

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE INGENIERIA
FACULTAD DE CIENCIAS**

ESCUELA PROFESIONAL DE QUÍMICA



**TESIS PARA OPTAR EL TITULO PROFESIONAL DE
LICENCIADO EN QUÍMICA**

TITULADA:

**ESTUDIO DE COMPLEJOS DE COBRE (II) PARA
MODELACION DEL SITIO ACTIVO DE LA PROTEÍNA
PRIÓN**

PRESENTADA POR :

OMAR JULIÁN RIVERO TORRE

**LIMA - PERU
2001**

A mis padres por su amor, sacrificio y apoyo siempre.

A mis hermanos por su amor y apoyo siempre.

A mi asesora Gina Chiarella por motivar en mí la iniciativa sobre esta investigación por ser mi maestra.

A la profesora Doris Melgarejo por ser la primera persona que despertó mi interés en la Química Inorgánica.

A Dios y a ese pequeño angelito que guía cada uno de mis pasos.

A todas mis amigas que con su amistad logran hacer la persona que soy.

AGRADECIMIENTOS

- A mi asesora Gina Chiarella por su importante apoyo para la realización del trabajo, sus consejos y recomendaciones dadas en todo momento.
- A la profesora Doris Melgarejo, por su importante apoyo, colaboración para la realización del presente trabajo y sus consejos.
- A la profesora Patricia Lopez y al profesor Christian Jacinto, por el importante apoyo y facilidades en la toma de los espectros ultravioleta visible y las pruebas espectrofotométricas, realizadas en el laboratorio 33-F.C.-U.N.I.
- Al profesor Abel Gutarra, por el apoyo en la obtención de los espectros infrarrojos de los modelos y ligantes realizados en los laboratorios de la F.C.-U.N.I.
- Al profesor Atilio Mendoza, por su importante apoyo en la realización de la determinación de cobre por absorción atómica, realizado en los laboratorios de la Facultad de Ingeniería Geológica Minas y Metalurgia-U.N.I.
- A la profesora Susana Petrick, por su apoyo y consejos en la toma de los espectros de Difracción de Rayos X, realizado en los laboratorios de la F.C.-U.N.I.
- A mis compañeros y amigos por su colaboración e importante apoyo para la realización del trabajo y su amistad.

RESUMEN

El presente trabajo, se enmarca en el campo de la química bioinorgánica, específicamente en los estudios de modelación de sistemas inorgánicos en ambientes biológicos. Los estudios de modelación estructurales son planteados cuando se pretende explicar como un sistema fundamentalmente inorgánico influencia un fenómeno biológico.

El sistema biológico de interés es la proteína Prión, señalada como la causa de un nuevo grupo de enfermedades (nuevo agente patológico), las enfermedades del Prión o encefalopatías espongiformes. Se atribuyen al Prión: la Enfermedad de las vacas locas (Mad Cow disease) que afecta al ganado vacuno, el Kurú y la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (NV-CJD) que afectan al ser humano. Estudios previos revelan que parte del proceso patológico. Sino el desencadenante sería un cambio en la estructura de la proteína Prión.

Como la proteína posee sitios de cobre determinantes de la estructura, el presente trabajo se enmarca dentro del campo de la bioinorgánica, planteando un estudio de modelación sobre el ambiente de tales sitios de cobre.

Con este propósito se sintetizó complejos de cobre(II), que simulan el ambiente geométrico y de coordinación del sitio o centro activo de cobre en la proteína Prión, los cuales se caracterizan por absorción atómica, difracción de Rayos X y espectros I.R. y U.V. - Visible. Las pruebas cinéticas con cobre(I) permiten establecer el comportamiento de estos modelos frente a sistemas rédox, proponiéndose un mecanismo probable de las causas del cambio estructural de la proteína Prión.

INDICE

Carátula	
Dedicatoria	
Agradecimientos	
Resumen	
Índice	
INTRODUCCIÓN	1
I. Objetivos.....	2
II. Aspectos Teóricos	3
1. La Química Bioinorgánica	3
2. Metodología y modelación.....	4
3. Herramientas Usadas en la Determinación.....	6
4. Definiciones sobre Proteínas.....	8
a Clasificaciones	8
b Interacciones.....	8
c. Tipos de Unión	9
d. Estado Entático	10
e. Estructuras	10
5. Estudios de Modelación.....	11
6. Cobre en los Sistemas Biológicos	12
6.1. Clasificación de Tipos de Cobre en proteínas.....	13
6.1.1. Cobre del Tipo 1	13
6.1.2. Cobre del Tipo 2.....	13
6.1.3. Cobre del Tipo 3	14
6.2. Metaloproteínas importantes de Cobre	14
6.3. Metabolismo de Cobre.....	16
7. La Proteína Prión.....	17
7.1. Patología y Aspectos Bioinorganicos	17
7.2. Unión Selectiva de la Proteína Prión al Cobre	21
7.3. Modelo de Stoeckel: Sitio Cooperativo del Cobre.....	24
8. Química del Cobre: Sistemas Cu(II)/Cu(I).....	25
9. Mecanismos de Transferencia de Electrones	30
10. Planteamiento del Problema	32

III. Parte Experimental	34
1. Síntesis de Complejos de Cobre.....	34
1.1. Ligantes	34
A. Síntesis del Ligante Biuret.....	34
B. Extracción del Ligante Histidina	35
C. Extracción del Ligante Leucina.....	36
1.2. Complejos de Cobre(II)	
A. Modelo N°1	37
B. Modelo N°2	38
C. Modelo N°3	39
D. Modelo N°4	40
E. Modelo N°5	41
F. Modelo N°6.....	42
G. Modelo N°7	43
2. Medidas Espectrofotometricas	44
2.1. Espectro U.V.-Visible.....	44
A. Espectro U.V.-Visible del $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]\text{SO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	44
B. Espectro U.V.-Visible del $[\text{Cu}(\text{en})_2](\text{NO}_3)_2$	44
C. Espectro U.V.-Visible del $[\text{Cu}(\text{Biu})_2]\text{SO}_4$	45
D. Espectro U.V.-Visible del $[\text{Cu}(\text{Biu})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{SO}_4$	45
E. Espectro U.V.-Visible del $[\text{Cu}(\text{gly})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$	46
F. Espectro U.V.-Visible del Complejo Histidin-Cobre(II).....	46
2.2 Espectro I.R.	47
A. Espectro I.R. del $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]\text{SO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	47
B. Espectro I.R. del $[\text{Cu}(\text{en})_2](\text{NO}_3)_2$	47
C. Espectro I.R. del $[\text{Cu}(\text{Biu})_2]\text{SO}_4$	48
D. Espectro I.R. del $[\text{Cu}(\text{Biu})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{SO}_4$	48
E. Espectro I.R. del $[\text{Cu}(\text{gly})_2(\text{H}_2\text{O})_2]$	49
F. Espectro I.R. del Complejo Histidin-Cobre(II).....	49
G. Espectro I.R. de los Ligantes.....	50
3. Pruebas de Cinética Realizada en los complejos	51
4. Difracción de Rayos X	54

5. Determinación de la Composición por Absorción Atómica	54
IV. Resultados	55
1. Espectros U.V.-Visible	55
2. Espectros I.R.	56
3. Determinación de Cobre en los Complejos por Absorción Atómica ...	57
4. Difracción de Rayos X	58
5. Cinética de Reacción de los Complejos	60
V. Discusión de Resultados	63
1. Espectros U.V.-Visible	63
2. Espectros I.R.	70
3. Determinación de la Composición por Absorción Atómica	84
4. Difracción de Rayos X	90
5. Cinética de Reacción de los Complejos con CuCl.....	98
VI. Conclusiones.....	105
VII. Anexos	106
1. Espectros U.V.-Visible	106
2. Espectros I.R.	113
3. Determinación de Cobre por Absorción Atómica	123
4. Curvas de Cinética de los complejos	125
5. Método integral para la determinación del orden de Reacción.....	132
6. Difractogramas Obtenidos	139
7. Nomenclatura de Aminoácidos.....	143
8. Estructuras propuestas para los Complejos.....	144
9. Fotos	147
10. Patrones de Difracción.....	149
VIII. Bibliografía	152

INTRODUCCION

En este trabajo se realiza el estudio de complejos de cobre(II) con la finalidad de hacer la modelación inicial del centro activo de la proteína Prión

El estudio de modelos de coordinación, sintéticos análogos a los sitios activos naturales es útil para comprender sus características y su mecanismo de acción.

