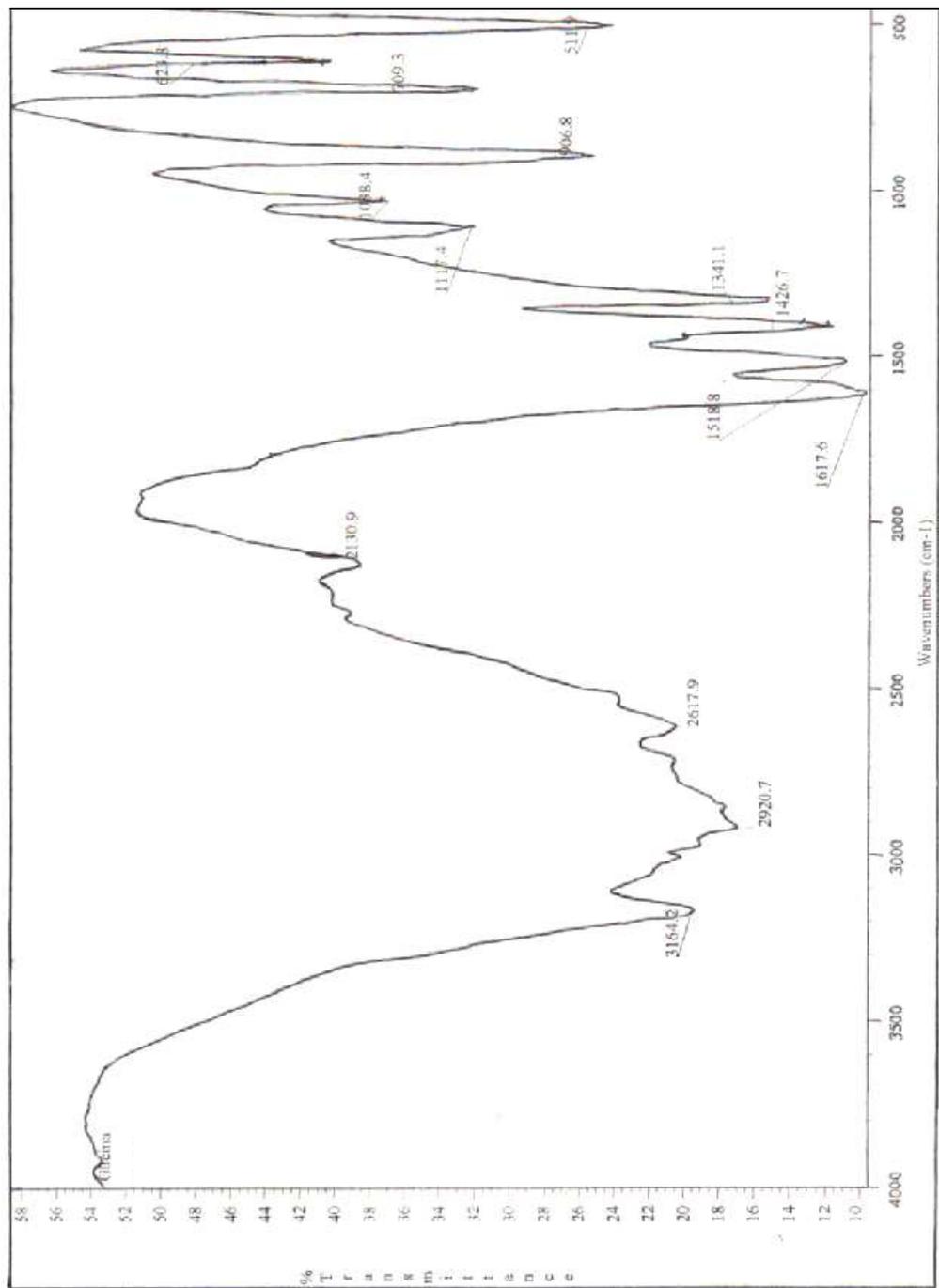


Figura 11. Espectro de FT-IR de Glicina (GLY).

