

3006189



UNIVERSIDAD LA SALLE

Escuela de Química REF
Incorporada a la U.N.A.M.

**ESTUDIO DE LA INTERACCION ENTRE LOS IONES
METALICOS Y SISTEMAS BIOPOLIMERICOS: AMINO-
ACIDOS PEPTIDOS Y PROTEINAS**

**TESIS PROFESIONAL
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
INGENIERO QUIMICO
P R E S E N T A:
Gerardo David Hernández Sánchez**

Director de Tesis
Ing. Jorge García Acevedo



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

"La gratitud provoca una reacción en cadena
que transforma a los demás y a uno mismo."

F.R.

"Si te atrae una lucecita, síguela.
Si te conduce al pantano, ya saldrás de él.
Pero si no la sigues,
toda tu vida te mortificarás pensando que
acaso era tu estrella."

Séneca.

AGRADECIMIENTOS

A TI DIOS

A TI MADRE

Dedico y agradezco de manera especial a mi tío y tutor Juan Jiménez García (D.N.P), quien me brindó siempre su apoyo de padre y amigo hasta el final de su vida.

Gracias a mi madrecita adorada Ma. Teresa Sánchez J. por creer en mí todos estos años. Mamá, reconozco todo tu esfuerzo que has realizado para que yo llegara a esta meta y jamás lo olvidaré.

A mis queridas hermanas Claudia y Alejandra Leonor, por ser quienes son. Gracias por su presencia en los momentos tristes y gratos de mi vida.

A mi abuelita, mi tía Ma. de la Luz y mi primo Eduardo, con profunda estimación.

A las familias Escasán y Garduño, al Lic. A. Lomelín y Srta. Blanca Jara por su confianza y asistencia en mis estudios.

Agradezco a mi asesor externo M.C. Antonio Reyes Chumacero por todo el tiempo, ayuda y dirección que me brindó en la realización de este trabajo.

A todos mis profesores que han colaborado en mi formación académica y humana.

A mis amigos, por su amistad durante este tiempo.

INDICE

-INTRODUCCIÓN.

CAPITULO I

1.0 GENERALIDADES SOBRE AMINOÁCIDOS, PEPTIDOS Y PROTEINAS.

1.1. AMINOÁCIDOS. 2

1.1.1. AMINOÁCIDOS ESENCIALES.

1.1.1.1. AMINOÁCIDOS HIDROFÓBICOS.

1.1.1.2. AMINOÁCIDOS NEUTROS.

1.1.1.3. AMINOÁCIDOS CON CARGA POSITIVA.

1.1.1.4. AMINOÁCIDOS CON CARGA NEGATIVA.

1.1.2. PROPIEDADES GENERALES DE LOS AMINOÁCIDOS.

1.1.2.1. DIPOLARIDAD Y ANFOTERISMO DE LOS AMINOÁCIDOS.

1.1.3. ESTEREOQUÍMICA Y ESPECTROS DE ABSORCIÓN DE LOS AMINOÁCIDOS.

1.1.4. RUTAS SINTÉTICAS PARA LOS AMINOÁCIDOS.

1.2 PEPTIDOS. 11

1.2.1. HELICE ALFA.

1.2.2. CONFORMACIÓN BETA.

1.2.3. ENLACE DE HIDRÓGENO.

1.2.3.1. ALGUNAS CARACTERÍSTICAS DEL ENLACE DE HIDRÓGENO.

1.2.3.2. TIPOS DE ENLACE DE HIDRÓGENO.

1.2.3.3. EFECTO DE LA PRESENCIA DEL ENLACE DE HIDRÓGENO.

1.2.4. PUENTE DISULFURO.

1.2.5. SÍNTESIS DE LOS PEPTIDOS.

1.3 PROTEINAS. 20

- 1.3.1. CLASIFICACIÓN.
- 1.3.2. ESTRUCTURAS SUPERIORES DE LAS PROTEINAS.
- 1.3.3. DESNATURALIZACIÓN DE LAS PROTEINAS.

CAPITULO II.

2.0 PROPIEDADES DE LOS IONES METALICOS EN SOLUCIONES ACUOSAS. 25

- 2.1. NATURALEZA DE LOS IONES HIDRATADOS.
- 2.2. HIDRÓLISIS DE LOS IONES METALICOS.
 - 2.2.1. FUERZA IÓNICA.
 - 2.2.2. EFECTO ESPECIFICO DE LOS IONES.

2.3. METALES DE TRANSICIÓN. 32

- 2.3.1. ESTADO DE OXIDACIÓN.
- 2.3.2. COORDINACIÓN.
- 2.3.3. ENLACE DE LOS COMPUESTOS DE COORDINACIÓN.
- 2.3.4. COMPORTAMIENTO DE LOS METALES DE TRANSICIÓN EN SOLUCIONES ACUOSAS.
 - 2.3.4.1. PRIMER RENGLÓN
 - 2.3.4.2. SEGUNDO Y TERCER RENGLÓN.

2.4. NUMERO DE SOLVATACIÓN. 35

- 2.4.1. NUMERO DE SOLVATACIÓN EN LOS METALES DE TRANSICIÓN $2+$.

2.4.2.	NUMERO DE SOLVATACION EN LOS METALES DE TRANSICION 3+.	
2.5.	ACUO-LIGANDOS DE LOS COMPLEJOS DE LOS CATIONES M^{2+} DE LOS METALES DE TRANSICION.	36
2.6.	TERMOQUIMICA DE LOS IONES METALICOS.	37
2.6.1.	ESTIMACION PRACTICA DE LOS PARAMETROS DE SOLVATACION DEL CATION.	
2.6.2.	ENTALPIA DE HIDRATACION DEL CATION.	
2.6.3.	CATIONES DE LOS METALES DE TRANSICION.	
2.6.4.	ENERGIA LIBRE DE HIDRATACION DEL CATION.	
2.6.5.	ENTROPIA DE HIDRATACION DEL CATION.	
2.7.	SOLUCIONES DILUIDAS.	40
2.8.	SOLUCIONES CONCENTRADAS.	41
2.9.	INTERACCION CON ANIONES.	41

CAPITULO III

3.0.	FORMACION DE COMPLEJOS.	43
3.1.	ASPECTOS EXPERIMENTALES.	43
3.2.	INTERACCION DE LOS IONES METALICOS Y LOS AMINOACIDOS.	44
3.2.1.	AMINOACIDOS CON UN TERCER GRUPO REACTIVO.	
3.2.2.	COMPLEJOS QUELATOS.	
3.3.	INTERACCION DE LOS IONES METALICOS Y LOS PEPTIDOS.	51
3.3.1.	INTERACCION DE CALCIO CON DIPEPTIDOS.	

- 3.3.1.1. GEOMETRIA DE LOS PEPTIDOS Y DE LOS COMPLEJOS.
- 3.3.1.2. ANALISIS DE LA ESTABILIDAD DE COORDINACION.
- 3.3.1.3. PRECISION DE LOS RESULTADOS EXPERIMENTALES.
- 3.3.2. INTERACCION DE CADMIO Y MERCURIO CON DIPEPTIDOS.
 - 3.3.2.1. INFLUENCIA DE LAS CADENAS SOBRE LA ESTABILIDAD DE LOS COMPLEJOS DEL SISTEMA CADMIO (II) - DIPEPTIDOS.
 - 3.3.2.2. SISTEMA MERCURIO (II) - DIPEPTIDOS.
- 3.4. INTERACCION ENTRE LOS IONES METALICOS Y LAS PROTEINAS 62
 - 3.4.1. EFECTO DE LOS IONES METALICOS SOBRE LA ESTABILIDAD DE LAS PROTEINAS Y SUS INTERACCIONES CON OTRAS MOLECULAS
 - 3.4.1.1. ESTABILIZACION DE SUERO POR CALCIO Y MAGNESIO
 - 3.4.1.2. ESTABILIDAD DE LA TRIPSINA POR LOS IONES METALICOS.
 - 3.4.2. FORMACION DE UN COMPLEJO TERNARIO ENTRE UN ION METALICO UNA PROTEINA Y OTRA MOLECULA.
 - 3.4.3. EFECTO DE LOS IONES METALICOS SOBRE LA SOLUBILIDAD DE LAS PROTEINAS.
 - 3.4.3.1. VARIACION DE LA SOLUBILIDAD EN FUNCION pH.
 - 3.4.4. EQUILIBRIO DE COMPLEJOS INSOLUBLES CON IONES H^+ E IONES METALICOS.
 - 3.4.4.1. NATURALEZA DE LOS COMPLEJOS DE PROTEINAS INSOLUBLES.
 - 3.4.5. COMPARACION ENTRE LOS IONES METALICOS.

CAPITULO IV

- 4.0. METODO EXPERIMENTAL POTENCIOMETRICO PARA DETERMINAR LAS CONSTANTES DE EQUILIBRIO.
-

4.1. CONSTANTES DE ESTABILIDAD.	73
4.2. CONSTANTE DE CONCENTRACION Y ACTIVIDAD.	73
4.3. CONVENCION PARA EXPRESAR LAS CONSTANTES DE EQUILIBRIO.	75
4.4. CONSTANTE DE EQUILIBRIO Y CONSTANTE DE ESTABILIDAD PARA EDTA.	75
4.4.1. CURVA DE DISTRIBUCION DE ESPECIES.	
4.5. METODOS EXPERIMENTALES.	77
4.6. MEDICIONES POTENCIOMETRICAS.	78
4.6.1. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL PARA LAS MEDICIONES EN POTENCIOMETRIA.	
4.6.2. MEZCLA DE REACCION.	
4.6.3. CALIBRACION DEL APARATO.	
4.6.4. EL SISTEMA DEL ELECTRODO.	
4.6.5. ETAPAS EXPERIMENTALES.	
4.6.5.1. PRIMERA ETAPA.	
4.6.5.2. SEGUNDA ETAPA.	
4.7. SISTEMA PLOMO ACIDO IMINODIACETICO (IDA).	87
4.7.1. CONSTANTE DE PROTONACION PARA IDA.	
4.7.2. CONSTANTE DE ESTABILIDAD.	
4.8. CONSTANTE DE ESTABILIDAD Y SU SELECCION.	88
4.8.1. CRITERIO GENERAL.	
4.8.2. CONTROL EXPERIMENTAL.	
4.8.3. SELECCION ENTRE VARIOS VALORES DE CONSTANTE DE ESTABILIDAD.	

CAPITULO V

5.0 METODO CALORIMETRICO PARA LA DETERMINACION DE LAS CONSTANTES DE ESTABILIDAD.	92
5.1. CALORIMETROS COMERCIALES.	92
5.2. TITULACION CALORIMETRICA.	93
5.2.1. DESARROLLO EXPERIMENTAL.	
5.3. CLASIFICACION DE LOS SISTEMAS CALORIMETRICOS.	95
5.3.1. CALORIMETROS ADIABATICOS.	
5.3.2. CALORIMETROS ISOPERIBOLICOS.	
5.3.3. CALORIMETROS ISOTERMICOS.	
5.3.4. CALORIMETROS DE COMPENSACION.	
5.3.5. CALORIMETROS DE CONDUCCION.	
5.3.6. MICROCALORIMETROS DE FLUJO.	
5.4. ASPECTOS TERMODINAMICOS.	100
5.4.1. ECUACION DE VAN'T HOFF.	
5.4.2. CALCULO DE LOS VALORES TERMODINAMICOS Y DETERMINACION DE K.	
5.4.2.1. DETERMINACION GRAFICA DE LOS VALORES DE K Y ΔH .	
5.4.2.2. DETERMINACION DEL VALOR DE ΔH .	
5.4.2.2.1 PROTONACION.	
5.4.2.3. SISTEMA METAL-LIGANDO.	

CAPITULO VI

6.0 POSIBLES APLICACIONES.	112
6.1 ASPECTOS MEDICOS.	112
6.2 ASPECTOS FISICOQUIMICOS.	114

CAPITULO VII

7.0 CONCLUSIONES.	116
--------------------------	------------

CAPITULO VIII

8.0 BIBLIOGRAFIA.	122
--------------------------	------------

APENDICES

APENDICE 1	137
APENDICE 2	140
APENDICE 3	144
APENDICE 4	149
APENDICE 5	157

INTRODUCCIÓN

Debido a que los polipéptidos tienen un papel de importancia fundamental en los seres vivos, es importante conocer la naturaleza de las interacciones con los iones metálicos necesarios para las funciones biológicas o bien iones metálicos que pueden ser tóxicos, así como estudiar sus propiedades fisicoquímicas.

Para el mejor estudio de estos sistemas es necesario investigar este comportamiento aún en las unidades más pequeñas que forman a las proteínas : los aminoácidos.

El hecho de reproducir el posible comportamiento de tales interacciones, es un reflejo del enorme interés que se tiene por entender los fenómenos que se presentan. Al respecto se ven involucrados varios aspectos muy importantes que se deben tomar en cuenta : el comportamiento que pueden presentar los iones en la solución de estudio, las características que manifiestan los ligandos en las diferentes condiciones experimentales, y finalmente los métodos o técnicas experimentales que se van a utilizar.

Existen diversos métodos para estudiar este tipo de sistemas, dentro de los cuales se enfatizan por un lado el método potenciométrico, que es una de las técnicas con gran éxito en las mediciones de equilibrio en los complejos metálicos y por otro, los métodos calorimétricos, de gran aplicación en la determinación principalmente de las entalpías de reacción.

Ambos métodos, de gran precisión en la medición de los parámetros fisicoquímicos de los componentes presentes en la solución sometida a investigación. En este trabajo se plantean las bases teóricas generales sobre el estudio de complejos ligando-iones metálicos y las técnicas experimentales antes mencionadas para su estudio.

CAPITULO I

CAPITULO I

1.0 GENERALIDADES SOBRE AMINOÁCIDOS, PEPTIDOS Y PROTEINAS.

1.1 AMINOÁCIDOS.

Las proteínas se encuentran entre los compuestos más importantes tanto para la estructura como para la función de las células y son las moléculas orgánicas más abundantes en los seres vivos.

Cada proteína tiene una función biológica específica, por ejemplo:

- Contracción muscular (Miosina, Actina).
- Acción hormonal (Insulina).
- Estructural (Colágena).
- Transporte de gases (Hemoglobina).
- Anticuerpos.

En la actualidad se han podido aislar y purificar en estado cristalino moléculas de naturaleza proteínica que varían tanto en tamaño como en forma y composición. Sin embargo, a pesar de tal diversidad, las proteínas tienen características comunes que permiten descifrar sus estructuras y comprender sus propiedades. Las unidades monoméricas de peso molecular bajo, conocidas con el nombre de aminoácidos, constituyen la parte esencial de las proteínas. Los aminoácidos contienen por lo menos un grupo carboxilo ($-COOH$) y un grupo amino ($-NH_2$). Se conocen una gran variedad de alfa-aminoácidos pero veinte son los que se encuentran más comúnmente, se les denomina también aminoácidos estándar. La variación de estos monómeros ocurre en la cadena lateral (Figura 1.1).

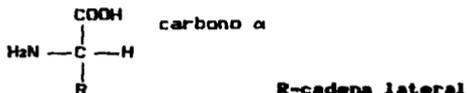


Figura 1.1

Todos los aminoácidos, con excepción de la glicina (cuyas moléculas son aquirales), presentan una configuración (S) en el carbono alfa, perteneciendo también a la serie (L), es decir los grupos alrededor del carbono alfa tienen la misma configuración que el L-gliceraldehído (Figura 1.2).

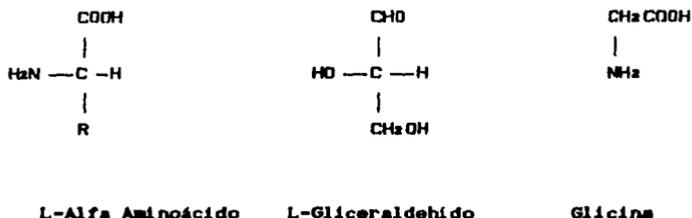


Figura 1.2

1.1.1. AMINOÁCIDOS ESENCIALES.

Todos los organismos vivos pueden sintetizar los aminoácidos. Sin embargo, muchas especies superiores no tienen capacidad para sintetizar todos los aminoácidos que requieren para la síntesis de sus proteínas, por lo que deben ser proporcionados por la dieta alimenticia. Estos se conocen como aminoácidos esenciales, siendo veinte los alfa-aminoácidos.

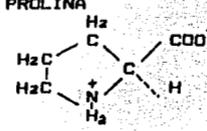
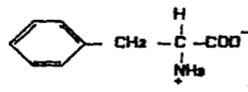
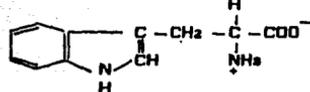
La estructura de la cadena lateral (R), permite clasificar a los aminoácidos en cuatro grupos importantes (1):

- Aminoácidos hidrofóbicos.
- Aminoácidos neutros (sin carga).
- Aminoácidos con carga positiva.
- Aminoácidos con carga negativa.

1.1.1.1 AMINOÁCIDOS HIDROFÓBICOS.

Estos aminoácidos así se denominan por ser menos solubles en agua; el menos soluble es la alanina que viene a representar el límite entre el tipo de aminoácidos polares y los que no tienen carga. Existen ocho aminoácidos que tienen grupos no polares, de éstos, cinco tienen grupos que consisten de una cadena alifática: alanina, valina, leucina, isoleucina y prolina, dos con estructura cíclica: fenilalanina y triptófano, por último metionina que contiene azufre (Tabla 1.1).

TABLA 1.1
AMINOÁCIDOS HIDROFÓBICOS

NOMBRE	GRUPOS R	NOMBRE	GRUPOS R
ALANINA	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{CH}_3 - \text{C} - \text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	VALINA	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \quad \text{H} \\ \diagdown \quad \\ \text{CH} - \text{C} - \text{COO}^- \\ / \quad \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{NH}_2 \end{array}$
LEUCINA	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \\ \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{COO}^- \\ \quad \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{NH}_2 \end{array}$	ISOLEUCINA	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{CH} - \text{C} - \text{COO}^- \\ \quad \\ \text{H}_3\text{C} \quad \text{NH}_2 \end{array}$
PROLINA		FENILALANINA	
TRIPTOFANO			
METIONINA	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{CH}_3 - \text{S} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$		

1.1.1.2. AMINOÁCIDOS NEUTROS.

Esta clasificación abarca a los aminoácidos que contienen grupos neutros, por lo que pueden formar puentes de hidrógeno con el agua. En los aminoácidos serina, treonina y tirosina, la polaridad se debe a la presencia de grupos hidroxilos (-OH). En el caso de la asparagina y glutamina, se debe a los grupos amida (-CO-NH₂); en el caso de cisteína se debe la polaridad a la presencia del grupo sulfhidrilo (-SH). Como estos grupos tienden a perder sus protones por ionización respecto a los grupos R de otros aminoácidos, se encuentran ligeramente ionizados a pH de 7 (Tabla 1.2).

TABLA 1.2
AMINOÁCIDOS NEUTROS

NOMBRE	GRUPOS R	NOMBRE	GRUPOS R
GLICINA	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H} - \text{C} - \text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$	SERINA	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{HO} - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$
TREONINA	$\begin{array}{c} \text{OH} \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{CH}_2 - \text{C} - \text{C} - \text{COO}^- \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{NH}_3^+ \end{array}$	CISTEINA	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{HS} - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$
TIROSINA	$\begin{array}{c} \text{OH} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$		
ASPARAGINA	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N} \\ \\ \text{C} - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{COO}^- \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{NH}_3^+ \end{array}$		
GLUTAMINA	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N} \\ \\ \text{C} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{COO}^- \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{NH}_3^+ \end{array}$		

1.1.1.3. AMINOCÁCIDOS CON CARGA POSITIVA.

Los aminoácidos básicos que presentan el grupo R con una carga positiva a pH 7, contienen seis átomos de carbono. Estos aminoácidos son : lisina, arginina e histidina, ésta última se encuentra en la línea límite de sus propiedades, dado que a un pH de 6, más del 50 % de las moléculas tienen el grupo R cargado positivamente en forma protonada, pero a un pH de 7 menos del 10 % presentan carga positiva (Tabla 1.3).

TABLA 1.3
AMINOCÁCIDOS BÁSICOS

NOMBRE	GRUPOS R
LISINA	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{N}^+ - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{C} \begin{array}{l} \text{H} \\ \\ \text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_2 \end{array} \end{array}$
ARGININA	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N} - \text{C} \begin{array}{l} \\ \text{NH}_2 \end{array} - \text{NH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{C} \begin{array}{l} \text{H} \\ \\ \text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_2 \end{array} \end{array}$ <p>GRUPO GUANIDINO →</p>
HISTIDINA	$\begin{array}{c} \text{HC} = \text{C} - \text{CH}_2 - \text{C} \begin{array}{l} \text{H} \\ \\ \text{COO}^- \\ \\ \text{NH}_2 \end{array} \\ \quad \\ \text{HN} \quad \text{NH} \\ \diagdown \quad / \\ \text{C} \\ \\ \text{H} \end{array}$ <p>GRUPO IMIDAZOL →</p>

1.1.1.4. AMINOÁCIDOS CON CARGA NEGATIVA.

En el grupo se encuentran dos aminoácidos: el ácido glutámico y el ácido aspártico, los cuales tienen otro grupo carboxilo ionizado completamente a pH entre 6 y 7 (Tabla 1.4).

TABLA 1.4
AMINOÁCIDOS CON CARGA NEGATIVA

NOMBRE	GRUPOS R
ACIDO ASPÁRTICO	$\begin{array}{c} \text{O}^- \\ \\ \text{C} - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{COO}^- \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{H} \\ \quad \quad \downarrow \\ \quad \quad \text{NH}_2 \end{array}$
ACIDO GLUTÁMICO	$\begin{array}{c} \text{O}^- \\ \\ \text{C} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{COO}^- \\ \quad \\ \text{O} \quad \text{H} \\ \quad \quad \downarrow \\ \quad \quad \text{NH}_2 \end{array}$

1.1.2. PROPIEDADES GENERALES DE LOS AMINOÁCIDOS.

Para entender las propiedades de las proteínas, es necesario conocer las propiedades de los aminoácidos.

1.1.2.1 DIPOLARIDAD Y ANFOTERISMO DE LOS AMINOÁCIDOS.

Los aminoácidos no siempre se comportan como compuestos orgánicos. Cuando se encuentran en forma cristalina se observa que tienen un punto de fusión por arriba de los 200° C. Son muy solubles en agua, pero poco solubles en solventes no polares, esto es entendible debido al hecho de que las moléculas en el estado cristalino se encuentran estabilizadas por fuerzas electrostáticas

que sirven de atracción entre los grupos que presentan carga opuesta. Los aminoácidos presentan momentos dipolares grandes siendo a la vez menos ácidos que la mayoría de los ácidos carboxílicos y menos básicos que la mayoría de las aminas (Figura 1.3).

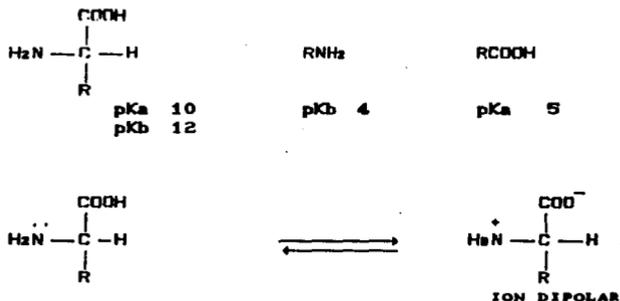


Figura 1.3

Estas propiedades de los aminoácidos se debe a la presencia de un grupo amino básico y un grupo carboxilo ácido en la misma molécula. El aminoácido da una reacción interna ácido-base, para dar un ion dipolar. En solución acuosa, el ion dipolar del aminoácido presenta un equilibrio entre la forma catiónica y aniónica de éste.

La posición de este equilibrio depende del pH de la solución y de la naturaleza del aminoácido. En soluciones fuertemente ácidas, los aminoácidos se presentan principalmente como cationes y en soluciones fuertemente básicas se encuentran presentes como aniones (Figura 1.4). El pH al cual un aminoácido no lleva carga neta de los iones se define como punto isoeléctrico del aminoácido.

Tales puntos se determinan por medio de la electrofóresis, proceso con el cual se mide la migración de los iones en un campo eléctrico y sus valores varían de un aminoácido a otro ayudando

así a clasificarlos como neutros con un valor de pH alrededor de 5.5-6, básicos alrededor de 9-10, y ácidos sobre valores de 3.

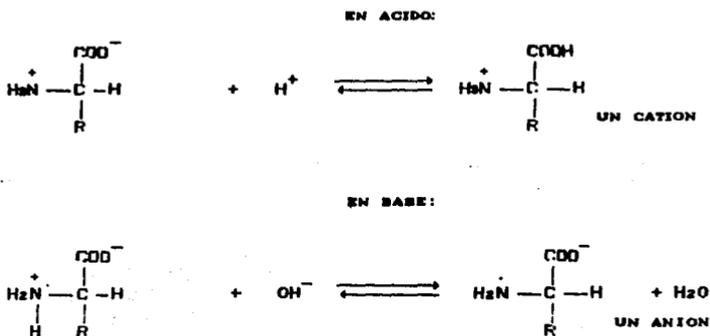


Figura 1.4

Algunos aminoácidos y los valores de los puntos isoeléctricos que tienen, se presentan en la tabla 1.5.

TABLA 1.5

NOMBRE	VALOR P. I.
ALANINA	6.00
GLUTAMINA	5.65
ACIDO GLUTAMICO	3.22
ACIDO ASPARTICO	2.77
LISINA	9.74
ARGININA	10.76

P. I. : PUNTO ISOELECTRICO.

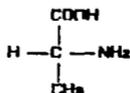
1.1.3. ESTEREOQUIMICA Y ESPECTRO DE ABSORCIÓN DE LOS AMINOACIDOS.

Los aminoácidos muestran actividad óptica al desviar el plano de la luz polarizada cuando se les examina mediante el polarímetro. Esto es debido a que tienen un átomo de carbono asimétrico, es decir, se tiene un centro de asimetría y la posibilidad de que cuando cuatro diferentes grupos se hallan en tal carbono, se forman dos diferentes arreglos espaciales, de modo que existe la

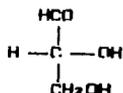
posibilidad de dos diferentes estereoisómeros. Los aminoácidos que desvían la luz polarizada hacia la derecha se denominan dextrorrotatorios (+) y hacia la izquierda levorrotatorios (-).

En el caso de los aminoácidos, lo importante es conocer en realidad la disposición de los cuatro diferentes sustituyentes que pueden existir alrededor del centro de asimetría, es decir, su configuración absoluta. Para ésto, se ha escogido en forma arbitraria una molécula estándar que sirve de referencia para los estereoisómeros de los aminoácidos, el gliceraldehído, el cual tiene dos posibles estereoisómeros enantiómeros designados por medio de las letras L y D (Figura 1.5).

Comparando el aminoácido alanina, se observa que el grupo amino de la alanina situado sobre el carbono (centro de asimetría) puede ser comparado estéricamente con el grupo hidroxilo del carbono asimétrico del gliceraldehído, y finalmente, el grupo carboxilo del aminoácido con el grupo aldehído del gliceraldehído. Finalmente, el grupo R del aminoácido se relaciona con el grupo $-CH_2OH$ del gliceraldehído. Los estereoisómeros D y L de cualquier aminoácido tienen propiedades físicas y químicas idénticas, a excepción de que rotan la luz polarizada en direcciones opuestas.



D-ALANINA



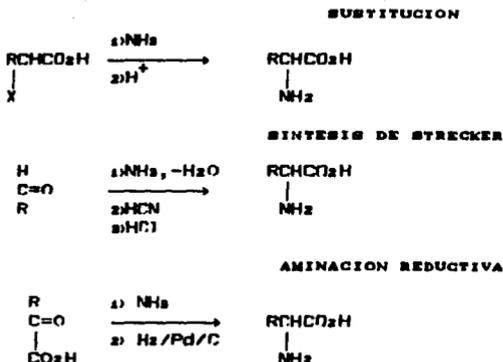
D-GLICERALDEHIDO

Figura 1.5

1.1.4. RUTAS SINTÉTICAS PARA LOS AMINOÁCIDOS.

Los aminoácidos comunes son compuestos relativamente sencillos y la síntesis de las mezclas racémicas de la mayor parte de estos aminoácidos se pueden realizar por medio de técnicas estándar

normales. Existen tres reacciones importantes, sustitución, síntesis de Strecker y aminación reductiva (2).



1.2. PEPTIDOS

Un péptido es una amida formada por dos o más aminoácidos. El enlace de una amida entre un grupo amino de un aminoácido se denomina enlace peptídico. Cada aminoácido en una molécula de péptido se llama unidad.

Los nombres asignados como dipéptido, tripéptido etc., está en función del número de estas unidades enlazadas. Un polipéptido es aquel que presenta en su estructura un gran número de unidades de aminoácidos. Por convención, la clasificación de péptidos se asigna a aquellas poliamidas con senos de 50 unidades, a una mayor se le confiere la clasificación de proteína.

Los polipéptidos deben considerarse como amidas sustituidas, esto se debe al enlace peptídico que muestra un alto grado de estabilización y a la ligadura sencilla existente entre el carbono y el nitrógeno presenta un carácter aproximado de un 40 % de doble enlace (Figura 1.6).

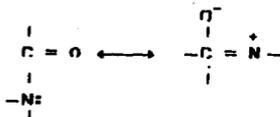


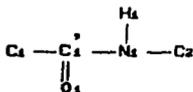
Figura 1.6

La evidencia del carácter de doble enlace en una unión peptídica se encuentra en las longitudes de enlace. La longitud del enlace peptídico es más corta que la del enlace sencillo C-N 1.32 Å para el primero, y 1.47 Å para el enlace típico sencillo de una amina. Por el contrario, el doble enlace del C=O, funciona aproximadamente en un 40 % con carácter de enlace sencillo (1).

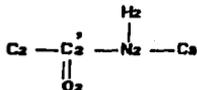
Lo anterior origina que el grupo iano -NH-, del enlace peptídico no tenga tendencia a ionizarse, por lo que el enlace C-N será muy rígido y no podrá girar libremente. El análisis por medio de rayos X muestra que las cadenas laterales del aminoácido alrededor del enlace peptídico están en una estructura trans. Esta estereoquímica reduce al mínimo el impedimento estérico de las cadenas laterales y la repulsión de las cargas.

El número de conformaciones posibles para los grupos peptídicos se encuentra limitado debido a la característica planar de los enlaces y las restricciones rotacionales a las que se ven sujetos los enlaces sencillos al carbono-α.

Ramachandran et al (2a) examinaron sistemáticamente las restricciones resultantes de las fuerzas de Van der Waals entre los átomos de los grupos peptídicos cuando éstos son rotados alrededor de los enlaces sencillos con el carbono- α . Si se designan los átomos del primer grupo peptídico como:



y como segundo grupo por:



Las rotaciones de los dos grupos de péptidos se representan por ϕ y por ϕ' , respectivamente (Figura 1.7).

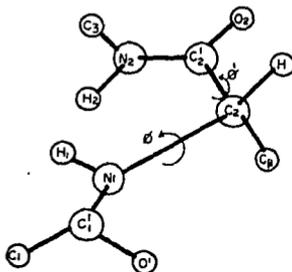


FIGURA 1.7

La conformación estándar inicial $\phi = \phi' = 0$ es aquella en la cual, los planos de los dos grupos peptídicos y el plano definido por N₁-C₂-C₂' coinciden con los grupos NH de las dos unidades peptídicas señalando hacia cada uno.

Las propiedades ácidas y básicas de los péptidos se debe en gran medida a los grupos α -amino y α -carboxilo en su forma libre en ambos extremos del péptido. A tales extremos se les asignó un nombre específico : residuos N-terminal y C-terminal respectivamente. Cuanto mayor sea el número de residuos de aminoácidos en el polipéptido, mayor es el número de posibilidades estructurales.