Con respecto a la proteína Prión, la razón de esta modelación es encontrar una relación entre los cambios en el centro activo de cobre (II) con la presencia de cobre (I) en las inmediaciones de éste, lo que en posteriores trabajos podría servir de base para explicar la causa del cambio estructural de la proteína que se plantea ser la causa de variadas enfermedades

Estudios previos señalan que en la proteína Prión, el fenómeno químico es el cambio estructural de α - hélice terciaria a la isomorfa de hoja plegada $-\beta$, cambios que se vinculan a los sitios de Cobre (II)

Con este propósito se sintetiza complejos de cobre(II) con coordinación a nitrógenos y oxígenos, buscando una mejor aproximación al centro activo de la proteína Prión y se plantea que dicho centro de cobre(II) estaría involucrado en una reacción rédox con cobre(I), probablemente proveniente de las superoxido-dismutasas reducidas que se acumulan junto a la proteína prión, desestabilizando el sitio de cobre.

I. OBJETIVOS

1. Sintetizar complejos de cobre (II), cuyo ambiente de coordinación y geometría asemeje al sitio de cobre (II) en la proteína Prión.
2. Evaluación de estos complejos, como modelos del sitio de cobre (II) en la proteína Prión.
3. Estudios cinéticos en presencia de Cu (I) de los complejos sintetizados.

II. ASPECTOS TEORICOS

1. LA QUÍMICA BIOINORGÁNICA

La química bioinorgánica es una rama interdisciplinaria entre la química inorgánica y las ciencias biológicas.[1] La bioinorgánica estudia las relaciones existentes entre elementos, compuestos inorgánicos y los sistemas biológicos, así como plantea modelos químicos que permiten simular el comportamiento químico de los sistemas biológicos; también correlaciona la actividad biológica de un sistema inorgánico con sus características estructurales, electrónicas, y químicas [2]

En la actualidad muchos procesos biológicos importantes pueden describirse en términos de reactividad que la química Inorgánica ha desarrollado; estas teorías y metodologías son adecuadas como para ser aplicadas al estudio de sistemas biológicos complicados. [1]

En los primeros avances teóricos a los elementos más abundantes en los seres vivos como Carbono, Hidrógeno, Oxígeno, Nitrógeno y Azufre, se les otorgo el carácter de esenciales para la vida incidiéndose más en las consecuencias sobre los sistemas biológicos. La química de los demás elementos inicialmente se dejo de lado, considerándoseles como no esenciales para la vida. [1]

Con el creciente estudio de los sistemas biológicos y el desarrollo de las técnicas de análisis químico se consiguió identificar la presencia de elementos traza y sus compuestos en los organismos vivos, lo cual condujo a que la bioquímica recurriera a técnicas y conceptos físico-inorgánicos. Aunque los químicos inorgánicos han aplicado sus técnicas a sistemas biológicos muy pausadamente, el convencimiento de la importancia e implicancias sobre los demás ciencias biológicas ha impulsado a la Química Inorgánica al estudio de simulación de sistemas biológicos [2]

2. METODOLOGÍA Y MODELACIÓN

La metodología utilizada en la identificación del mecanismo de un fenómeno químico asociado a una estructura, debemos considerar a un sistema químico P/S que se define como integrado por una estructura S y un fenómeno químico P asociado a ella. La relación entre P y S se expresa por

$$P = R(S, \alpha) = F_s(S) |_{\alpha = \text{constante}} = K_{\alpha}(\alpha) |_{s = \text{constante}} \quad [2]$$

Donde α representa todos los factores distintos al de la estructura. El interés general se centra en la determinación de la estructura y del mecanismo de P. En general, existen varios mecanismos M_m posibles para P, de los que se supone que uno es válido. Se puede hacer una correcta identificación de M_m con estudios cinéticos, pero frecuentemente estos no son suficientes para la identificación inequívoca de M_m . Se pueden introducir otras perturbaciones cinéticas a la reacción P y comprobar su respuesta a las mismas.

Se puede hacer una predicción de la respuesta $P_{\alpha i}^m = K_{\alpha i}^m(a_i)$ a partir de hechos y conceptos químicos conocidos y de su comparación con la respuesta observada P_{ai} , decidir sobre M_m . Las respuestas predichas $P_{\alpha i}^m = K_{\alpha i}^m(\alpha_i) = K_i^m(i)$ pueden expresarse generalmente por una matriz:

Resultados Predichos

$$\left(\begin{array}{cccc} K_1^1(1) & K_1^2(1) & K_1^3(1) & \dots \\ K_2^1(2) & K_2^2(2) & K_2^3(2) & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots \end{array} \right) \dots [2]$$

Resultados Obtenidos

$$\begin{pmatrix} K_1(1) \\ K_2(2) \\ K_3(3) \\ - \\ - \\ - \end{pmatrix}$$

En consecuencia se procede a comparar los resultados observados $K_i(i)$ y los predichos $K^m_i(i)$, de forma que si la mayor parte de los resultados $K_i(i)$ coinciden con los correspondientes $K^m_i(i)$, se puede decir que el mecanismo de P es muy probablemente M_m .

Cuando P esta asociado con S, este tipo de investigaciones puede resultar todavía insuficiente, dado que P es también función de S. Para estudiar $P = F(S)$ se pueden ejercer significativas perturbaciones químicas β_j sobre la estructura S y observar la respuesta en P_j . Esto es,

$$P_j = P_{\beta_j} = F_{\beta_j}(S_{\beta_j}) = F_j(j), \quad S_{\beta_j} = f_s(\beta_j) \quad \dots[2]$$

Se hace una predicción en $F^m_j(j)$ basada en el Mecanismo M^m y obtendremos una matriz $(F^m_j(j))$ de las respuestas (resultados) predichas. Se comparan entonces las respuestas observadas $P_j = F_j(j)$ con las columnas de la Matriz, y si la mayor parte de la $F_j(j)$ coinciden con las $F^m_j(j)$, se puede decir que el mecanismo de P es probablemente M_m .

Perturbaciones químicamente insignificantes pueden ser también aplicadas a S ó P/S, las cuales no deben producir cambios significativos en S y P, pero se puede obtener información electrónica y estructural a partir de los resultados $D_n(S)$ ó $D_n(P/S)$ de tales perturbaciones (ej. Ondas electromagnéticas.)

Los resultados $D_n(S)$ se detectan por RMN, RPE, espectroscopia de absorción óptica y de infrarrojo, DC, DRO, DCM, etc. Otros datos útiles son también la Susceptibilidad Magnética, el espectro Mössbauer, el espectro fotoeléctrico, y el diagrama de difracción de rayos X. Sin embargo, la obtención de datos D_n apropiados relativos al sistema P/S es muy difícil en la mayor parte de los casos.

En un trabajo de modelación, se pueden preparar modelos para S y P/S. El modelo estructural, definido por \$, la comparación de los modelos estructurales es directa, ya que solo es preciso la comparación de $D_n(\$)$ con $D_n(S)$. Si muchos de los modelos $D_n(\$)$ son muy similares o equivalentes al correspondiente $D_n(S)$, se puede concluir que las características fundamentales de la estructura S son las mismas que las de \$ que \$ es un modelo adecuado para S.

En el caso de los modelos de sistemas P/S.

$$P' = R(\$,\alpha) = F(\$) = K(\alpha) \quad \dots[2]$$

En primer lugar, P y P' deben ser similares en muchos aspectos: $P = P'$, lo que no significa necesariamente que el mecanismo de P' debe ser el mismo que el de P. Sin embargo en la mayor parte de los estudios de modelos el objeto es encontrar un P' que sea equivalente en comportamiento químico a P, y cuando esto se consigue, se concluye que el Mecanismo de P' es el mismo que el de P. Para comprobar si P' es un buen modelo se debe ver si sus respuestas a α y β (P'_α , P'_β) son equivalentes a las de P. Cuando se encuentran muchos P'_α y P'_β equivalentes a P_α y P_β , entonces P' puede ser un modelo adecuado de P. Lo siguiente es determinar el mecanismo M_m de P', pudiendo concluirse entonces que el mecanismo de P es M_m . [2]

En el presente trabajo se plantea perturbaciones del tipo rédox en los sistemas modelos como una posibilidad de lo que podría ocurrir en el sitio de cobre(II) en la proteína Prión, no se realiza un estudio comparativo con la proteína Prión ya que las perturbaciones realizadas son parte experimental de la hipótesis planteada.

3. HERRAMIENTAS USADAS EN LA DETERMINACIÓN

El primer paso en la determinación de una metalobiomolécula es la determinación cuantitativa de su contenido metálico. En términos generales este es un problema analítico donde se requiere técnicas muy sensibles ya que el contenido porcentual del metal es muy bajo, debido a la naturaleza de la

macromolécula a la que se liga. Entre las técnicas más convenientes tenemos las espectroscopias de absorción, emisión atómica y el análisis por activación neutrónica, RMN, IR.