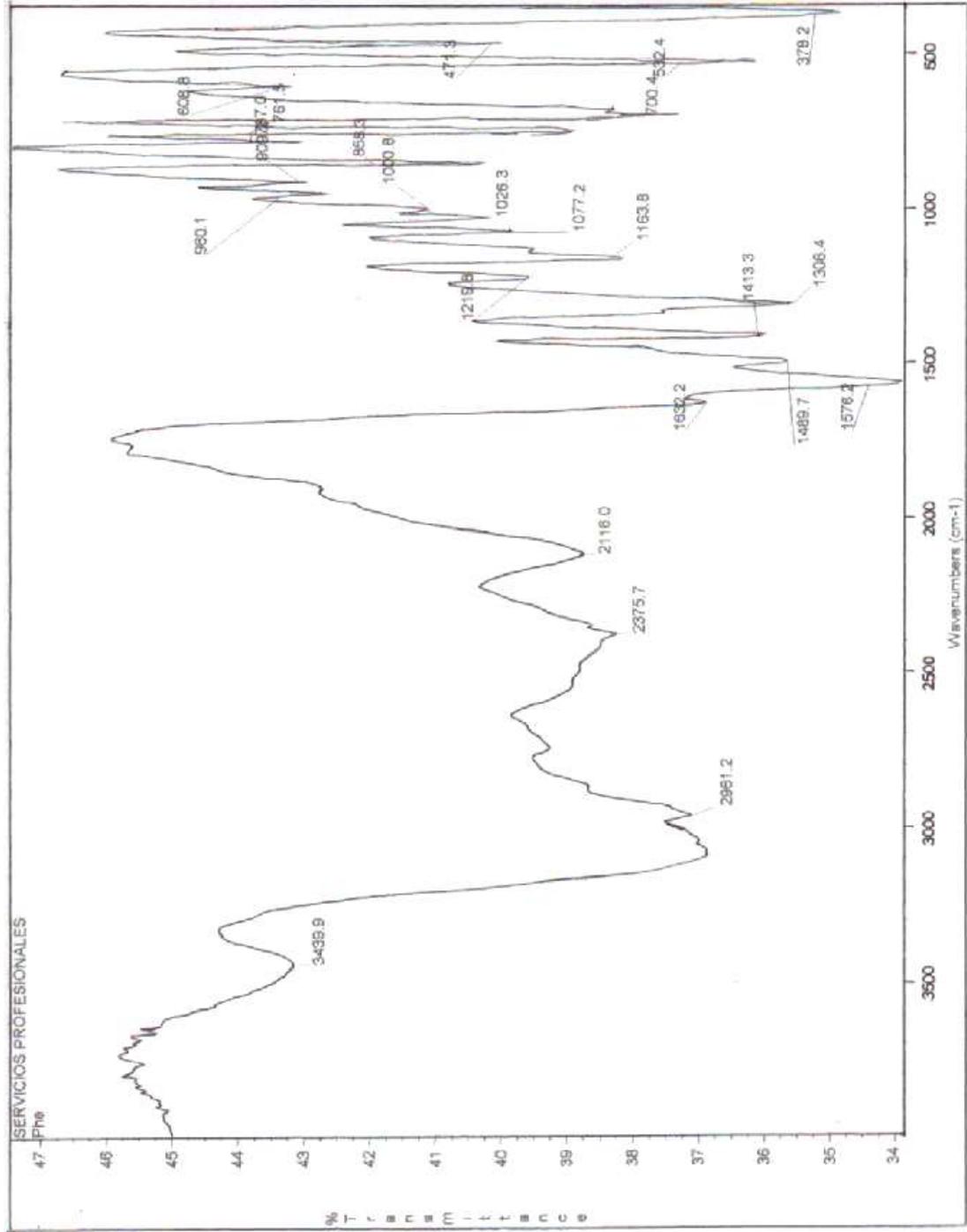


Figura 12. Espectro de F-IR de fenilalanina (PHE).