1.2.1. HELICE ALFA (α)

En términos generales, si el ángulo del par ϕ y ϕ' es el mismo para cada punto de enlace, la estructura generada es de tipo helicoidal a la cual se le denomina hélice alfa. Como la cadena polipeptídica gira a lo largo sobre sí misma, cada 3.6 residuos de aminoácidos ocupan una vuelta completa. En este modelo, los grupos R de los aminoácidos se orientan hacia afuera de la hélice que queda muy compacta y formada por los átomos que constituyen la serie de enlaces peptídicos (Figura 1.8). El arreglo de hélice alfa permite que cada enlace peptídico de la cadena participe en la formación de los puentes hidrógeno intracadena, es decir, dan origen a dos sitios unidos dentro de una misma cadena.

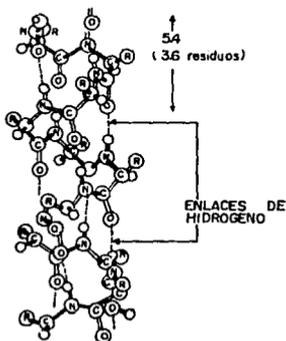


Figura 1.8

1.2.2 CONFORMACIÓN BETA (β)

Por medio de estudios de difracción con rayos X de proteínas que se conocen como β -queratinas, se ha llegado a aclarar algunos puntos sobre la conformación β en las cadenas polipeptídicas (Figura 1.9). Si se calientan fibras de α -queratina en presencia de agua, tales fibras pueden estirarse al doble de su longitud original. De estudios por medio de la difracción de rayos X, se obtuvieron patrones muy similares a los de la proteína fibroína de la seda, que es un ejemplo de una β -queratina. Pauling & Corey concluyeron, que la transición de la estructura de α -queratina a β -queratina, se debe al rompimiento térmico de los puentes de hidrógeno intracadena que estabilizan normalmente la hélice alfa.

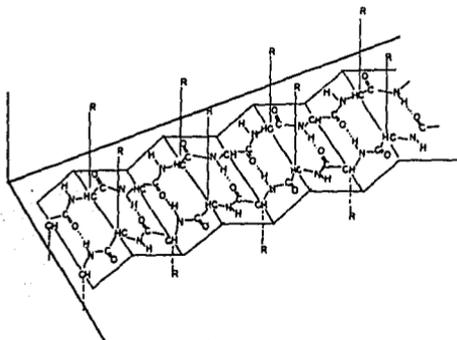


Figura 1.9

1.2.3 ENLACE DE HIDRÓGENO.

La conclusión de que el átomo de hidrógeno puede ser atraído simultáneamente hacia dos o más átomos de otros elementos y servir como un átomo de enlace es generalmente descrito por W. M. Latimer y W. H. Rodebush, quienes emplearon el concepto para explicar comportamientos de varios sistemas en estudio (3).

Actualmente se reconoce que el enlace de hidrógeno es el más común y fuerte de todas las interacciones moleculares y, excepto para las interacciones iónicas y covalentes, es probablemente la estructura simple más importante en química, física, biología, cristalografía, mineralogía, geología, etc. (4, 5, 6).

1.2.3.1. ALGUNAS CARACTERISTICAS DEL ENLACE DE HIDRÓGENO.

Las energías de enlace se encuentran en un intervalo de 3 y 10 kcal/mol en la tabla 1.6. Los enlaces debajo de estos valores se consideran débiles, y aquellos que se encuentran por encima de estos valores son considerados enlaces fuertes (7). Los enlaces de hidrógeno en el intervalo débil y normal, son de particular importancia en sistemas biológicos donde los cambios de energía son mínimos.

La longitud de un enlace de hidrógeno se encuentra expresado como una distancia internuclear entre los dos átomos electronegativos, algunos valores se muestran en la tabla 1.7 (8). Los datos reportados en la tabla 1.8 indican que los enlaces de hidrógeno en general son asimétricos; es decir el átomo de H no se encuentra localizado exactamente en la parte media entre otros dos átomos.

TABLA 1.6

ENERGÍAS DE ALGUNOS ENLACES DE HIDRÓGENO COMUNES.

TIPO DE ENLACE	SISTEMA	-ΔH (Kcal/mol)
F- H--F	HF(g)	6.80
F- H--O	HF + CH ₃ COCH ₃	11.00
O- H--O	CH ₃ CO ₂ H(g)	7.00
	H ₂ O(g)	5.00
N- H--O	CH ₃ CONHCH ₃ (en CCl ₄)	3.90
C- H--O	CHCl ₃ +CH ₃ COCH ₃ (l)	0.95
C- H--N	HCN(g)	3.30

TABLA 1.7

LONGITUDES DE ALGUNOS ENLACES DE HIDRÓGENO COMUNES.

ENLACE	COMPUESTO	LONGITUD (Å ^o)	ENLACE	COMPUESTO	LONGITUD (Å ^o)
F--H--F	NaHF ₂ (c)	2.27	N--H--O	NH ₄ OOCH ₃	2.81-2.89
	HF (l)	2.49	N--H--F	NH ₄ F	2.61-2.82
O--H--O	Salas	2.40-	N--H--Cl	NH ₄ OHC1	3.20
	ácidas.	2.55	N--H--N	NH ₄ N	2.94
O--H--F	CuF ₂ ·2H ₂ O	2.65-	C--H--O	NH ₃	3.35
		2.72		especies orgánicas	2.92
S--H--S	H ₂ S (c)	3.94			

TABLA 1.8

DISTANCIAS DE ENLACE OBSERVADAS EN ESPECIES A--H--B.

TIPO DE ENLACE	DISTANCIA DE ENLACE (ANGSTROMS)			
	A---B		H---B	
	OBSERVADO	CALCULADO	OBSERVADO	CALCULADO
F--H--F	2.4	2.7	1.2	2.6
O--H--F	2.7	2.8	1.7	2.6
N--H--F	2.8	2.9	1.9	2.6

1.2.3.2. TIPOS DE ENLACE DE HIDRÓGENO.

La clasificación se determina del arreglo estructural (5).

1. Intermolecular, extendiéndose sobre varias moléculas. Un ejemplo típico es un arreglo de átomos de oxígeno (alrededor de cada átomo de oxígeno), como el predicho por M.L. Huggins y verificado por W.H. Bragg (9) (Figura 1.10).

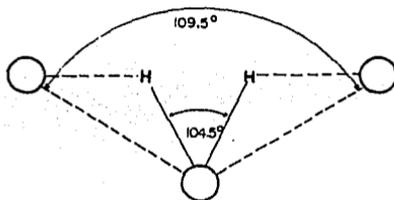


Figura 1.10

2. Intermolecular, extendiéndose sobre dos átomos solamente en especies diméricas. Los ácidos carboxílicos alifáticos cristalinos son ejemplo (Figura 1.11).

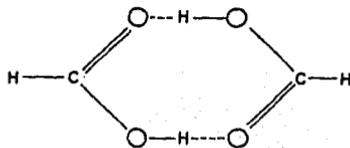


Figura 1.11

3. Intramolecular, envolviendo un átomo de hidrógeno enlazado con dos átomos en la misma molécula. El ejemplo es el isómero del *o*-clorofenol (Figura 1.12).

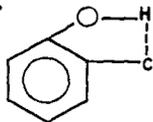


Figura 1.12

4. El caso específico con el ion FHF^- , el cual existe como una especie casi planar con distancias cortas de enlace (Tabla 1.7).

1.2.3.3. EFECTO DE LA PRESENCIA DEL ENLACE DE HIDROGENO.

La existencia de los enlaces de hidrógeno se infiere por los cambios en ciertas propiedades físicas. Los cambios atribuidos a los enlaces de hidrógeno incluyen el aumento en el punto normal de ebullición, punto de fusión, vaporización, el decrecimiento en la presión de vapor y punto normal de congelamiento. (7). La técnica de rayos X permite la localización de los átomos de H relativa a otros átomos (10).

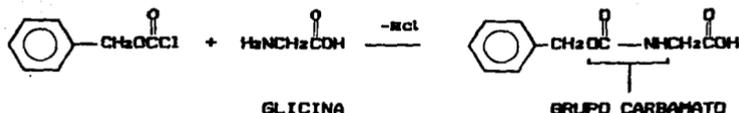
1.2.4. PUENTES DISULFURO.

Tomando en cuenta las propiedades de los péptidos, ha sido posible analizar la estructura de varias proteínas formadas por una o varias cadenas polipeptídicas unidas por puentes disulfuro. Si una proteína presenta una sola cadena polipeptídica, habrá que eliminar la posibilidad de encontrar puentes disulfuro intracadena.

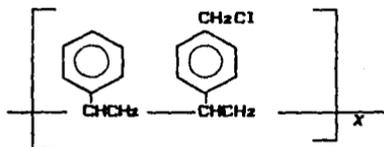
La forma de este tipo de enlace es único para cada proteína y su función común del enlace es proveer de una gran estabilidad extra a la proteína plegada. En vista de esto, no es sorprendente de que algunos puentes S-S pueden ser rotos sin que la proteína afecte sus funciones.

1.2.5. SÍNTESIS DE LOS PEPTIDOS.

El problema principal se presenta en el hecho de que hay más de una forma en que se pueden unir los aminoácidos. Es importante proteger los grupos reactivos que podrían dirigir la reacción a resultados no esperados y dejar libres aquellos grupos deseados. Los grupos bloqueadores deben reunir ciertas características como el que sea inerte en las condiciones propias de reacción y fácilmente eliminable cuando el desarrollo de la síntesis sea concluido. Como ejemplo de grupo protector se encuentra el grupo carbamato, inerte y fácil de eliminar. Ejemplo :



El desarrollo de las técnicas ayudan a mejorar los métodos de síntesis, ejemplo es la síntesis de péptidos de Merrifield. En este tipo de síntesis, una resina sostiene al aminoácido C-terminal por el grupo carboxilo, mientras se encuentra sintetizando el péptido. La resina es un poliestireno en cuya composición se encuentra aproximadamente 1 % de unidades p-clorometil estireno.



RESINA DE POLIESTIRENO QUE CONTIENE UNIDADES DE P-CLOROMETIL ESTIRENO.

1.3. PROTEINAS.

1.3.1 CLASIFICACIÓN.

Las proteínas se pueden clasificar según el tipo de función que desempeñan y en la tabla (1.9) se presenta una clasificación y las describe de una forma general.

TABLA 1.9

EJEMPLOS	FUNCIÓN
HORMONAS	
Insulina	Regula el metabolismo de la glucosa.
PROTEINAS ESTRUCTURALES	
Glucoproteínas	Forman parte de cubierta y pared celular.
Alfa queratina	En piel, plumas, uñas y cuernos.
Colágena	Tejidos conectivos como tendones, huesos.
Elastina	En los tejidos de los ligamentos.
PROTEINAS DE TRANSPORTE	
Hemoglobina	Transporte de oxígeno en la sangre.
Mioglobina	Transporte de oxígeno en músculos.
Albúmina sérica	Transporte de ácidos grasos en la sangre.
PROTEINAS CONTRACTILES.	
Miosina	Forma parte de los filamentos gruesos de las miofibrillas.
Actina	Forman los filamentos delgados de las miofibrillas.
PROTEINAS RELACIONADAS CON LA INMUNIDAD Y LA DEFENSA.	
Anticuerpos	Forman complejos con los antígenos.
Fibrinógeno	Forman fibrina en la coagulación de la sangre.
Trombina	Forma parte del sistema de coagulación.

EJEMPLOS**FUNCIÓN**

PROTEINAS QUE REGULAN GENES.

Histonas	Se asocian con determinada región del DNA.
No-histonas	Algunas de estas proteínas tienen acción reguladora sobre la actividad de genes específicos.

ENZIMAS

Citocromo C	Transfiere electrones.
DNA polimerasa	Replica y repara DNA.
Ribonucleasa	Cataliza la hidrólisis del ácido ribonucleico.

1.3.2. ESTRUCTURAS SUPERIORES DE LAS PROTEINAS.

Las secuencias de los aminoácidos en una molécula de proteína se llama estructura primaria de la proteína. Muchas de las propiedades de la proteína se deben a la orientación de la molécula como un todo. La forma (helicoidal) que adopta la molécula se llama estructura secundaria. Las interacciones ulteriores, como el plegarse en si misma en forma de esfera, se denominan estructura terciaria. La interacción entre ciertas subunidades de proteína se llaman la estructura cuaternaria. Todas estas estructuras se denominan en conjunto estructuras superiores de las proteínas.

1.3.3. DESNATURALIZACIÓN DE LAS PROTEINAS.

La mayoría del tipo de proteínas que tienen dos o más cadenas polipeptídicas, si se sujetan a la acción del calor o a alta concentración de urea, o elevado pH, sufren cambios

conformacionales que originan la pérdida de sus características estructurales superiores generando un desensamble de las cadenas que se separan en hélices al azar. Tal procedimiento recibe el nombre de desnaturalización de proteínas. Otros factores que pueden provocar esto son los detergentes, los agentes oxidantes y reductores, los cambios en el tipo de solventes y la temperatura.

Si el procedimiento de desnaturalización se realiza bajo condiciones controladas, es posible en algunos casos, que las cadenas polipeptídicas de una proteína puedan ser separadas una de la otra sin afectar su estructura terciaria normal.

CAPITULO II

CAPITULO II

2.0. PROPIEDADES DE LOS IONES METÁLICOS EN SOLUCIONES ACUOSAS.

Para comprender mejor aún el comportamiento de los iones metálicos con las sustancias, fin de este trabajo, se plantean algunos aspectos importantes que presentan los iones en solución.

2.1. NATURALEZA DE LOS IONES HIDRATADOS.

Se ha dado a través del tiempo, especial atención a la naturaleza de los iones hidratados. En particular, se han presentado ciertas tendencias en decidir si un número definitivo de moléculas de agua está asociado con un ión particular generando una especie molecular. Redlich y Hood (11) enfatizaron la necesidad de un criterio experimental válido para estudiar este hecho y concluyeron que la espectroscopía de Raman era la más adecuada. La idea básica es que la formación de una especie debe durar el tiempo suficiente para que permita la observación del espectro.

Una revisión al trabajo de Bockris (12), indica una gran variabilidad en la determinación de los números de hidratación, esto posiblemente se entiende en base a un modelo sencillo en donde se considera a un ión que ejerce una influencia sobre las moléculas de agua, siendo las más cercanas al ión las que presentan mayor interacción y que disminuye en referencia a moléculas de agua más distantes. El ambiente de un catión en una solución acuosa se describe en la figura 2.1, las regiones (13, 14) son :

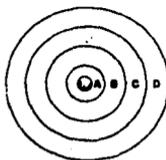


Figura 2.1

A) la primera esfera de (coordinación) solvatación del catión, contiene seis moléculas de agua que directamente interaccionan o se enlazan con el catión.

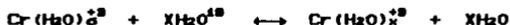
B) Una segunda esfera de solvatación en donde el volumen presenta una variación que depende de la naturaleza del catión; para iones pequeños multivalentes el volumen es grande mientras que para cationes monopositivos es pequeño.

C) Esta esfera presenta un alto grado de desorden, que funciona como una zona de división entre las zonas a) y b) con la zona d).

D) Disolvente.

Es importante indicar que este esquema aplica en las soluciones muy diluidas, en donde el promedio de separación entre los iones en una solución electrolítica 1:1 de concentración 10 M, 1 M y 0.1 M son 4.4, 9.4 y 20 Å respectivamente (15). El término esfera surge de la apariencia de simetría esférica aproximada que tendría un elemento interactuante con el ión.

En el caso del ión $Cr(H_2O)_6^{+3}$, con la ayuda de rayos-X y de experimentos de intercambio de O^{18} , el cual puede representarse en la forma :



donde X es el valor a determinar. La reacción involucrada es lenta, el tiempo medio a 25° C es de 40 hrs. Es factible determinar el número de intercambio de moléculas de agua relacionadas con el Cr^{+3} mediante la determinación de la cantidad de isótopos posterior a la dilución en la mezcla del ión metálico con H_2O^{18} . El radio de la esfera de moléculas de agua enlazadas al ión metálico fue determinado como 6. La gran cantidad de trabajos relacionados con el número de coordinación de este ión, permiten determinar un valor de 6, lo que hace posible establecer que la primera esfera de coordinación se haya podido calcular -en este caso para el Cr^{+3} -.

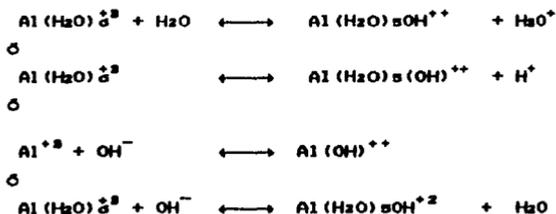
2.2. HIDRÓLISIS DE LOS IONES METÁLICOS.

Así como los pares de electrones no compartidos de los átomos de nitrógeno en las aminas son capaces de coordinarse con los iones metálicos para formar complejos, así también los pares de electrones no compartidos de los átomos de oxígeno en las moléculas de agua son capaces a su vez de coordinación (16, 17). En consecuencia, los iones metálicos en soluciones acuosas deben ser considerados como iones complejos (18), y esta formación se debe en forma general al desplazamiento de las moléculas de agua coordinadas por el ligando en cuestión.

Una mayor complicación en el estudio de las interacciones de los iones metálicos con moléculas pequeñas y con proteínas, es la hidrólisis de estos iones. El proceso de reacción más simple puede ser representado por la reacción,

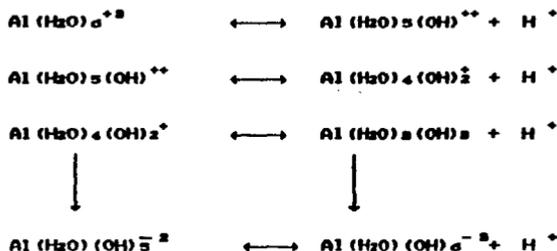


Existen diversas maneras de observar este proceso, y la reacción puede ser escrita de las siguientes formas:



y así sucesivamente.

Las diversas representaciones reflejan los diferentes intentos para indicar las especies presentes y los posibles mecanismos para el proceso. Actualmente, se cree que el proceso puede continuar en una serie de reacciones consecutivas:



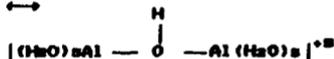
Una complicación mayor se presenta cuando especies hidrolizadas tales como $\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_5(\text{OH})^{2+}$ pueden ser consideradas con posibilidades de polimerización mediante un proceso de condensación:



Tal proceso puede continuar casi indefinidamente por la pérdida de iones H^+ y la formación de nuevos puentes. Estas especies pueden a su vez implicar iones H^+ en las reacciones de equilibrio:



o



Los términos ol y oxo son comunmente empleados para distinguir el tipo de puente (OH y O respectivamente), y el proceso recibe el nombre de olación.

Algunos valores de pK_{a1} y pK_{a2} para una serie de iones metálicos se encuentran en la tabla 2.1, éstos describen el equilibrio en las condiciones de temperatura y fuerza iónica definidos. Otros valores ayudan en cierta medida para la predicción de la hidrólisis en función de el valor de pH , debido a que muchos hidróxidos metálicos son insolubles (49). Se señalan más valores en el trabajo de Mattock (19).

En la tabla 2.1 se muestra el valor del producto de solubilidad para cada hidróxido metálico de los que se mencionan. La mayoría de los valores provienen de Latimer (22). Los valores de solubilidad nos indican el comportamiento de las formas hidrolizadas de los iones metálicos, dado que se puede generar una mezcla de precipitados, esto se debe a la presencia de otros iones en la solución. Por ejemplo, los precipitados de hidróxido de zinc pueden contener nitratos, cloruros (37), ó sulfatos (49). La novena columna indica valores aproximados de pH donde empezará la precipitación de los hidróxidos metálicos de soluciones $0.01 M$ de cloruros solubles, nitratos, o sulfatos. Los valores se obtienen de Britton (50).

Los iones metálicos que se presentan en la tabla 2.1, están divididos en tres grupos, el primer grupo contiene a aquellos metales cuyos valores de pK_{a1} , se encuentran por arriba de 11 y para aquellos hidróxidos metálicos que comienzan a precipitar con valores de pH 9 o mayores a éste. El grupo dos agrupa a aquellos hidróxidos metálicos que precipitan en un intervalo de pH entre 6 y 9. Los valores de pK_{a1} se encuentran en un intervalo de 8 hasta 11. A valores mayores de los pH presentados, dependiendo del metal, la hidrólisis debe tomarse en cuenta. Por supuesto, la precipitación del hidróxido se puede prevenir por la presencia de suficiente cantidad de algún ligando, el cual complejará al metal reduciéndose así la actividad del ión libre.

TABLA 2.1

TIPO 1

ION	Z	TEMP	ANION	I	pk _{a1}	pk _{a2}	K _{s.p.}	pH PREC	REFERENCIA
Tl ⁺¹	2	25	OH ⁻	0	13.18		0.72	>14	20, 21, 22
Ag ⁺²	2	25	OH ⁻	0	11.17	12.1		9	23, 18
Bi ⁺²	6	25	OH ⁻	0	13.86		5.0x10 ⁻³	13	21, 22a
Bi ⁺²	6	25	OH ⁻	0	13.01		3.2x10 ⁻¹⁴	13	23a, 22
Co ⁺²	6	25	OH ⁻	0	12.70		1.3x10 ⁻⁶	12	20, 21, 24, 22
Mg ⁺²	6	25	Cl ⁻	0	11.61		3.1x10 ⁻¹¹	10	25, 26, 27

K_{s.p.} = constante de producto de solubilidad.

pH PREC. = valor de pH de precipitación

I = fuerza iónica TEMP = temperatura Z = número de coordinación.

TIPO 2

ION	Z	TEMP	ANION	I	pk _{a1}	K _{s.p.}	pH PREC.	REFERENCIA
Mn ⁺²	6	20	CH ₃ CO ₂ ⁻	1	9.50	2.0x10 ⁻¹³	9	22, 28
Fe ⁺²	6	25	ClO ₄ ⁻	1	9.50	1.8x10 ⁻¹⁵		29, 22, 30
Co ⁺²	6	25	Cl ⁻	0.98-0.9	(10.20)	2.5x10 ⁻¹⁶	8	31, 32, 33
Ni ⁺²	6	25	Cl ⁻	0.95-1.5	(10.64)	6.5x10 ⁻¹⁸	8	34, 32
Cd ⁺²	4	20	SO ₄ ⁻²	0.4	10.60	2.0x10 ⁻¹⁴	7	35, 22, 28
Zn ⁺²	4	25	SO ₄ ⁻²	0.0	9.6	1.0x10 ⁻¹⁷	6	36, 37, 38, 22
Pb ⁺²	4	18	NO ₃ ⁻	0.0	8.78	4.2x10 ⁻¹⁵	6	39

TIPO 3

ION	Z	TEMP	ANION	I	pk _{a1}	pk _{a2}	K _{s.p.}	pH PREC.	REFERENCIA
Fe ⁺²	6	25	ClO ₄ ⁻	1.0	6.52		1.6x10 ⁻²⁶	5	22, 19, 40
Al ⁺³	6	15	ClO ₄ ⁻	0.0	4.89		5.0x10 ⁻³³	4	41, 42, 43, 22
Cr ⁺³	6	15	ClO ₄ ⁻	0.0	3.00		6.7x10 ⁻³¹	4	44, 45, 41, 22
Fe ⁺³	6	25	ClO ₄ ⁻	3.0	1.14	1.49	1.5x10 ⁻⁴⁴		46, 22
Hg ⁺²	2	25	ClO ₄ ⁻	0.5	3.70	2.00	4.0x10 ⁻²⁶	2	47, 48, 43

En los metales del último grupo, la hidrólisis ocurre a valores menores a 7 de pH, en una región en donde las proteínas son inestables. El estudio de los iones metálicos de este grupo a pH mayor de 7 ó 3, depende de la formación del complejo con los ligandos que desplazan al ion hidroxilo, por ejemplo, la afinidad del Hg^{+2} por el ion cloruro es suficientemente grande, que el cloruro de mercurio no se hidroliza significativamente aún en valores de pH alrededor de 7.

2.2.1. FUERZA IÓNICA.

Los valores de las constantes de hidrólisis generalmente presentan variación con respecto a la fuerza iónica. En la tabla 2.2, se observa este comportamiento (51, 52)

TABLA 2.2

EFFECTO DE LA VARIACIÓN DE LA FUERZA IÓNICA SOBRE LOS VALORES DE LAS CONSTANTES DE HIDRÓLISIS (pK) A 25⁰ C

Pb ⁺²	(NaClO ₄)/M	0.30	3.00	
	pK ⁵¹	7.8	7.9	
Ni ⁺²	(KNO ₃)/M	0.030	0.30	1.00
	pK ⁵¹	10.22	10.23	10.26
Ga ⁺³	(NaClO ₄)/M	0.10	0.30	0.50
	pK ⁵²	2.87	2.48	2.30
Tl ⁺³	(NaClO ₄)/M	1.50	3.00	
	pK ⁵¹	1.07	1.16	

En la gráfica 1 del apéndice 1, se observa la dependencia de la constante de hidrólisis pK para el catión Ni⁺² respecto a la fuerza iónica (a), y respecto a la raíz cuadrada de la fuerza iónica (b) (53). Para el sistema Ni⁺² pK = 9.86 ± 0.03 (53); Mn⁺² pK = 10.59 ± 0.08 (54) y 8.96 ± 0.03 para Zn⁺² (55), a 25⁰ C.

2.2.2. EFECTOS ESPECIFICOS DE LOS IONES.

La naturaleza de la sal que se emplea para mantener la concentración iónica constante puede tener algunos efectos sobre el valor de la constante de hidrólisis pK . Esto se muestra mejor en la tabla 2.3.

TABLA 2.3

EFECTO ESPECIFICOS DE LOS IONES SOBRE LAS CONSTANTES DE HIDRÓLISIS.

Zn^{+2}	2M KCl	2M NaCl	2M NaClO ₄	3M KCl	3M NaCl
pK^{25}	9.02	9.11-9.14	9.55	9.26	9.25
Tl^{+3}	3M NaClO ₄		3M LiClO ₄		
pK^{25}	1.14		1.18		

2.3. METALES DE TRANSICIÓN.

El término de metales de transición se aplica actualmente a los elementos de transición d y f. Sin embargo, el término suele referirse a los metales de transición d, mientras que los de transición f se denominan tierras raras, o también elementos de transición interna. Rigurosamente para considerar a un elemento, elemento de transición d debe poseer un grupo de orbitales d ocupados parcialmente (56).

2.3.1. ESTADOS DE OXIDACIÓN.

Una de las características de los metales de transición es que exhiben más de un estado de oxidación. Los elementos que presentan estado de oxidación inferiores a su estado común actúan como reductores, mientras que los que tienen estados de oxidación superiores, actúan como oxidantes.

A pesar de la diferencia que existe en el comportamiento de los grupos A y B, los metales de transición muestran algunas de las tendencias generales de los elementos representativos. El carácter covalente de los compuestos correspondientes de metales de un mismo grupo B disminuye, y el iónico aumenta al descender dentro del grupo. Esta tendencia se pone de manifiesto por el aumento en la conductividad eléctrica de las disoluciones acuosas, y por el de los puntos de fusión y ebullición de los compuestos de los elementos más pesados.

2.3.2. COORDINACIÓN.

La mayoría de los metales de transición tienen orbitales d vacíos en donde pueden acomodar pares electrónicos; por ello, dichos compuestos tienden a comportarse como ácidos de Lewis al formar enlaces covalentes coordinados en los iones complejos.

El enlace de los complejos de los metales de transición no se comprendió en su totalidad sino hasta las investigaciones de Alfred Werner a finales del siglo pasado, quien logró dar la interpretación al comportamiento de ciertos complejos coordinados con platino⁴⁴ y definir una formulación sobre las especies formadas.

2.3.3. ENLACE DE LOS COMPUESTOS DE COORDINACIÓN

Las teorías sobre el enlace de los compuestos de coordinación deben explicar sus estructuras, colores y propiedades magnéticas. La primera teoría fue la de enlace de valencia, que explica las

propiedades estructurales y magnéticas . Por otra parte, a principios de siglo se formula la teoría de campo cristalino y se aplica al estudio de los complejos de metales de transición. Diversas investigaciones se encuentran encaminadas hacia las interacciones electrostáticas de los ligandos sobre los orbitales d de un ion metálico central (56).

2.3.4. COMPORTAMIENTO DE LOS METALES DE TRANSICIÓN EN SOLUCIONES ACUOSAS.

2.3.4.1 PRIMER RENGLÓN

Todos los elementos de transición del primer renglón forman cationes M^{2+} en soluciones acuosas. Los primeros elementos de esta serie son altamente reductores, lo que complica el estudio químico de sus soluciones acuosas. En particular, Ti^{3+} reduce el agua en un corto tiempo. Este y los cationes próximos V^{2+} y Cr^{3+} son sensibles al aire.

Todos los elementos a partir de escandio hacia cobalto, generan cationes M^{3+} en soluciones acuosas, al menos en soluciones ácidas. Ti^{3+} y V^{3+} son reductores, aunque otros elementos oxidan el agua, concretamente Mn^{3+} y Co^{3+} , este último existe en forma aniónica en medio acuoso de forma momentánea en una solución de hidróxido de sodio (57). Cationes estables en la forma M^{4+} se desconocen para estas series de elementos, aún en soluciones ácidas fuertes.

2.3.4.2. SEGUNDO Y TERCER RENGLÓN.

Es reducido el número de cationes caracterizados en soluciones acuosas. Esto se debe a su baja estabilidad o al hecho de que compuestos de estos cationes no existen en estados de oxidación +1 o +3, que son los estados de oxidación más favorables para la existencia de cationes M^{n+} en solución acuosa. Estudios recientes sobre el molibdeno (58) demuestran que existe la posibilidad de considerar la existencia de nuevas especies que pueden ser a través de dímeros o mediante la formación de especies poliméricas.

2.4. NÚMERO DE SOLVATACIÓN

Diversos métodos ayudan a determinar la primera y segunda esfera de coordinación cuando un disolvente interacciona con el catión. Al moverse el catión en la solución acarrea consigo ambas esferas, y las mediciones del movimiento de los iones indican un número de solvatación muy grande comparándolo con el correspondiente a la primera esfera (Tabla 2.4).

TABLA 2.4

NÚMERO DE HIDRATACIÓN

R.M.N.	ÁREA DEL PICO	NÚMEROS DE TRANSFERENCIA
Na ⁺	6	7-13
Mg ²⁺	6	12-14

2.4.1. NÚMERO DE SOLVATACIÓN EN LOS METALES DE TRANSICIÓN M²⁺

Es razonable que estos cationes presenten una esfera de solvatación tanto en soluciones acuosas como en solventes polares no acuosos. El caso de los cationes Fe³⁺, Co²⁺, y Ni²⁺, muestran por medio de R.M.N, que el número de coordinación es de seis para sistemas en donde se empleó como disolvente tanto agua, como acetonitrilo (59). Hexahidratación se detectó para Co²⁺, Ni²⁺, y Mn²⁺ y se ha demostrado a través del espectro visible-ultravioleta. En la tabla 2.5 se encuentran tabulados ciertos números de hidratación para cationes 2+ de los metales de transición.

2.4.2. NÚMERO DE SOLVATACIÓN EN LOS METALES DE TRANSICIÓN M³⁺

Los números de hidratación se encuentran enlistados en la tabla 2.6, incluye espectroscopía y otros métodos de comparación. El número de hidratación esperado es de 6.