A estas metodologías se han agregado, métodos electroquímicos y la inducción de rayos X inducidas por protones (PIXE= particle induced X-ray emission), un procedimiento no destructivo que permite determinar varios elementos traza al mismo tiempo. [1] Otra técnica para determinar la cantidad de metal es obtener la apoproteína. Generalmente por diálisis con agentes quelatantes (no siempre se puede obtener), y una vez obtenida esta se titula controladamente. [2]

La interacción apoproteína-metal es importante porque nos permite conocer datos como la constante de estabilidad del sistema. Las técnicas son las mismas que en química de coordinación pero con el inconveniente que la parte biológica es un ligante multicoordinante. Existen actualmente técnicas computacionales que hacen simple esta determinación. También se realiza el llamado perfil de pH de la constante de estabilidad que consiste en ver como varia la estabilidad del complejo o la unión metal-apoproteína con la variación del pH, esto brinda valiosa información acerca del sitio coordinado al metal. [2]

Para determinar la naturaleza del sitio unido al metal, también se puede cambiar los sitios unidos al metal y observar los cambios en la unión metal-apoproteína. Por ejemplo se puede acetilar los grupos NH_2 , metilar grupos OH o agregar metales pesados (Ag(I) o Hg(II)) para bloquear los grupos SH . [2]

En resumen se puede obtener información sobre:

1. La configuración electrónica del ión metálico y la valencia del metal en el complejo.
2. El número y tipo de ligandos así como la geometría del complejo formado
3. La naturaleza química de cada uno de los grupos ligantes (es decir determinar si un ligante donador de nitrógeno es por ej. de un imidazol o amídico)

4. El grado de covalencia de los enlaces metal-ligando, es decir el conocimiento del grado de deslocalización de electrones en los enlaces metal-ligandos.
5. Los cambios que se producen en todos los aspectos anteriores cuando la biomolécula realiza su función biológica específica.

4. DEFINICIONES SOBRE PROTEÍNAS

Las proteínas son macromoléculas de importancia biológica fundamental. Están constituidas por cadenas de aminoácidos unidos entre sí por uniones peptídicas $-(CO-NH)-$ y sus pesos moleculares son usualmente elevados, oscilando entre 10^4 y 10^6 . Por tratamientos hidrolíticos adecuados las proteínas se pueden degradar a péptidos más pequeños y finalmente a los aminoácidos que los constituyen. Se conocen varios cientos de aminoácidos naturales pero la mayoría de ellos son “no proteicos” es decir no forman parte de la proteína, solo 19 aminoácidos se encuentran habitualmente en los hidrolizados de las proteínas. [1] (Ver Anexo N°7)

A. Clasificación

Las proteínas que por hidrólisis sólo generan mezclas de aminoácidos suelen llamarse **proteínas simples**, en cambio aquellas unidas a otros restos ó grupos no proteicos se designan como **proteínas conjugadas**. La porción diferente a los aminoácidos que se halla en una proteína conjugada recibe el nombre de **grupo prostético**. Las proteínas conjugadas se clasifican de acuerdo a la naturaleza del grupo prostético, así las lipoproteínas contienen lípidos, las glucoproteínas, hidratos de carbono, las fosfoproteínas grupos fosfato y las **metaloproteínas** contienen uno o más cationes metálicos unidos a la cadena proteica. [1]

B. Interacciones

La interacción de los iones metálicos con proteínas, tienen lugar en sitios muy específicos de las cadenas proteicas. En principio, tanto el grupo $C=O$

como el N-H de las uniones peptídicas son sitios de coordinación propicios, pero además se consideran otros grupos funcionales presentes en las cadenas laterales, tales como el OH alquílico de la serina o la treonina, el OH aromático de la tirosina, los grupos carboxilatos de los ácidos aspártico y glutámico, el SH de la cisteína ó los nitrógenos imidazolínicos de la histidina. [1]

C. Tipos de unión

Respecto a los tipos de unión del metal con la proteína se presentan dos formas,

1. Interacción superficial, la que es utilizada en los procesos de transporte. Es de escaso valor catalítico, ya que es un sitio continuamente sometido a la interacción con otros metales, que le disputan la esfera de coordinación.
2. Al interior de la proteína, lo cual genera uniones permanentes y estables con plegamiento proteico, alterando la accesibilidad a dicho sitio, lo cual genera selectividad por el sustrato, a partir de restricciones espaciales y geométricas. Estos centros pueden generar esferas de coordinación incompletas es decir que les falte algún ligando para completar el numero de coordinación. Como son 4 (ambientes tetraédricos o cuadrado-planar) ó 6 (entorno octaédrico), [1]

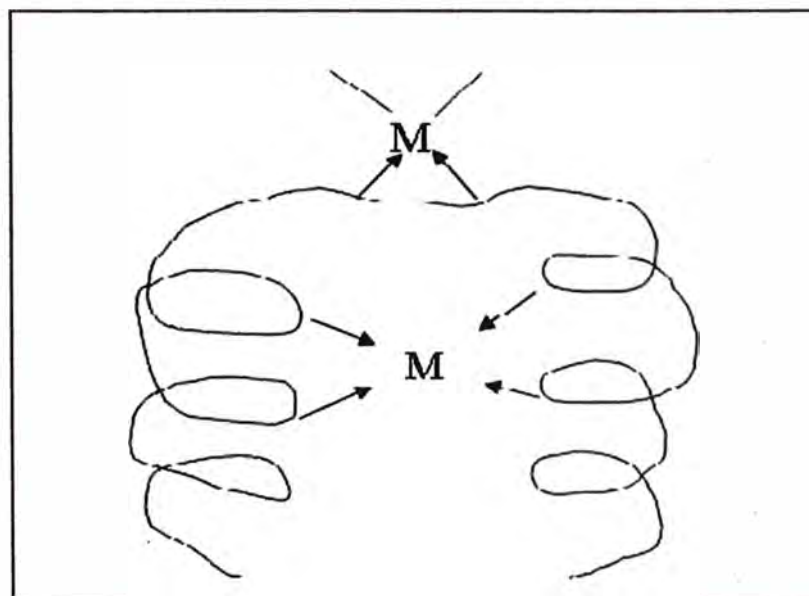


Fig. N° 1: Formas de unión de los metales a las proteínas.

D. Estado entático

Pero aún para los casos en que la esfera de coordinación se encuentre completa, es frecuente observar que esta se encuentra fuertemente distorsionada y debido a este grado de distorsión se establece que esta distorsión no es casual. En 1968, Vallee y Williams, racionalizaron este comportamiento introduciendo la idea de **estado entático**, en el la química y la energía del plegamiento proteico generan un estado estructural y/o electrónico forzado alrededor del centro metálico, de manera tal de exaltar su potencialidad catalítica. [1]

E. Estructuras

Las estructuras de las proteínas se pueden agrupar en estructura primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria.

- ◆ La **estructura primaria**, viene dada por la secuencia de aminoácidos unidos entre sí a través de las uniones peptídicas, se refiere a la estructura del esqueleto covalente.
- ◆ La **estructura secundaria** esta determinada por la conformación de la cadena polipeptídica. Las conformaciones más comunes son las de α -hélice y la de hoja plegada. La primera esta generada, por los puentes de hidrogeno intermoleculares que se establecen entre los grupos N-H y C=O de las uniones peptídicas.
- ◆ La **estructura terciaria** se refiere al plegamiento específico de las cadenas polipeptídicas que ya tienen una estructura secundaria, siendo responsables principales de las mismas las interacciones de las cadenas laterales. Las estructuras terciarias más habituales son la globular y la fibrilar.
- ◆ La **estructura cuaternaria** se refiere a la distribución de las subunidades que conforman las proteínas. Es la descripción del ordenamiento de las cadenas de subunidades en mutua relación. Explica como se empaquetan conjuntamente estas subunidades en la conformación nativa de la proteína.[1]

5. ESTUDIOS DE MODELACIÓN

Para plantear un modelo de un sitio metálico en una biomolécula es necesario tener el conocimiento sobre la proteína y como se ubica el ión metálico en la misma. Como parte de estudios referidos a proteínas de cobre, se conocen los de Fariselli y Hornshaw:

Piero Fariselli presenta el rol de los ligandos en la modelación del sitio de enlace de dioxígeno de la hemocianina de artrópodos. El investigó la relevancia de los ligandos alrededor del metal con respecto a la estructura electrónica utilizando 4 diferentes modelos con respecto al número y complejidad de oxígenos ligandos del metal.