Los espectros ^1H RMN de la glicina y fenilalanina de los complejos correspondientes Zn(II)-glicina y Zn(II)-fenilalanina arrojan los datos presentados en las Tablas V y VI.

TABLA V
DATOS DE ^1H RMN DE GLICINA Y DEL COMPLEJO Zn(II)-Gly

Asignación	Glicina	Zn(II)-glicina
	$\delta(\text{ppm})$	$\delta(\text{ppm})$
H ₁	3.92 (s, 1H)	4.85 (s, 1H)
H ₂	4.24 (s, 1H)	5.91 (s, 1H)

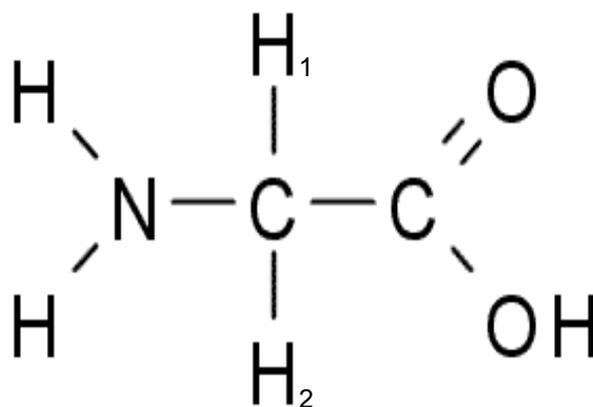
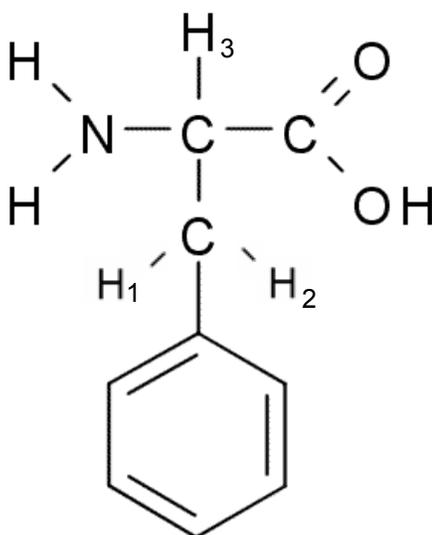


TABLA VI
DATOS DE ^1H RMN DE FENILALANINA Y DEL COMPLEJO
Zn(II)-Phe

Asignación	Fenilalanina	Zn(II)-fenilalanina
	$\delta(\text{ppm})$	$\delta(\text{ppm})$
H ₁	2.96, 2.95 (dd, 1H)	3.15, 3.16 (dd, 1H)
H ₂	3.01, 3.02 (dd, 1H)	3.25, 3.26 (dd, 1H)
H ₃	4.63 (ba, 1H)	4.68 (ba, 1H)
H _{AR}	6.6 – 7.5 (m, 5H)	6.8 – 7.9 (m, 5H)



El análisis de los datos espectrales obtenidos por ^1H RMN muestra que los hidrógenos geminales del metileno en la glicina presentan señales independientes porque tienen acoplamiento a distancia. Al comparar estos

datos con los del complejo Zn(II)-glicina se observa un desplazamiento de las dos señales (sin sufrir deformación) hacia campos menores debido a una disminución de la densidad electrónica que rodea a ambos protones muy seguramente debido a la coordinación del metal con los electrones no enlazantes del nitrógeno.