2.5. ACUO-LIGANDOS DE LOS COMPLEJOS DE LOS CATIONES M^{2+} DE LOS METALES DE TRANSICIÓN.

Especies como $M(OH_2)_6^{2+}$, $M(OH_2)_5(NH_3)^{2+}$, $M(OH_2)(EDTA)^{2-}$, y $M(OH_2)Cl^+$, donde el símbolo M corresponde a los iones metálicos Ni^{2+} ó Co^{2+} , presentan un enlace σ entre el ligando y el catión de importancia. La velocidad de intercambio de agua que se encuentra coordinada por los ligandos en este grupo resulta ser considerablemente rápida.

El intercambio de las moléculas se puede ver afectado si se emplean ligandos como fenantrolina. Esto se debe a la formación de un fuerte enlace π que se forma entre el ligando y el catión; el efecto que se observa de la donación σ por parte del ligando hacia el catión, se ve contrabalanceada por la donación π del catión hacia el ligando. En consecuencia, la carga efectiva sobre el átomo metálico central no se altera en forma considerable por la coordinación de este tipo de ligandos. Los enlaces de las moléculas de agua con el catión permanecen fuertes y la velocidad de intercambio, por consiguiente, afectada.

TABLA 2.5

NÚMERO DE HIDRATACIÓN PARA CATIONES M^{2+}

	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	REFER.
R. M. N. AREA DE LOS PICOS.	6	6	6		6	
NÚMEROS DE TRANSFERENCIA ^b					10-12.5	(60)
NÚMEROS DE TRANSFERENCIA ^c				34	44	(61)

b: se asume hidratación cero para cationes orgánicos grandes.

c: se asume hidratación cinco para Cl^+ .

REFER. = REFERENCIAS.

TABLA 2.6

NÚMERO DE HIDRATACIÓN DE LOS CATIONES M²⁺

	Sc	Ti	V	Cr	Fe	Y	Rh
R.M.N. AREA DEL PICO	4 - 5	(62,68)	6 (65)	6 (67)		2.5 (68)	
DILUCION ISOTOPICA				6 (68)			6 (70)
VISIBLE- ULTRAVIOLETA		6 (64)	6 (66)	6 (69,69)	6 (69,69)		
DIFUSION				16.5 (70)	10.5 (70)		

2.6. TERMOQUIMICA DE LOS IONES METÁLICOS.

2.6.1. ESTIMACIÓN PRACTICA DE LOS PARAMETROS DE SOLVATACIÓN DEL CATION.

La suma de las energías libres de Gibbs de solvatación tanto del catión como del anión ($\sum \Delta G_{\text{ION SOLVATADO}}$) se puede obtener directamente de las mediciones de la fuerza electromotriz. Los valores para $\sum \Delta H_{\text{ION SOLVATADO}}$ se obtiene de dos formas, ya que depende de la solubilidad que presenta la sal en cuestión. Si la sal es suficientemente soluble, entonces la medición de los cambios de entalpía de solución (ΔH_{sol}) puede determinarse mediante la técnica de calorimetría, un método directo, exacto, y satisfactorio. Por otro lado, si la sal es no muy soluble, la estimación en forma indirecta de los cambios de entalpía de la solución se realizan vía ecuación de Van't Hoff que es una forma fácil de evaluar tal parámetro.

2.6.2. ENTALPIA DE HIDRATACIÓN DEL CATION.

Halliwel y Nyberg (72) dividieron el cambio de entalpía ($\Delta H_{\text{solvatación}}$) como una contribución individual por parte del ión. La tabla 2.7 (73) presenta diversos valores de entalpía de hidratación para los iones individuales.

TABLA 2.7

ENTALPIA DE HIDRATACIÓN (Kcal mol ⁻¹) PARA IONES METÁLICOS.							
Li ⁺	-123.0	Be ²⁺	-594.4	Zn ²⁺	-488.6	Al ³⁺	-1113.7
Na ⁺	-96.90	Mg ²⁺	-459.4	Cd ²⁺	-431.6	Fe ³⁺	-1046
K ⁺	-76.70	Ca ²⁺	-380.60	Mn ²⁺	-441.0	Cr ³⁺	-1052
		Sn ²⁺	-371.5	Pb ²⁺	-353.7		
		Fe ²⁺	-458.9	Cr ²⁺	-442.1		

La entalpía de hidratación de todos los cationes es negativa. La dependencia de estos valores con respecto a la carga del catión se muestra en la gráfica 2 del apéndice 1.

2.6.3. CATIONES DE LOS METALES DE TRANSICIÓN.

La gráfica 2 del apéndice 2 muestra como la entalpía de hidratación para los cationes dipositivos de los metales de la primer serie de transición dependen del número atómico (74) (Tabla 2.8).

TABLA 2.8
ENTALPIAS DE HIDRATACIÓN RESPECTO AL NÚMERO ATÓMICO

NÚMERO ATÓMICO	CATION	$\Delta H/\text{Kcal mol}^{-1}$
24	Cr ⁺²	-442.1
25	Mn ⁺²	-441.0
26	Fe ⁺²	-458.9
27	Co ⁺²	-491.0
28	Ni ⁺²	-503.3
29	Cu ⁺²	-502.0
30	ZN ⁺²	-488.6

2.6.4. ENERGÍA LIBRE DE HIDRATACIÓN DEL CATION.

Algunos valores de la energía libre de Gibbs se encuentran enlistados en la tabla 2.9 (75,76).

TABLA 2.9

ENERGIAS LIBRES DE BIBBS DE HIDRATACIÓN PARA IONES METALICOS, 25°C.

Li ⁺	-122.1	Hg ²⁺	-455.5	Zn ²⁺	-484.6	Al ³⁺	-1103.3
K ⁺	-80.6	Ca ²⁺	-380.8	Cd ²⁺	-430.5	Fe ³⁺	-1035.5
Na ⁺	-98.2	Ba ²⁺	-315.1	Hg ²⁺	-436.3	Cr ³⁺	-1039.5
		Cr ²⁺	-446.1	Fe ²⁺	-456.6		
		Sn ²⁺	-372.7	Pb ²⁺	-357.8		

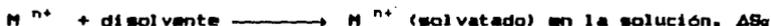
UNIDADES : KCAL/MOL

2.6.5. ENTROPIA DE HIDRATACIÓN DEL CATION.

Se pueden reportar estos valores de la siguiente manera:



2. Un ion se transfiere en su forma de retículo cristalino a solución.



Los valores de entropía de hidratación del cation se encuentran enlistados en la tabla 2.10 (77).

TABLA 2.10

ENTROPIAS DE HIDRATACIÓN (cal deg⁻¹ mol⁻¹) a 25°C

H ⁺	-26	Hg ²⁺	-64	Zn ²⁺	-64	Al ³⁺	-111
Li ⁺	-28.4	Ca ²⁺	-50	Cd ²⁺	-55	Fe ³⁺	-110
Na ⁺	-20.9	Mn ²⁺	-58	Hg ²⁺	-43		
K ⁺	-12.4			Fe ²⁺	-65		

2.7. SOLUCIONES DILUIDAS.

Las interacciones de los iones en soluciones diluidas son de diferentes tipos, dentro de las cuales se pueden mencionar las fuerzas de dispersión o de London, fuerzas Coulombianas y las fuerzas mecánico cuánticas involucradas en la química del enlace. Debido a esto, los iones en soluciones a concentraciones mayores no se encuentran completamente independientes.

El tratamiento termodinámico usual es el definir un estado de referencia en donde los iones se comporten como especies independientes. El concepto de solución a dilución infinita se introduce como referencia para el comportamiento independiente, tomando en cuenta que las fuerzas involucradas tenderían a cero a una separación infinita.

Los estudios termodinámicos, consideran a las desviaciones de los sistemas del comportamiento ideal, como una evidencia de las interacciones de las especies en solución. Como se ha planteado anteriormente (a concentraciones finitas), las expresiones que determinan los valores de las constantes de equilibrio involucran a su vez los coeficientes de actividad. La gran contribución de Debye Hückel fue el establecimiento de la base teórica para los coeficientes de actividad en soluciones diluidas. Esta teoría suministra una manera de obtener los valores de los coeficientes al evaluar las especies y reafirmar la consistencia de los valores obtenidos experimentalmente con una formulación particular propuesta.

Esta teoría asume que en una solución diluida, cada ión separado se encuentra rodeado por una rápida y fluctuante nube de iones, con una ligera prioridad por aquellos iones de carga opuesta.

2.8. SOLUCIONES CONCENTRADAS.

La mayoría de los sistemas de interés para los químicos involucran sistemas concentrados. Esencialmente en sistemas concentrados, la distancia promedio entre los iones decrece y una menor cantidad de moléculas separan las cargas contrarias.

En este caso el ión negativo se encuentra inmediatamente adyacente al catión. El segundo tipo envuelve la separación del anión y catión por uno ó al menos dos moléculas de agua (complejo esférico externo). Más allá del intervalo de la esfera externa, las interacciones no se consideran para generar una especie química y deben tratarse por las teorías del coeficiente de actividad que envuelven interacciones no específicas (7B).

2.9. INTERACCIÓN CON ANIONES.

Una pregunta importante surge cuando se involucran los aniones y cómo se comportan; si bien no se encuentran asociados con los cationes en su totalidad, tampoco forman firmes enlaces en las esferas de coordinación de los complejos. Se sugiere el empleo de los métodos de espectros para determinar de que forma afectan y si éstas pueden ser detectadas. Por otro lado, estudios con el método Raman (7Ba) indica la existencia de soluciones base, ejemplo de esto son las especies $Zn(OH)^{-2}$ y $Al(OH)^{-4}$. El conocimiento acerca de la solubilidad de muchos hidróxidos en exceso (OH^-), generalmente se interpreta en términos de especies aniónicas. La naturaleza de estos aniones varían de acuerdo a la variación de iones OH^- .

CAPITULO III

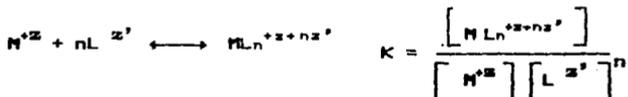
CAPITULO III

3.0. FORMACIÓN DE COMPLEJOS.

En general, los sistemas ión metálico- ligando pueden ser descritos por la formación de complejos $ML, ML_2, ML_3, \dots, ML_n$, donde M denota los iones metálicos, L el ligando, y n el número máximo de enlaces de ligandos para el ión metálico. La concentración de cada complejo en el equilibrio está relacionado con una serie de expresiones, en donde las constantes de asociación sucesivas son valores que involucran varios aspectos importantes para tomarse en cuenta y que pueden ser determinadas mediante diversos métodos (79, 80), como se verán posteriormente en este trabajo.

3.1. ASPECTOS EXPERIMENTALES.

La mayoría de las mediciones se encuentran dirigidas con un punto de vista para obtener las constantes de equilibrio de formación o de disociación para las especies presentes en solución - como se ha venido mencionando- y puede representarse :



En donde M^{+z} es un ión metálico con carga $+z$, n es el número de asociación de la especie L que es un ligando de carga z' , $ML_n^{+z+nz'}$ es el complejo formado, y K la constante de equilibrio.

Los métodos de estudio se pueden clasificar como aquellos en donde se ven envueltos la determinación de los coeficientes de actividad y aquellos en donde se determina la concentración de las especies. Algunos de los métodos que se emplean para determinar las concentraciones son Espectrofotometría, Resonancia Electrónica del Spin (ESR), y Resonancia Magnética Nuclear (RMN) (81 a 86). La intensidad de absorción de la energía es proporcional a la concentración de las especies e independiente del medio ambiente de reacción.

3.2. INTERACCIONES DE LOS IONES METÁLICOS Y LOS AMINOÁCIDOS.

Cada aminoácido natural es capaz de formar un conjunto de quelatos con un átomo metálico. En la estructura común $\text{NH}_2\text{-CHR-COO}^-$, existen dos átomos donadores efectivos separados por dos enlaces. Algunos aminoácidos presentan por el lado de la cadena lateral (R) donadores efectivos, los cuales pueden verse involucrados en la formación del complejo y competir contra los átomos amino y carboxilo. Tomando en cuenta el glicinato como un ejemplo, los valores de $\log k_1$, $\log k_2$, y, $\log k_3$ para un grupo de iones metálicos se observan en la tabla 3.1. La mayoría de estos valores se obtuvieron de mediciones de valores de pH de mezclas conocidas de glicina, hidróxido de sodio, y la sal metálica en estudio, trabajo realizado por Flood y Lorås (87).

TABLA 3.1

CONSTANTES DE ASOCIACIÓN PARA LA COMBINACIÓN DE VARIOS IONES METÁLICOS CON EL GLICINATO.

ION METALICO	$\log k_1$	$\log k_2$	$\log k_3$	FUERZA IONICA	TEMP(°C)	REF.
Ba ⁺²	0.77			0.0	25	88
Ca ⁺²	1.48			0.0	25	89
Mg ⁺²	3.44			0.0	25	88
Mn ⁺²	3.44			0.0	25	88,90
Co ⁺²	3.28	4.61	2.56	0.5	20	87,91
Ni ⁺²	6.18	5.77	3.61	0.5	20	87
Sn ⁺²	3.52	4.80	2.54	0.5	20	87
Cu ⁺²	3.62	3.22		0.5	20	87,92

Monk (89), reporta a su vez los valores de $\log k_1$ para los iones Co^{+2} , Ni^{+2} , Zn^{+2} y, Cu^{+2} para oxalato, glicinato y etilendiamina (Tabla 3.2).

TABLA 3.2

VALORES DE $\log k_1$ PARA LA COMBINACIÓN DE VARIOS IONES METÁLICOS CON OXALATO, GLICINATO Y ETILENDIAMINA.

ION METALICO	OXALATO	GLICINATO	ETILENDIAMINA
Ba ⁺²	2.88	0.77	
Ca ⁺²	3.00	1.48	
Mg ⁺²	3.48	3.44	
Mn ⁺²	3.89	3.44	2.78
Co ⁺²	4.70	4.04, 5.29	5.89
Ni ⁺²	5.20	5.77, 6.18	7.52
Zn ⁺²	4.89	4.80, 5.52	5.71
Cu ⁺²	6.16	8.22, 8.62	10.55

La estabilidad de los complejos de glicinato se pueden comparar tanto con los complejos formados por el oxalato como con la etilendiamina. Cada complejo es un anillo quelato de cinco miembros. La comparación se observa en la tabla 3.2. La disparidad en las condiciones para la determinación de $\log k_1$ para el oxalato y para la etilendiamina ha generado la necesidad de reportar las dos constantes que aparecen para el glicinato. Los valores de la izquierda son más apropiados para compararse con los valores reportados para el oxalato. A su vez, los de la derecha lo son para compararse con las constantes de etilendiamina. La afinidad de los iones metálicos es mayor con la etilendiamina y menos con el oxalato, mostrando mayor preferencia por enlazarse con los átomos de nitrógeno respecto a los de oxígeno.

La absorción en el espectro de infrarrojo ha mostrado que los enlaces N-metal en las formas cristalinas de glicinatos de Cu⁺² y Ni⁺² son covalentes, mientras que los enlaces O-metal son iónicos (93, 94).

Bajo ciertas condiciones los ligandos de ciertos aminoácidos pueden combinarse con iones metálicos en más de una forma con el mismo complejo. Green y Ang (95) dan evidencia de que iones como complejos de Cr^{+2} con alanina pueden contener parcialmente combinación de quelatos de alanina y parcialmente también coordinación a través de grupos carboxilatos solos (Figura 3.1).

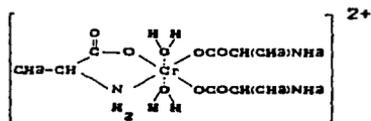


Figura 3.1

3.2.1. AMINOÁCIDOS CON UN TERCER GRUPO REACTIVO.

El efecto más simple de un tercer grupo reactivo (R) en un α -aminoácido se debe a la carga que presenta tal grupo (ejemplo el grupo guanidino de la arginina). Tanford y Shore (91) han demostrado que el Co^{+2} se combina con la arginina a $25^{\circ}C$ y fuerza iónica de 0.15 con valores en $\log k_1$, $\log k_2$, y $\log k_3$ de 3.87, 3.20, y 2.08 respectivamente. Se demostró que la diferencia entre este valor de $\log k_1$ con el de la alanina de 4.27, puede ser atribuido al efecto repulsivo de cargas del grupo R.

Dos diferentes, pero bien definidos complejos de Cu^{+2} con glutamato muestran tener relaciones estequiométricas de 1:2 y 2:2. Como ejemplo del primer caso, se encuentra el metal quelatado a través de un α -aminoácido y grupos carboxilos como en el complejo de glicina. En el último tipo de complejo, el cual es ligeramente soluble, presenta una molécula de agua en su estructura enlazada fuertemente (Figura 3.2).

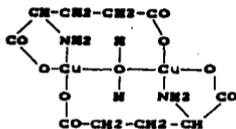


Figura 3.2

Los dos aminoácidos que se combinan más fuertemente con los iones metálicos son la histidina y la cisteína. La histidina puede combinarse a través de (figura 3.2b) :

- A) Un anillo de cinco miembros, abarcando los grupos α -aminoácidos y carboxilatos.
- B) Anillo de seis miembros con grupos α -aminoácidos e imidazol.
- C) Anillo de siete miembros presentando grupos carboxilatos e imidazol.
- D) Una estructura en la cual todos los grupos donadores de la histidina se combinan con el ión metálico.

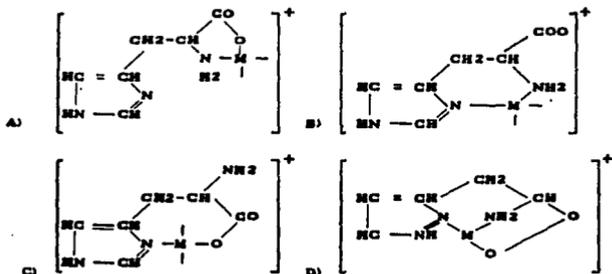


Figura 3.2b

La estructura b) se puede favorecer por aquellos iones metálicos que muestran preferencia por átomos de nitrógeno; evidencia de esto se presenta en el trabajo de Edsall (96), quien ha reportado pruebas de que en el complejo dihistidinato de Cu^{2+} , el ión cúprico se enlaza a dos grupos de imidazol y a dos grupos de α -aminoácidos.

Algunos de los trabajos que aparecen como primeros intentos de definir la interacción entre el ión metálico-aminoácido pertenecen a Stricks y Kolthoff (97).

La cisteína se combina con una gran variedad de iones metálicos fuertemente más que cualquier otro aminoácido. La combinación con plata es tan fuerte, que ha sido empleada como base de los procedimientos analíticos cuantitativos (98), y aparece en trabajos posteriores donde se describe la cuantificación cuidadosa de diferentes iones (97 a 102).

La oxidación de la cisteína a cistina, generalmente complica los estudios de los complejos metálicos. Por ejemplo, la cisteína se oxida con el cobre en solución amoniacal (99), pero si se utiliza un exceso del aminoácido, éste reaccionará con el ión Cu para formar un complejo estable para el cual el valor de $\log K_1$ se ha encontrado como 19.19 a 25°C , y fuerza iónica de 1.0 (100). Con el Fe^{+2} y, Fe^{+3} se combina la cisteína para formar complejos solubles, particularmente en soluciones alcalinas. Tanaka, Kolthoff, y Stricks (103) han presentado evidencia para la existencia de complejos a pH de 10-11 (Figuras 3.3)



Figuras 3.3

La reacción de la cisteína con Co^{+2} presenta un complejo 3:1, el cual se puede oxidar para dar un complejo café con Co^{+3} . Michaelis describe este proceso (104). Tanto los complejos de Co^{+2} (105) como de Fe^{+2} (106) con cisteína, son sujetos a oxidación en soluciones alcalinas por la cistina en ausencia de oxígeno para producir complejos de cisteína con los iones metálicos trivalentes.

Albert (107) encontró valores para $\log k_1$ y $\log k_2$ para el sistema Co^{+2} -cisteína, 8.8 y 7.4 respectivamente, a baja fuerza iónica y temperatura de 20°C . Se encontró que los grupos sulfhidrilo y amino de la cisteína presentaban enlace con el ión Co^{+2} . Similares resultados se obtuvieron en trabajos realizados por Li, Gawron, y Bascuas (108) concerniente al sistema Zn^{+2} -glutaciona, así como la combinación de ambos iones metálicos con glutaciona y cisteína; sistema estudiado por Li y Manning (109).

Valores de pK_1 , pK_2 y pK_3 a una temperatura de 25°C , de tioglicolato, cisteína y glutaciona se muestran en la tabla 3.3 (102). Por la aparente similitud de los valores de pK_1 , pK_2 , y pK_3 para cada compuesto, el grupo Hg-S presenta una fuerza de enlace poco sensible a la influencia de la presencia o ausencia de cargas positivas en los grupos amino.

TABLA 3.3

CONSTANTES DE DISOCIACIÓN APARENTE (pK) PARA ALGUNOS MERCAPTANOS MERCURICOS A 25°C .

	ACIDO TIOLICOLICO	CISTEINA	GLUTACIONA
pK_1	44.31	40.25	40.96
pK_2	44.33	43.60	41.92
pK_3	43.82	43.57	41.58

3.2.2. COMPLEJOS QUELATOS.

En los complejos quelatos (Figura 3.3b) dos o más átomos donadores en una molécula ligando se unen al mismo ión metálico. Las características de esta unión recae en el hecho de que el enlace generalmente es más energético que un enlace simple metal-ligando. Por ejemplo, cada átomo de nitrógeno en etilendiamina forma un enlace con el ión Ni^{+2} con un valor de $\log k_1$ de 7.66 (23), comparada con el $\log k_1$ del complejo Ni^{+2} -amoníaco de 2.80 (Tabla 3.3b). Si se compara el primer complejo Ni^{+2} -etilendiamina con el complejo formado con Ni^{+2} $(NH_3)_2$, en donde dos átomos de nitrógeno están del mismo modo combinados con un átomo de Ni^{+2} , se observa que la suma del $\log k_1$ y de $\log k_2$ da una valor de 5.04 contra 7.66 del primero (23,81). Esta comparación indica una tendencia general de los complejos quelatos de mostrar una alta estabilidad (80, 82). La tendencia de algunos iones metálicos para formar quelatos, se muestra en la serie en orden decreciente de izquierda a derecha: Hg^{+2} , Cu^{+2} , Ni^{+2} , Co^{+2} , Zn^{+2} , Cd^{+2} , Fe^{+2} , Mn^{+2} , Mg^{+2} (80 a 86).

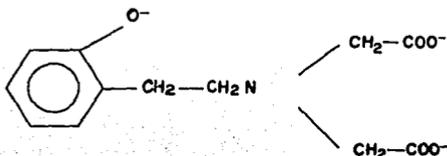


Figura 3.3b

TABLA 3.3b

ALGUNAS CONSTANTES DE ASOCIACION EN SISTEMAS METAL-AMINA

SISTEMA	Z	CONFIG.	LOGK1	LOGK2	LOGK3	LOGK4	LOGK5	LOGK6
$Hg^{+2} + 4NH_3$	2	LINEAR	8.80	8.70	1.00	0.78		
REF. 22.								
$Cu^{+2} + 5NH_3$	4	PLANAR	4.15	3.50	2.89	2.18	-0.5	
REF. 18, 23, FUERZA IONICA 2, 30°C.								
$Ni^{+2} + 6NH_3$	6	OCTA- HEDRICO	2.80	2.24	1.78	1.10	0.75	0.08
REF. 23, FUERZA IONICA 2, 30°C.								
$Zn^{+2} + 4NH_3$	4	TETRA- HEDRICA	2.87	2.44	2.50	2.15		
REF. 23, FUERZA IONICA 2, 30°C.								

3.3. INTERACCION DE LOS IONES METALICOS Y PEPTIDOS SIMPLES.

Los péptidos, (como glicil-glicina), se combinan con menor fuerza con los iones metálicos, a diferencia de como reaccionan los amino ácidos (110, 88). Por ejemplo, Monk (88) lista el valor de logk₁ para la combinación del ión Cu^{+2} con glicil-glicinato de 6.04, comparado contra el que se obtuvo con el glicinato de 8.62. Algunas de las diferencias existentes entre las constantes de asociación del glicil-glicinato y glicinato, se deben a la diferencia de basicidad de los grupos amino (111).

Poca importancia se ha dado al hecho de que a valores altos de pH (por ejemplo, en el intervalo en donde el ión metálico presenta hidrólisis), el complejo puede así mismo experimentar ionización. Tal posibilidad ha sido mencionada por Greenwald (112). Dobbie y Kereack (113) al trabajar sobre una solución preparada de $CuCl_2$ y glicil-glicina en una proporción 1:2. Consideraron la hipótesis de que la asociación se efectuó entre el ión y los átomos de nitrógeno, resultado de la ionización de dos protones (Figura 3.4).

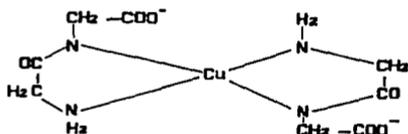


Figura 3.4

Se tiene asignada la forma *trans*, desde el punto de la estructura simétrica del complejo Cu^{+2} -glicina y de la repulsión electrostática de los grupos carboxilatos. Resultados similares se obtuvieron de la interacción de Cu^{+2} -diglicil-glicina (114). Manyak, Murphy y Martell (79) indican estudios similares al anterior con iones metálicos como Co^{+2} , Ni^{+2} .

La interacción de iones metálicos alcalinos térreos con péptidos, presentan una situación diferente debido a que la asociación del grupo carboxilato se favorece sobre el grupo amino. Para valores $\log k_1$ del complejo Ca^{+2} -glicil-glicina, Monk (88) reporta un valor de 1.24, comparado contra el valor de la constante para el complejo de glicina 1.43. Ambos valores se encuentran relativamente cercanos al valor de $\log k_1 = 1$; valor reportado para el sistema Ca^{+2} -acetato (115,88), esto muestra que el principal enlace del ión metálico, ya sea con el péptido o con el amino ácido libre, es a través de la interacción electrostática con la carga del grupo carboxilato.

3.3.1. INTERACCIÓN DE CALCIO CON DIPEPTIDOS.

El emplear Ca^{+2} como ejemplo de ión metálico con estos péptidos surge por ciertas razones. Sus formas principalmente son complejos con péptidos 1:1 (116), siendo éstas las sustancias más simples conteniendo un enlace peptídico en su estructura. Los estudios de este sistema son muchos, en la actualidad algunas publicaciones (117 a 120) se enfocan a las características del enlace peptídico o en las conformaciones con glicil-glicina.

3.3.1.1. GEOMETRÍA DE LOS PEPTIDOS Y DE LOS COMPLEJOS.

La geometría se toma de trabajos reportados en esta línea de investigación (121,122,123). Se asume que las posibilidades de coordinación del ión metálico con el péptido pueden ser :

1) Coordinación de ambos átomos de oxígeno del grupo $-CO_2^-$.

La distancia del ión metálico de los átomos de oxígeno se optimiza al desplazar al Ca^{+2} a lo largo de una línea definida por la condición de que siempre tiene la misma distancia entre ambos oxígenos (Figura 3.5).

2) Coordinación únicamente con uno de los átomos de oxígeno del grupo $-CO_2^-$ (Figura 3.6).

3) Coordinación con el oxígeno del grupo peptídico (Figura 3.7).

En este y en el caso de que se forme el enlace $Ca - - - O - C$, se supone lineal.

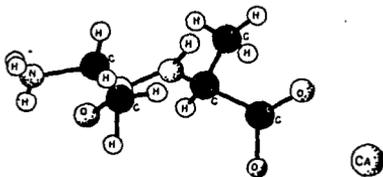


Figura 3.5

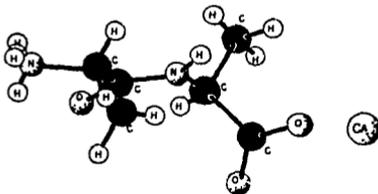


Figura 3.6

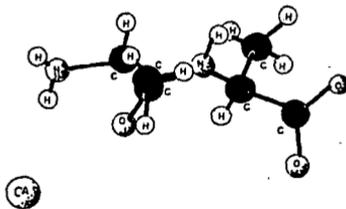


Figura 3.7

4) Coordinación en el oxígeno del péptido y en el grupo amino (Figura 3.8). Para este propósito los péptidos se suponen que se encuentran en una posición en donde los átomos N-C-C-O están en configuración cis y en un mismo plano respecto al calcio. Este tiene la misma distancia de N y de O (así como de los dos hidrógenos en el grupo NH₂). Esta configuración es solamente posible si el péptido se encuentra en la forma aniónica.

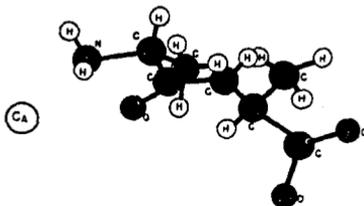


Figura 3.8

5) Una conformación en donde el calcio puede interactuar con los tres átomos de oxígeno del péptido. Se eligió una posición en donde los dos oxígenos del grupo $-CO_2$ tienen las mismas distancias del carbonilo O. El ión se encuentra por encima del centro del triángulo formado. (Figura 3.9).

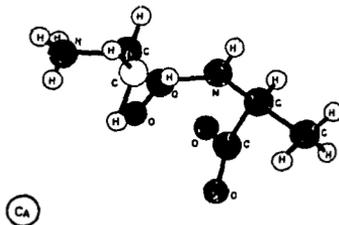


Figura 3.9

3.3.1.2. ANÁLISIS DE LA ESTABILIDAD DE COORDINACIÓN.

Las energías de coordinación en los diferentes sitios difieren considerablemente (Tabla 3.4).

TABLA 3.4
ENERGIAS DE ENLACE DE COMPLEJOS

FORMA	OLY-OLY	OLY-ALA	ALA-ALA	OLY-OLY	OLY-ALA	ALA-ALA
	-- NH ₂					
COMPLEJO A	-164.6	-158.2	-163.1	-258.9	-266.0	-260.8
DISTANCIA 1	2.86	2.86	2.84	2.86	2.88	2.80
COMPLEJO B	-144.6	-138.9	-135.1	-232.8	-241.2	-234.3
DISTANCIA 2	2.11	2.10	2.11	2.08	2.07	2.08
COMPLEJO C	-41.2	-54.2	-48.2	-196.4	-199.9	-195.6
DISTANCIA 2	2.20	2.20	2.21	2.18	2.12	2.14
COMPLEJO D	—	—	—	-218.9	-218.4	-211.4
DISTANCIA 3	—	—	—	2.88	2.88	2.84
COMPLEJO E	-160.6	-154.3	-152.9	-302.7	-286.6	-291.6
DISTANCIA 4	2.49/ 2.88	2.54/ 2.86	2.48/ 2.82	2.46/ 2.81	2.49/ 2.80	2.44/ 2.80

TODAS LAS DISTANCIAS SE ENCUENTRAN EN Å° Y LAS ENERGÍAS SE ENCUENTRAN DEFINIDAS EN Kcal/mol.

La definición de la tabla 3.4 se describe a continuación :

DISTANCIA	DESCRIPCIÓN
1	entre Ca y cada uno de los dos átomos de CO ₂ .
2	entre Ca y el oxígeno coordinado.
3	entre Ca y el oxígeno del péptido y el N del grupo NH ₂ .
4	(primer número/segundo número) primer número: Ca-oxígeno del péptido. segundo número: Ca-y los dos oxígenos del grupo CO ₂ .

COMPLEJOS	DESCRIPCIÓN
A	coordinación entre ambos oxígenos de CO ₂ .
B	coordinación con un O de CO ₂ .
C	coordinación con el O del grupo peptídico.
D	coordinación con el nitrógeno del grupo amino y el oxígeno del péptido.
E	interacción del calcio con los tres átomos de O.

A) Los complejos con la forma NH₃ del péptido.