El modelo 1 consiste de un sitio dinuclear de cobre oxigenado; en los modelos 2 y 3 se usan moléculas de NH_3 para emular los dos ligandos histidina dístales y los 4 ligandos en el plano, presentando de esta forma el sitio activo de la enzima. En el modelo 4 las seis moléculas de amoníaco son reemplazadas por 6 moléculas de histidina, en estos casos se determinó que era necesario asignar 4 ligandos al metal para obtener el sitio de cobre dinuclear.

Se modeló el estado basal singlete de las oxihemocianinas y apreció su estabilidad comparándola con el estado de triplete para los modelos 3 y 4; los resultados son muy similares. El estado basal es de singlete y la diferencia energética no cambia significativamente. Los ligandos también son responsables de la aparición de un cruzamiento entre sistemas, lo que explica la aproximación del oxígeno al centro dinuclear de cobre.

En el punto de cruzamiento entre los sistemas el estado electrónico del sistema en su conjunto cambia de triplete, lo que caracteriza al O_2 aislado, a singlete que caracteriza a la proteína oxigenada. [3]

Para estudiar el sitio de cobre de la proteína Prión, se ha trabajado con complejos metal-péptidos desde 1995 cuyos resultados recién están siendo entendidos.

Entre estos modelos tenemos:

- Estudios de unión de cobre al péptido sintético (PHGGGWGQ)_n, con n = 4 - 7 , como modelo para la región octa-repetida de la proteína prión celular (PrPc). (por Hornshaw - Welch).
- Modelos de péptidos sintéticos de la región octa repetida de mamíferos (4 repeticiones en el péptido sintético) y para la región hexa-repetida presente en aves (4 repeticiones del péptido), mediante estudios de dicroísmo circular y espectroscopia de fluorescencia del triptofano. Se demostró que eran selectivas para la unión con cobre (II), provocando un enrollamiento de los péptidos en solución acuosa, al agregar el Cu (II), lo cual se verifica con la desaparición de la señal para residuos aromáticos (triptofano) en el espectro de fluorescencia indicando la unión metal-péptido, la constante de disociación de 6,7 μM para octa-4 y 4,5 μM para hexa-4. [4]

6. EL COBRE EN SISTEMAS BIOLÓGICOS

El cobre es el tercer metal de transición más abundante en el cuerpo humano, luego del hierro y el cinc. Los animales y el hombre poseen mecanismos hereditarios que mantienen constantes los niveles de cobre en los diferentes tejidos, regulando su absorción, transporte, utilización y eliminación del cobre. [1]

Actualmente se conocen al menos dos trastornos relacionados al metabolismo del cobre: la enfermedad de Wilson, el Síndrome de Menkes del pelo ensortijado así como el síndrome del Cuerno Occipital, todos estos están caracterizados por la acumulación y/o deficiencia de cobre en el organismo. [5]

El cobre está asociado a sistemas y procesos que involucran el uso de oxígeno por sistemas biológicos como es el caso de los transportadores de oxígeno: hemocianina, oxidasas y oxigenasas, superóxido dismutasas; también se presenta en transportadores de electrones como el citocromo a-a₃.

Debido a que muchos sistemas enzimáticos que contienen cobre presentan una intensa coloración azul, los primeros estudios sobre cupro-proteínas los clasifican como "proteínas azules" y "proteínas no azules". Actualmente

se clasifican dichas enzimas de acuerdo al centro activo o ambiente de coordinación del metal.[1]

6.1. CLASIFICACIÓN DE TIPOS DE COBRE EN PROTEÍNAS

6.1.1. COBRE DEL TIPO 1

Por presentar coloración las proteínas que lo contienen se denominan "proteínas azules", Muestra una banda de absorción muy intensa a $\lambda = 600 \text{ nm}$ y un coeficiente de absorción molar unas 300 veces mas elevado que complejos comunes de cobre(II), es paramagnético, con un espectro de resonancia de spin electrónico poco común y un potencial de reducción inusual. Un ejemplo de este tipo es el centro activo de la plastocianina, obtenido por estudios cristalográficos en 1978 a partir de hojas de álamo con geometría de tetraedro distorsionado en estado entático. [1]

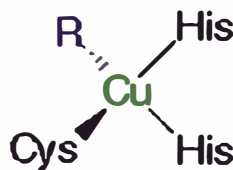


Fig. N° 2: Centro Activo de Cobre Tipo1.

6.1. 2. COBRE DEL TIPO 2

Son proteínas con sitios paramagnéticos de cobre(II). Generalmente no tienen coloración o ésta es un azul muy tenue ya que se ve diluido en el gran tamaño de la proteína, sus absorciones molares son muy pequeñas. [1]

El sitio de cobre de la proteína Prión de la región 292-31, es decir la región de la proteína que esta comprendida entre los aminoácidos 292 y 31, los cuales son enumerados comenzando desde la terminación NH_2 , que es la región de la proteína sobre la cual realizamos este trabajo lo podemos clasificar como un sitio de cobre tipo (II), de acuerdo a las características observadas en el modelo de Stoeckel. [6]

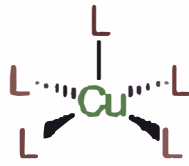


Fig. N° 3: Centro Activo de Cobre Tipo 2.

6.1.3. COBRE DEL TIPO 3

Está constituido por dos cobres (II) con un fuerte acoplamiento ferromagnético, que le confiere diamagnetismo al sistema. Presenta bandas de absorción intensas alrededor de 330 nm. [1]

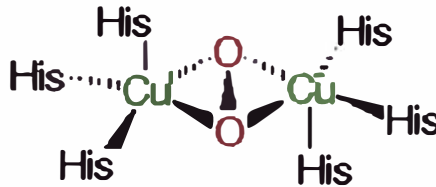


Fig. N° 4: Centro Activo de Cobre Tipo 3.

6.2. METALOPROTEINAS IMPORTANTES DE COBRE

➤Oxidasas

No se conocen estructuralmente por lo difícil de su cristalización, su función es promover la conversión del O_2 a H_2O , todas tienen cuatro o más átomos de cobre, debido probablemente a que la reducción de O_2 a H_2O es un proceso que involucra cuatro electrones. Entre las oxidasas tenemos: [1]

◆ La Laccasa

De masa molecular 60 000 con 4 iones de cobre (II), cataliza la oxidación de diaminas y difenoles.

◆ La Ceruloplasmina

La ceruloplasmina humana tiene masa molecular de 150 000 y contiene entre 6 y 8 iones de cobre (II), además de las cadenas de péptidos contiene 9 o 10 cadenas de heteropolisacáridos por molécula.

◆ **La Ascorbato-oxidasa**

De masa molecular 140 000 contiene 8 átomos de cobre, está presente en plantas y microorganismos, cataliza la oxidación del ácido ascórbico (vitamina C) a ácido deshidroxiascórbito.

◆ **La Citocromo oxidasa**

Contiene además del cobre a un ion ferroso en un grupo Hemo, cataliza la etapa final de la cadena oxido- reducción del Citocromo reduciendo O₂ a H₂O.

➤ **Transportadores de electrones**

Poseen dos átomos de cobre del tipo 1 como: [2]

◆ Las Plastocianinas

◆ Las Azurinas

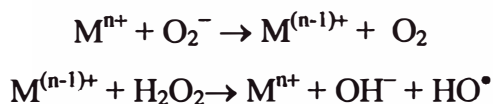
◆ Las Pseudoazurinas

◆ Las Stelacianinas

◆ Las Umocianinas

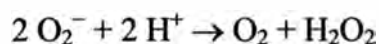
➤ **Superoxido dismutasa (SOD)**

Tienen función protectora al catalizar la desproporción de los superóxidos. El mecanismo de toxicidad del superóxido es (Reacción de Haber-Weiss):



El contaminante es el ión oxidrilo y un radical oxidrilo (deficiente en electrones) un poderoso oxidante iniciador de reacciones de radicales libres.

La reacción catalizada por la Superoxidodismutasa es:



El H₂O₂ producido es eliminado por enzimas como la catalasa. [1]

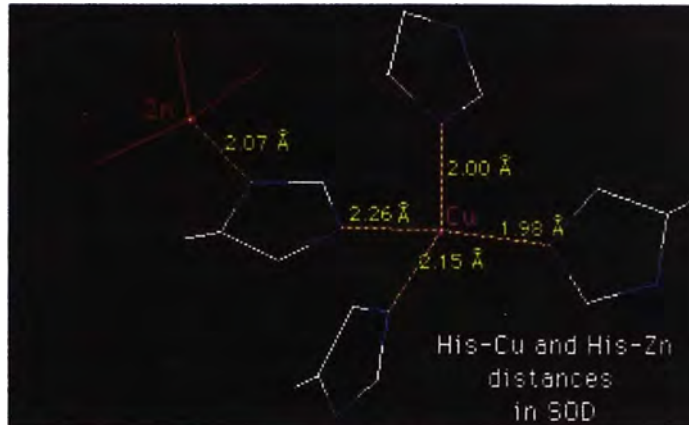


Fig. Nº 5: Centro Activo de la SOD.