En el caso de la fenilalanina los dos protones geminales H_1 y H_2 presentan dos dobles dobletes con desplazamientos muy cercanos debido a la rigidez que le imparte a la molécula el anillo aromático. El H_3 resuena a campos más bajos respecto a los otros dos sin duda debido a la desprotección que origina la presencia del grupo amino enlazado al mismo carbono. La señal de H_3 da origen a un doble doblete en lugar de un triplete por estar unido a un estereocentro. Los protones aromáticos, H_{AR} , presentan un multiplete entre 6.5 y 7.5 ppm. El desplazamiento que sufren las señales de los correspondientes protones a campos bajos en el espectro del complejo Zn(II)-fenilalanina se debe a la presencia del metal que disminuye el efecto de apantallamiento. En el caso de los complejos de Cu(II) y Ni(II), sus espectros no arrojaron señales claras por ser paramagnéticos.

Los resultados del análisis elemental de C, H y N para los complejos se presentan en la Tabla VII.

TABLA VII

ANÁLISIS ELEMENTAL PARA LOS COMPLEJOS M(II)-Gly Y M(II)-Phe

Complejo	% Experimental (%teórico)		
	%C	%N	%H
Ni(II)-Gly $C_4N_2O_4H_6Ni \cdot 2H_2O$	19.63 (19.95)	11.48 (11.63)	4.92 (4.19)
Cu(II)-Gly $C_4N_2O_4H_6Cu$	22.49 (22.92)	13.12 (13.36)	3.17 (2.88)
Zn(II)-Gly $C_4N_2O_4H_6Zn$	22.32 (22.72)	12.98 (13.25)	3.10 (2.86)
Ni(II)-Phe $C_{18}N_2O_4H_{18}Ni \cdot 2H_2O$	51.01 (51.34)	6.53 (6.65)	5.59 (5.27)
Cu(II)-Phe $C_{18}N_2O_4H_{18}Cu$	55.22 (55.16)	6.97 (7.18)	5.04 (4.65)
Zn(II)-Phe $C_{18}N_2O_4H_{18}Zn$	54.75 (55.19)	6.90 (7.15)	5.18 (4.63)

Todos los complejos obtenidos se ajustan a una estequiometría 1:2 metal ligante de acuerdo al estudio teórico de modelado computacional proponiéndose la fórmula general ML_2 para el Cu(II) y Zn(II) y $ML_2 \cdot 2H_2O$ para el Ni(II) como se muestra en la tabla VII.

La presencia de moléculas de agua en los complejos de níquel sugiere que éstas se pudieran encontrar en la esfera de coordinación para adoptar una

geometría estructural estable; octaédrica en el caso del Ni(II) (d^8), del mismo modo, la ausencia de moléculas de agua sugieren una geometría estructural cuadrada plana o tetraédrica en el caso del Cu(II) (d^9) y tetraédrica en el caso del Zn(II) (d^{10}).

La geometría plana del complejo Cu(II)-glicina aquí discutido, concuerda con los resultados que D'Angelo, *et al.*² muestra en su estudio del comportamiento de sistemas de glicina con Cu(II) a través de Absorción de rayos-X.

4.2 Estudios de Selectividad

La preferencia de los ligantes por los iones metálicos fue determinada mediante un estudio de AA. En la Tabla VIII se muestra el % del metal enlazado al ligante, y se puede apreciar la afinidad de éstos hacia los iones metálicos en estudio.

TABLA VIII
RESULTADOS DEL ANÁLISIS POR ABSORCIÓN ATÓMICA DE LOS
COMPLEJOS EN ESTUDIO EN %

Muestra	% metal unido a ligante
Ni(II) – glicina	97
Cu(II) – glicina	87
Zn(II) – glicina	51
Ni(II) – fenilalanina	99
Cu(II) – fenilalanina	98
Zn(II) – fenilalanina	58

Los resultados revelan claramente que tanto el Cu(II) como el Ni(II) tienen mayor tendencia a complejarse con la fenilalanina que con la glicina, siendo el Ni(II) el que presenta mayor % de metal unido a ambos ligantes.