La geometría más estable es donde el calcio se encuentra coordinado con los tres átomos de oxígeno. Aproximadamente se obtiene la misma energía cuando el calcio se coordina con solamente dos oxígenos del grupo CO₂ (presentan ambas geometrías un valor aproximado de 160 Kcal/mol). Los cambios conformacionales dentro del péptido genera una pequeña diferencia energética.

El enlace es débil cuando se trata de una complejación con el grupo CO₂. La menor energía reportada se obtiene del enlace del ión con el oxígeno del carbonilo.

B) Complejos con las formas aniónicas de los péptidos.

En general persiste el mismo orden como el anterior, pero la complejación con los tres oxígenos es ahora más estable. La geometría 4 la cual es solamente posible en péptidos con grupos amino (NH₂), son más estables que aquellos con coordinación al átomo de O del carbonilo y menos estables que los que presentan coordinación monodentada con el grupo CO₂.

Con respecto a las energías de protonación de los péptidos y sus complejos en las geometrías propuestas (Tabla 3.5), puede observarse que los valores de la energía de estabilización difieren fuertemente, alanilalanina tiene el menor valor.

TABLA 3.5

ENERGIAS DE PROTONACIÓN DEL PEPTIDO Y LOS COMPLEJOS.

GEOMETRIA DEL PEPTIDO	GLICIL-GLICINA	GLICIL- ALANINA	ALANIL-ALANINA
A, B, C.	-258.3	-286.8	-167.7
D	-271.1	-168.7	-62.9
E	-210.3	-269.4	-170.5
A	-158.3	-163.5	-64.9
B	-166.9	-139.7	-66.8
C	- 99.6	-130.9	-73.4
E	-115.1	-132.0	-27.6

3.3.1.3. PRECISION DE LOS RESULTADOS EXPERIMENTALES.

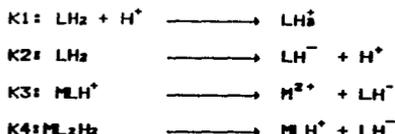
Aunque se conoce que el empleo de una estructura como base, no puede llevar al valor exacto de las energías, especialmente en el caso de formación de complejos, es una forma por lo menos que se emplea en la determinación de geometrías aceptables.

Las energías de estabilización calculadas son aproximadamente la mitad de las energías de hidratación del calcio (124) en el caso de las formas de complejos con NH₃ (A, B, y E); aproximadamente el 50 por ciento de las energías son mayores si se consideran las formas de los complejos con NH₂ (Tabla 3.4). Por lo tanto los complejos débiles existen solo en soluciones acuosas y principalmente en soluciones básicas. Esto corresponde adecuadamente con los valores reportados experimentalmente (116) de las constantes pequeñas de formación de complejos, (G1iG1i: Pk=-2.04; G1iAla: pK=-2.02; AlaAla: pK=-2.15) los cuales son valores muy similares.

De todo esto se deduce que la probabilidad de coordinación del ión metálico con solamente átomos de oxígeno es muy grande, de acuerdo a trabajos experimentales reportados (116,125,126).

3.3.2. INTERACCIÓN DE CADMIO Y MERCURIO CON DIPEPTIDOS.

Las formas complejas correspondientes al ión de cadmio⁺² son 1:1 del tipo LH₂ y 1:2 del tipo L₂H₂. El Mercurio⁺² muestra una mayor tendencia a formar complejos del tipo 1:1. La especie LH₂ se encuentra definida por la especie: H₂N⁺-CHR-CO-NH-CHR'-COO⁻, si esta especie denota la forma zwitteriónica del dipéptido, las siguientes reacciones se puede escribir :



Las constantes para la protólisis de dipéptidos puros se encuentran enlistados en la tabla 3.6. La tabla 3.7 y 3.8 presentan los valores de estabilidad para los complejos de Cd⁺² y Hg.⁺²

3.3.2.1 INFLUENCIA DE LAS CADENAS SOBRE LA ESTABILIDAD DE LOS COMPLEJOS DEL SISTEMA CADMIO (II) - DIPEPTIDOS.

El Cadmio tiene una tendencia mayor para formar complejos 1:1 respecto a los complejos 1:2. Esto sugiere similitud entre las estructuras de ambos complejos. El C-terminal del aminoácido no tienen influencia estérica pero tiene un efecto sobre la estabilidad de los complejos debido a su influencia sobre pK_a. La gráfica 1 del apéndice 2 muestra la interrelación lineal entre pK_a y pK₂. Otros sistemas muestran también este comportamiento, el cual se debe generalmente a la complejación del grupo amino (135,136). Datta et al. (135) sugiere la formación de un complejo vía grupo amino y el oxígeno del péptido (Figuras 3.10,3.11). Por un lado, el N-terminal del aminoácido presenta influencia sobre la basicidad y por lo tanto sobre la estabilidad del complejo.

TABLA 3.6

CONSTANTES DE DISOCIACIÓN PARA LA PROTÓLISIS DE DIPEPTIDOS.

DIPEPTIDO	pK_1^{LIT}	pK_2^{LIT}
gly-gly	-3.17 ¹²⁷	8.13 ¹²⁷
	-3.23 ¹²⁸	8.19 ¹²⁸
	-3.19 ¹²⁹	8.13 ¹²⁹
gly-d,l-ala	-3.17 ¹²⁷	8.20 ¹²⁷
gly-d,l-leu	-3.28 ¹²⁸	8.23 ¹²⁸
gly-l-pro	-2.97 ¹²⁹	8.48 ¹²⁹
d,l-leu-gly	-3.28 ¹²⁸	8.07 ¹²⁸

Ref. (127) 0.2 M KCl, 25°C
 (128) 0.1 M KCl, 25°C
 (129) 0.16 M KNO₃, 25°C

EL NUMERO EXPONENCIAL CORRESPONDE A LA REFERENCIA.

TABLA 3.7

CONSTANTE DE DISOCIACIÓN PARA COMPLEJOS FORMADOS ENTRE DIPEPTIDOS Y CADMIO (II).

DIPEPTIDO	pK_3	pK_4
gly-gly	2.87 ¹⁸⁰	2.53 ¹⁸⁰
	3.08 ¹⁸¹	2.57 ¹⁸¹
	2.76 ¹⁸²	2.45 ¹⁸²
gly-d,l-ala	2.87 ¹⁸⁴	2.36 ¹⁸⁴
gly-d,l-leu	2.85 ¹⁸⁴	2.21 ¹⁸⁴
gly-l-pro	3.25 ¹⁸⁴	2.47 ¹⁸⁴
d,l-leu-gly	2.49 ¹⁸⁵	2.35 ¹⁸⁵

Ref. (180) I= 0.15 y 25°C (181) 25°C (182) 0.1 M KNO₃, 25°C
 (184) I= 0, 25°C (185) I=0, 25°C

EL NUMERO EXPONENCIAL CORRESPONDE A LA REFERENCIA.

TABLA 3.8

CONSTANTE DE DISOCIACION PARA COMPLEJOS FORMADOS ENTRE DIPEPTIDOS Y MERCURIO (II).

DIPEPTIDO	pK ₃	pK ₄
gly-gly	2.58	—
gly-d,l-ala	2.80	2.20
gly-d,l-leu	2.77	1.84
gly-l-pro	3.13	2.15
d,l-leu-gly	2.31	—

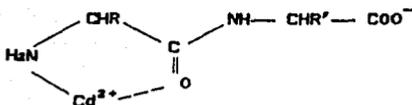


Figura 3.10 Estructura para el complejo CdLH^{\dagger} .

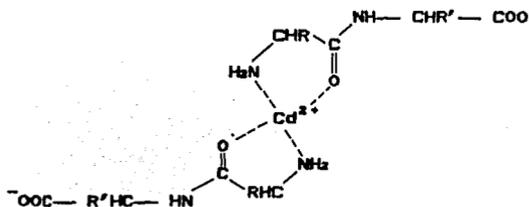


Figura 3.11 Estructura para el complejo CdLH_2 .

3.3.2.2. SISTEMA MERCURIO (II) - DIPÉPTIDOS.

Aunque el Hg^{+2} muestra una fuerte tendencia de formar complejos respecto al Cd^{+2} , especialmente en el caso de complejos 1:2. Existe otra diferencia en el comportamiento de los metales, referente al comportamiento en soluciones que contienen cloruros. Mientras el $CdCl_2$ se disocia en gran medida, el $HgCl_2$ forma complejos-cloruros estables (137), como se muestra en la gráfica 2 del apéndice 2.

El gráfico ayuda a explicar la relativa poca tendencia de Hg^{+2} para formar complejos 1:2 con dipéptidos; la complejación de dipéptidos es posible si el cloruro es desplazado por el dipéptido. Las gráficas 3 a 6 del apéndice 2, muestran la distribución de las especies en función del pH.

3.4 INTERACCIÓN ENTRE LOS IONES METÁLICOS Y LAS PROTEÍNAS.

A través de los sistemas biológicos, las proteínas se encuentran íntimamente relacionadas con cationes metálicos. Los complejos metal-proteína han surgido como un problema central en bioquímica; surgen varias preguntas al respecto de cómo deben ser caracterizados, cuál es su estabilidad, y cómo funcionan en los sistemas biológicos. La química de la formación de complejos indica que la naturaleza de la relación metal-proteína varía ampliamente en relación a la naturaleza del metal, y que las proteínas, con su gran número de centros reactivos en las cadenas polipeptídicas que la conforman, tiene un gran potencial en su capacidad para enlazarse fuertemente con una variedad de metales.

El trabajo por Greenberg (138) se basó en la investigación con metales alcalinos-térreos. Klotz ha contribuido con varios trabajos (139-141), en los que se encuentran tratados en detalle la teoría del enlace de iones pequeños y moléculas por proteínas, así como la descripción de sus métodos para el estudio propio de los enlaces. Otros autores se encuentran relacionados en particular con complejos metal-proteína específicamente (142 a 149)

3.4.1. EFECTO DE LOS IONES METÁLICOS SOBRE LA ESTABILIDAD DE LAS PROTEÍNAS Y SUS INTERACCIONES CON OTRAS MOLECULAS.

Es importante resaltar que la configuración de la proteína puede tener influencia considerable sobre el enlace de iones metálicos con las proteínas. Conalbúmina representa un ejemplo en donde la desnaturalización por calor, alkali, dodecil sulfato, o urea resulta por la pérdida de la alta afinidad de la proteína por el Fe^{+2} (148). Para otras proteínas, los cambios en la configuración pueden crear nuevos sitios, como en el caso del suero de albúmina, el cual muestra un fuerte enlace de Zn^{+2} en un intervalo de temperatura de 25 a 37°C.

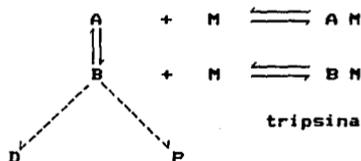
La relación -en algunos casos, de los complejos con los iones metálicos- ayuda a estabilizar configuraciones específicas de la proteína. Por ejemplo, Warner y Weber (150) reportan que el sistema (Fe^{+3}) -conalbúmina es más resistente a la desnaturalización a un pH de 12 y a 25 ° C, respecto a su forma proteínica libre de metal. Un cambio en la estructura es también indicado por el hecho de que (Fe^{+3}) -conalbúmina es más soluble en agua que el sistema proteínico libre de metal (150). La polimerización de las subunidades de insulina es fuertemente influenciada por los iones Zn^{+2} , Co^{+2} (151).

3.4.1.1. ESTABILIZACION DE SUERO DE ALBUMINA POR CALCIO Y MAGNESIO.

Borini y Audrain (152,153) han estudiado el efecto de los iones divalentes metálicos sobre la estabilidad del suero bovino de albúmina por el método de medición de susceptibilidad de la proteína a la digestión por tripsina. Esta técnica está basada en la observación de que el calor de desnaturalización de la albúmina se determina rápidamente al compararse con la proteína original. La influencia del ión Ca^{+2} sobre el calor de desnaturalización fue demostrada por la comparación de muestras de suero de albúmina que habían sido calentadas a 52°C, en una solución buffer de borato a

un pH de 7.9 con y sin adición del ión Ca^{+2} . La digestión por tripsina se llevó a cabo a todas las muestras bajo idénticas condiciones. Los resultados indicaron -para una concentración de calcio 0.01 M- que la desnaturalización se redujo en un 50 % cuando el tiempo de calentamiento completó un periodo de 12 horas. Estudios posteriores (153), demostraron que los iones Ca^{+2} , o Mn^{+2} en concentraciones de 0.01 M estabilizaron el suero de albúmina contra el ataque de la tripsina.

Experimentos similares se llevaron a cabo con lisozima por Gorini y sus colaboradores (154,155). El ión Mn^{+2} a una concentración de 0.01 M, demostró la estabilización contra el calor de desnaturalización en una solución buffer de borato a pH de 7.9. El ión metálico empleado también puede estabilizar a la lisozima contra la digestión con tripsina. Gorini y Audrain (153) han propuesto que sus observaciones pueden explicarse mediante el siguiente esquema:



En donde A es la proteína en la configuración original, siendo resistente en su totalidad contra un ataque proteolítico; B representa la configuración que es susceptible al ataque, dando productos P. Si el ión metálico M, se combina más fuertemente con A para dar el complejo AM, respecto al complejo formado por B, el equilibrio entre A y B, estará inclinado hacia A, por lo que la adición de M disminuye el efecto de la proteólisis. En el esquema D, indica la proteína desnaturalizada irreversible, afectada por el calor de desnaturalización.

3.4.1.2. ESTABILIZACION DE LA TRIPSINA POR LOS IONES METALICOS.

En la estabilidad de la tripsina, aparece que ciertos iones metálicos afectan de tres diferentes formas :

- A) La tripsina puede ser estabilizada contra la autodigestión.
- B) La proteína puede ser estabilizada contra la desnaturalización irreversible en soluciones.
- C) La actividad proteolítica de la enzima puede incrementarse hacia sustratos proteínicos y hacia sustratos sintéticos pequeños.

Gorini observó que tanto el calcio como el magnesio estabilizan la tripsina. Se demostró que la autodigestión se retardó debido a la presencia de iones metálicos (156 a 159) y encontró que la tripsina es completamente inactiva con el tetraacetato de etilendiamina en tres horas a un valor de pH 7.9 y 36°C (152).

Crewther (160) presenta estudios sobre la desnaturalización de la tripsina en un intervalo muy amplio de pH y para un cierto número de iones metálicos. Una serie de experimentos en un intervalo de pH de 3.0-6.5 mostraron que Fe^{+3} , Cr^{+3} , y Al^{+3} son muy buenos estabilizadores a concentraciones de 10^{-4} M; Be^{+2} , Co^{+2} , Ni^{+2} , Cu^{+2} , Zn^{+2} , y Cd^{+2} en concentraciones de 10^{-3} - 10^{-2} M. Concentraciones mayores a las anteriores causan inhibición. La estabilidad debida al Ca^{+2} , Ba^{+2} , Mg^{+2} , y Mn^{+2} alcanzaron un valor alto en las concentraciones utilizadas 10^{-2} - 10^{-1} M.

3.4.2. FORMACION DE UN COMPLEJO TERNARIO ENTRE UN IÓN METÁLICO, UNA PROTEINA Y OTRA MOLECULA.

Los iones metálicos no solamente estabilizan las estructuras de las proteínas, sino que también pueden formar complejos mixtos en donde los grupos ligandos de las proteínas se enlazan a través de los iones metálicos con otra molécula. La segunda molécula puede ser otra proteína o quizás una molécula pequeña. Muy poco se sabe

acerca de la formación química de estos complejos. Algunos de los posibles caminos en que pueden interactuar los iones metálicos en un sistema enzimático son:

- A). A través de quelación con un grupo de ligando particular.
- B). Mediante el cambio de carga de la molécula de la enzima.
- C). Por medio de la formación de un complejo ternario con la enzima.
- D). Enlace a través del centro activo de la enzima, o un ligando simple.

Burd (161) ha descrito experimentos en donde el suero humano de albúmina fue equilibrado a un pH 8.2-8.5 con complejos solubles de glicinato de zinc. No se presentó precipitación alguna, y se encontró por equilibrio de diálisis que tanto el zinc como la glicina se enlazaron a la proteína. Las técnicas de equilibrio de diálisis han sido utilizadas por Hughes y Klotz (162) en estudios sobre la formación de complejos ternarios de zinc.

3.4.3. EFECTOS DE LOS IONES METÁLICOS SOBRE LA SOLUBILIDAD DE LAS PROTEÍNAS.

La solubilidad de las proteínas puede ser determinada por un balance entre las fuerzas repulsivas y atractivas, implicando la interacción de la proteína con el disolvente y, la interacción de la proteína con alguna otra. El balance de estas fuerzas determina la forma en que la molécula de la proteína tienda a dispersarse y a interaccionar con el medio (163). A su vez Waugh (164) reporta la naturaleza de las fuerzas que pueden afectar las interacciones proteína-proteína; por ejemplo, existen fuerzas columbianas presentes por la formación de enlaces de hidrógeno entre las moléculas de proteína a través de las cadenas de las moléculas del disolvente; y también por la presencia de grupos hidrofóbicos en la proteína.

Los reactivos que se emplean para precipitar las proteínas caen en dos divisiones. La primera de éstas, presenta reactivos que actúan alterando el balance entre la dispersión y la agregación, al provocar cambios considerables en el medio, se pueden mencionar como ejemplo, los disolventes orgánicos como etanol, acetona, y éter, al igual sales como el sodio o sulfato de amonio. En la segunda división se encuentran todos aquellos reactivos que alteran las propiedades en las mismas moléculas de proteínas; dentro de este grupo se encuentran los ácidos, bases y las sales de aquellos iones que son susceptibles a ser enlazados por la molécula de la proteína. El efecto primario de los ácidos y las bases, consisten en el cambio del número de iones H^+ que interaccionan con los sitios disponibles de enlace en la proteína.

3.4.3.1. VARIACION DE LA SOLUBILIDAD EN FUNCION DEL pH.

La forma en que la solubilidad de un complejo metal-proteína varía con el pH, puede ser ilustrada al comparar las propiedades de solubilización de los complejos de Zn^{+2} y Pb^{+2} con el suero de la albúmina (161 a 170). A $0^{\circ}C$. en presencia de las sales metálicas a una concentración de 0.01 y 0.05 M., la solubilidad notablemente se afecta en el intervalo de pH 2-8 para el plomo y 5-8 para el zinc. Cantidades apreciables (10-20 % por volumen) de etanol (166,167) o de éter (171,172) se requieren para precipitar el complejo de zinc casi en su totalidad.

La efectividad del plomo comparado con el zinc, en la precipitación del suero de albúmina no solo es reflejo de la capacidad de la proteína para enlazar más iones plomo que iones zinc. A pH 6 ó 7 y $0^{\circ}C$., el sistema formado por el enlace del zinc con la albúmina es soluble en soluciones acuosas (168,173), mientras que el plomo en menor cantidad forma complejos con la albúmina y que son insolubles. Se ha encontrado que la adición de cuatro moles de perclorato de plomo por mol de proteína, es suficiente para disminuir en 1 %, la solubilidad del sistema (169).

El intervalo de pH, dentro del cual tanto el plomo como el zinc reducen la solubilidad del suero de albúmina, se localiza en el rango de valores bajos en pH por el hecho de que gran cantidad de iones metálicos son desplazados por una cantidad de iones H^+ presentes en el medio.

Caso contrario, en la escala de valores altos de pH, el incremento de solubilidad de los complejos de plomo y de zinc con albúmina (valores de pH entre 7 y 8), se correlacionan con el intervalo de hidrólisis de estos iones metálicos (Tabla 2.1).

Dependiendo un poco de la concentración de zinc, la hidrólisis se aprecia a $0^{\circ}C$ cuando el pH se acerca a un valor de 7 (37,173). El rango de pH inicial de la hidrólisis del zinc en presencia del suero de albúmina es casi 0.2-0.3 unidades por arriba del encontrado para el sistema en ausencia de la proteína (161). Este mismo intervalo de pH es crítico desde el punto de vista de solubilidad; la solubilidad mínima a $0^{\circ}C$, en presencia de iones Zn^{+2} aparece próxima a un valor de pH 7 (61,166). La posibilidad ha sido elevada dado que el incremento en la solubilidad alrededor del valor antes mencionado, corresponde no solo a el desplazamiento de los iones de la proteína, sino también a la formación de hidróxidos de zinc que permanecen enlazados a los grupos imidazol de la proteína (161). La formación de tales hidróxidos afecta a los enlaces y a la carga neta de las moléculas de proteínas en el sistema de estudio.

3.4.4. EQUILIBRIO DE COMPLEJOS INSOLUBLES CON IONES H^+ e IONES METÁLICOS.

La solubilidad de una proteína es mínima en la condición isoelectrica en donde ésta muestra en promedio una carga neta de cero. En estas condiciones las fuerzas coulombianas repulsivas debido a la carga neta, presentan un valor mínimo. Considerables efectos electroestáticos residuales probablemente se presentan en la condición isoelectrica debido a :

A) Las moléculas por sí mismas tienen cargas netas finitas la mayor parte del tiempo.

B) Las interacciones dipolo y multipolo están presentes aún en el caso de que hay de por medio un balance entre el número total de cargas positivas y negativas en las moléculas de las proteínas.

Suele aumentar la solubilidad cuando se agrega una base. Es importante remarcar que un catión acompaña al ion hidroxilo. Generalmente un incremento notable en la solubilidad se obtiene cuando el catión adicionado es enlazado por la proteína, un ejemplo es el sodio. Estas consideraciones se pueden aplicar para la adición de los ácidos, cuyos aniones al enlazarse con las proteínas, disminuyen su solubilidad.

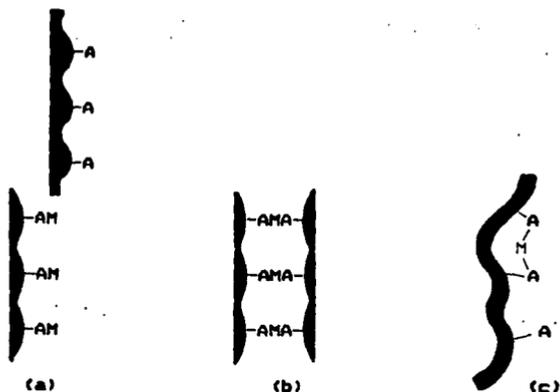
Aún cuando el ión cloruro tiene marcados efectos sobre la solubilidad del suero humano, la γ -globulina, una de las varias proteínas constituyentes, es menos soluble conforme se incrementa la concentración de la sal, cuando se tiende hacia el punto isoelectrónico (174, 175).

Se ha observado que el número promedio de iones metálicos enlazados por las proteínas disueltas pueden ser del mismo orden de magnitud respecto a los iones presentes en el precipitado de la proteína (161).

3.4.4.1. NATURALEZA DE LOS COMPLEJOS DE PROTEÍNAS INSOLUBLES

Existen tres formas en que se puede alterar la solubilidad de la proteína, debido a la formación de complejos metal-proteína (161). En la siguiente figura se encuentran ilustradas.

La forma (a) predomina en complejos de suero de albúmina con Zn^{2+} a 0°C. en solución. Esta forma se encuentra frecuentemente en precipitados metal-proteína, sin tomar en cuenta si los complejos son o no quelatos, que son los responsables principales de la agregación.



(a). Complejos simples.

(b) y (c). Complejos quelatos ;

La forma (a) puede afectar la solubilidad del sistema mediante la carga impartida a la molécula de proteína por el enlace del ión metálico; esto puede tener un efecto comparable al que es impartido por los iones H^+ . Tales contribuciones del enlace del ión metálico a la carga neta indudablemente juega un papel importante, ya que en su forma simple se puede pensar que el enlace del ión metálico con la molécula de la proteína isoeléctrica incrementa su solubilidad. Tal hecho, es contrario a la experiencia de los trabajos de investigación. (176, 177, 178). La hemoglobina isoeléctrica humana en un pH de 6.6, es menos soluble a $0^{\circ}C$ después de la adición de acetato de Zinc (fuertemente enlazado por esta proteína) y en similares medios conteniendo solamente sales de Na^+ .

Las características de enlace de complejos intramoleculares del tipo (b) en la figura 3.12, tiene una contraparte en el dímero de Hg^{2+} -suero de albúmina. La presencia en tal sistema de solamente un solo grupo sulfhidrilo restringe la reacción. Cuando varios grupos A son posibles, la agregación tridimensional es posible.

Tanford y Epstein (179) han estudiado la transición del sistema Zn^{+2} -insulina a la forma cristalina. Se da la evidencia por una transición en este proceso para los enlaces de acuerdo a los tipos (a) o (c) en la forma (b).

El tercer tipo de complejo, es ilustrado por el sistema $(Fe^{+3})_2$ -transferina. Aquí la solubilidad depende de la presencia de Fe^{+3} en el complejo (180,176). Si los iones metálicos presentan más de dos valencias, es posible para éstos tomar parte simultánea en el enlace intramolecular e intermolecular. El dibujo (c) en la figura 3.12 ilustra un posible enlace intermolecular.

3.4.5. COMPARACIÓN ENTRE LOS IONES METÁLICOS.

En la ausencia de otras sales, los nitratos correspondientes del Cu^{+2} , Cd^{+2} y Zn^{+2} en concentraciones de 0.005-0.01 M, causan un decremento en la cantidad de precipitado cuando se agregan (0°C.) a un sistema de 1-2 % de solución suero de albúmina ajustada con NaOH a pH de 7.0 - 7.1. Los nitratos de Ni^{+2} no causan precipitación en las mismas condiciones de trabajo, del mismo modo si se utiliza un medio electrolítico como el nitrato de sodio previene la precipitación del Zn^{+2} . Si un disolvente orgánico como el etanol se agrega, los cuatro iones mencionados causan precipitación de la albúmina en un intervalo de pH 6-7. Existe una tendencia para formar complejos insolubles en orden decreciente $Cd > Zn > Ni$ (161).

El ión Hg^{+2} , presenta una fuerte tendencia a hidrolizarse. Las sales de nitrato de mercurio, por ejemplo, son inestables si el pH es mayor a 2 (Tabla 2.1). El cloruro de mercurio reduce la solubilidad de la albúmina, y mejor aún lo hace el diglicinato de mercurio, si este se agrega en una solución que también contiene diglicinato de zinc (167). Tanto el zinc como el mercurio se encontraron en cantidades apreciables en el precipitado de la proteína de albúmina (61).

CAPITULO IV

CAPITULO IV

4.0 METODO POTENCIOMETRICO PARA DETERMINAR LAS CONSTANTES DE ESTABILIDAD.

4.1. CONSTANTES DE ESTABILIDAD.

Las constantes de estabilidad, o constantes de equilibrio para la formación de complejos, han sido por mucho tiempo empleadas como una medida efectiva sobre la afinidad de un ligando por un ión metálico en solución, y han servido como un indicador cuantitativo del éxito o fracaso de un modelo sobre tales sistemas.

Las primeras determinaciones cuantitativas se enfocaron solamente en la determinación de fórmulas empíricas y constantes de equilibrio en forma general, siendo los pioneros en esta línea von Euler (179a) y Bodlander (180a). Por ejemplo, la determinación de los valores de las constantes para los diversos pasos de hidrólisis de Cr^{+3} fueron primeramente trabajadas por Bjerrum (181). El trabajo sobre estabilidad de los compuestos quelatos, comienzan con Calvin y Wilson (182) dentro de la simplificación de Bjerrum (183) que consiste en usar un exceso de ligando para evitar la hidrólisis y prevenir la precipitación.

Existe actualmente un gran número de trabajos y resultados al respecto reportados en la Subcomisión V6 sobre Datos de Equilibrio de IUPAC (184 a 188). Una serie de tablas sobre los valores de las constantes de equilibrio se publican en forma sistemática (189).

4.2 CONSTANTES EN TERMINOS DE CONCENTRACION Y ACTIVIDAD.

El valor de la constante de equilibrio está directamente relacionado con la diferencias en las energías libres de Gibbs entre los productos y reactivos en sus estados estándares (actividad unitaria), y de aquí que sea una medida de la diferencia de reactividades entre los reactantes y productos.

La determinación de las actividades de los complejos iónicos en soluciones reales y en diluciones infinitas es una complicada tarea, además que se encuentra lejos de los intereses de los investigadores, salvo en el rubro de investigación fisicoquímica.

Ha sido en general útil, desde el punto de vista de determinación de constantes de equilibrio, evaluar compuestos coordinados a fuerza iónica constante mantenida por un electrolito no reactivo. De hecho, históricamente en esta práctica se puede mencionar a Grossean (190), quien ocupó K_{NO} para obtener una fuerza iónica constante, aunque el término formal de fuerza iónica se introdujo posteriormente en 1921 (191). El equilibrio expresado a fuerza iónica constante se puede expresar :



$$K_c = \frac{(C)^c (D)^d}{(A)^a (B)^b} \quad \text{Ec. 4.2}$$

Este hecho tiene varias ventajas. Por ejemplo, las cantidades involucradas pueden ser sustituidas directamente por ecuaciones de balance de masa empleadas para los cálculos de las constantes de estabilidad y protonación. La elección de la naturaleza y concentración del electrolito no se encuentra totalmente estandarizado. La validez de la ecuación anterior se ha puesto en duda, pero los valores de las constantes que se reportan para una solución conteniendo el electrolito son muy similares con los valores de las constantes termodinámicas, porque los cambios de los coeficientes de actividad son muy pequeños (192)

4.3. CONVENCION PARA EXPRESAR LAS CONSTANTES DE EQUILIBRIO.

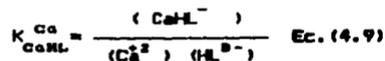
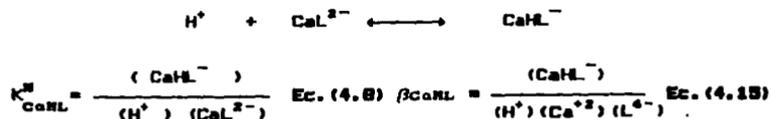
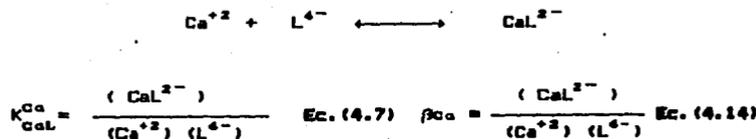
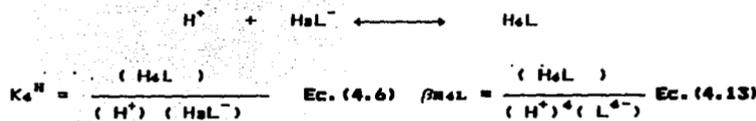
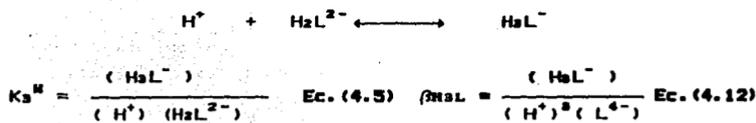
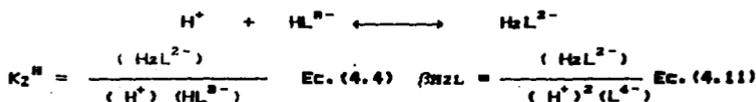
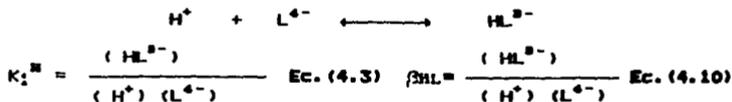
El equilibrio en la formación de complejos y de protonación puede ser expresada en diversas formas, y empleada de diferentes maneras en la literatura, tal como, constante de disociación de un ácido, constantes de formación, constantes de inestabilidad, constantes de hidrólisis, constantes de isomerización, constantes de mezcla de ligandos, constantes de formación de iones metálicos, etc. (192).