Entre las superóxido dismutasas están:

- ◆ Eritrocupreínas
- ◆ Cerebrocupreínas
- ◆ Hepatocupreínas

➤ Hemocianinas

Son las proteínas transportadoras de oxígeno de artrópodos y moluscos. [1]

➤ Tirosinasas

Catalizan la incorporación de un átomo de oxígeno a un sustrato. [1]

6.3. METABOLISMO DE COBRE

La mayor concentración de cobre se presenta en el hígado, cerebro, pulmón, riñón, ovarios y en las zonas pigmentadas del ojo. La absorción de cobre ocurre en el estómago y en el intestino delgado, favorecido por algunas metalotioneínas específicas para cobre. La asimilación de cobre es interferida por la presencia de cinc probablemente debido a que compiten por los mismos grupos transportadores.

La ceruloplasmina se encarga del transporte de cobre en el ser humano; el cobre se transporta en forma de cobre (I) que al ser entregado a la enzima se oxida a cobre (II) en presencia de oxígeno.

La deficiencia de cobre se nota mediante anomalías óseas debido a los bajos niveles de aminooxidasa y lisiloxidasa cuya función es permitir el entrelazamiento del colágeno. También afecta el crecimiento de cabello, pelos y lana, se le asocia a la presencia de carcinoma hepatocelular que es hereditario. El reservorio principal de cobre es el hígado; el fluido biliar es la principal vía de excreción del cobre. [1]

7. LA PROTEINA PRION

7.1. PATOLOGIA Y ASPECTOS BIOINORGANICOS

Stanley B. Prusiner en 1975 propuso que el causante de ciertos desordenes neurodegenerativos del sistema nervioso central de animales y humanos era una proteína que se reproducía a sí misma sin requerir de material genético (DNA ni RNA) para producir la infección.[7]

A estos agentes causantes de enfermedades las denominó: partículas infecciosas proteicas "Proteinaceous Infectious Particles" (Prions), Por sus estudios en este campo se otorgó a Prusiner el premio Nobel de Fisiología en 1997.[7]

Los primeros indicios sobre enfermedades relacionadas al Prión en humanos se reportó en 1957 cuando un mal, conocido como KURU se informó que atacaba a los habitantes de Forehighlanders en Papua Nueva Guinea, el cual se caracterizaba por desordenes del sistema motor, falta de coordinación nerviosa (ataxia), avanzando a la demencia y finalmente a la muerte; se descubrió que el paciente adquiría la enfermedad después de participar en costumbres caníbales con ingesta del cerebro de los muertos como parte de los ritos funerarios para honrar a los muertos; el Kuru desapareció al abolirse el canibalismo.[7]

En 1986 se identificó la llamada "enfermedad de las vacas locas" en el ganado vacuno inglés que es un tipo de Encefalopatía Espongiforme Bovina (BSE), caracterizado por la pérdida de la coordinación motora, convulsión y la muerte.

En seres humanos pérdida del sueño y desórdenes alimenticios son la primera señal de la enfermedad conocida como Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD), causando problemas motores que terminan con la muerte; esta enfermedad es característica de personas de edad avanzada (similar al mal de Alzheimer). Sin embargo, entre 1994-1995 se reportó en el Western General Hospital en Edinburgo 10 casos de personas menores de 35 años que contrajeron una nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (NV-CJD) posteriormente se reportó casos similares en Francia. [8]

En 1996 se reportó que todas las enfermedades transmisibles por encefalopatía espongiforme (TSEs) estaban relacionadas (BSE, CJD, NV-CJD) y se conocen como enfermedades del prión. En 1997, James Hope del Institute for Animal Health, Mansfield y Byron Caughoy del National Institute of Allergy and Infectious diseases de Rocky Mountain Laboratories, mostraron que la proteína prión de la BSE puede convertir la PrP^c (normal) en la forma patológica PrP^{sc} (proteína prión scrapie) en pruebas realizadas in vitro. Plantearon que el periodo de infección podría ser de 10 a 40 años, no habiendo forma de saber cuantas personas se encontrarían infectadas por comer carne o vísceras de reses contaminadas con BSE.[9]

Prusiner y sus colaboradores fueron los primeros en aislar la forma infecciosa PrP^{sc} en 1982; posteriormente en 1985 dos grupos independientes liderados por Weissmann (incluyendo a Prusiner) y por Chesebrough, descubrieron y caracterizaron el complemento del DNA de la proteína prión (el gene que promueve su formación) determinando que éste controla el tiempo de supervivencia del Prión infeccioso. Con este trabajo se demostró que la proteína prión de la membrana de las células del cerebro (PrP^c) se transforma en la forma infecciosa PrP^{sc}.

El PrPc es soluble en agua, susceptible a las proteasas y tiene estructura proteica predominantemente α -hélice. El PrPsc es insoluble en agua y resistente a la proteasa y su estructura proteica es predominantemente de hoja plegada β .[7]

Se observa gran cantidad de depósitos de PrPsc en el cerebro con enfermedades del prión. La presencia de un gen del prión mutado, desestabiliza el PrPc y hace al prión propenso a cambiar a PrPsc, esta condición es hereditaria en individuos con dicha mutación. Se ha descubierto que pacientes con CJD y otras encefalopatías espongiformes como TSEs-GSS (síndrome Germano Straussler-Scheinker) y el FFI (Insomnio Familiar Fatal) presentan genes del prión con cierta mutación. [8]

Hans Kretzchmar del departamento de Neuropatología de la Universidad de Göttingen en Alemania, en 1997, mostró que una posible función de la PrPc tiene que ver con el almacenamiento y transporte del cobre, también demostró que las terminaciones de aminas del PrPc presentaban 6 sitios de unión al cobre (II). Experimentos en que se bloqueó al gene productor de los priones en ratones, mostraron un bajo contenido de cobre en la membrana de células del cerebro. [8]

Las evidencias sugieren que la PrPc es una metaloproteína de cobre, relacionada a otras proteínas de cobre como la monoaminooxidasa, la proteína precursora amiloide (APP) y la superoxidodismutasa (SOD). Se han relacionado proteínas de cobre con otras enfermedades neurodegenerativas como el mal de Parkinson, el Alzheimer y la esclerosis amiotrófica lateral. [8]

Se sabe actualmente que la asimilación de un Prión enfermo (Prpsc) provoca la conversión de los priones sanos (PrPc) a formas infecciosas. Las enfermedades del prión están caracterizadas por degeneración neuronal o gliosis, que consiste en el reemplazo de las neuronas por glías, células sin actividad nerviosa, presentándose, además una acumulación de PrPsc. [9]

Las terapias en animales contemplan la interferencia de la ruta infecciosa del PrPsc y la inhibición de su conversión, para lo cual se suministra rojo congo, o

variedades de gluconas sulfatadas, o anfotericinas u otras terapias en base a compuestos de plomo que prolongan la vida del animal infectado [8]

Actualmente se ha podido extraer los genes que controlan la formación de la proteína y se ha podido clonar estos genes mediante las técnicas de ADN recombinante, también se reconoce al Prión como almacenador de iones Cu^{2+} , pero la pregunta que todavía sigue sin responder es como ocurre a nivel molecular la interconversión de una forma de la proteína a la otra. Los estudios recientes sobre los tipos de proteína Prión Scrapie encontrada en los pacientes que padecen de encefalopatías Espongiformes, se ha podido clasificar cuatro tipos característicos de la proteína PrPsc, es sabido que todas las proteínas PrPsc a diferencia de la PrPc, son resistentes a la digestión por la acción de la proteasa K, en diferentes niveles.

Actualmente también se piensa que un exceso de cobre en la proteína prión Scrapie puede ser el responsable de su resistencia a la proteasa y posiblemente la causa de la interconversión a esta forma. Se trabajo con un tipo de pacientes que presentan el genotipo denominado MM, cuya característica es que presentan una metionina, en la posición del aminoácido 129 en lugar de una valina, trabajando con los dos primeros tipos caracterizados de la proteína PrPsc y soluciones de EDTA.