La Tabla VIII también sugiere una preferencia de ambos ligantes hacia el Ni(II), por ser éste el que presenta mayor % de metal unido al ligante.

La estabilidad de los complejos se puede establecer de acuerdo a la siguiente escala en el orden decreciente, para fenilalanina: $\text{Ni(Phe)}_2 > \text{Cu(Phe)}_2 > \text{Zn(Phe)}_2$ y para glicina $\text{Ni(Gly)}_2 > \text{Cu(Gly)}_2 > \text{Zn(Gly)}_2$.

4.3 Estudio por modelado molecular

El estudio teórico se desarrollo mediante el hamiltoniano semiempirico PM3(tm) implementado en el programa Spartan 5.1. Llevándose a cabo la optimización geométrica completa en fase gaseosa.

Lo primero que se hizo fue construir las moléculas de los complejos de acuerdo a la estequiometría usada en los experimentos. Una vez construida la molécula, se realiza una optimación geométrica, en la cual los átomos se acomodan de tal manera que la estructura obtenida sea más estable.

Una vez optimizada la molécula (para cada complejo) se determinaron las energías totales de las especies, los datos se presentan en la Tabla IX.

TABLA IX
ENERGÍAS PM3(tm) DE LOS LIGANTES

Aminoácido	Energía, kcal/mol
Glicina	-93.820
Fenilalanina	-72.009

Las Tablas X y XI muestran las energías totales para los complejos metálicos propuestos de glicina y fenilalanina respectivamente.

TABLA X

COMPARACIÓN DE ENERGÍAS TOTALES EN kcal/mol, L = Gly.

Metal	ML ₂ + 2L	ML ₂	ML ₄
Ni	-371.690 (37.746)*	-184.045	-409.436 (0.000)*
Cu	-96.100 (28.912)*	91.542	-125.012 (0.000)*
Zn	198.460 (219.033)*	386.104	-20.573 (0.000)*

* números en paréntesis son energías relativas

TABLA XI

COMPARACIÓN DE ENERGÍAS TOTALES EN kcal/mol, L = Phe

Metal	ML + L	ML ₂
Ni	-107.678 (130.697)*	-238.375 (0.000)*
Cu	214.461 (97.726)*	116.735 (0.000)*
Zn	254.610 (3.200)*	251.410 (0.000)*

* números en paréntesis son energías relativas

Con respecto a las vibraciones de enlace se compararon los datos experimentales con los teóricos obtenidos al proponer una estequiometría ML₂ para los complejos. Estos datos se ilustran en la Tabla XII.

TABLA XII
NÚMEROS DE ONDA ($\bar{\nu}$) EXPERIMENTALES Y CALCULADOS

Especie	$\bar{\nu}$ experimental (cm^{-1})	$\bar{\nu}$ calculados (cm^{-1})	Asignación de bandas	Color del sólido obtenido
Glicina	3000-3250		N – H	
	1580		C = O	
Cu(II)-Gly (ML ₂)	3348-3266	3466 – 3192.7	N – H	Azul rey
	1601.7	1600.9	C = O	
Ni(II)-Gly (ML ₂)	3348-3276	3466-3192.7	N - H	Azul intenso
	1596	1595.6	C = O	
Fenilalanina	3439 – 3323		N – H	
	1576		C = O	
	700		Aromático monosustituido	
Cu(II)-Phe (ML ₂)	3333 – 3256	3159.15 – 3109.4	N – H	Azul pálido
	1622	1615.8	C = O	
	700	712.4	Aromático monosustituido	
Ni(II)-Phe (ML ₂)	3353 – 3297	3335 – 3230	N – H	Azul cielo
	1642	1639	C = O	
	695	699.4	Aromático monosustituido	

Para los complejos con fenilalanina concuerdan muy bien los datos experimentales y los teóricos. La relación estequiométrica que se propone es ML_2 como lo muestra la Figura 13.