El gran número de expresiones de equilibrio empleadas indican la importancia de definir claramente los aspectos de equilibrio cuando se publica un resultado en este campo de investigación. La expresión más común empleada son las constantes de protonación para el ligando, así como las constantes de complejamiento para los metales complejos o constantes de formación.

4.4. CONSTANTES DE EQUILIBRIO Y CONSTANTES DE ESTABILIDAD PARA EDTA.

Para una mayor claridad al respecto, un ejemplo específico, es el equilibrio del ion Ca^{+2} y EDTA (con cuatro hidrogenos ionizables) cuya notación será H_4L . Los cuatro pasos que generan las constantes de protonación se encuentran representadas por las ecuaciones 4.3 a 4.6. Las interrelaciones entre las constantes de protonación por las ecuaciones 4.10 a 4.13 y éstas últimas son un producto acumulativo de las anteriores. Específicamente: $\beta_{\text{HL}} = K_1^{\text{H}}$, $\beta_{\text{H}_2\text{L}} = K_1^{\text{H}} K_2^{\text{H}}$, $\beta_{\text{H}_3\text{L}} = K_1^{\text{H}} K_2^{\text{H}} K_3^{\text{H}}$, y $\beta_{\text{H}_4\text{L}} = K_1^{\text{H}} K_2^{\text{H}} K_3^{\text{H}} K_4^{\text{H}}$. De esta forma, la constante de formación de Calcio⁺², ecuación 4.7, es idéntica a la constante expresada por la ecuación 14; mientras la constante de protonación del quelato ecuación 4.15 es un producto de las constantes en los pasos 4.7 y 4.8: $\beta_{\text{CaHL}} = K_{\text{CaL}}^{\text{Ca}} K_{\text{CaHL}}^{\text{H}}$. Algunas de las especies que aparecen en las ecuaciones 4.3 a 4.9 no se encuentran presentes en el sistema en ciertos intervalos de pH, pero una expresión completa del sistema queda determinada por las ecuaciones 4.3 a 4.8 ó 4.10 a 4.15 para describir el equilibrio en el intervalo de pH sobre el cual la concentración del ión hidrógeno es medible. Las ecuaciones 4.8 y 4.9 representan dos

formas de formación del complejo protonado, y cualquier ecuación se puede utilizar.



4.4.1. CURVA DE DISTRIBUCIÓN DE ESPECIES.

Como una ayuda para visualizar las implicaciones y significado de las ecuaciones 4.3 a 4.8, un diagrama de especies para $1.00 \times 10^{-3}M$ de Ca^{+2} y EDTA, se muestra en la gráfica 1 del apéndice 3. Como el pH varía en un intervalo de 2 a 12, la solución cambia de una que contiene Ca^{+2} , HsL , HsL , y una pequeña porción pero significativa de HsL^{-2} en soluciones que contienen finalmente CaL^{-2} . A un valor de 4, la mayoría de las especies presentes Ca^{+2} , CaL^{-2} , y HsL^{-2} tienen aproximadamente una concentración de $0.50 \times 10^{-3}M$ mientras en esta región se puede encontrar menores cantidades en concentración (3%) de $CaHL^{-}$ y HL^{-3} .

Tales diagramas son muy útiles no solamente para visualizar la naturaleza de la situación de equilibrio, sino también para reforzar y generar cuestionamientos lógicos acerca de trabajos publicados. El hecho de que $CaHL^{-}$ aparezca con una máxima concentración de solamente 2% de las especies de Calcio presentes, provoca duda sobre su existencia real, o al menos, indica que su concentración no puede ser conocida en forma exacta bajo las condiciones que se utilizan en ese momento.

4.5 METODOS EXPERIMENTALES.

Cualquier método que pueda ser empleado para determinar con exactitud razonable la concentración o al menos una de las especies en equilibrio, provee información necesaria junto con el conocimiento analítico de la solución experimental, para calcular las concentraciones de todas las especies restantes presentes en el equilibrio, y de esto finalmente el valor de la constante de equilibrio. Si un número suficiente de tales mediciones se realizan sobre un intervalo suficiente de condiciones, se pueden obtener los valores de las constantes de estabilidad que aplican dentro del intervalo de las condiciones de reacción empleadas. En la tabla 4.1 se muestra una lista de los métodos que han sido empleados para tal efecto. (193 a 196).

TABLA 4.1
MÉTODOS ESTÁNDARES.

POTENCIOMETRÍA MEDICIONES FEM DE IONES ESPECÍFICOS ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNÉTICA NÚCLEAR CALORIMETRÍA
--

4.6 MEDICIONES POTENCIOMÉTRICAS.

La potenciometría es una de las técnicas de mayor conveniencia y de gran aceptación para el estudio y determinación de los equilibrios complejos. Algunos investigadores determinan las concentraciones de iones metálicos mediante el uso de electrodos del ión específico, generalmente es suficiente el uso de electrodos de vidrio para la medición de la concentración del ión hidrógeno mediante un procedimiento denominado titulación.

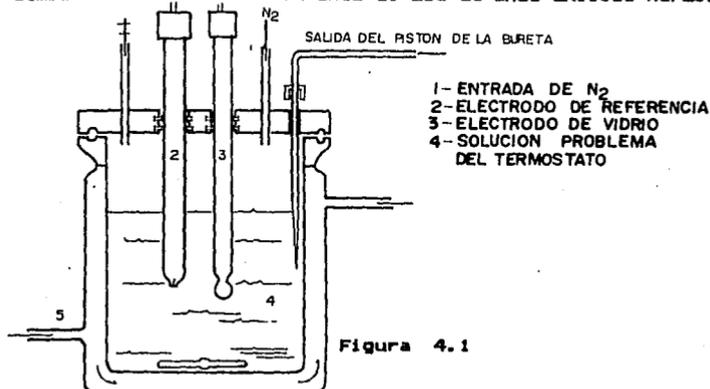
4.6.1 PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES PARA LAS MEDICIONES DE POTENCIOMETRÍA.

Es importante emplear ligandos de la más alta pureza. Es muy recomendable que el ligando se encuentre en la forma cristalina. Si el ligando se encuentra en suficiente cantidad y estable en solución acuosa se puede preparar para mantenerse en almacenamiento. Otra alternativa es emplear las cantidades exactas en cada corrida (197).

A su vez, el electrolito de soporte debe ser extremadamente puro debido a la cantidad empleada, y a la relativa baja concentración de los reactivos, cualquier impureza podría adversamente afectar la reacción en estudio.

4.6.2. MEZCLA DE REACCIÓN.

La solución reaccionante se lleva a cabo en una celda como la que se indica en la figura 4.1. La temperatura se encuentra controlada por circulación de agua con temperatura regulada a través de una chaqueta. La solución debe de estar completamente aislada de la atmósfera circundante mediante el uso de unos anillos herméticos.



La tapa debe ser construida de plástico o de acero inoxidable con orificios para los anillos herméticos circulares. El gas inerte debe ser purificado para remover CO_2 y O_2 y a su vez humidificado con una solución salina de la misma fuerza iónica (preferentemente de la misma sal del electrolito soporte. La base (ó el ácido) estándar se agrega a través de un tubo capilar hasta el seno de la solución y se mide mediante una bureta con pistón, la cual es capaz de leer volúmenes de 0.01 ml o menores.

La tapa debe presentar un número suficiente de orificios con el objeto de tomar cuidado de los electrodos y de todos los materiales que se involucran en la reacción. La capacidad de la celda recomendada se encuentra entre los 70 a 80 ml.

La solución reactante se forma mediante la adición de volúmenes precisos de solución del ligando, ácido estándar si es necesario,

solución de algún ión metálico, suficiente electrolito de soporte para proveer la fuerza iónica deseada y agua doble desionizada para completar el volumen de trabajo.

4.6.3. CALIBRACIÓN DEL APARATO.

Antes de realizar cualquier medición sobre la solución experimental, es necesario calibrar el pH metro y los electrodos del sistema en términos de pH. Un método consiste en preparar una solución en blanco sin iones metálicos o ligandos, pero con la solución electrolítica de soporte a la concentración requerida.

Posteriormente de controlar la temperatura, y poner a funcionar el agitador, se agrega una cantidad suficiente de ácido estándar para dejar el indicador de pH en un valor de 2.5. La solución base se adiciona posteriormente en incrementos, hasta un valor de pH 11.5. Se requieren diez o más puntos, divididos aproximadamente con incrementos iguales entre las regiones ácida y básica con espaciamiento de dos a tres unidades de pH de la región central. Una gráfica de lectura contra pH, es útil como una curva de aproximación.

El comportamiento de los electrodos, el pHmetro, y la estequiometría ácido-básica se revisan por los sistemas computarizados en la mayoría de los puntos ácidos y básicos a partir de que la composición de la solución se conoce.

La celda se cubre y mediante el termostato se registra la temperatura durante un período de treinta minutos para asegurar que exista uniformidad de temperatura en el sistema. De esta forma se puede definir lo siguiente:

$$\text{pH} = X \quad \text{en soluciones ácidas} \quad \text{Ec. 4.16a}$$

$$\text{pH} = \text{pK}_w - X \quad \text{en soluciones básicas.} \quad \text{Ec. 4.16b}$$

donde

$$X = -\log_{10} \left(\frac{[\text{amol ácido} - v_{\text{KOH}} M_{\text{KOH}}]}{(V_0 + v_{\text{KOH}})} \right) \text{ mmol ácido} \quad \text{Ec. 4.17}$$

X : Milimoles iniciales del ácido fuerte presente.

M_{KOH} : Molaridad de KOH agregada.
 V_0 : Volumen inicial.
 V_{KOH} : Volumen de KOH adicionado.

$$pK_v = -\log (|H^+| |OH^-|) \quad \text{Ec. 4.18}$$

a la fuerza iónica de trabajo.

Es importante evitar puntos cercanos a la inflexión durante la calibración. La mayor parte de las desviaciones observadas en la región básica tienen una cantidad inevitable de 1 % o más de carbonato en estas soluciones diluidas de calibración. La línea de calibración de tal forma determinada provee de los factores necesarios para convertir la lectura en unidades de pH. Es importante que ninguno de los ajustes estándares realizados sobre el pHmetro se cambie una vez que se ha verificado la calibración.

Otra forma de realizar la calibración es mediante el empleo de soluciones buffer estándar para las cuales las constantes de protonación a la fuerza iónica empleada se conocen. Para llevar a cabo esto, al menos dos ácidos débiles, los cuales tienen una acción buffer en las regiones ácida y básica se pueden emplear (ejemplo es el ácido acético y el fosfato ácido de potasio). Aunque es suficiente determinar dos puntos (un valor de pH para cada buffer neutralizado), una mejor medición del pH de la solución se obtiene mediante el análisis de los incrementos de la titulación para cada ácido con la base estándar utilizada.

4.4.4. EL SISTEMA DE ELECTRODO.

Las cantidades que se adicionan de base a la solución de trabajo se monitorean y registran en lecturas de pH. Si se genera una tabla comparativa entre los valores de pH_{obs} y pH_{calc} se puede observar mayor igualdad entre los valores correspondientes a la zona ácida respecto de la zona básica; esto se debe a la presencia de algunos carbonatos en la solución experimental. Para poder

determinar el grado de contaminación por parte de los carbonatos, se emplea el Método de Gran (198) que define a la ecuación:

$$\phi = (V_0 + V_{\text{kon}}) \times 10^{\pm R} \quad \text{Ec. 4.19}$$

R = Lectura del pHmetro.

- = Empleado para la región ácida.

+ = Empleado para la región alcalina.

La representación de este comportamiento se observa mejor en un esquema donde se grafica ϕ contra volumen de base empleada. Tal gráfico produce dos líneas rectas que se interceptan en el eje de las abscisas del volumen de la base (gráfico 2 del apéndice 3) La línea A (izquierda) es proporcional a la concentración de H^+ e intersecta en X el de base mientras que la línea B intersecta en el punto X' del mismo eje (ϕ es proporcional a la concentración de OH^-).

Para determinar el porcentaje de carbonatos presentes en el sistema, se evalúa la diferencia entre los valores de los volúmenes de base indicados por las intersecciones de las líneas A y B.

$$\% \text{ Carbonato} = 100 ((X' - X) / 2X')^2 \quad \text{Ec. 4.20}$$

Si la diferencia que refleja el carbonato se encuentra alrededor del 2 % generan problemas por lo que se deberá preparar y utilizar solución fresca.

4.6.5. ETAPAS EXPERIMENTALES.

Uno ó más perfiles de pH se necesitan determinar para sistemas que contienen una o más relaciones molares de metales con ligandos. Cuando existe una aproximación de igualdad entre el número de grupos donantes efectivos del ligando y el número de coordinación (en solución) del ión metálico, una relación molar 1:1 es generalmente suficiente. Relaciones adicionales deben ser designadas para igualar las relaciones estequiométricas de

formación de complejos entre el ligando y los iones metálicos. Para sistemas complejos en donde se combinan dos diferentes ligandos con el mismo ión metálico, se debe tomar en cuenta la formación simultánea de complejos en donde más de un ligando individual se combina con un ión metálico. Así, los perfiles de pH deben cubrir las diferentes alternativas que son :

1. El primer ligando solo.
2. El ión metálico con el primer ligando a más de una relación molar unitaria (1:1, 1:2, 1:3, y así sucesivamente).
3. Una forma similar para el ión metálico con el segundo ligando.
4. El ión metálico con ambos ligandos a relación molar que corresponde a la estequiometría de los ligandos complejos.

4.6.5.1. PRIMERA ETAPA.

La primera etapa experimental determina las constantes de protonación del ligando. A la solución ácida del ligando preparado, se le agrega base estándar en incrementos pequeños para obtener 50 o más puntos experimentales para cada corrida (cada punto representa una relación: moles de base/ moles de ligando). Las condiciones de equilibrio, se determinan por una lectura constante que cae dentro de un intervalo de años de ± 0.002 unidades de variación para cada punto experimental antes de proceder a la siguiente etapa.

Para la mayoría de los sistemas (excepto donde el ligando experimenta reacciones lentas tal como isomerización, hidratación o deshidratación, enolización, etc..) la protonación y desprotonación del ligando es rápida y completa en el tiempo requerido para la mezcla. El perfil de pH que se obtiene para el ligando únicamente se emplea para calcular las constantes de protonación del ligando.

4.6.5.2. SEGUNDA ETAPA.

Con los perfiles (gráficos) descritos anteriormente, es posible ahora proceder a realizar los cálculos de las constantes de estabilidad mediante un algoritmo computacional.

En trabajos potenciométricos, el empleo de sistemas computacionales ayudan a los investigadores a lograr la evaluación más precisa en este tipo de trabajos. Con referencia a un algoritmo específico (199), los cálculos se encuentran basados en la medición de la variable H^+ , en donde el valor de pH se mide directamente:

$$-\log (H^+)$$

El algoritmo básico, se puede expresar en términos de la ecuación:

$$T_i = \sum_{j=1}^{NS} \alpha_{ij} \beta_j \prod_{k=1}^i C_k^{\alpha_{ij}} C_k^{\beta_j} \quad \text{Ec. 4.21}$$

La cual es una ecuación que expresa el balance del componente i -ésimo en términos de las especies j -ésima sumadas sobre todas las especies presentes NS. Cada concentración de la especie consiste de un producto entre las constantes de estabilidad y la concentración del componente individual C_k elevado al coeficiente estequiométrico α_{ij} .

Por ejemplo, el sistema Cu-EDTA consiste en tres componentes: EDTA (L), Cu^{+2} (M), e iones H^+ en el medio. Las especies posibles son $EDTA^{4-}$, $HEDTA^{3-}$, H_2EDTA^{2-} , H_3EDTA^{-} , H_4EDTA , $CuEDTA^{2-}$, $CuHEDTA^{-}$, H^+ y OH^- . En términos de las cantidades totales se obtiene el balance de masa para el ligando:

$$T_L = (L^{4-}) + (HL^{3-}) + (H_2L^{2-}) + (H_3L^{-}) + (H_4L) + (CuL^{2-}) + (CuHL^{-}) \quad \text{Ec. 4.22}$$

Para el ión metálico :

$$T_M = (Cu^{+2}) + (CuL^{2-}) + (CuHL^{-}) \quad \text{Ec. 4.23}$$

Y para los iones hidrógeno :

$$T_H = (HL^{3-}) + 2(H_2L^{2-}) + 3(H_3L^{-}) + 4(H_4L) + (CuHL^{-}) \\ + (BASE) + (H^+) - (OH^{-}) \quad \text{Ec. 4.24}$$

En la ecuación T_H , se representa la cantidad de ácido inicial y la base presente, la cual se resuelve por el titulante agregado. Si se expresan en términos de β y de las ecuaciones de balance antes mencionadas se obtienen :

$$T_M = (M^{2+}) + \beta_{ML}(M^{2+})(L^{4-}) + \beta_{MML}(M^{2+})(H^+)(L^{4-}) \quad \text{Ec. 4.25}$$

$$T_L = (L^{4-}) + \beta_{ML}(H^+)(L^{4-}) + \beta_{M_2L}(H^+)^2(L^{4-}) + \beta_{M_3L}(H^+)^3(L^{4-}) + \\ \beta_{M_4L}(H^+)^4(L^{4-}) + \beta_{ML}(M^{2+})(L^{4-}) + \beta_{MML}(M^{2+})(H^+)(L^{4-}) \quad \text{Ec. 4.26}$$

$$T_H = \beta_{ML}(H^+)(L^{4-}) + 2\beta_{M_2L}(H^+)^2(L^{4-}) + 3\beta_{M_3L}(H^+)^3(L^{4-}) + \\ 4\beta_{M_4L}(H^+)^4(L^{4-}) + (H^+) - \beta_{OH}(H^+)^{-1} + \beta_{MML}(M^{2+})(H^+)(L^{4-})$$

Ec. 4.27

El sistema de ecuaciones como el anterior, se resuelve para cada componente C_k . El valor de C_k es importante cuando representa la concentración de iones H^+ ; este valor que se compara con la

concentración de iones H^+ medida en forma directa en el desarrollo experimental. El proceso de cálculo se efectúa con todos los puntos experimentales para la medición de los puntos de equilibrio. En cualquier cálculo que se basa en un perfil de pH, el primer paso en el procedimiento radica en el empleo de valores estimados de las constantes desconocidas β . Por lo tanto, el algoritmo que se plantea en esta sección tiene la siguiente secuencia:

1. El algoritmo de cálculo emplea valores estimados de las constantes de estabilidad (β) y evalúa la concentración de los iones H^+ en todos los puntos de equilibrio.

2. El algoritmo evalúa la suma de la diferencia cuadrada de las desviación en pH mediante la ecuación :

$$U = \sum W (pH_{obs} - pH_{calc})^2 \quad \text{Ec. 4.28}$$

donde

$$W = 1 / (pH_{i+1} - pH_{i-1})^2 \quad \text{Ec. 4.29}$$

El factor W es un factor de peso que sirve para indicar la influencia de los valores menos exactos de pH en las regiones de pendiente muy pronunciada en el gráfico de pH.

3. Se realiza el ajuste de las constantes de estabilidad desconocidas mediante la repetición de los cálculos hasta que el valor de U llega a valores mínimos aceptables. Este valor de U, se utiliza para determinar la desviación estándar en unidades de pH por la ecuación:

$$\sigma = (U/N)^{1/2} \quad \text{Ec. 4.30a}$$

donde

$$N = \sum W \quad \text{Ec. 4.30b}$$

En el caso de la determinación de las constantes de protonación, el sistema de ecuaciones se simplifica debido a que dos componentes (ligando e iones H^+) se encuentran presentes en la solución en estudio y las ecuaciones se resuelven simultáneamente para T_L y T_M .

4.7. SISTEMA PLOMO-IDA.

Mediante el algoritmo anterior (199), se aplica al sistema plomo y ácido iminodiacético (IDA). El ácido es capaz de coordinación con una variedad de iones metálicos para formar complejos con relaciones molares 1:1 y 1:2 del metal con el ligando.

4.7.1. CONSTANTES DE PROTONACIÓN PARA IDA.

Los efectos combinados de todos los grupos funcionales ácidos y básicos en un ligando, determina la concentración de iones H^+ en equilibrio con ese ligando. La gráfica 3 del apéndice 3, presenta el gráfico correspondiente al perfil de pH para este sistema. Las constantes a temperatura de 25°C y fuerza iónica 0.1 M son 9.34 y 2.55 (199).

Es importante señalar que estos valores se reportan hasta que el valor minimizado de la desviación estándar σ más aceptable. Para poder tener un parámetro de comparación, se requieren los valores de las constantes de protonación, en este caso se encuentran publicados por Martell y Smith (199a) que son 9.32 y 2.61 respectivamente.

4.7.2. CONSTANTES DE ESTABILIDAD.

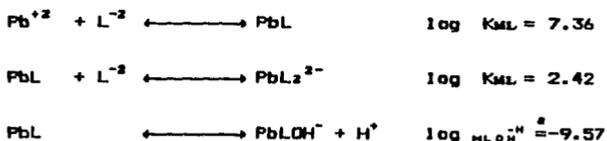
En la determinación de las constantes de estabilidad para un sistema metal-ligando, la titulación procede mediante la adición de base titulante en incrementos muy pequeños (ej. 0.10 ml) hasta neutralizar el ácido presente. El perfil de valores de pH para el sistema Pb-IDA se encuentran graficados en la gráfica 3 del apéndice 3.

La coincidencia de las curvas en la región ácida tanto para el sistema ligando solo, como para el sistema metal-ligando indican que el complejo de plomo no se forma en esta región. El incremento de pH a un valor de $\alpha = 1.5$ continúa hasta $\alpha = 2.0$, y es indicativo de la disociación de agua coordinada para formar especies

coordenadas de OH^- . Los valores iniciales para las constantes de estabilidad fueron: $\log K_{ML} = 7.00$, $\log K_{ML_2} = 3.00$, y $\log K_{ML_2OH} = -9.0$.

Esto se fundamenta en la observación sobre el intervalo de valores calculados de $\log K_{ML}$ de 5.5 a 10.5, mientras que los valores de las constantes del segundo paso (K_{ML_2}) son menores.

Aunque estos estimados resultan ser bastante cercanos, el programa trabaja adecuadamente y los valores calculados contra los estimados convergerían, aún si éstos tienen una diferencia de cinco unidades logarítmicas. El valor final de las constantes son :



Debido a que la constante del segundo paso es en magnitud más pequeña respecto a la primer constante, la especie ML_2 se considera como una especie minoritaria. La gráfica 4 del apéndice 3, representa a las especies para las condiciones que se emplean en la titulación, en este caso la conclusión de que la especie PbL_2^{2-} es una especie minoritaria.

4.8. CONSTANTES DE ESTABILIDAD Y SU SELECCIÓN.

4.8.1. CRITERIO GENERAL.

Las amplias variaciones que frecuentemente se encuentran en las constantes publicadas para complejos metálicos indican la presencia de errores cuyas fuentes de origen incluyen ligandos impuros, diseños experimentales sin suficientes bases de diseño, mediciones inexactas, y errores en los cálculos. De aquí que decidir entre los valores publicados algunas veces resulta ser una situación poco confiable.

4.8.2. CONTROL EXPERIMENTAL.

La credibilidad de los valores científicamente que se obtienen se revela frecuentemente por el cuidado, control y descripción detallada con que se procedió a realizar los experimentos. Los documentos carentes de la descripción detallada de las condiciones de reacción, operación y trabajo (ejemplo temperatura, fuerza iónica, naturaleza del electrolito base etc.) se deben excluir de la información con que se cuenta. Así mismo si se tiene carencia de la información acerca de la pureza del ligando. Se debe prestar especial atención a la falta de una calibración precisa de los equipos experimentales (aparato potenciométrico) y a la falla al determinar los coeficientes de equilibrio reportados.

4.8.3. SELECCIÓN ENTRE VARIOS VALORES DE CONSTANTES DE ESTABILIDAD.

Quando se presentan varios valores muy similares entre sí sobre una constante en particular, se selecciona el promedio de esos valores. Los valores que muestren desviaciones considerables se eliminan. En caso de que exista poca confiabilidad en los resultados para su comparación y evaluación, se requiere del empleo de otros métodos que sirvan de soporte. La selección debe estar acompañada de una comparación con valores obtenidos de otros iones metálicos con un ligando y con valores obtenidos de otros iones metálicos con ligandos similares.

Quando existe desacuerdo entre los valores publicados, la comparación con otros iones metálicos y ligandos no sugiere obtener el mejor valor, por lo que los resultados que se obtienen de fuentes informativas confiables y generalmente de un grupo de investigación— es la mejor opción para analizar y tomar en cuenta ya que muestran una forma más confiable de demostrar la veracidad de los resultados.

Quando los valores se reportan por investigadores independientes, existe alguna razón para dudar acerca de la credibilidad de esos

resultados. Se debe reconocer que tales trabajos pueden tener errores, y probablemente no podrán ser detectados hasta que el trabajo se realiza nuevamente por otros investigadores, o hasta que un trabajo similar se lleva a cabo con un ligando análogo o relacionado con los iones metálicos que se emplearon.

CAPITULO V

CAPITULO V

5.0. CALORIMETRÍA.

La función de la calorimetría en el campo de la química de soluciones se ha expandido en los últimos años, primeramente en la medición de calores de reacción para determinar las constantes de equilibrio de reacciones que envuelven especies débiles interactuantes, la identificación de especies complejas en reacciones de mezclas, y la determinación de concentraciones de los componentes presentes.

Estas técnicas han encontrado una enorme aplicación en los campos de bioquímica, bacteriología, biología, microbiología, medicina y farmacología.

5.1. CALORIMETROS COMERCIALES.

Actualmente en el campo de la calorimetría un investigador puede seleccionar de una lista muy variada, el equipo experimental que reúne las características para el trabajo a realizar. En la tabla 5.1 se enlistan calorímetros que se encuentran en el mercado al igual los nombres y direcciones de los constructores y distribuidores. Las características operacionales de estos calorímetros se encuentran listados en la tabla 5.2. Como se puede observar, las unidades comerciales cubren un intervalo muy amplio de operación (intervalo de temperaturas de -206°C a 1500°C con volúmenes de muestra de 0.5 a 300 cm^3) y mediciones variables (intervalo de mediciones 0.005 a 500 Joules, precisión 0.1 a 5%). Los números en la tabla 5.2 se deben considerar solamente como indicadores del intervalo de operación normal dado que los instrumentos se pueden modificar para extender el intervalo de operación.

TABLA 5.1

DESIGNACIÓN	FABRICANTE	O REPRESENTANTE
GALORIMETRO DE SOLUCION ARNET.	SEC. INC. P.O. BOX 8588 PITTSBURGH, PA 15220	LUMINON INCORPORATED 130 COIT STREET IRVINGTON, NJ 07111
MICROCALORIMETROS CALVET.	MARCHE INSTRUMENTS INC. 1009 SOUTHWOOD DRIVE VACO, TX 76710	SETARAM 101-108 RUE DE SEZE SP LYON 6 FRANCIA
ENTALPIMETRO.	AMERICAN INSTRUMENT CO. 8080 GEORGIA AVENUE SILVER SPRING, MD 20910	
SISTEMAS DE PRECISION DE CALORIMETROS Y MICROCALORIMETROS LKB.	LKB INSTRUMENTS AB FACK. 161 25 BROMMA 1 STOCKHOLM, SWEDEN.	LKB INSTRUMENTS INC. 12221 PARKLAWN DRIVE ROCKVILLE, MD 20852
CALORIMETRO DE SOLUCION PARR.	PARR INSTRUMENT CO. 311 FIFTY-THIRD STREET MOLINE, IL 61205	
MICROCALORIMETRO PICKER	TECHNEUROF INC. CIL BUILDING SUITE 2475 650 DORCHESTER BLVD. WEST MONTREAL, QUEBEC CANADA H3B 1R6	
TERMO-TITULADOR SANDA.	SANDA INC. 4248 EAST RIVER DRIVE PHILADELPHIA, PA 19120	
SISTEMAS CALORIMETRICOS TRONAC ISOPERIMOLICOS e ISOTERMICOS.	TRONAC INC. 1804 NO. COLUMBIA LANE OREN, UT 84057.	

5.2. TITULACION CALORIMETRICA.

La titulación calorimétrica ha probado ser una técnica muy útil para determinar parámetros termodinámicos, valores de ΔH en reacciones consecutivas o simultáneas (200), determinar valores de ΔG en reacciones que envuelven interacciones débiles de varias especies (201 a 203), para identificar las especies presentes en una reacción de mezclas complejas (200, 204 a 206), y para determinaciones analíticas.

Los calorímetros que se emplean para el estudio de las propiedades termodinámicas mediante la titulación calorimétrica han existido desde hace más de 20 años. Durante este tiempo, los problemas asociados con los componentes del calorímetro (baño constante de temperatura, bureta de inyección constante, recipiente de reacción, sensibilidad de temperatura del circuito, y los procedimientos de análisis de datos) se han estudiado y mejorado; por lo que en la actualidad, los resultados reportados por el método de titulación calorimétrica son comparables en exactitud con aquellos reportados por los calorímetros convencionales de solución.

TABLA 5.2
CARACTERISTICAS OPERACIONALES

CALORI METRO	INTERVALO MEDICION (WATTS, JOULES)	INTER- VALO TEMP. °C	LIMITE DEFECCION	PRECISION %	EQUI- VALENTE ENERGETICO JOULES /°C	VOL. CM ³	CONST. TIEMPO SEG.
C. ARNETT # 400		25	1.25 J	1	1250	800	
MC. CALVET	<0.5 W (50 J)	-200- 1500	0.1 μ V, 50 μ J	0.2		15	200
LEB: 10700 BATCH		0-50	1.0 μ V, 100 μ J	0.1-1.0		2 y 4	
10700 FLOW		0-50	1 μ V	0.1-1.0		1.0	
C. SOL. PARR	5.4 - 4186 J	20- 80	0.84 J	1.0	418	90- 120	
TERMO- TITULADOR SANDA		20	1.25 J		0.1-1.0	800	50
C. ISO- PERIBOLICO TRONAC	<52 J	-10- 60	0.01 J	0.4	104	2.5- 100	
C. ISO- TERMICO TRONAC	0.005- 2.0 J	-10- 60	25 μ V	0.2		2.5- 100	800

MC. microcalorímetro

C. calorímetro

5.2.1. DESARROLLO EXPERIMENTAL.

La titulación calorimétrica es la técnica en donde un reactante se titula mediante el empleo de otra solución reactante y la temperatura del sistema se mide como una función del titulante agregado. El cambio de temperatura se puede provocar por una reacción química o por interacción física entre el titulante y el titulado (por ejemplo, la adsorción de una molécula orgánica sobre una superficie sólida tal como zeolita o rocas). Existen dos tipos de titulación : a) adición y b) continuo.

De estas dos formas de realizar la titulación, la primera consiste en agregar en cantidades determinadas el titulante y antes de proseguir con una adición posterior, se ajusta la temperatura tomando como referencia la temperatura inicial del sistema.

En la titulación continua, el titulante se inyecta a una velocidad constante durante la corrida. Este tipo de adición presenta la ventaja de generar un reporte experimental completo acerca del comportamiento de una reacción en el sistema. Los aparatos que se basan en la titulación continua deben presentar una rápida respuesta a los cambios de temperatura y pueden ser utilizados únicamente con sistemas en donde las reacciones que toman lugar son muy rápidas.

5.3. CLASIFICACIÓN DE LOS SISTEMAS CALORIMÉTRICOS.

5.3.1. CALORIMETROS ADIABÁTICOS.

El principio de los calorímetros adiabáticos es minimizar la pérdida de calor hacia el medio ambiente de tal forma que cualquier cantidad de calor liberado por el proceso en estudio se traduce en un incremento en la temperatura de la mezcla de reacción.

5.3.2. CALORIMETROS ISOPERIBOLICO.

El calorímetro isoperibólico se encuentra basado en el monitoreo continuo de la temperatura de un recipiente de reacción adiabático. El recipiente de reacción generalmente se localiza en un ambiente de temperatura constante. Este tipo de calorímetro requiere de calibración adecuada para definir la pérdida de calor (207).