Los resultados manifestaron que se obtuvieron restos de menor tamaño que la proteína inicial lo cual demostraría que al extraerse iones metálicos de la proteína esta perdería su resistencia a la proteasa y que al menos la Proteína Prión PrPsc del tipo 1 del genotipo MM dependen de la unión al ión metálico y que dicha dependencia podría ser la causante del cambio conformacional de la proteína. Pero un hecho interesante se presento cuando se intento realizar los mismos experimentos con agentes quelatantes más específicos tanto para Cu^{2+} como para Zn^{2+} (como resto de su interacción con otras proteínas del medio como la superóxido dismutasa) estos nuevos experimentos revelaron que al usar un agente quelatante específico para cobre como la Neocupreina, no se observaban los cambios de productos de masas menores como se vio en la acción de EDTA, la explicación a este predicamento seria que el EDTA al ser un agente quelante tanto para Cu^{2+} como para Zn^{2+} , se concluiría que la

PrPsc depende de la Interacción de estos dos centros Metálicos. Al estudiar las concentraciones de estos iones en los cerebros de los pacientes con enfermedades del Prión se observa que no existe mayor variación, pero estudios recientes sobre la concentración de iones cobre(II) libre en las células y la extraña acumulación de otras metaloenzimas asociadas como las superóxido dismutasas, podría revelar la dependencia de la PrPsc respecto del Cu^{2+} lo que podría indicar que un tratamiento con drogas que controlen el metabolismo del Cobre podría ser usado como terapia en estas enfermedades.

[10]

7.2. UNION SELECTIVA DE LA PROTEINA PRION AL COBRE

Los estudios de Hans Kretzchmar indican que la proteína prión se une a seis iones de cobre(II), al estudiar la proteína prión recombinante del hámster sirio, análogo al del ser humano, mediante equilibrio de diálisis, se determinó que existen 2 regiones diferentes de unión al cobre en la proteína. La primera región está comprendida entre los aminoácidos 29-231, presenta 2 iones de cobre (II) unidos selectivamente y la segunda región se ubica entre los aminoácidos 23-98 donde existirían 3 o 4 iones cobre(II) enlazados a la proteína presentando un posible efecto cooperativo o alostérico.

Las regiones que contienen cobre no muestran presencia de puente disulfuro, por lo que se sugiere que el cobre (II) unido a la proteína es el responsable de la estructura secundaria.

En la proteína prión humana PrPc, se ha establecido que las terminaciones amina, llamadas regiones octa-repetidas (el PrPc posee cuatro octa-repeticiones perfectas y un nona-péptido imperfecto) es una región específica de unión al ión cobre(II).

La diálisis de equilibrio muestra una constante de disociación de $14 \mu\text{M}$, lo que indica que es un sitio de enlace al cobre fisiológicamente importante. La concentración de cobre en el suero humano es de 10 a $25 \mu\text{M}$ y en el cerebro

es de 23,9 - 23,5 $\mu\text{g}/\text{gramo}$ de cerebro seco, lo que equivale a 80 μM en todo el cerebro.

Usando espectroscopia de fluorescencia para triptofano en una solución de proteína prión a la que se adicionan concentraciones de cobre superiores a la fisiológicas y residuos de triptofano del que se conoce la relación triptofano/octa-repeticiones, cuando el metal ocupa todas las terminaciones amina de las octa-repeticiones y el exceso reacciona con el triptofano, desaparece la señal de fluorescencia; al formarse el complejo de cobre la longitud de onda de fluorescencia cambia de 280 nm a 353 nm, no se aprecia cambios en los picos cuando se utiliza otros metales bivalentes como Cinc (II), Cobalto (II), Níquel (II), Manganeso (II) y calcio (II).

La unión del ión cobre(II) a la región octa-repetida provoca un cambio en el espectro de dicroísmo circular del péptido ya que se produce un arrollamiento o la formación de estructuras secundarias y terciarias. En ese ensayo se probó la unión selectiva del cobre(II) al péptido octa-repetido, pero no se pudo determinar la relación entre cobre(II) y las octa-repeticiones.

Las zonas octa-repetidas de la proteína prión se presentan en todas las especies biológicas de mamíferos, lo que indica su importancia en la proteína normal. El espectro de resonancia magnética nuclear de la región 29-231 de la proteína prion del hámster sirio, revela que la apoproteína se encuentra desestructurada y solo al enlazarse al cobre(II) induce estructuras terciarias.

Pruebas de titulación con cambio de pH sugieren que un resto imidazólico de la cadena lateral está unido al cobre(II) quedando el triptofano muy cerca del sitio de enlace del cobre(II) posiblemente como un quinto ligando lejano, también hay indicios de unión a un oxígeno de un carboxilo de una glicina.

Se deduce que el cobre(II) se une a 2 péptidos octa-repetidos formando un complejo cuadrado plano (modelo de Stoeckel) ; la estructura estimada en seres humanos se determina por una *síntesis template* del sitio de enlace de

cobre(II) que estaría coordinado a histidina, carbonil, histidina, carbonil (el carbonil proviene de la glicina).

El modelo de Stoeckel, permite establecer que una función de la PrPc es el enlazamiento, transporte y metabolismo del cobre (II). Así el PrPc actuaría como un abastecedor de cobre(II) libre, para minimizar la generación de radicales de oxígeno. [6]

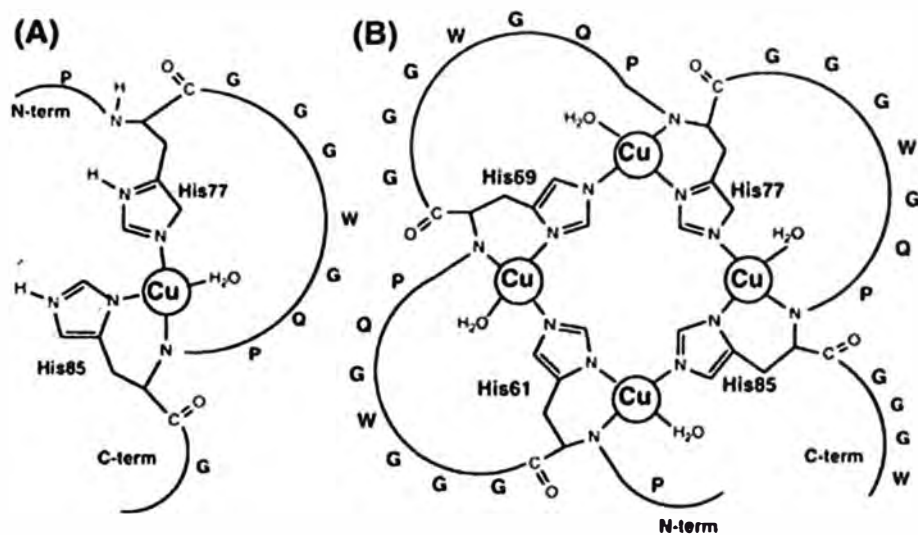


Fig. N° 6: Sitio de iones cobre(II) en la proteína prión para la región tetramérica.

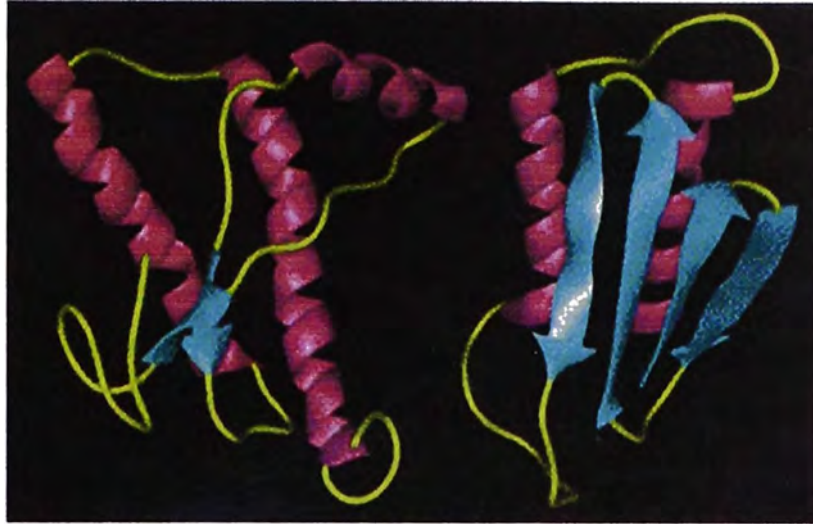


Fig. N° 7: Representación de las estructuras secundarias de las isóformas de la proteína Prión. [8]

7.3.MODELO DE STOECKEL: SITIO COOPERATIVO DEL COBRE

Este modelo presenta el sitio de enlace del cobre para una síntesis template en presencia de triptofano, el que no se observa como ligando porque, según el modelo, el triptofano y una prolina estarían alejados sobre eje z lo cual se explica por la tendencia del cobre (II) (configuración d^9) presentar la distorsión tetragonal.

Tal como se presenta, el modelo, muestra un complejo de cobre cuadrado plano unido a dos restos N-imidazolicos de una histidina y dos carboxilos de glicinas en posición trans.