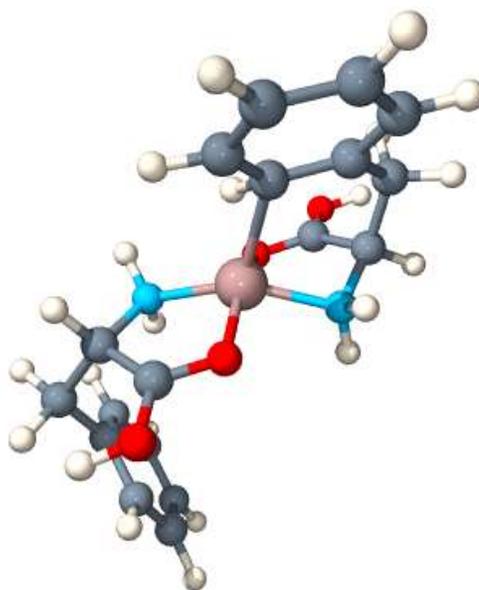


Figura 13. Estructura propuesta para los complejos metal-fenilalanina con una relación estequiométrica ML_2 (imagen cortesía Dr. Víctor M. Rosas García).

Con respecto a la glicina, en la teoría se propone una relación ML_4 , como se muestra en la Figura 14 de acuerdo a los datos de energías de enlace, pero de acuerdo a las vibraciones moleculares es más similar a lo experimental ML_2 , tal como se presenta en la Figura 15.

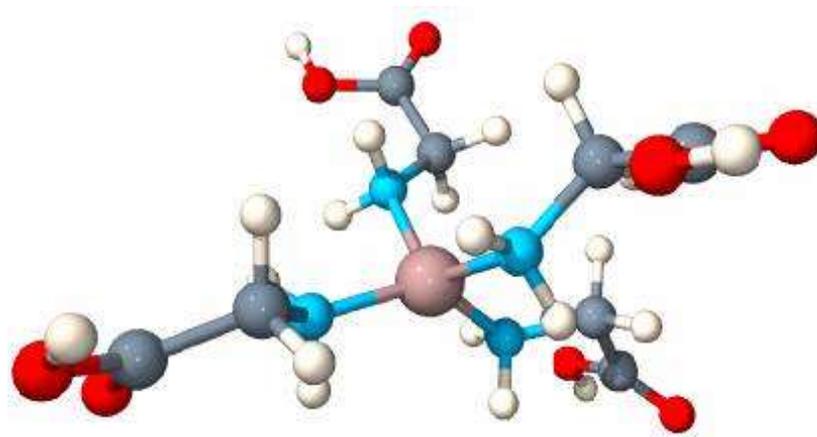


Figura 14. Estructura propuesta para los complejos metal-glicina con una relación estequiométrica ML_4 (imagen cortesía Dr. Víctor M. Rosas García).

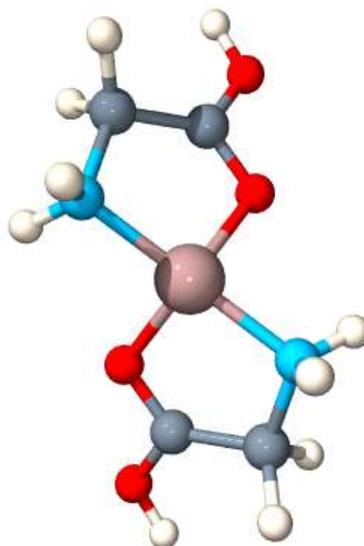


Figura 15. Estructura propuesta para los complejos metal-glicina con una relación estequiométrica ML_2 (imagen cortesía Dr. Víctor M. Rosas García).