Los calorímetros isoperibólicos generalmente reportan un termograma en milivolts que grafica temperatura vs tiempo (gráfica 1, apéndice 4), la cual puede ser convertida a un termograma más adecuado (gráfica 2, apéndice 4). Para convertir de la gráfica 1 a la gráfica 2, se corrige el calor intercambiado con los alrededores durante la corrida. Esta corrección junto con la corrección del calor de dilución hacen posible obtener el valor Q_{corr} . Estas correcciones se calculan adecuadamente sobre un período de tiempo limitado. Esto limita al método isoperibólico a realizar experimentos que puedan ser completados entre una o dos horas.

5.3.3. CALORIMETROS ISOTERMICOS.

Los calorímetros isotérmicos se basan en el monitoreo continuo del flujo calorífico entre el recipiente de reacción y los alrededores. El recipiente de reacción y la solución en estudio se mantienen a temperatura constante, esta temperatura es igual a la temperatura de los alrededores del sistema.

Los experimentos que no se pueden finalizar en períodos cortos de tiempo (ej. dos horas), pueden llevarse a cabo mediante el uso de los instrumentos isotérmicos. Este tipo de calorímetro produce directamente el gráfico en donde se registra el cambio de calor respecto al tiempo (gráfica 3, apéndice 4). El área debajo de la curva corregida se encuentra graficada contra el tiempo (gráfica 4, apéndice 4).

Las líneas punteadas en los termogramas de las gráficas 4 y 5, muestran la mayor desventaja de los calorímetros isotérmicos respecto a los isoperibólicos ya que representan el tiempo de respuesta del sistema de medición para registrar los cambios en función de la velocidad con que se genera el calor por el comienzo o finalización de la reacción (dos a tres minutos). La respuesta real del instrumento es una línea oscilatoria como se muestra en la gráfica 3. El área total bajo la curva representa el calor que se produce durante el período de la oscilación. Para cualquier reacción que comienza o finaliza, el método isotérmico no da información adecuada para el período de dos o tres minutos. Los puntos finales, los cuales ocurren dentro de los primeros dos minutos de una titulación no pueden ser observados directamente, por lo que la cantidad de calor durante este período es insignificante si las corridas consumen mucho tiempo. Las capacidades típicas para los dos tipos de calorímetros hasta ahora vistos se encuentran ilustrados en la tabla 5.2.

Ciba-Beigy AG, desarrolló un sistema calorimétrico isotérmico (BSC-81) (208,209,210) y que se comercializa y conoce como calorímetro de reacción RC-1. El calorímetro de flujo térmico BSC-81 se encuentra compuesto por un reactor encaquetado de vidrio con capacidad de 2 litros. A través de la chaqueta se bombea aceite de silicón a una velocidad de 2 lt/seg. El sistema de circulación de aceite se encuentra compuesto por dos partes (Figura 1, apéndice 4). En la primera parte el aceite se mantiene a una temperatura alrededor de 3°C por encima de la temperatura que se establece para el reactor T_r . En la segunda parte el aceite se enfría a una temperatura de 5°C por debajo del valor de T_r . Los dos sistemas de aceite se encuentran conectados por una válvula electrónica. La operación del sistema genera una mezcla de aceite frío y caliente con una temperatura que se denomina T_j ; ésta pasa a través de la chaqueta del reactor en una cantidad suficiente para mantener la temperatura del reactor T_r , constante (211 a 215).

Las temperaturas T_r y T_j continuamente se monitorean y en cualquier instante, se puede determinar el intercambio de calor (q_f) entre el contenido del reactor y el aceite que fluye a través de la chaqueta mediante la ecuación :

$$q_f = UA (T_r - T_j)$$

donde

U : coeficiente global de transferencia de calor ($W K^{-1}m^2$)

A : superficie de transferencia de calor (m^2).

Los ajustes de T_j se ven afectados por la operación automática de la válvula mezcladora, la cual se controla por una computadora al igual que también controla los cálculos del calor generado por la ecuación anterior.

Una ventaja de los métodos con sistemas continuos, recae en que la señal calorífica no se afecta por la pérdida de calor hacia el ambiente a través de las paredes del reactor y no requiere del desarrollo del balance de energía alrededor del sistema. Además, la señal que genera representa la suma de la pérdida de calor y términos importantes debidos a la agitación y adición de sustancias.

5.3.4. CALORÍMETROS DE COMPENSACIÓN.

Existe una gran diversidad de nombres con que se le conocen a este tipo de calorímetros (de conducción térmica, de flujo térmico, de termopila de conducción, etc. Tales sistemas se comercializan por compañías importantes : Setaram (Francia), Beckman (USA) y LKB Produkter (Suiza). Idealmente en este tipo de calorímetros, existe un flujo térmico de calor que se controla del recipiente de reacción hacia los alrededores. Este control se lleva a cabo mediante el uso de una termopila (Figura 2, apéndice 4). La diferencia de temperatura sobre la pared de la termopila genera un incremento sobre la señal de voltaje la cual se puede describir por la ecuación:

$$V = kdQ/dt$$

Las constantes de tiempo de tales calorímetros se encuentran aproximadamente desde 100 segundos a varios minutos. La rápida respuesta de este tipo de calorímetro va en función del volumen de reacción que maneja.

5.3.5. CALORIMETRO DE CONDUCCIÓN.

La más amplia gama de uso del calorímetro de conducción térmico se encuentra desarrollada por Calvet, basado en el diseño inicial de Tian (216 a 219).

Un calorímetro tipo Calvet como el comercializado por Setaram (Francia), tiene una sensibilidad del orden de 1 mW y genera una señal relativamente estable de calor. En este caso, de 2 a 4 recipientes calorimétricos se encuentran sujetos en un bloque de Aluminio. El volumen de reacción fluctúa en un intervalo de 15 a 100 ml. A los recipientes se les puede inyectar las soluciones en estudio de una forma precisa al igual que se pueden adecuadamente agitar (218, 219).

Generalmente el voltaje que generan es una señal diferencial que se compara entre la celda calorimétrica (en donde la reacción procede) y un recipiente de referencia. Estos calorímetros tienen un volumen pequeño de reacción que varía entre 1 a 5 ml y cuentan con una alta sensibilidad $1-2 \text{ mW}$. Un ejemplo de este tipo de calorímetro fue desarrollado por Ishikawa et al. (220) (Figuras 3 y 4, apéndice 4).

5.3.6. MICROCALORIMETROS DE FLUJO.

Monk y Wadsö (221) se encuentran entre los primeros en desarrollar un calorímetro de flujo para mediciones exactas en el área biológica. El instrumento se encuentra compuesto por dos calorímetros de flujo (Figura 5, apéndice 4) (222) rodeados por platos de termopares semiconductores los cuales, a su vez, se encuentran rodeados por bloques pequeños de aluminio que se localizan en contacto térmico con el principal bloque calorimétrico. El sistema se encuentra inmerso en un baño de agua.

Las muestras se bombean a través de tubos de oro de diámetros pequeños (1 mm de diámetro interno) entre los platos de cobre en la unidad central de intercambio térmico antes de que entre en funcionamiento la unidad calorimétrica de medición. El volumen de los tubos y del recipiente de medición es de aproximadamente 0.5 ml. El intercambio térmico es para asegurar que la muestra se lleva a temperatura estándar antes de que se lleve a cabo la medición de la velocidad de generación de calor la cual es una señal de voltaje diferencial entre la reacción y el recipiente de reacción.

5.4. ASPECTOS TERMODINÁMICOS.

Los valores termodinámicos de un sistema en equilibrio metal - ligando se pueden caracterizar por los parámetros termodinámicos: la energía molar libre de Gibbs, ΔG° , la entalpía molar estándar, ΔH° , la entropía molar estándar, ΔS° . Todos estos parámetros pueden en principio derivarse de las mediciones calorimétricas directas.

5.4.1. ECUACIÓN DE VAN'T HOFF.

Existe una ecuación que nos permite calcular valores de entalpías molares en función de la temperatura y de la constante de equilibrio aparente, K' , y que se denomina ecuación de van't Hoff. Los valores de las entalpías de van't Hoff son generalmente equivalentes a las entalpías que se obtienen de las mediciones calorimétricas directas (223). Si los valores ΔH se obtienen de una suma algebraica de los efectos caloríficos que ocurren en un sistema, las entalpías de van't Hoff son el resultado de la adición de sumas más complejas de todas las entalpías individuales a través de una combinación de constantes de equilibrio. La comparación entre los valores de entalpías que se obtienen mediante la técnica calorimétrica y la ecuación de van't Hoff provee una comparación adicional acerca de la exactitud del modelo (224). La ecuación de van't Hoff se encuentra definida por :

$$\partial \ln K' = -(\Delta H^\circ/R) \partial (1/T)$$

5.4.2. CALCULO DE LOS VALORES TERMODINAMICOS.

Es importante resaltar el hecho de que a partir de valores exactos de constantes de equilibrio K como una función de la temperatura, se pueden determinar valores para el cambio de entalpía ΔH , así mismo es también posible determinar valores de las constantes de equilibrio de las reacciones de enlace metal-ligando mediante la experimentación de la técnica calorimétrica.

5.4.2.1. METODO GRAFICO DE CALCULO PARA ΔH Y K.

El método que se presenta (225), es un método gráfico sencillo para poder determinar los valores de la constante de equilibrio K, de una reacción y los valores del cambio de la entalpía ΔH , en un sistema en donde se presenta el enlace de un ligando con un ión metálico ó con una macromolécula mediante titulación calorimétrica en forma simultánea. Se asume que el complejo formado es 1:1, la expresión general de equilibrio se presenta para la reacción :



$$K = \frac{(ML)}{(M)(L)}$$

$$K = \frac{(ML)_n}{((M)_n - (ML)_n)((L)_n - (ML)_n)} \quad \text{Ec.5.1}$$

donde

- M : Ión metálico o macromolécula.
- L : Ligando.
- $(M)_n$: Concentración total para la n-ésima adición.
- $(L)_n$: Suma de las concentraciones de enlace y no enlace del ligando para la n-ésima adición.
- $(ML)_n$: Concentración del complejo formado para la n-ésima adición.

Por otro lado, el calor que se genera en el procedimiento de titulación Q_n , y se expresa por la ecuación:

$$Q_n = (\Delta H) (V_n) (M_L)_n \quad \text{Ec. 5.2}$$

donde

V_n : Volumen de reacción de la solución.

Combinando las ecuaciones 5.1 y 5.2, tenemos la ecuación 5.3 :

$$1/K = \frac{(M_o)_n (L_o)_n \Delta H V_n}{Q_n} - (M_o)_n - (L_o)_n + \frac{Q_n}{\Delta H V_n} \quad \text{Ec. 5.3}$$

Esta ecuación presenta dos incógnitas, K y ΔH . Para resolver la ecuación, se substituyen una serie de valores razonables para ΔH y esto genera valores para $1/K$. Con ambos valores se procede a realizar una gráfica $1/K$ vs ΔH . Esto se lleva a cabo con todos los pasos de la titulación, y teniendo en cuenta de que la relación del complejo formado es 1:1, las curvas -en el caso ideal- intersecan en un punto común y éste es el valor correcto para $1/K$ y ΔH (gráfica 6, apéndice 4). Debido a la imprecisión de las mediciones, las intercepciones cubrirán en la práctica una cierta área. El mejor par de valores se obtienen cuando se minimizan los valores de la ecuación :

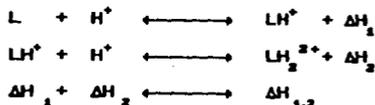
$$\sum (Q_n_{(exp)} - Q_n_{(calc)})^2.$$

La gráfica 6, presenta las líneas del comportamiento para cada una de las series tituladas, el punto común de intersección representa el valor de la constante de equilibrio K y el valor del cambio de entalpía.

5.4.2.2. ALGORITMO DE CÁLCULO PARA DETERMINAR ΔH

5.4.2.2.1. PROTONACIÓN.

Con similitud a la titulación pHmétrica (226), se tiene el recipiente de reacción que contiene la solución del ligando que se considera como una base libre, el caso a tratar será de una ligando diácido. Las dos protonaciones del ligando se pueden representar mediante las ecuaciones:



Para cada paso de titulación se tiene:

$$Q - Q_{corr} = a ((\alpha_1^f - \alpha_1^i) \Delta H_1 + (\alpha_2^f - \alpha_2^i) \Delta H_{1,2}) \quad \text{Ec. (5.4)}$$

en donde

- Q : Calor intercambiado.
- Q_{corr} : Suma de las correcciones (posteriormente se tratarán).
- a : Número de moles de ligando presente.
- α : Grado de protonación de cada especie protonada.

Si se tiene:

$$q_1 = \frac{(LH^+)}{(L)(H^+)} \quad \text{y} \quad q_2 = \frac{(LH_2^{2+})}{(LH^+)(H^+)}$$

entonces las constantes de protonación serán :

$$\alpha_1 = \frac{q_1(H^+)}{1 + q_1(H^+) + q_1q_2(H^+)^2} \quad \text{y}$$

$$\alpha_2 = \frac{q_1q_2(H^+)^2}{1 + q_1(H^+) + q_1q_2(H^+)^2}$$

donde

i y f : Superíndices referentes a los puntos final e inicial para cada paso de titulación.
 H_1 y H_2 : Formas monoprotonada y diprotonada del ligando.

La composición de la solución es gobernada por las ecuaciones :

$$T_L = (L) (1 + q_1(H^+) + q_1q_2(H^+)^2) \quad \text{Ec. (5.5)}$$

$$T_H = (L) (q_1(H^+) + 2q_1q_2(H^+)^2 + (H^+) - K_w/(H^+)) \quad \text{Ec. (5.6)}$$

donde

T_H : Molaridad total del ácido
 T_L : Molaridad total del ligando.
 K_w : Producto iónico del agua en las condiciones experimentales.

Eliminando (L) de las ecuaciones (5.5) y (5.6) :

$$\begin{aligned} q_1q_2(H^+)^4 + (q_1q_2(2T_L - T_H) + q_1) (H^+)^3 \\ + (q_1(T_L - T_H - K_wq_2) + 1) (H^+)^2 \\ - (T_H + K_wq_1) (H^+) = K_w \quad \text{Ec. (5.7)} \end{aligned}$$

La titulación, al utilizar un algoritmo computacional, puede consistir en dos puntos, uno suficiente para evaluar la base esencialmente en su forma monoprotonada y la otra en su forma diprotonada. En la práctica, varios puntos se toman en cuenta para aumentar el número de valores. La ecuación cuadrática, (bicuadrática en (H^+)), se resuelve mediante el método iterativo de Newton. Esto emplea el concepto que la constante K_w es función de la concentración de iones (H^+) , por lo que se puede suponer un valor inicial para la concentración de iones (H^+) mediante la ecuación:

$$(H^+)^2 = (H^+)_0 - f(H^+) / f'(H^+)$$

En donde $f'(H^+)$, es la primera derivada de $f(H^+)$.

Con lo anterior, si (H^+) es conocida, los valores para ω_1 y ω_2 se calculan. Todo esto se alimenta a un programa de computadora el cual procede de la siguiente forma:

- ENTRADA:

- Número de puntos.
- Suposición de (H^+) .
- Valores de T_L y T_H para cada punto.
- q_1 , q_2 , K_V .

- DESARROLLO:

El método iterativo de Newton genera sucesivamente los valores de (H^+) (inicialmente un valor (H^+) supuesto muy general hasta un valor final que satisfaga la ecuación 5.7. El procedimiento se detiene cuando dos sucesivos valores no tienen variación en un 0.01 %.

- SALIDA.

Reporta una lista final de los valores (H^+) , (L) , ω_1 , ω_2 . Si se presenta un valor reportado de (H^+) negativo, un incremento en la suposición del valor de (H^+) normalmente rectificará esto.

- CORRECCIONES.

De la ecuación 5.4 es necesario conocer el valor de G_{corr} . Si M es la concentración molar de cualquier especie en solución, entonces el término $M\bar{q}$ representa la entalpía molar aparente de esa especie, el calor medido es por tanto:

$$\sum M^f \bar{q}^f - \sum M^i \bar{q}^i$$

y aplica la suma para todas las especies en solución. El término $M\bar{q}$ cambia con cada punto de titulación porque los compuestos se forman o destruyen y también porque todas las especies se diluyen.

$$M_{N_2L}^f \phi_{N_2L}^f + M_{NL}^f \phi_{NL}^f - M_M^L \phi_M^L - M_L^L \phi_L^L$$

$$M_{N_2L}^f + M_{NL}^f = M^L$$

Existen tres consideraciones importantes que se deben tomar en cuenta para el término Q_{corr} .

A) CALORES DE DILUCIÓN DE LA BASE.

B) CALOR DE DILUCIÓN DEL ÁCIDO SOBRE EL TITULADO DENTRO DE LA SOLUCIÓN DEL RECIPIENTE DE REACCIÓN.

Si se considera como B al número de moles del ácido M_B molar que se encuentra en la bureta y V es el número de moles del ácido M_V molar que se encuentra libre (no atacado por la base) M_{B+V} se obtiene de la concentración de iones H^+ del programa anterior) en el recipiente de reacción, entonces tenemos que cuando se agrega el ácido de la bureta al recipiente de reacción se obtiene $B + V$ moles de ácido M_{B+V} molar. Si se considera como b a la corrección, entonces finalmente:

$$b = M_B \phi_B + M_V \phi_V - M_{B+V} \phi_{B+V} \text{ calorías}$$

donde

ϕ : Entalpía aparente molar relativa para el ácido en las tres molaridades M_B , M_V y M_{B+V} .

Existen tablas de valores ϕ reportados en la literatura (227).

C) CALOR DE FORMACIÓN DEL AGUA.

Para cada paso en la titulación, el cambio en la concentración de iones hidroxilos (ΔOH^-) se calcula de la concentración inicial y final de iones H^+ y el conocimiento del producto iónico del medio.

$$c = \text{volumen en litros} \times (\Delta(OH^-)) \times 13,310 \text{ calorías.}$$

El calor de formación de agua de sus iones a 25° C y $\mu = 0.30$ es 13,310 cal./gr. mol.

De aquí

$$Q_{\text{corr}} = b - c \text{ (calorías)}$$

La ecuación (5.4) se puede resolver para dos puntos de titulación generando los valores para ΔH_1 y $\Delta H_{1,2}$.

5.4.2.3. SISTEMA METAL-LIGANDO.

Adicionalmente a las constantes α_{M_1} y α_{M_2} , tres valores de α_n ($n=1,2, \text{ o } 3$) necesitan calcularse.

$$\alpha_n = \frac{(K_1 \dots K_n) (L)^n}{1 + K_1 (L) + K_1 K_2 (L)^2 + K_1 K_2 K_3 (L)^3}$$

$$K_n = (M_{L_n}) / (M_{L_{n-1}}) (L)$$

La composición de la solución ahora está gobernada por las ecuaciones (5.6) y (5.8):

$$T_L = (L) (1 + q_1 (H^+) + q_1 q_2 (H^+)^2) + NT_M \quad \text{Ec. (5.8)}$$

donde

$$N = \frac{K_1 (L) + 2K_1 K_2 (L)^2 + 3K_1 K_2 K_3 (L)^3}{1 + K_1 (L) + K_1 K_2 (L)^2 + K_1 K_2 K_3 (L)^3} \quad \text{Ec. (5.9)}$$

Para resolver (5.6) y (5.8) como ecuaciones simultáneas en (L) y (H^+) , se necesita el valor de N . Se preselecciona un valor para N ; el valor correspondiente a (L) se determina mediante las ecuaciones (5.9) y (H^+) de (5.6); el valor T_M que se requiere para la titulación se calcula finalmente de la ecuación (5.8).

Este método se aplica si una solución que contiene el ligando va a ser titulada con una solución del ión metálico. Por otro lado cuando una solución que contiene ambas soluciones (ligando y metal) se va a titular con un alkali o un ácido, las ecuaciones se resuelven en el orden (5.9), (5.8) y (5.6).

El hecho de titular mediante una solución del ión metálico la solución del ligando, se debe a que se puede trabajar con soluciones concentradas del metal y el calor de dilución de las soluciones metálicas son menores respecto a las soluciones de alkali o de ligandos.

Así como para determinar los valores de la etapa de protonación se emplea un algoritmo computacional, así también en esta etapa se puede hacer uso del procedimiento, que en forma general presenta :

- ENTRADA.

Número de puntos

$K_1, K_2, K_3, \alpha_1, \alpha_2, T_m, K_w, n, (L)$ aprox., (H^+) aprox., Ca por cada punto.

- DESARROLLO.

Se emplea un método iterativo para resolver la ecuación (5.9) para (L) , posteriormente (5.6) para (H^+) , y finalmente T_m se calcula de la ecuación (5.8).

- SALIDA.

Valores finales de $n, (L), \alpha_1, \alpha_2, \alpha_3, (H^+), T_m, Ca, \alpha_1, \alpha_2$ para cada valor n .

La ecuación que describe el cambio calorífico es similar a la ecuación (5.4) descrita para la protonación:

$$Q - Q_{\text{corr}} =$$

$$T_M \left(\alpha_1^f - \alpha_1^i \Delta H_1 + (\alpha_2^f - \alpha_2^i) \Delta H_{1,2} + (\alpha_n^f - \alpha_n^i) \Delta H_{1,n} \right)$$

T_M : Número total de moles del metal.

α_n : Grado de formación del complejo n th.

$\Delta H_{1,n}^0$: Calor de formación.

Q_{corr} se obtiene de las correcciones posteriores, la expresión se resuelve para tres puntos de la titulación, el reporte genera los valores de ΔH_1 , ΔH_2 , y ΔH_n .

- CORRECCIONES

Así como para la etapa de protonación, las correcciones deben considerar todos los cambios en M y ϕ .

A) EL CALOR DE DILUCION.

Para el caso del ligando y fuerza iónica, casi éste es despreciable dado que el cambio de volumen es muy pequeño.

B) CALOR DE DILUCION DE SOLUCIONES METALICAS.

La entalpia relativa molar se debe a aquellos percloratos metálicos concentrados. Estos parámetros se determinan mediante las siguientes ecuaciones para el caso de $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$ y $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2$:

$$\phi \text{ en } 1.823 \text{ M- Cu}(\text{ClO}_4)_2 = 186 \text{ cal/mol.}$$

$$\phi \text{ en } 2.975 \text{ M- Ni}(\text{ClO}_4)_2 = 1960 \text{ cal/mol.}$$

La corrección debida al término b , se obtiene de la ecuación:

$$b = (\text{moles de la solución metálica agregada}) \times (\phi)$$

donde ϕ depende de la molaridad del perclorato.

C) EL CALOR DE FORMACIÓN DEL AGUA.

Se calcula en base de la concentración de los iones hidrógeno.

D) EL CALOR DE DESPROTONACION DEL LIGANDO.

Este parámetro puede considerarse como una completa desprotonación de todo el ligando que se enlaza con el ión metálico. Corrección d,

$$d = (\pi^{f_{TM}} - \pi^{l_{TM}}) \times (\text{vol. litros}) \times (\text{cm}_1^l \Delta H_1) \\ + (\text{cm}_2^l \Delta H_{1,2}) - (\text{TL} - \pi^{f_{TM}}) \times (\text{vol. litros}) \times \\ (\text{cm}_1^f - \text{cm}_1^l) \Delta H_1 + (\text{cm}_2^f - \text{cm}_2^l) \Delta H_{1,2}$$

En la expresión, $\text{TL} - \pi^{f_{TM}}$ es despreciable para ligandos que presentan un acopleamiento moderadamente fuerte, no así para ligandos con acopleamiento débil. Finalmente,

$$Q_{corr} = -b - c + d \text{ calorías.}$$

CAPITULO VI

CAPITULO VI

6.0. POSIBLES APLICACIONES.

6.1. ASPECTOS MEDICOS.

Existen dos grandes grupos en los que puede encontrar aplicación los estudios al respecto de las interacciones entre los iones metálicos y los aminoácidos, péptidos y proteínas. El primer grupo y que no es interés fundamental de este trabajo, pero que sin embargo se menciona , dada su importancia desde el punto de vista humano y que tiene gran interés en el campo médico o clínico.

La coordinación de iones metálicos pueden afectar la mayoría de los procesos y actividades de un sistema biológico. Los efectos (farmacológicos o médicos) de los compuestos bioactivos se pueden entender, por lo tanto, solamente si las interacciones químicas se toman en cuenta.

Los efectos de la formación de complejos metálicos se emplean en la práctica farmacéutica. La formación de tales compuestos puede dificultar la descomposición enzimática de los péptidos. Este efecto se pone en uso al emplear iones metálicos en los procesos de purificación de proteínas.

La interacción de los iones metálicos con los ácidos nucleicos han mostrado interferencia en la transformación de la información genética, permitiendo la preparación de drogas anticarcinogénicas, por ejemplo (229, 230) los compuestos de platino.

El efecto de la interacción de los iones metálicos sobre la estabilidad química de moléculas orgánicas pueden promover la producción de preparaciones farmacéuticas estables. Los alcaloides bis-indole anticarcinogénicos (vincristina, vinblastina etc.), por ejemplo, son muy sensitivos a la descomposición hidrolítica. Las drogas que contienen estos alcaloides fueron por lo tanto comercialmente posibles solamente en cápsulas.

El compuesto tenía que ser disuelto en una solución estéril isotónica acuosa justamente antes de su aplicación. La investigación química acerca de las interacciones han mostrado que tanto los compuestos de zinc y aún los del calcio para estas drogas, han mostrado estabilidad por varios años en soluciones acuosas. Esto hace posible la preparación de soluciones inyectables de vincristina (231).

La interacción metálica en los compuestos bioactivos puede presentar influencia sobre la toxicidad de las moléculas. Algunos complejos metálicos de algunas drogas antitumorales presentan menos toxicidad que el compuesto orgánico original, pero tienen la misma actividad farmacológica -médica (232,232a).

La formación de complejos metálicos ha mostrado tener influencia sobre la actividad farmacológica de los compuestos orgánicos que se emplean como drogas. Como un ejemplo se encuentran los complejos derivados de cobre del ácido salicílico que tienen efectos más considerables antipiréticos que aquellos compuestos orgánicos libres de interacción metálica (233). A su vez los complejos combinados de magnesio con teofilina y ácido salicílico tiene un efecto antiinflamatorio y antipirético más pronunciado que los compuestos orgánicos solos (234).

Las interacciones de los iones metálicos se pueden utilizar también con propósitos de síntesis. Esto se puede ejemplificar mediante el uso de los iones metálicos como grupos activadores o protectores en la síntesis química de los ácidos nucleicos (235). Algunos iones metálicos son vitales para los procesos biológicos (fierro, zinc, manganeso, etc.). La reacción de catálisis de enzimas que envuelven constituyentes de ácidos nucleicos, por ejemplo empleando nucleótidos como coenzimas, requieren la presencia de iones metálicos (235, 236). Los procesos de coordinación de los iones metálicos juegan un papel muy importante en la catálisis de los diferentes ácidos-bases y procesos redox en los sistemas biológicos. Esto se demuestra por el papel que juegan las metaloenzimas *in vivo*, en otros casos, los iones metálicos

que causan enfermedades se tienen que resorber de los organismos vivos. En ambos casos, los iones son transportados a través de las membranas biológicas. Debido a que los iones metálicos son fuertemente hidrofílicos por su carga, y las biomembranas hidrofóbicas; los iones metálicos pasan a través de estas membranas solamente en su forma compleja hidrofóbica. Es ejemplo el hierro en ciertas drogas y que se emplea en casos de terapias por deficiencia de éste.

La importancia de los compuestos metálicos en procesos biológicos se refleja en las investigaciones clínicas. Se ha encontrado una correlación, entre la concentración del ión metálico (trazas) y los factores de riesgo que presentan ciertas enfermedades cardiovasculares (237). La investigación de los tejidos humanos reveló la coordinación de los iones metálicos.

6.2. ASPECTOS FISICOQUÍMICOS.

El segundo grupo, surge por la necesidad de un conocimiento detallado de la composición, estructuras, y estabildades de los complejos metálicos de los diferentes tipos de compuestos que se pueden formar. Los estudios sobre la coordinación química de macromoléculas activas tal como polipéptidos, proteínas, carbohidratos, etc., son por lo tanto de importancia desde el punto de vista fisicoquímico (228), y requieren de una caracterización a través de los aspectos energéticos. Esto se lleva a cabo mediante la evaluación de la energía libre de Gibbs (ΔG°), debido a que determina la dirección de cualquier cambio en el equilibrio de los sistemas ya mencionados. La medición de las constantes de estabilidad de los complejos que se forman sirven para contribuir a dicha interpretación como se analiza en el apéndice 5.

CAPITULO VII

CAPITULO VII

CONCLUSIONES

El esquema de trabajo que se presentó, es tan solo un panorama muy general de aspectos e intereses de un número considerable de investigadores, pero que concretizan en un punto común : conocer cada vez más acerca de la naturaleza e implicaciones de las interacciones entre los diversos iones metálicos y las biomoléculas, y que a pesar de que se han venido estudiando desde hace muchas décadas, todavía existe material por investigar.

Actualmente ese interés por entender los rasgos característicos que definen a cada uno de los diferentes sistemas de interacción, presentan gran influencia en las áreas médicas y farmacéuticas -entre otras-, debido a la amplia gama de las aplicaciones que pueden surgir de tales investigaciones. Pero, para poder llevar a cabo el estudio y análisis de dichos sistemas y probar su potencialidad de la medición de aplicación, se requiere del soporte experimental a través de sus propiedades fundamentales representadas mediante sus parámetros fisicoquímicos.

Para cada valor reportado en la literatura (ej. constantes de protonación y de estabilidad) existen algunos puntos que son muy importantes de resarcar y que le sirven de base y confiabilidad :

- El tratamiento experimental a lo largo del tiempo, ha exigido el utilizar el equipo y la instrumentación del mayor adelanto

tecnológico de acuerdo a la época en que se realizó la investigación; afortunadamente, en este tiempo se cuenta con un sorprendente desarrollo en la electrónica e informática que se expresa de forma viva en los equipos de trabajo, en los que un investigador puede apoyarse para determinar las propiedades (de una manera más sencilla y con ahorro en el tiempo) para soportar los modelos que se proponen.

-Este trabajo presentó las bases teóricas generales y su aplicación a las técnicas calorimétricas y potenciométricas; la importancia de presentar al menos estas dos técnicas radica en el hecho de que por ambas, se puede evaluar un mismo sistema y obtener por dos caminos diferentes la información requerida (no indicando que son los únicos que existen). Esto sirve para la comparación de resultados con la subsiguiente aceptación, rechazo, o reestructuración del planteamiento del trabajo experimental.

Para definir un posible modelo de interacción, es necesario conocer lo mejor posible cada uno de los elementos que se ven involucrados (ej. naturaleza y pureza del ión metálico, ligando y reactivos en general); cuidar el desarrollo experimental en su etapa preparatoria (ej. preparación de las soluciones a estudiar, mantener fuerza iónica, temperatura del ambiente, constantes, etc.) y seguir con esa calidad de trabajo hasta el final; mantener el equipo calibrado adecuadamente, y muy importante: conocer el comportamiento tanto del ión metálico en estudio que puede tener en disoluciones acuosas, como de la posible forma de reaccionar por parte del ligando en el mismo

medios) ambos sometidos a diferentes condiciones de trabajo (ej. efectos debidos al cambio en el valor de pH a lo largo de todo el intervalo) para predecir si puede presentarse especies metálicas hidratadas o complejos insolubles, que podrian alterar considerablemente los valores obtenidos para las interacciones metal-ligando en investigación.