La acción quelatante de las octa-repeticiones genera una gran fuerza de campo de ligantes que estabiliza la geometría cuadrado plana (figura N° 8: modelo de Stoeckel)[6]

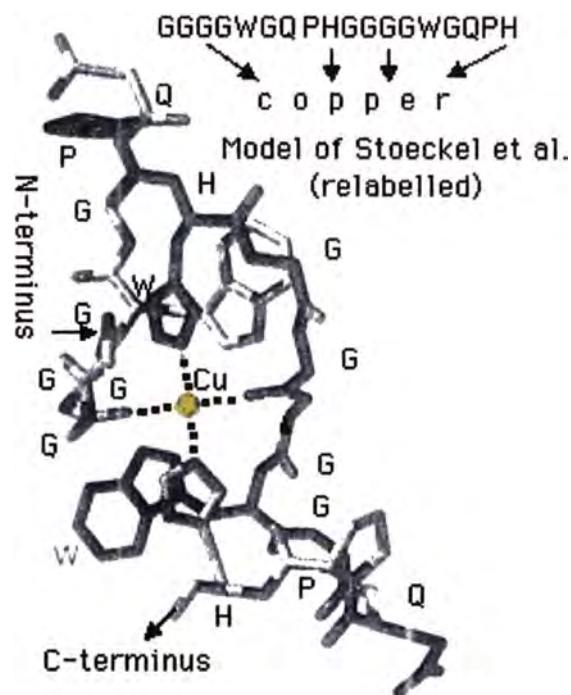


Fig. N° 8: Modelo de Stoeckel para el centro activo de la proteína Prión.

Se menciona la existencia de otra región de la proteína prión que contiene cuatro sitios de cobre en efecto cooperativo lo que podría originar otros estudios de modelación. [6]

8. QUÍMICA DEL COBRE : SISTEMAS CU(II) / CU(I)

El cobre ($[Ar] 3d^{10} 4s^1$) presenta un solo electrón en un orbital 4s, después de una capa 3d completamente llena, este último electrón es fuertemente atraído por el núcleo debido al poco efecto de pantalla de la capa d llena, en comparación con la configuración de gas noble que protege al electrón del ultimo orbital s de los metales alcalinos respecto a la carga nuclear, debido a estas razones y además al tipo de orbitales que participa en los enlaces metálicos, la primera energía de ionización, calor de sublimación y punto de fusión del cobre son mucho mayores que los correspondientes a los metales alcalinos.

De aquí el carácter noble del cobre, cuyo efecto es hacer más covalente a los compuestos de cobre y darle una mayor energía reticular a sus derivados, efecto que se ve disminuido por el menor radio iónico que tiene en comparación a los metales alcalinos:

$$\text{Cu}^+ = 0.93 \text{ \AA}$$

$$\text{Na}^+ = 0.95 \text{ \AA}$$

$$\text{K}^+ = 1.33 \text{ \AA}$$

Pero la segunda y tercera energía de ionización del cobre son mucho menores que las correspondientes energías de ionización de los metales alcalinos, lo cual explica su carácter de metal de transición. [11]

Los compuestos de cobre (I), son diamagnéticos e incoloros, excepto cuando el color sea resultado de un anión o de bandas de transferencia de carga.

Las estabilidades relativas Cu (I) / Cu (II) esta dado por los potenciales siguientes:



De donde:



$$K = [\text{Cu}^{+2}] / [\text{Cu}^+]^2 = \approx 10^6 \text{ [11]}$$

Las estabilidades relativas del Cu(I) y el Cu(II) en solución acuosa dependen principalmente de la naturaleza de los aniones o de otros ligantes presentes y varían considerablemente con el solvente o en un cristal con la naturaleza de los átomos vecinos. [12]

En solución acuosa el equilibrio solo existe a concentraciones menores de 10^{-2} M, los únicos compuestos simples de Cu(I) que son estables en solución acuosa son el CuCl ó CuCN, la inestabilidad en agua de los compuestos de cobre(I) es debido a las mayores energías reticulares y de solvatación y a las mayores constantes de formación de los complejos del ión cobre(II), de modo que los derivados iónicos del Cu(I) son inestables.

El CuCl es muy insoluble en agua, siendo su valor de $\text{Log } K_{ps} = -4.49$ (25°C), la solubilidad aumenta en exceso de ion Cl^- debido a la formación de especies como CuCl_2^- , CuCl_3^{2-} y CuCl_4^{3-} . Y por otras especies ligantes como CN^- , NH_3 , $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$.

El equilibrio:



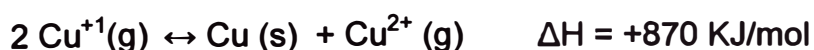
Se desplaza fácilmente en cualquier dirección. Así, con el CN^- , I^- y Me_2S , (ambiente reductor de especies blandas) el Cu (II) reacciona para dar el compuesto de Cu (I), con aniones que no pueden dar enlaces covalentes o grupos puentes (como el ClO_4^- y SO_4^{2-}) o con agentes acomplejantes que tienen mayor afinidad por el Cu (II), se favorece el estado de Cu (II). [11]

Los compuestos cuprosos estables son insolubles, donde los enlaces tienen un apreciable carácter covalente (haluros, Cu_2O , Cu_2S), en piridina el equilibrio:



Favorece al Cu^+ . Si se añade sulfuro de metilo a una disolución de una sal cúprica, precipitara el compuesto cuproso, mientras que si se añade etilendiamina a una disolución de cloruro cuproso en KCl (en ausencia de aire) se formara el ión cúprico $\text{Cu}(\text{en})_2^{2+}$ con precipitación de Cu. De todos estos hechos resulta evidente que las estabilidades relativas de Cu^+ y Cu^{2+} , no pueden discutirse sin hacer referencia al entorno de los iones, esto es, los átomos vecinos en el cristal, las moléculas del disolvente y ligantes coordinantes y la formación de iones complejos.

Según la reacción:



Se necesitaría una gran cantidad de energía, pero en el cristal o solución puede llegar a ser negativo, dependiendo de las altas energías reticulares y de solvatación del Cu^{2+} , el ΔH .

La configuración real de un ligando de coordinación puede ser importante para determinar las estabilidades relativas de los compuestos cuprosos y cúpricos como en el siguiente cuadro:

TablaN°1: Constantes de equilibrio de las especies $\text{Cu(I)}/\text{Cu(II)}$ con ligantes aminados.

LIGANDO	$[\text{Cu}^{2+}] / [\text{Cu}^+]^2$
Etilendiamina	$\approx 10^5$
Trimetilendiamina	$\approx 10^4$
Pentametilendiamina	3×10^{-2}
Compuesto con Amoniaco	2×10^{-2}

Mientras que el amoniaco, estabiliza al Cu(I) , las dos primeras diaminas estabilizan al Cu(II) . [12]

Los compuestos más importantes del cobre son sin duda los compuestos de Cu(II) , debido a que la mayoría de los compuestos de Cu(I) , en condiciones usuales se oxidan con relativa facilidad a Cu(II) . La configuración d^9 del Cu(II) está sujeta a la distorsión Jahn –Teller, en ambientes como el tetraédrico o el octaédrico, este último se presenta en una distribución distorsionada en la que se ha alargado uno de los ejes de tetrasimetría, dejando cuatro enlaces Cu-L cortos en un plano y dos largos trans, siendo el limite de la elongación la geometría del cuadrado plano, siendo en algunos casos prácticamente indistinguibles. [13]

En general para los complejos de cobre (II) (d^9) debido al efecto Jahn-Teller debemos esperar una fuerte distorsión tetragonal es decir dos bandas en el espectro a longitudes de onda aproximadas a $\lambda_1 = 1063.8 \text{ nm}$ (transiciones: $b_{1g} \leftarrow b_{2g}$) y $\lambda_2 = 793.5 \text{ nm}$ (transiciones: $b_{1g} \leftarrow e_g$) a diferencia de la banda

teórica para el octaedro perfecto $\Delta_0 = 869.5 \text{ nm}$ (transiciones: $e_g \leftarrow t_{2g}$), entonces bandas de menor longitud de onda (más energéticas) corresponderán a geometrías distorsionadas tetragonalmente acercándose a la geometría del cuadrado plano.