CAPÍTULO 5

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos por los estudios espectroscópicos de los compuestos sintetizados sugieren claramente, en todos los casos, una interacción entre el ion metálico y el ligante para formar el complejo correspondiente. También, nos llevan a establecer que, efectivamente, el ion acetato facilita la coordinación de los iones metálicos al N y O, con desprendimiento del protón ácido del $-OH$ por la atracción del ion acetato obteniendo especies neutras con una relación 1:2 metal-ligante, ML_2 . Los resultados del microanálisis llevan a establecer la presencia de moléculas de agua que pudieran estar presentes en la esfera de coordinación en los complejos de Ni(II) para lograr obtener una geometría estructuralmente estable.

El estudio de modelado computacional semiempírico apoya la estequiometría propuesta para los compuestos obtenidos experimentalmente. Estos complejos corresponden a especies del tipo ML_2 cuyo modelo es el mostrado en la Figura 13 que corresponde a M(II)-glicina, sin embargo, no se

descarta la posible formación de estructuras poliméricas o unidades discretas del tipo ML_4 , similares a la Figura 14.

Con respecto a los complejos metálicos con fenilalanina, se encontró preferencia por una coordinación tetragonal piramidal con una relación estequiométrica ML_2 tal como se presenta en el Figura 13.

La relación metal-ligante establecida en nuestro estudio para el sistema Cu(II)-fenilalanina y Cu(II)-glicina es la misma que la reportada en estudios de Stanila, *et al.*¹⁹ y D'Angelo, *et al.*². Ambos autores presentan trabajos sobre la relación que tiene aminoácidos esenciales con metales de transición.

Con respecto a los sistemas Ni(II)-fenilalanina y Zn(II)-fenilalanina, se puede decir que es el primer trabajo donde se presenta información acerca de la geometría de coordinación y modelo estructural teórico de los sitios de enlace del metal en un sistema biológico. No hay información acerca de la posible estructura para complejos con estos metales y fenilalanina.

La selectividad de la fenilalanina y glicina como ligantes es mayor hacia el Ni(II), el porcentaje de metal unido es 99 y 97% respectivamente, lo cual nos sugiere una alta afinidad del metal hacia los aminoácidos estudiados.

En base a estos resultado, como trabajo futuro, proponemos un estudio químico-biológico donde se cuantifiquen los efectos que provoque a la salud

humana el consumo de estos aminoácidos en exceso, principalmente la fenilalanina, que está presente en alimentos de gran consumo en nuestra región, y que ahora presentamos evidencias que actúan como ligante, enlazando fuertemente iones que juegan un importante en las actividades enzimáticas que se desarrollan en el cuerpo humano.

REFERENCIAS

1. Meister, A. "Biochemistry of the amino acids", Academic Press Inc., EUA, (1957).
2. D'Angelo, P.; Botarri, E; Festa, M.R.; Nolting, H.F.; Pavel, N.V. "X-ray absorption study of copper(II) – glycinate complexes in aqueous solution", *Journal of Physical Chemistry B*, 102, 3114 – 3122 (1998).
3. Murray, R.; Mayes, P.; *et al.* "Bioquímica de Harper", El manual moderno, 14va. Edición, México, (1997).
4. De Farias, R.F.; Airoldi, C. "Towards the thermochemical data of adducts involving glycine and cadmium chloride", *Journal of Inorganic Biochemistry*, 76, 273-276 (1999).
5. Greenstein, J.; Winitz, M., "Chemistry of the amino acids", Wiley Interscience, Vol. 1, EUA (1961).
6. Jensen, N.L. "Biological assimilation of metals" U.S. Patent 4 167 564 (1979).
7. Ozutsumi, K.; Ohtaki, H. "An X-ray diffraction study on the structures of mono(glycinato)copper (II) and tris(glycinato)-cuprate (II) complexes in aqueous solution", *Bulletin of Chemical Society of Japan*, 57, 2605 – 2611 (1984).