La característica primordial en el enlace de los iones metálicos con los α -aminoácidos, se lleva a cabo via grupos amino y carboxilo terminales como mínimo. Por otro lado, éstos mantienen una tendencia muy marcada hacia la formación de anillos de alta estabilidad (complejos quelatos) debido a que el enlace de este tipo de sistemas generalmente es más energético, respecto a un enlace sencillo existente entre un ligando y el ion metálico.

La participación de los diferentes grupos funcionales en cada uno de los α -aminoácidos representa una posibilidad de interacción y ésta depende en gran medida de su localización dentro de la biomolécula y de su fuerza de interacción. El grupo OH en el aminoácido serina, la amida en asparagina, por ejemplo, son capaces de interaccionar débilmente con la mayoría de los iones metálicos, esto dada la baja basicidad de cada grupo. En cambio, la cisteina y la histidina presenta un tercer grupo donador de fuerza y localización favorable en la formación de enlaces muy estables.

Es evidente que con la participación del amino terminal, el cercano carbonilo y el carbonilo terminal, las moléculas de

péptidos pueden interaccionar con un número considerable de iones metálicos; sin embargo, estas interacciones generalmente son débiles y esto se puede observar al comparar las constantes de estabilidad tanto para un péptido como para un aminoácido (ej. glicil-glicinato contra glicinato con Cu (II)) siendo para éste último mayores.

La coordinación de los enlaces en los péptidos es en parte una función de la naturaleza de los iones metálicos, por ejemplo el Co (II) y el Zn (II) inducen a la desprotonación del grupo amida; pero tal grupo requiere de la presencia de un grupo de anclaje en una posición quelatable relativa a dicho enlace, y es el grupo amino terminal el mejor grupo de anclaje en la mayoría de los casos. En el caso de los metales alcalinos-térreos, la interacción con los péptidos presenta una situación diferente debido a que se favorece la interacción con el grupo carboxilato respecto al amino terminal.

Cabe resaltar que la determinación de las interacciones con las proteínas es muy compleja, debido a la gran cantidad de grupos funcionales que se pueden encontrar en cualquiera de ellas, pero de estos grupos, los grupos amino y carboxilos terminales pasan a ser de menor importancia y su lugar lo toman los grupos de mayor relevancia : carboxilos, imidazol o sulfhidrilos.

Dentro de los efectos más notables que resultan de la interacción de las proteínas con los iones metálicos se tienen : la estabilidad, que aumenta generalmente con la presencia de éstos y se observa dado que disminuye la posibilidad de desnaturalización

de la proteína por calor; además, la presencia de los iones puede alterar la solubilidad de las proteínas y que puede llegar a la precipitación de la misma o a generar un complejo insoluble.

En lo concerniente a la solubilidad, los intervalos en que se manejan las condiciones experimentales pueden dar origen a que se presente una competencia entre iones metálicos y los protones H^+ a valores de pH ácidos, o bien, afectar -como ya se comentó- con la formación de iones hidratados a pH básicos.

Realizar este tipo de investigaciones no es nada fácil, dado que requiere de un enorme esfuerzo, apoyo, y de la infraestructura adecuada; y debo reconocer por mi parte, al darme cuenta de ello, que existe gran calidad en el trabajo y en las personas involucradas en la investigación en nuestro país, México.

CAPITULO VIII

CAPITULO VIII

B.O REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- (1) Ondarza, R.N., (1986); *Biología Molecular.*, Ed. Impresora Publímex, S.A., México, D.F.
- (2) Fessenden, R.J., Fessenden, J.S. (1988); *Química Orgánica.*, Ed. Programas Educativos, S.A. de C.V., México.
- (2a) Ramachandran, N. (1962); *Collagen.*, Ed. Wiley, N.Y.
- (3) Latimer W.M., y Rodebush, W.H. (1920); *J. Am. Chem. Soc.* 42, 1419.
- (4) Huggins, *Angew. Chem.* (1971); Int. Ed. Engl., 10, 147.
- (5) Coulson, C.A. (1957); *Research.*, 10, 159.
- (6) Schuster, P., Zundel, B., y Sandorfy, C. (1976); *The Bond Hydrogen.*, Vol. 1, N.Y.
- (7) Joensten, M.D. y Schaad, L.J. (1974); *Hydrogen Bonding.*, Ed. Marcel Dekker, N.Y.
- (8) Wells, A.F., (1975); *Structural Inorganic Chemistry 4th ed.*, Oxford.
- (9) Bragg, W.H. (1922); *Proc. R. Soc.*, London., 34, 98
- (10) Hamilton, W.C. e Ibers J.A. (1974); *Hydrogen Bonding.*, Ed. Marcel Dekker, N.Y.
- (11) Redlich, O. y Hood, G.C. (1957); *Discussions Faraday Soc.*, 24, 87.
- (12) Bockris, J. O'M. (1949); *Quart. Rev.*, London, 27, 477.
- (13) Frank, H.S. y Wen, W. (1957); *Disc. Faraday Soc.*, 24, 133.
- (14) Cox, B.G., Hedwig, G.R., Paricer, A.J. y Watts, D.W., (1974); *Aust. J. Chem.*, 27, 477.
- (15) Wicke, E.W., Eigen, M. y Ackermann, T. (1954); *Phys. Chem.*, 1, 340.
- (16) Sigwick, N.V. (1941); *J. Chem. Soc.*, 433.
- (17) Mickel, B.L. y Andrews, A.C. (1955); *J. Am. Chem. Soc.* 77, 1352.
- (18) Bjerrum, J. (1950); *Chem. Revs.* 46, 381.
- (19) Mattock, B. (1954); *Acta Chem. Scand.* 8, 777.
- (20) Bell, R.P., y George, J.H.B. (1953); *Trans. Faraday Soc.* 49, 619.

- (21) Bell, R.P., y Prue, J.E. (1949); *J. Chem. Soc.*, 362.
- (22) Latimer, W.M. (1952); *Oxidation Potentials*, 2nd. ed. Prentice Hall, N.Y.
- (22a) Davies, C. W. (1939); *J. Chem. Soc.*, 349.
- (23) Bjerrum, J. (1941); *Metal Amine Formation in Aqueous Solution*, Haase and Son, Copenhagen.
- (23a) Coleman-Porter, C.A., y Monk, C.B. (1952); *J. Chem. Soc.*, 1312.
- (24) Davies, C.W., y Hoyle, B.E. (1951); *J. Chem. Soc.*, 233.
- (25) Chabarek, E., Courtney, R.C., y Martell, A.E. (1952); *J. Chem. Soc.* 74, 5057.
- (26) Näsänen, R. (1941); *Z. Physik. Chem.*, A188, 272.
- (27) Stock, D.I., y Davies, C.W. (1948); *Trans Faraday Soc.* 44, 856.
- (28) Löfman, N. (1919); *Z. Anorg. Chem.* 107, 211.
- (29) Hedström, B.O.A. (1953); *Arkiv Kem* 5, 457.
- (30) Leussing, D.L., y Kolthoff, I.M. (1953); *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 2476.
- (31) Bayer, K.H., y Barrett, A.B. (1950); *J. Am. Chem. Soc.* 72, 3921.
- (32) Bayer, K.H., y Wootner, L. (1952); *J. Am. Chem. Soc.* 74, 1436.
- (33) Hearon, J.Z., Burk, D., y Schade, A.L. (1949); *J. Natl. Cancer Inst.* 9, 337.
- (34) Bayer, K.H., y Garrett, A.B. (1949); *J. Am. Chem. Soc.* 71, 2973.
- (35) Cupr, V. (1931); *Z. Anorg. Allgem. Chem.* 198, 311.
- (36) Davies, C.W. (1951); *J. Chem. Soc.*, 1256.
- (37) Feitknecht, W., Haberli, E. (1950); *Helv. Chim. Acta.*, 33, 922.
- (38) Kolthoff, I.M., y Kameda, T. (1931); *J. Am. Chem. Soc.* 53, 832.
- (39) Pedersen, K.J. (1945); *Kgl. Danske Videnskab. Selskab Mat. fys. Medd.*, 22, No. 10.
- (40) Mattock, B. (1954); *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 4835.
- (41) Brönsted, J.N., y Volqvartz, K. (1928); *Z. Physik.*

- Chem.* 134, 97.
- (42) Brosset, c. (1952); *Acta Chem. Scand.* 6, 910.
 - (43) Hietanen, S., y Sillen, L.G. (1954); *Acta Chem. Scand.* 8, 1607.
 - (44) Bjerrum, N. (1926); *Ergeb. Exakt. Naturw.* 5, 129.
 - (45) Bjerrum, N., y Volqvartz, K. (1928); *Z. Physik. Chem.* 134, 97.
 - (46) Bierdermann, G. (1953); *Arkiv Kemi*, 5, 411.
 - (47) Garrett, A.B., y Hirscher, A.E. (1938); *J. Am. Chem. Soc.* 60, 299.
 - (48) Hietanen, S., y Sillen, L.G. (1952); *Acta Chem. Scand.* 6, 747.
 - (49) Owan, B.B. y Garry, R.W. (1938); *J. Am. Chem. Soc.* 60, 3074.
 - (50) Britton, H.T.S. (1925); *J. Chem. Soc.* 127, 2148.
 - (51) Sillen, L.G., y Martell, A.E. (1964, 1971); *Stability Constants of Metal Ion Complexes* (Chemical Society Special Publications 17 and 25 -Supplement 1), The Chemical Society, London.
 - (52) Biryuk, E.A., y Nazaeruko, V.A. (1972); *Russ. J. Inorg. Chem.*, 17, 1533.
 - (53) Perrin, D.D., (1944); *J. Chem. Soc.*, 3644.
 - (54) Perrin, D.D., (1944); *J. Chem. Soc.*, 2197.
 - (55) Perrin, D.D., (1944); *J. Chem. Soc.*, 4500.
 - (56) Whitten K. W. y Kenneth D.G. (1987); *Química General*, Ed. Interamericana S.A. de C.V., México.
 - (57) Anbas, M. (1965); *Advances in Chemistry Series*, 49, Ed. Bould R.F., American Chemical Society Ch. 6.
 - (58) Cotton, F.A., Frenz, B.A. y Webb, T.R., (1973); *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 4431.
 - (59) Lincoln, S.F., (1971); *Coord. Chem. Rev.*, 6, 309.
 - (60) Remy, H. (1927); *Trans Faraday.*, 23, 381.
 - (61) Hinton, J.F. y Amis, E.S. (1971); *Chem. Rev.* 71, 627.
 - (62) Butler, R.N. y Symons, M.C.R. (1969); *Trans Faraday Soc.*, 65, 945.
 - (63) Fratellillo, A., Lec, R.E., Nishida, V.M. y Schuster, R.E. (1969); *J. Chem. Phys.* 50, 3624.

- (64) Hartmann, H. y Schläfer, H.L. (1951); *Phys. Chem.* 197, 116.
- (65) Chmelnik, A.M. y Fiat, D.J., (1951); *Magnetic Resonance*, 8, 325.
- (66) Hartmann, H. y Schläfer, H.L. (1951); *Naturf.*, 6A, 754.
- (67) Alei, M. (1964); *Inorg. Chem.* 3,44.
- (68) Hunt, J.D. y Taube, H. (1950); *J. Chem. Phys.*, 18, 757.
- (69) Chabarek, E., Courtney, R.C., y Martell, A.E. (1952); *J.Chem. Soc.* 74, 5057.
- (70) Spandan, H. y Spandan, C.(1943); *Z. Phys. Chem.*, 192, 211.
- (71) Kutek, F., (1967); *Colln. Czech. Chem. Commun., Engl. Edn.*, 32, 3767.
- (72) Halliwell, H.F. y Nyberg, B.C. (1963); *Trans Faraday Soc.*, 59, 1126.
- (73) Phillips, C.S.G. y Williams, R.J.P. (1965); *Inorganic Chemistry, Vol 1*, Clarendon Press., 161.
- (74) Figgus B.N. (1966); *Introduction to ligand field.*, Interscience Wiley, 227-228.
- (75) Benesch, R.E., y Benesch, R. (1953); *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 4367.
- (76) Bielig, H. J., y Bayer, E. (1954); *Experientia.*, 10, 300.
- (77) Cox, B.G., y Parker, A.J. (1973); *J. Am. Chem. Soc.* 95, 6879.
- (78) Redlich, O. y Hood, G.C. (1957); *Discussions Faraday Soc.*, 24, 87.
- (78a) Smithson, J., y Williams, J.P. (1958); *J. Chem. Soc.*, 457.
- (79) Manyac, A.R., Murphy, C.B. y Martell, A.E. (1955); *Arch. Bioch. and Biophys.*, 59, 373.
- (80) Martell, A. E. y Calvin, M. (1952) *Chemistry of the Metal Chelate Compounds*, Prentice Hall, N.Y.
- (81) Carlson, S.A., McReynolds, J.P. y Verhoek, F. H. (1945); *J. Am. Chem. Soc.* 67, 1334.

- (82) Schwarzenbach, G. (1954); *Chemical Specificity in Biological Interactions* (F.R.N. Gurd ed.), pp. 164, Academic Press, New York.
- (83) Ackermaann, H., Prue, J. E. y Schwarzenbach, G. (1949). *Nature.*, 163, 723.
- (84) Calvin, M., y Melchior, N.C. (1948); *J. Am. Chem. Soc.* 70, 3270.
- (85) Irving, H., y Williams, R. J. P. (1948); *Nature* 162, 746.
- (86) Mellor, D. P., y Maley, L. (1948); *Nature* 161, 436.
- (87) Flood, H., y Loras, V. (1945); *Tidsskr. Kjeal Bergvesen Met.* 5, 83.
- (88) Monk, C. B. (1951); *Trans. Faraday Soc.* 47, 297.
- (89) Davies, C.M. y Waind, G.M. (1950); *J. Chem. Soc.*, 301.
- (90) Kroll, H. (1952); *J. Am. Chem. Soc.* 74, 2034.
- (91) Tanford, C., y Shore, W.S., (1953); *J. Am. Chem. Soc.* 75, 816.
- (92) Monk, C.B. (1951); *Trans Faraday Soc.*, 47, 292.
- (93) Sen, D.N., Mizushima, S., Curran, C., y Quagliano J. V. (1955); *J. Am. Chem. Soc.* 77, 211.
- (94) Sweeny, D.M., Curran, C., y Quagliano, J. V. (1955); *J. Am. Chem. Soc.* 77, 5508.
- (95) Green, R. W., y Ang, K. P. (1955); *J. Am. Chem. Soc.* 77, 5428.
- (96) Edsall, J. T., Felsenfeld, G., Goodman, D.S., y Gurd, F.R.N. (1954); *J. Am. Chem. Soc.* 76, 3054.
- (97) Stricks, W., y Kolthoff, I. M. (1953); *J. Am. Chem. Soc.* 75, 5673.
- (98) Kolthoff, I. M., y Stricks, W. (1950); *J. Am. Chem. Soc.* 72, 1952.
- (99) Kolthoff, I. M., y Stricks, W. (1951); *J. Am. Chem. Soc.* 73, 1728.
- (100) Stricks, W., y Kolthoff, I. M. (1951); *J. Am. Chem. Soc.* 73, 1723.
- (101) Stricks, W., y Kolthoff, I. M. (1952); *J. Am. Chem. Soc.* 74, 4646.
- (102) Stricks, W., Kolthoff, I. M., y Hayndryckx, A. (1954); *J. Am. Chem. Soc.* 76, 1515.

- (103) Tanaka, N., Kolthoff, I.M., y Stricks, W. (1955); *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 1996.
- (104) Michaelis, L. (1929); *J. Biol. Chem.*, 84, 77.
- (105) Michaelis, L. y Barron, E. S. B. (1929); *J. Biol. Chem.* 83, 191.
- (106) Tanaka, N., Kolthoff, I.M., y Stricks, W. (1955); *J. Am. Chem. Soc.* 77, 2004.
- (107) Albert, A. (1952); *Biochem. J.* 50, 690.
- (108) Li, N. C., Gawron, O., y Bascuas, B. (1954); *J. Am. Chem. Soc.* 76, 225.
- (109) Li, N. C., y Manning, R.A. (1955) *J. Am. Chem. Soc.* 77, 5225.
- (110) Gilbert, J. B., Otey, C. M., y Hearon, J.Z. (1955); *J. Am. Chem. Soc.* 77, 2599.
- (111) Cohn, E. J., y Edsall, J.T. (1934); *Proteins, Amino Acids y Peptides*. Reinhold, New York.
- (112) Greenwald, I. (1943); *J. Phys. Chem.* 47, 607.
- (113) Dobbie, H., y Kermack, W.O. (1955); *Biochem. J.* 59, 246.
- (114) Dobbie, H., y Kermack, W.O. (1955); *Biochem. J.* 59, 257.
- (115) Davies, C.W. (1938); *J. Chem. Soc.*, 277.
- (116) Rainer, M. y Rode, B.M. (1982); *Monatsh. Chemie*, 113, 399.
- (117) Peters, D. y Peters J., (1979); *J. Mol. Struct.* 53 103.
- (118) Hillier I. A. y Robson, (1979); *J. Theor. Biol.* 76, 83.
- (119) Milhite, D.L. y Whitten, J.L. (1973); *J. Chem. Phys.* 58, 948.
- (120) Ryan, J. A. y Whitten J. L. (1972); *J. Am. Chem. Soc.* 94, 2396.
- (121) Sutton, L. E. *Tables of Interatomic Distances*; The Chemical Society, p. M170.
- (122) Paton, W.F., y Paul, I.C. (1970); *Cryst. Struct. Comm.*, 8, 275.
- (123) Fletcher, R.J., Tsai, C.C., y Hughes, R.E. (1971); *J. Phys. Chem.*, 75, 918.

- (124) Rode, B.M., Reibnegger, G.J. y Fujiwara, S. (1980); *Faraday II*, 76, 126B.
- (125) Feige, P., Mocker, D., Dreyer, R., y Muerze, R. (1973); *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 35, 3269.
- (126) Einspahr, H. y Buggs, C.E. (1977); *Calcium Binding Proteins Functions; Proc. 2nd Int. Symp.*, 13.
- (127) Nagypal, I. y Gergely, A., (1974); *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1104.
- (128) Feige, P. et al, (1973); *J. Inorg. Nucl. Chem.* 35, 3269.
- (129) Koltun, W.L. et al., (1960); *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 233.
- (130) Li, N. C. y Chen, M.C., (1958) *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 567B.
- (131) Vaissermann, J. y Quintin, M., (1966); *J. Chim. Phys.*, 63, 731.
- (132) Nag, K. y Banerjee, (1974); *J. Inorg. Nucl. Chem.*, 36, 2145.
- (133) Rabenstein, D.L. y Libich, (1972); *Inorg. Chem.* 11, 1960.
- (134) Rainer, M.J.A. y Rode, B.M. (1982); *Inorganica Chimica Acta*, 58, 59.
- (135) Datta, S.P. et al., (1959); *Trans. Farad. Soc.*, 55, 1982.
- (136) Kollmann, J. y Hoyer, E, (1974); *J. Prakt. Chem.*, 316, 119.
- (137) Godfrey, P.D. et al., (1964); *Aust. J. Chem.*, 17, 701.
- (138) Greenberg, D.M. (1944); *Advances in Protein Chem.* 1, 121.
- (139) Klotz, I. M. (1950); *Cold Spring Harbor Symposia Quant. Biol.* 4, 97.
- (140) Klotz, I. M. (1952); *Modern Trends Harbor Symposia Quant. Biol.* 4, 97.
- (141) Klotz, I. M. (1953); *Proteins* (H. Neurath and K. Bailey, eds.), Vol. I, Part. B, p 727. Academic Press, New York.
- (142) Dawson, C.R. y Mallette, M.F. (1945); *Advances in Protein Chemistry.* 2, 179.

- (143) Dawson, C.R. y Tarpley, W.B. (1951); *The Enzymes* (J. B. Sumner and Myrback, eds.), Vol. II, Part 1, p. 454. Academic Press, New York.
- (144) Branick, S., y Gilder, H. (1947); *Advances in Enzymol.* 7, 305.
- (145) Lesberg, R., y Legge, L.W. (1949); *Hematin Compounds and Bile Pigments*. Interscience, New York.
- (146) Nelson, J.M., y Dawson, C.R. (1944); *Advances in Enzymol.* 4, 99.
- (147) Theorell, H. (1947); *Advances in Enzymol.* 7, 265.
- (148) Warner, R.C. (1954); *Trans. N.Y. Acad. Sci. Ser. II* 16, 182.
- (149) Warner, R.C. (1954); *The Proteins* (H. Neurath and K. Bailey, eds.), Vol. II, Part. A, p. 435, Academic, Press, New York.
- (150) Warner, R.C., y Weber, J. (1953); *J. Am. Chem. Soc.* 75, 5094.
- (151) Cunningham, L.W., Fischer, R.L., y Vesthing, C.B. (1953); *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 5703.
- (152) Borini, L., (1954); *Biochim. et Biophys. Acta.* 6, 477.
- (153) Borini, L., y Audrian, L. (1952); *Biochim. et Biophys. Acta.* 9, 10.
- (154) Borini, L., y Felix, F. (1953); *Biochim. et Biophys. Acta.* 10, 535
- (155) Borini, L., Felix, F., y Fromageot, C. (1953); *Biochim. et Biophys. Acta.* 12, 283.
- (156) Nord, F.F., y Bier, M. (1953); *Biochim. et Biophys. Acta.* 12, 56.
- (157) Green, N.M., y Neurath, H. (1953); *J. Biol. Chem.*, 204, 379.
- (158) Green, N.M., y Neurath, H. (1954); *The Proteins*, Academic Press, N.Y., 1057.
- (159) Duke, J.A., Bier, M., y Nord, F.F. (1952); *Arch. Biochem. and Biophys.* 40, 424.
- (160) Crewther, W.B. (1953); *Australian J. Biol. Sci.*, 6, 597.
- (161) Gurd, F.R.N. (1954); *Ion Transport Across Membranes* (H. T. Clarke, ed.), p. 246. Academic Press, New York.

- (162) Hughes, T.R., y Klotz, I.M. (1956); *J. Am. Chem.Soc.*, 78, 2109.
- (163) Edsall, J.T. (1947); *Advances in Protein Chem.* 3, 384.
- (164) Naugh, D.F. (1954); *Advances in Protein Chem.* 9, 384.
- (165) Astrup, T., Schilling, K., Birch-Andersen, A., y Dilsen, E. (1954); *Acta Chem. Scand.* B, 1361.
- (166) Cohn, E.J., Gurd, F.R.N., Surgenor, D.M., Barnes, B.A., Brown, R.K., Derouaux, G., Gilliespie, J.M., Kahnt, F.N., Lever, W.F., Liu, C.H., Mittelman, D., Monton, R.F., Schmidt, K., y Uroma, E. (1950); *J. Am. Chem. Soc.* 72, 465.
- (167) Cohn, E.J., Surgenor, D.M., Schaid, K., Batchelor, W. H., Isliker, H.C., Alameri, E.H. (1953); *Discussions Faraday Soc.* 13, 176.
- (168) Gurd, F.R.N. (1954); *J. Phys. Chem.* 58, 786.
- (169) Gurd, F.R.N., y Murray, G.R., Jr. (1954). *J. Am. Chem. Soc.* 76,, 187.
- (170) Lever, W. F., Gurd, F.R.N., Uroma, E., brown, R.K., Barnes, B.A., Schaid, K., y Schultz, E.L. (1951); *J. Clin. Invest.* 30, 99.
- (171) Gurd, F.R.N. (1954); unpublished results.
- (172) Mackay, M.e. (1955); *Biochem. J.* 60, 475.
- (173) Gurd, F.R.N., y Boodman, D.B. (1952); *J. Chem. Soc.*, 74, 670.
- (174) Oncley, J. L., Ellenbogen, E., Gitlin, D., y Gurd, F.R.N. (1952); *J. Phys. & Colloid Chem.* 56, 85.
- (175) Oncley, J.L., Bordon, F.H., Gurd, F.R.N., y Lontie, R.A. (1954); *Abstract 119th Meeting. American Chemical Society, Boston*, p. 28C.
- (176) Koechlin, B.A. (1952); *J. Am. Chem. Soc.* 74, 2649.
- (177) Madsen, N.B., y Cori, C.F. (1955); *Biochim. et Biophys. Acta*, 18, 156.
- (178) Madsen, N.B., y Cori, F.R.N. (1956); *J.Biol. Chem.*
- (179) Tanford, C., y Epstein, J. (1954); *J. Am. Chem. Soc.* 76, 2170.
- (179a) Von Euler, H. (1903); *Ber.*, 1854.

- (180) Inman, K. (1956); *Studies on Non β -Metal- Combining Protein.*, Ph.D. Thesis, Harvard University, Cambridge.
- (180a) Bodlander, G. y , Strubeck, G.(1902), *Z. Anorg. Chem.* 31.
- (181) Bjerrum, N. *Ph. D.*, (1908); *Dissertation*, Copenhagen.
- (182) Calvin, M., y Wilson, K.W. (1945); *J. Am. Chem. Soc.*, 67.
- (183) Bjerrum, J. (1941, reprinted 1951); *Metal Amine Formation in Aqueous Solution*. Copenhagen.
- (184) Schwarzenbach, B.; Sillen L.G. (1957, 1958) *Stability Constants ,Part I, Organic Ligands; Part II Inorganic ligands* Chemical Society. London.
- (185) Sillen, L.G. y Martell, A.E. (1964); *Stability Constants ,Part II, Organic Ligands*. Chemical Society. London.
- (186) Sillen, L.G. y Martell, A.E. (1964); *Stability Constants Supplement No. 1*. Chemical Society London.
- (187) Perrin, D.D. (1979); *Stability Constants of Metal-ions Complexes, Part B; Organic Ligands*. Pergamon Press, Oxford.
- (188) Hogfeldt, E. (1982); *Stability Constants of Metal-ions Complexes, Part A; Inorganic Ligands*. Pergamon Press, Oxford.
- (189) Smith, R.M. y Martell, A.E. (1977); *Critical Stability Constants.*, vol. 1, 2, 3, 4, 5; Plenum New York, 1974, 1975, 1976, 1977, 1982.
- (190) Crossman, H. (1905); *N. Anorg. Chem.*, 43, 356.
- (191) Lewis, B.N., y Randall, M. (1921); *J. Am. Chem. Soc.* 43,1140.
- (192) Rossotti, F.C.; Rossotti, H. (1961); *The Determination of Stability Constant*. Mc Graw -Hill, New York, p. 17
- (193) Martell, A. E.y Calvin, M. (1952) *Chemistry of the Metal Chelate Compounds*, Prentice Hall, N.Y.
- (194) Chaberek, S., y Martell, A.E. (1959); *Organic Sequestering Agents*. (John Wiley, ed.) New York.
- (195) Dwyer, F.P., y Mellor, D.P. (1964); *Chelating Agents and Metal Chelates*. Academic Press, New York.

- (196) Rossiti, F.C., y Rossiti, H. (1961); *The Determination of Stability Constants*. Mc. Graw-Hill, New York.
- (197) Schwarzenbach, G.; Flaschka, H. (1969); *Complexometric Titrations*. Methuen, London.
- (198) Gran, G. (1952); *Analyst*, 77, 661.
- (199) Martell, A.E. y Motekaitis, R.J. (1988); *The determination and Use of Stability Constants*. VCH Publishers, Inc., N.Y.
- (199a) Smith, R.M. y Martell, A.E. (1982); *Critical Stability Constants*, Plenum, N.Y.
- (200) Christensen, J.J. e Izatt, R.M. (1968); *Thermochemistry in Inorganic Solution Chemistry*, Capitulo *Techniques in Advanced Inorganic Chemistry*, Day, P. y Hill, A. eds., John Wiley and Sons, New York.
- (201) Christensen, J.J., Eatough, D.J., Ruckan, J., e Izatt, R.M. (1972); *Thermochemica Acta*, 3, 203.
- (202) Eatough, D.J., Christensen, J.J. e Izatt, R.M. (1972); *Thermochemica acta*, 3, 219.
- (203) Eatough, D.J., Izatt, R.M., y Christensen, J.J. (1972); *Thermochemia Acta*, 3, 233.
- (204) Tyrrel, H.J.V. y Beezer, A.E. (1968); *Thermometric Titrimetry*. Chapman and Hall, Ltd., London.
- (205) Hansen, J.D., Izatt, R.M. y Christensen, J.J. (1974); Capitulo 1 en *New Developments in Titrimetry*, Jordan, J. Ed. Marcel Dekker Inc., New York.
- (206) Vaughn, G.A. (1973); *Thermometric and Enthalpimetric Titrimetry*, Van Nostrand Reinhold Co., London.
- (207) Kubaschewski, O., Hultgren, R. (1962); en *Experimental Thermochemistry vol II*. Skinner, H.A. ed. Interscience, New York.
- (208) Regenss, W. (1977); *Thermochem Acta*, 20, 65.
- (209) Regenss, W. (1983); *Chimia*, 37, 430.
- (210) Biger, B., Aichert, A., y Regenss, W. (1982); *Swiss Chem.* 4(3a), 33.
- (211) Marison, I.W., von Stockar U. (1987); *Enz. Microb. Technol.*, 9, 33.

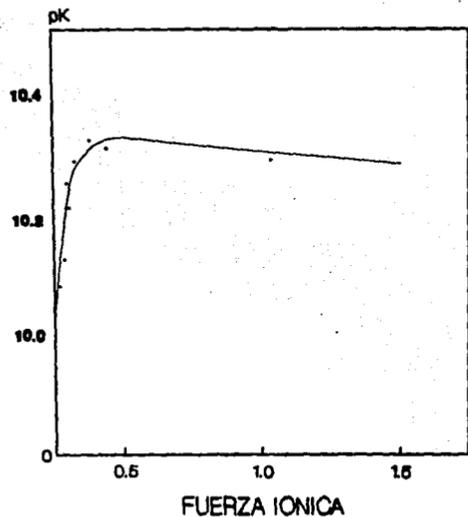
- (212) Marison, I.W., von Stockar U. (1986); *Biotechnol. Bioenerg.* 29, 1780.
- (213) Marison, I.W., von Stockar U. (1985); *Thermochem. Acta.*, 95, 493.
- (214) Birou, B., Marison, I.W., y von Stockar U. (1987); *Biotechnol. Bioenerg.* 30, 650.
- (215) Birou, B. (1986); *PhD Thesis, EPFL, Switzerland, No. 612.*
- (216) Tian, A. (1923); *Bull. Soc. Chim.*, 33, 427.
- (217) Calvet, E. (1953); *C.R. Acad. Sci. Paris.*, 236, 377.
- (218) Calvet, E., y Prat, H. (1956); *Microcalorimetric, Applications Physicochimiques et Biologiques.* Masson, Paris.
- (219) Calvet, E., y Prat, H. (1963); *Recent Progress in Microcalorimetry.*, Pergamon, London, U.K.
- (220) Ishikawa, Y., Shoda, M., y Maruyama, H. (1981); *Biotechnol. Bioeng.* 23, 2629.
- (221) Monk, P., Wadsö, I. (1968); *Acta Chem. Scand.* 22, 1842.
- (222) Spink, C. y Wadsö, I. (1976); en *Glick D. (ed) Methods of Biochemical Analysis.* John Wiley, New York, p. 1.
- (223) Hinz, H.J., Borbunoff, M.J., Price, B., y Timasheff, S.N. (1979); *Biochemistry.*, 18, 3084-3089.
- (224) Hofmann, G.E., Knier, B.L., Allowell, N.M. (1979); *Biophys. Chem.* 10, 47-54.
- (225) Tong Ai Ch. y Wadsö I. (1982); *J. Bioch. Biophys. Meth.*, 6, 307.
- (226) Holmes, F. y Williams, D.R., (1967); *J. Chem. Soc.*, 6, 1011.
- (227) Vanderzee, C.E., y Swanson, J.A. (1963); *J. Phys. Chem.*, 67, 2608.
- (228) Maron, S.H., y Prutton, C.F. (1984); *Fundamentos de Fisicoquímicos.*, Ed. Limusa, México.
- (229) Rosenberg, B. y Van Camp, L. Trousko, J.E. (1969); *Nature.*, 222, 385.
- (230) Crow, A.J., Smith, P.J., y Atassi, G. (1984); *Inorg. Chim. Acta.*, 93, 179.