8. Ozutsumi, K.; Yamaguchi, T.; Ohtaki, H.; Tohji, K.; Udagawa, Y. "Structure of Ni (II)- and Zn(II)- glycinato complexes in aqueous solution determined by EXAFS spectroscopy", *Bulletin of Chemical Society of Japan*, 58, 2786 – 2792 (1985).
9. Ozutsumi, K.; Ohtaki, H. "An X-ray diffraction study on the structures of mono(glycinato)zinc (II) and tris(glycinato)zincate (II) complexes in aqueous solution", *Bulletin of Chemical Society of Japan*, 58, 1651 – 1657 (1985).
10. Ozutsumi, K.; Ohtaki, H. "An X-ray diffraction study on the structures of mono(glycinato)nickel (II) and tris(glycinato)nickelate (II) complexes in aqueous solution" *Bulletin of Chemical Society of Japan*, 56, 3635 - 3641 (1983).
11. Dellavalle, F.; Tegoni, M. "Speciation and structure of copper(II) complexes with (S)-phenylalanine and (S)-tryptophanhydroxamic acids in methanol/water solution: a combined potentiometric, spectrophotometric, CD and ESI-MS study" *Polyhedron*, 20, 2697-2704 (2001).
12. Cakir, S.; Bicer, E.; Cakir, O. "Electrochemical study of cysteine in the presence of cadmium and folic acid", *Journal of Inorganic Biochemistry*, 77, 249-255 (1999).
13. Freni, M.; Gervasini, A.; Romiti, P.; Beringhelli, T.; Morazzoni, F. "Chromium(III) complexes of L(+)-cysteine, DL-penicillamine and L(-)-cysteine. Synthesis and spectromagnetic characterization", *Spectrochimica Acta Part A: Molecular Spectroscopy*, 39, 85-90, (1983).

14. Venkatachalapathi, K.; Nair, M.; Sivassankaran; Ramaswamy, D.; Santappa, M., "Ternary coordination complexes of chromium(III) with glycine and dicarboxylic acids – potentiometric, spectral and ion exchange studies", *Journal of the Indian Chemistry Society*, 60, 1175-1181 (1983).
15. O'Brien, Paul, "The preparation and characterization of the geometric isomers of a coordination complex: *cis* and *trans*-bis glycinato copper(II) monohydrates", *Journal of Chemical Education*, 59, 1052-1053 (1982).
16. Shriner, R., Fuson, R., Curtin, D., "The systematic identification of organic compounds", John-Wiley and sons Inc., EUA, (2005).
17. Cotton, F.A., "La teoría de grupos aplicada a la química", Limusa, 2da. Edición, México, (1991).
18. Fleischer, E.B.; Tasker, P. A. "Iron(II), cobalt(II), nickel(II), and zinc-(II) complexes of a series of new macrocyclic sexadentate ligands", *Journal of the American Chemical Society*, 92, 7072-7077 (2005).
19. Stanila, A.; Marcu, A.; *et al.* "Spectroscopic studies of some copper(II) complexes with amino acids", *Journal of Molecular Structure*, 834-836, 364-368 (2007).

RESUMEN AUTOBIOGRAFICO

Nohemí Garza Rodríguez

Candidato para el Grado de

Maestría en Ciencias con Orientación en Química Analítica

Tesis: **ESTUDIO DEL COMPORTAMIENTO DE DIVERSOS IONES METÁLICOS EN REACCIONES DE COMPLEJAMIENTO CON AMINOÁCIDOS PRESENTES EN PRODUCTOS DE CONSUMO HUMANO.**

Campo de Estudio: Química Analítica

Biografía:

Datos Personales: Nacida en Monterrey, Nuevo León el 20 de Abril de 1978, hija de Eleazar Garza Castaño y Nohemí Rodríguez Peña.

Educación: Egresada de la Universidad Autónoma de Nuevo León, grado obtenido Licenciado en Química Industrial en 2000.

Experiencia Profesional: Empleada del sector privado desde 2000 y profesor de tiempo parcial en la Universidad Autónoma de Nuevo León durante el período 2001-2004.