- (231) Burger, K., Váber, M., Sipos, P. *Inorg. Chim. Acta.*, 124, 175.
- (232) Wasi, N., Singh, H.B., Gajamane, A. y Raichowdhary, A.N. (1987); *Inorg. Chim. Acta.*, 135, 133.
- (233) Hac, E. y Gagalo, I. *Pol. J. Pharm.*, 39, 219.
- (234) Barry, R.H., Rubin, H., Johnson, J.B. y Lazarus, J.H. (1981); *J. Pharm. Sci.*, 70 204.
- (235) Mildvan, A.S. *Magnesium.*, 6, 28.
- (236) Kalbitzér, H.R. (1987); *Metal Ions in Biological Systems.*, 22. 81.
- (237) Analbers, T.G., Houtaan, J.P. (1988); *Trace Elements in Medicine.*, 5, 114.

APENDICES

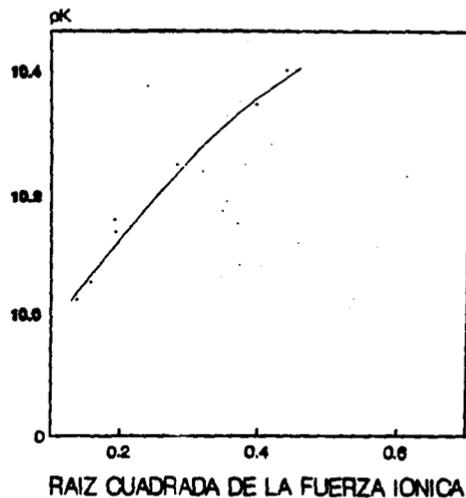
APENDICE 1

GRAFICA 1A APENDICE 1
NI (II)



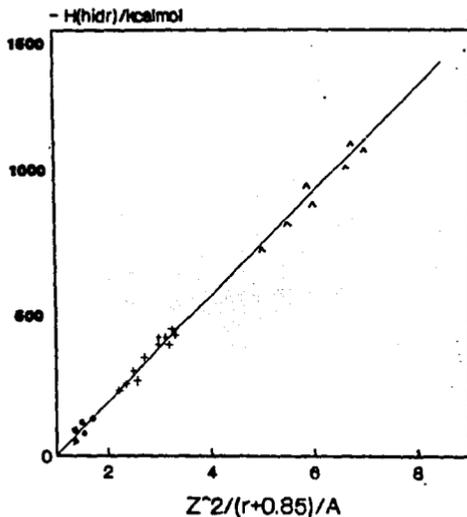
DEPENDENCIA DE LA CONSTANTE DE
HIDROLISIS Y LA FUERZA IONICA.

GRAFICA 1B APENDICE 1
NI (II)



DEPENDENCIA DE LA CONSTANTE DE
HIDROLISIS Y LA RAIZ CUADRADA DE
LA FUERZA IONICA.

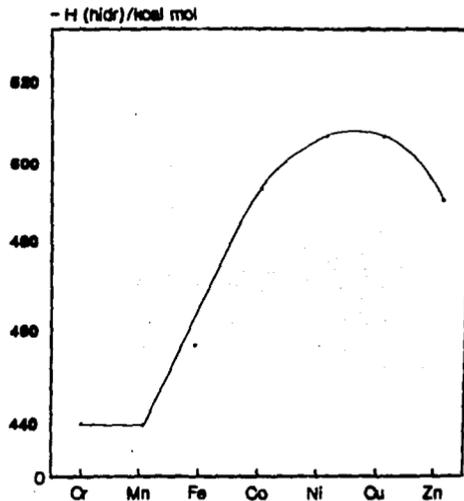
GRAFICA 2 APENDICE 1



CATIONES: (•) +1, (◻) +2, (◻) +3.

DEPENDENCIA DE LA ENTALPIA DE HIDRATACION CON LA RELACION DE CARGA Y RADIOS DE LOS IONES METALICOS.

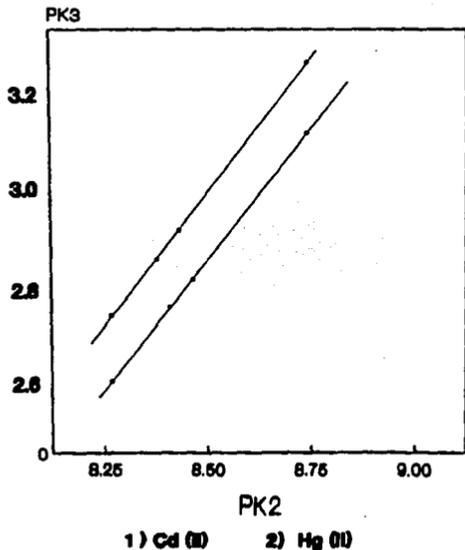
GRAFICA 3 APENDICE 1



DEPENDENCIA DE LA ENTALPIA DE HIDRATACION A LO LARGO DE LA PRIMER SERIE DE TRANSICION PARA IONES METALICOS +2

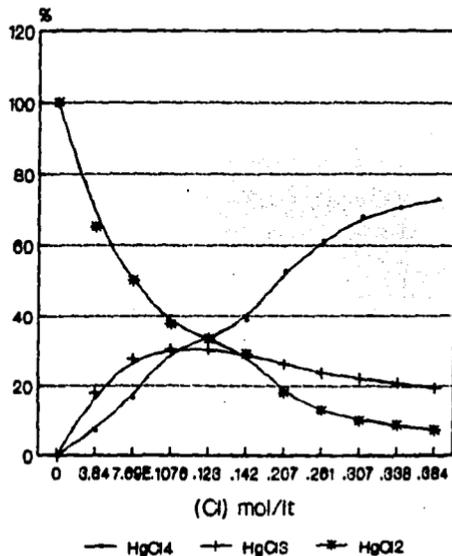
APENDICE 2

**GRAFICA 1 APENDICE 2
RELACION ENTRE PK3 Y PK2**



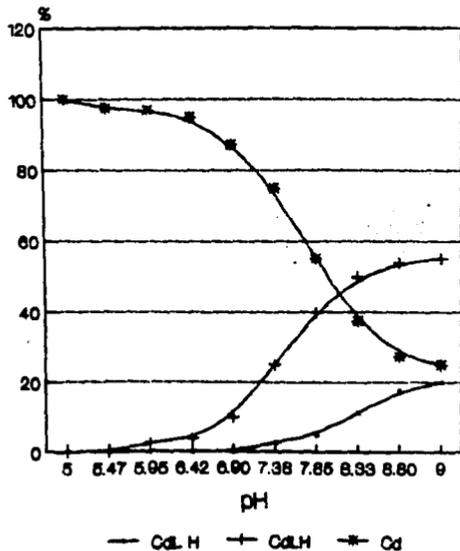
• : GLI-GLI, + : GLI-d.L-leu
 ^ : GLI-d.L-ala, > : GLI-L-Pro

**GRAFICO 2 APENDICE 2
CURVA DE DISTRIBUCION DE
HgCl₄, HgCl₃ y HgCl₂**



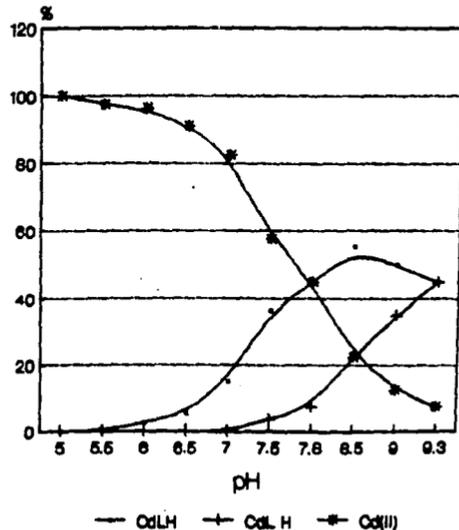
CONC. TOTAL Hg 0.002 M

GRAFICO 3, APENDICE 2
CURVA DE DISTRIBUCION DE LAS ESPECIES
Cd(II), CdLH, Y CdL H



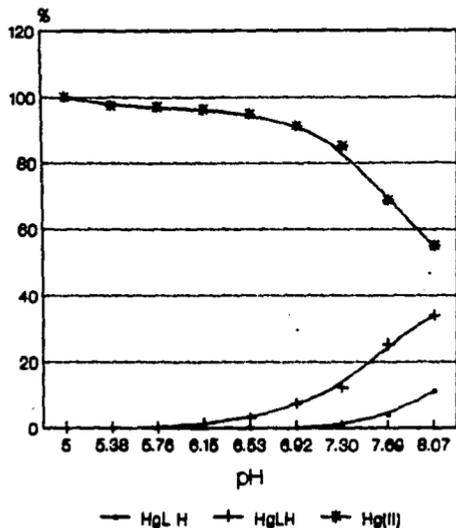
CONC. Cd(II) 0.002 M L:GLI-L-PRO: .004M

GRAFICO 4, APENDICE 2
DISTRIBUCION DE LAS ESPECIES
Cd(II), CdLH, Y CdL H,



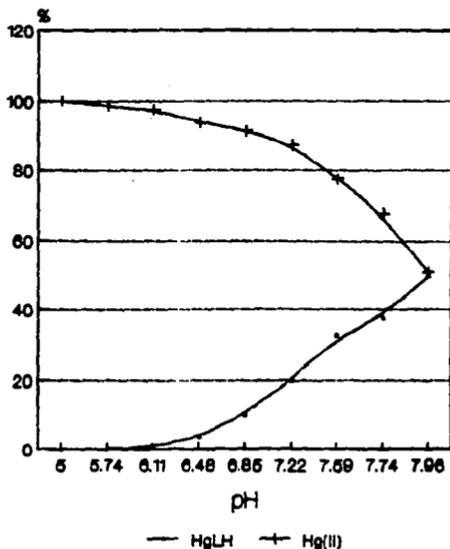
CONC. Cd(II):0.002 M
 L: GLI-L-PRO : 0.008 M

GRAFICO 6, APENDICE 2
CURVA DE DISTRIBUCION DE LAS ESPECIES
Hg(II), Hg₂LH, Y Hg₂LH



CONC. Hg(II): 0.002 M
 L: l-PRO-ALA : 0.008 M

GRAFICO 6, APENDICE 2
CURVA DE DISTRIBUCION DE LAS ESPECIES
Hg(II) Y Hg₂LH

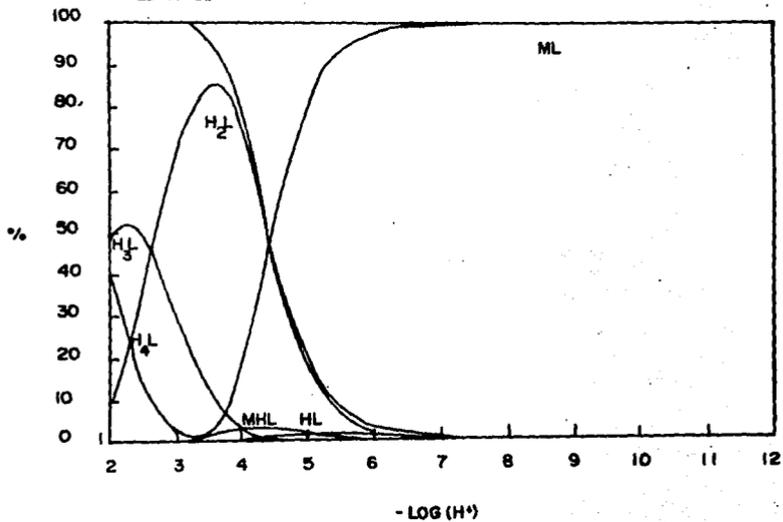


CONC. Hg : 0.002 M Y L: GLI-GLI: 0.008 M

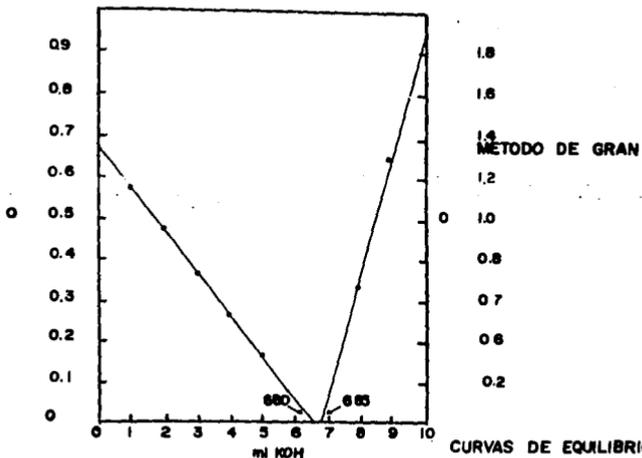
APENDICE 3

GRAFICA 1 APENDICE 3

CURVA DE DISTRIBUCION DE ESPECIES
EDTA Ca



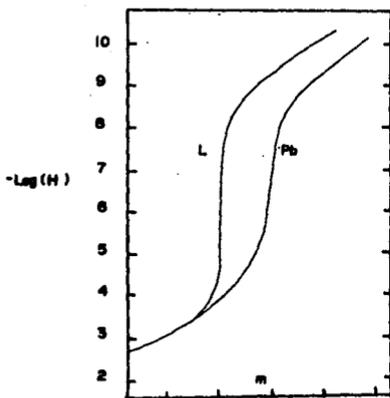
GRAFICA 2 APENDICE 3



POTENCIOMETRICO PARA IDA (I)
Y 2IDA/Pb (II) .

α : MOLES DE BASE ADICIONADA
MOLES DE LIGANDO

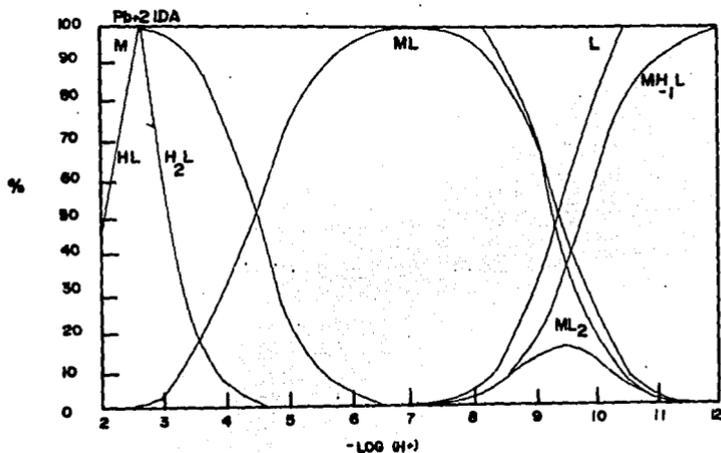
m : MOLES DE BASE ADICIONADA
MOLES DE ION METALICO



GRAFICA 3 APENDICE 3

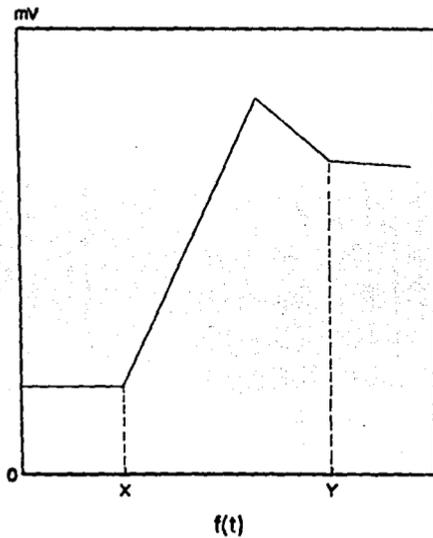
GRAFICA 4 APENDICE 3

CURVA DE DISTRIBUCION DE ESPECIES PARA EL SISTEMA Pb(II) 2IDA



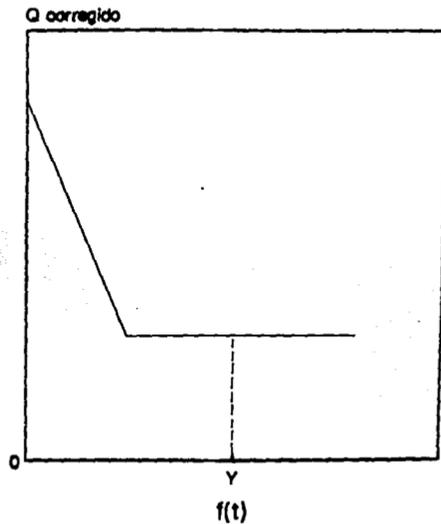
APENDICE 4

**GRAFICO 1 APENDICE 4
MICROCALORIMETRO ISOPERIBOLICO**



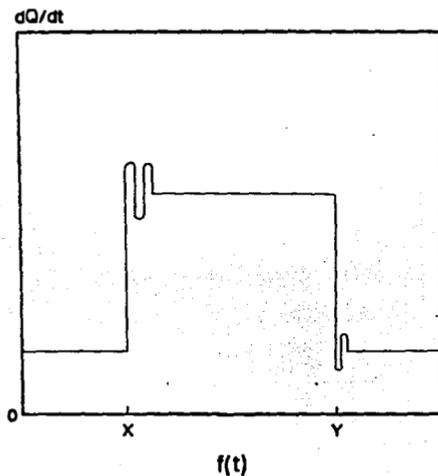
LA GRAFICA NO PRESENTA ESCALA

**GRAFICO 2 APENDICE 4
MICROCALORIMETRO ISOPERIBOLICO
CALOR CORREGIDO CONTRA TIEMPO**



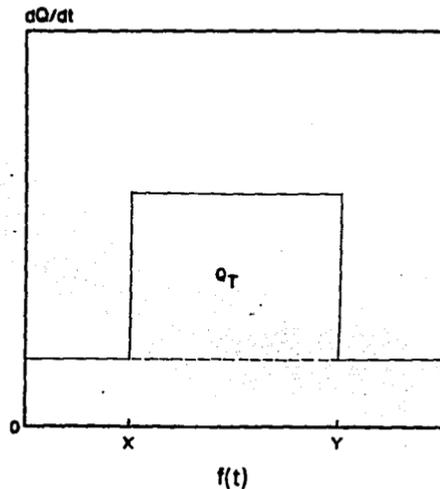
LA GRAFICA NO PRESENTA ESCALA

**GRAFICO 3 APENDICE 4
MICROCALORIMETRO ISOTERMICO
dQ/dt CONTRA TIEMPO**



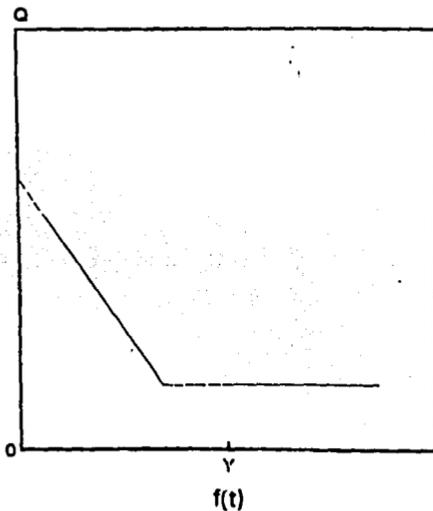
INFORMACION DIRECTA
LA GRAFICA NO PRESENTA ESCALA

**GRAFICO 4 APENDICE 4
MICROCALORIMETRO ISOTERMICO
dQ/dt CONTRA TIEMPO**



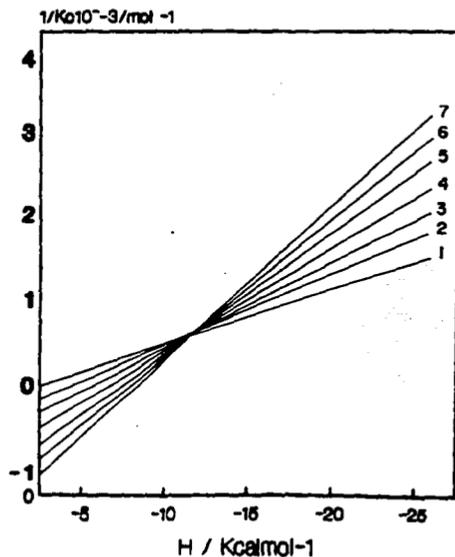
INFORMACION CORREGIDA
LA GRAFICA NO PRESENTA ESCALA
 Q_T : CALOR TOTAL PRODUCIDO

GRAFICO 5 APENDICE 4



INFORMACION CORREGIDA EN TERMINOS
DE $Q_{\text{corregido}}$ Y TIEMPO
LA GRAFICA NO PRESENTA ESCALA

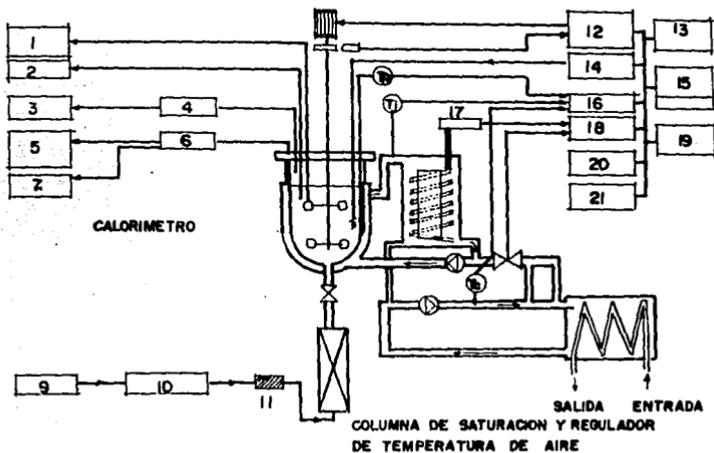
GRAFICA 6 APENDICE 4



(1 - 7) PASOS DE TITULACION

EVALUACION DE LOS VALORES DE K_C Y H

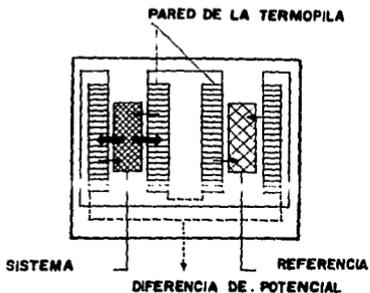
FIGURA 1 APENDICE 4
CALORIMETRO BSC I POR CIBA GEIGY



- 1 MEDIDOR DE PH
- 2 pO₂
- 3 ENTRADA DEL MEDIO
- 4 TERMOSTATO
- 5 ANALISIS DE O₂ Y. CO₂
- 6 CONDENSADOR
- 7 SALIDA DEL MEDIO
- 8 AGUA CON TEMPERATURA CONTROLADA
- 9 ENTRADA DE AIRE
- 10 MEDIDOR DE FLUJO
- 11 FILTRO DE AIRE

- 12 CONTROL DE AGITACION
- 13 FLOPPY
- 14 CALIBRACION ELECTRICA
- 15 CPU
- 16 TEMPERATURA
- 17 CALENTADOR
- 18 SISTEMA DE SEGURIDAD
- 19 IMPRESORA
- 20 CONTROL
- 21 MINICOMPUTADORA
- 22 INTERCAMBIADOR DE CALOR

FIGURA 2 APENDICE 4
CALORIMETRO TIPO CALVET



CALORIMETRO TIPO DE CONDUCCION

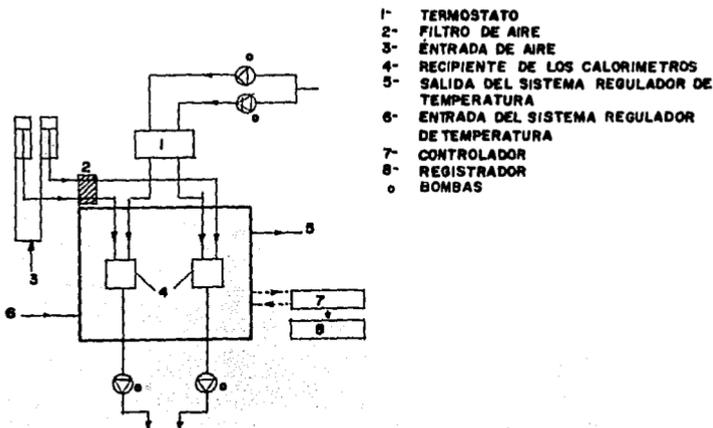
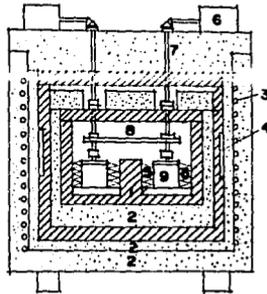


FIGURA 3 APENDICE 4

FIGURA 4 APENDICE 4

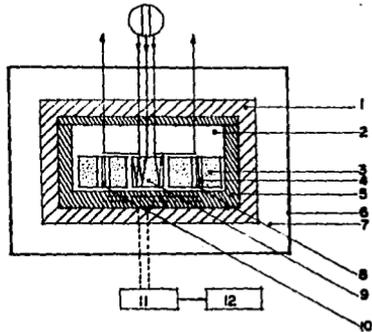
CALORIMETRO TIPO DE CONDUCCION



- 1 AISLANTE
- 2 PELICULA AISLANTE
- 3 PELICULA REFRIGERANTE
- 4 TERMOMODULO
- 5 TERM OPIA
- 6 MOTOR
- 7 CONDUCTO
- 8 BARRA DE ALUMINIO
- 9 RECIPIENTE DEL CALORIMETRO

FIGURA 5 APENDICE 4

CALORIMETRO TIPO DE FLUJO



- 1 AISLANTE
- 2 ESPACIO DE AIRE
- 3 BLOQUE DE ALUMINO
- 4 TERMOPILAS
- 5 AISLANTE PRINCIPAL
- 6 CONTENEDOR DE ACERO INOXIDABLE
- 7 REGULADOR DE LA TEMPERATURA DEL BARI
- 8 CELDAS DE FLUJO
- 9 UNIDAD DE INTERCAMBIO DE CALOR
- 10 CELDILLAS DE MEZCLA DE (CALOR) REACCION
- 11 AMPLIFICADOR
- 12 REGISTRADOR

APENDICE 5

APENDICE 5

ENERGIA LIBRE DE BIBBS.

El cambio de energía libre bajo unas condiciones dadas, ΔG y ΔG° se encuentran relacionadas mediante la ecuación :

$$\Delta G = \Delta G^\circ + RT \ln k \quad \text{Ec. A.1}$$

Aplicando el criterio de equilibrio, $\Delta G = 0$, a presión y temperatura constantes. De aquí que en tal estado la ecuación A.1 quede :

$$\Delta G^\circ = - RT \ln k \quad \text{Ec. A.2}$$

La ecuación A.2 relaciona directamente la constante de estabilidad de equilibrio termodinámico de la reacción a una temperatura T con el cambio de energía libre (ΔG°), para el sistema de reacción en estudio.

El valor de ΔG° que se calcula a partir de las constantes de estabilidad es muy importante; si el valor de ΔG° es negativo, indica que el proceso es espontáneo, favoreciendo la reacción directa, es decir, la formación del complejo en estudio hasta alcanzar el equilibrio. Por otro lado, si ΔG° de la reacción es positiva, la reacción inversa se favorece hasta alcanzar el equilibrio y se impide la formación del complejo.

Por consiguiente, el signo de ΔG° indica si la reacción directa o la inversa son espontáneas; mientras que su magnitud indica cuán espontánea o no espontánea es la reacción.

Cuando ΔG° es grande y negativa, k es grande, lo que indica que después de haber alcanzado el equilibrio, el cociente entre productos y reactivos es muy elevado.

Si ΔG° es muy grande pero positivo, k es muy pequeña y en el equilibrio el cociente anterior es muy pequeño. Es decir, ΔG° indica que tan lejos del equilibrio se encuentra una mezcla de reacción inicial y si la reacción se direccionará hacia la izquierda o derecha para alcanzar el equilibrio.

VARIACIÓN DE LA CONSTANTE RESPECTO DE LA TEMPERATURA Y ENTALPIA.

La magnitud de la constante de equilibrio permanece constante para cierto valor de T , y varía significativamente respecto a los cambios de ésta.

Si se tiene en consideración la ecuación A.2 y despejamos $\ln k$ se tiene :

$$\ln k = - \Delta G^\circ / RT \quad \text{Ec. A.3}$$

derivando la ecuación A.3 respecto a la temperatura :

$$\frac{\partial \ln k}{\partial T} = - \frac{1}{R} \left[\frac{\partial (\Delta G^\circ / T)}{\partial T} \right] \quad \text{Ec. A.4}$$

Al tomar en cuenta la relación :

$$\frac{\partial (\Delta G^\circ / T)}{\partial T} = - \frac{\Delta H^\circ}{T^2}$$

Y si se sustituye en la ecuación A.4 :

$$\frac{d \ln k}{dT} = \frac{1}{R} \left[\frac{\Delta H^\circ}{T^2} \right] \quad \text{Ec. A.5}$$

Por ser k y ΔG° independientes de la presión, las derivadas, en un principio parciales, se consideran totales.

La ecuación A.5 define el coeficiente de temperatura en función del calor de reacción (cambio de entalpía molar) ΔH° y la temperatura.

Se requiere conocer los valores de ΔH° respecto a los cambios de temperatura para integrar con exactitud la ecuación anterior. Pero si los intervalos de temperatura son pequeños, se puede considerar que no hay variación en lo que respecta al valor de ΔH° e integrarse:

$$\ln \frac{k_2}{k_1} = \frac{\Delta H^\circ}{R} \left[\frac{T_1 - T_2}{T_1 T_2} \right] \quad \text{Ec. A.6}$$

Los valores en lo que respecta a los cambios de entalpía de un sistema específico, se pueden obtener al emplear el método calorimétrico con resultados muy aceptables. Cuando se cuenta con los valores de ΔH° y K , puede calcularse K_2 a T_2 y finalmente este valor se utiliza para evaluar la energía libre de Gibbs molar a esa temperatura nueva (T_2) para el sistema en estudio.

Si se busca determinar ΔH° y se cuenta con los valores de las constantes de estabilidad y sus temperaturas correspondientes, se puede calcular gráficamente si se tiene la ecuación:

$$d \ln K = \frac{\Delta H^\circ}{RT^2} dT$$

Integrando :

$$\ln K = - \frac{\Delta H^\circ}{RT} + C \quad \text{Ec. A.7}$$

A) conocer un valor de K, a una temperatura dada y sustituirlos en la ecuación A.7, para una reacción cualquiera, se obtiene la constante de integración C.

Respecto a esta ecuación, una gráfica $\ln K$ contra el inverso de la temperatura ($1/T$) debe ser una línea recta con pendiente igual a $-(\Delta H^\circ/R)$, deduciendo de esta expresión el valor del cambio de entalpía (ΔH°).

ENTROPIA .

El valor de los cambios de entropía molar se pueden calcular a partir de la ecuación :

$$\Delta S^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ \quad \text{Ec. A.8}$$

de donde se despeja ΔS° :

$$\Delta S^\circ = \frac{\Delta H^\circ - \Delta S^\circ T}{T} \quad \text{Ec. A.9}$$

CAPACIDAD CALORÍFICA.

La dependencia de la temperatura se puede determinar experimentalmente mediante la evaluación calorimétrica de la capacidad calorífica del sistema en estudio en el rango de temperatura de interés. Dado que la experimentación procede a presión constante, se tiene la ecuación A.10

$$C_p = \left[\frac{\partial H}{\partial T} \right]_p \quad \text{Ec. A.10}$$

A su vez se puede evaluar la entalpia si se integra la función de la capacidad calorifica quedando :

$$H(T) = \int_{T_0}^T C_p (T) dT + H(T_0) \quad \text{Ec. A.11}$$