Debido a la baja simetría de los ambientes del Cu (II), la interpretación detallada de los espectros es complicada, casi todos los compuestos tienen color azul o verde, las excepciones se pueden deber a fuertes bandas de transferencia de carga por lo cual se tienen complejos de color rojo o café. Los compuestos azules y verdes, presentan bandas de absorción entre 600-900 nm del espectro. [14]

<p>Desdoblamiento de orbitales d para Oh.</p>	<p>Desdoblamiento de Orbitales d para una distorsión tetragonal</p>	<p>Desdoblamiento de Orbitales d para un Cuadrado-Plano</p>

Fig. N° 9: Desdoblamiento de orbitales d para compuestos de coordinación con geometrías Octaédricas, distorsión tetragonal y Cuadrado Plano.[14]

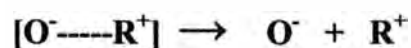
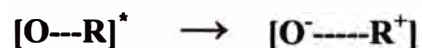
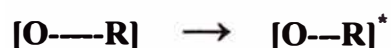
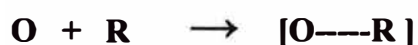
9. MECANISMOS DE TRANSFERENCIAS DE ELECTRONES EN COMPUESTOS DE COORDINACION.

Las reacciones de transferencias de electrones que se producen en los complejos metálicos de transición se han dividido en dos mecanismos distintos, denominados de esfera externa y de esfera interna.

9.1.MECANISMOS DE ESFERA EXTERNA.

En este tipo de reacción no se forman enlaces ni se rompen. Se puede considerar que este tipo de reacciones son similares a la de un modelo de colisión simple. La velocidad de reacción es más rápida que la velocidad de formación ó ruptura de enlaces, de manera que se considera que el proceso consiste en la transferencia electrónica de un complejo estable a otro sin que se rompan los enlaces Metal – Ligando (M – L).

La transferencia electrónica de esfera externa puede representarse como sigue:



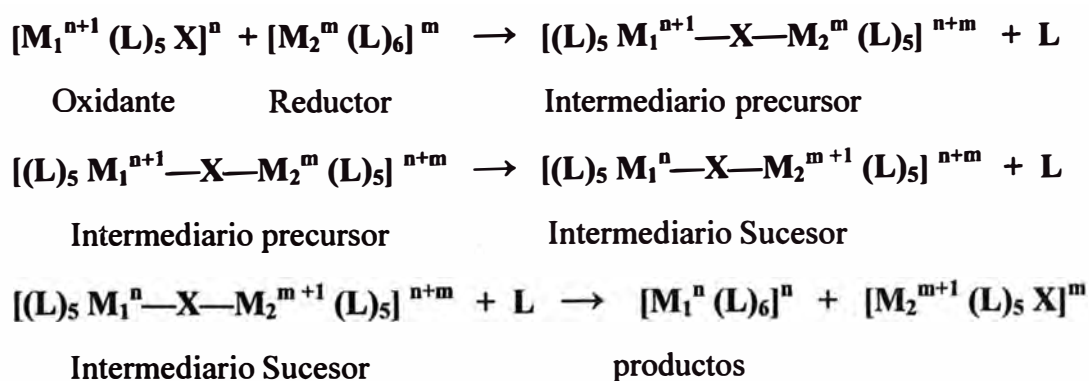
Primero, el oxidante (O) y el reductor (R) se juntan para formar un complejo precursor. La activación del complejo precursor, que incluye la reorganización de las moléculas del disolvente y cambios en las longitudes de los enlaces metal-ligando, debe producirse antes de que se pueda efectuar la transferencia de electrones. El paso final es la disociación del par iónico a los iones que constituyen los productos.

La energía de activación necesaria para estas reacciones debe compensar la energía necesaria para el oxidante y reductor se encuentren a una distancia apropiada para realizar la reacción, también debe compensar la energía involucrada en la elongación ó compresión de los enlaces de tal forma que los orbitales involucrados en la transferencia electrónica tengan la misma energía según lo requiere el principio de Franck – Condon. También la energía necesaria en la reorganización del solvente. [13]

9.2. MECANISMOS DE ESFERA INTERNA.

Las reacciones de esfera interna son más complicadas que las reacciones de esfera externa, porque además de la transferencia de electrones se forman y se rompen enlaces. Un ligando que se une a dos metales participa íntimamente en la transferencia de electrones.

Una reacción de transferencia electrónica de esfera interna puede representarse como sigue:



Donde: L: Ligando monodentado,

X: Ligando Puente con carga (-1)

M₁ y M₂: Metales de transición.

Primero, el oxidante reacciona con el reductor para formar el intermediario precursor en el cual se observa un ligando puente entre ambos centros metálicos, con desplazamiento de un ligando de la esfera de coordinación del reductor. (puede darse el caso de que el reductor tuviera inicialmente al ligando puente y desplazar un ligando de la esfera de coordinación del oxidante) En el intermediario precursor ocurre la transferencia electrónica formándose así el intermediario sucesor. Seguidamente el intermediario sucesor forma los productos. (el ligando puente puede quedar unido a cualquiera de los dos centros metálicos, dependiendo de las fuerzas de los enlaces M_1-X y M_2-X).

La importancia de los ligandos que pueden formar puentes (ligandos con pares de electrones disponibles para donar a más de un centro metálico) es fundamental, llegándose a afirmar que si no hay ligandos disponibles que formen un puente entre dos metales se puede descartar el mecanismo de esfera interna.

Con frecuencia es difícil diferenciar entre los mecanismos de esfera interna y esfera externa. La Ley de velocidad es de poca ayuda, ya que ambos tipos de reacciones de transferencia de electrones en general son de segundo orden (de primer orden con respecto a cada reactivo) [13]

$$\text{Velocidad} = K [\text{oxidante}][\text{reductor}]$$

10. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Es importante remarcar algunos aspectos como fundamento de este trabajo:

Los estudios de modelos sintéticos que reproduzcan el ó parte de los sistemas biológicos es una herramienta para entender e incluso predecir el comportamiento de fenómenos en los sistemas biológicos.

Las enfermedades del Prión ó Encefalopatías Espongiformes, son causadas por el cambio estructural de la proteína que pasa de la forma PrP^c (rica en la forma α -Hélice) a la forma PrP^s (rica en la forma Hoja plegada β). [29]

Se ha determinado que el cobre en la región 29-231 (Modelo de Stoeckel), determina la estructura terciaria en su región de dominio, por lo tanto se plantea que cambios efectuados sobre este catión metálico determinarían posibles variaciones en la estructura de la proteína.

El modelo de Stoeckel permite comparar el ambiente del ión cobre(II) artificial con los sitios de cobre en los biosistemas y clasificarlo como un sitio de cobre tipo II. [30]

Se ha encontrado que la proteína Prión, está asociada a enzimas del tipo Superóxido dismutasas, que tienen centros metálicos de Zinc(II) y Cobre(II), y realiza la acción de eliminar radicales, para lo cual reduce al ión Cu(II) a Cu(I), por lo cual quedaría inactivada. Normalmente ésta recuperaría su actividad con agentes oxidantes como la nicotinamida adenin dinucleotido fosfato (NADP), pero si esta superóxido dismutasa reducida se acumula en determinada proporción, en la vecindad de la proteína Prión, podría generar un sistema redox en el cual los iones Cu(II) de la proteína Prión podrían entrar en equilibrio e incluso pasar a iones Cu(I) lo que provocaría la desestabilización de la estructura secundaria de la región de dominio de los iones cobre(II) trayendo como consecuencia, el cambio estructural que producen las enfermedades del Prión.

Teniendo como base los puntos antes señalados, este trabajo se centra en el estudio de complejos de cobre (II) sintetizados como modelos del sitio de cobre(II) en la proteína Prión.

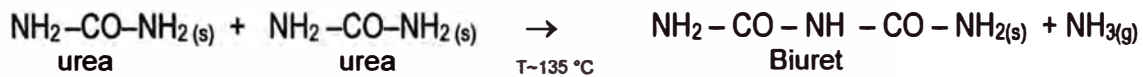
III. PARTE EXPERIMENTAL

1. SÍNTESIS DE COMPLEJOS DE COBRE

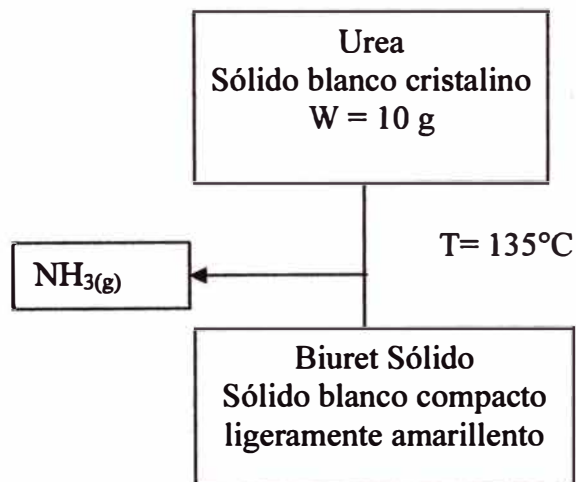
1.1. LIGANTES

A. SÍNTESIS DEL LIGANTE BIURET

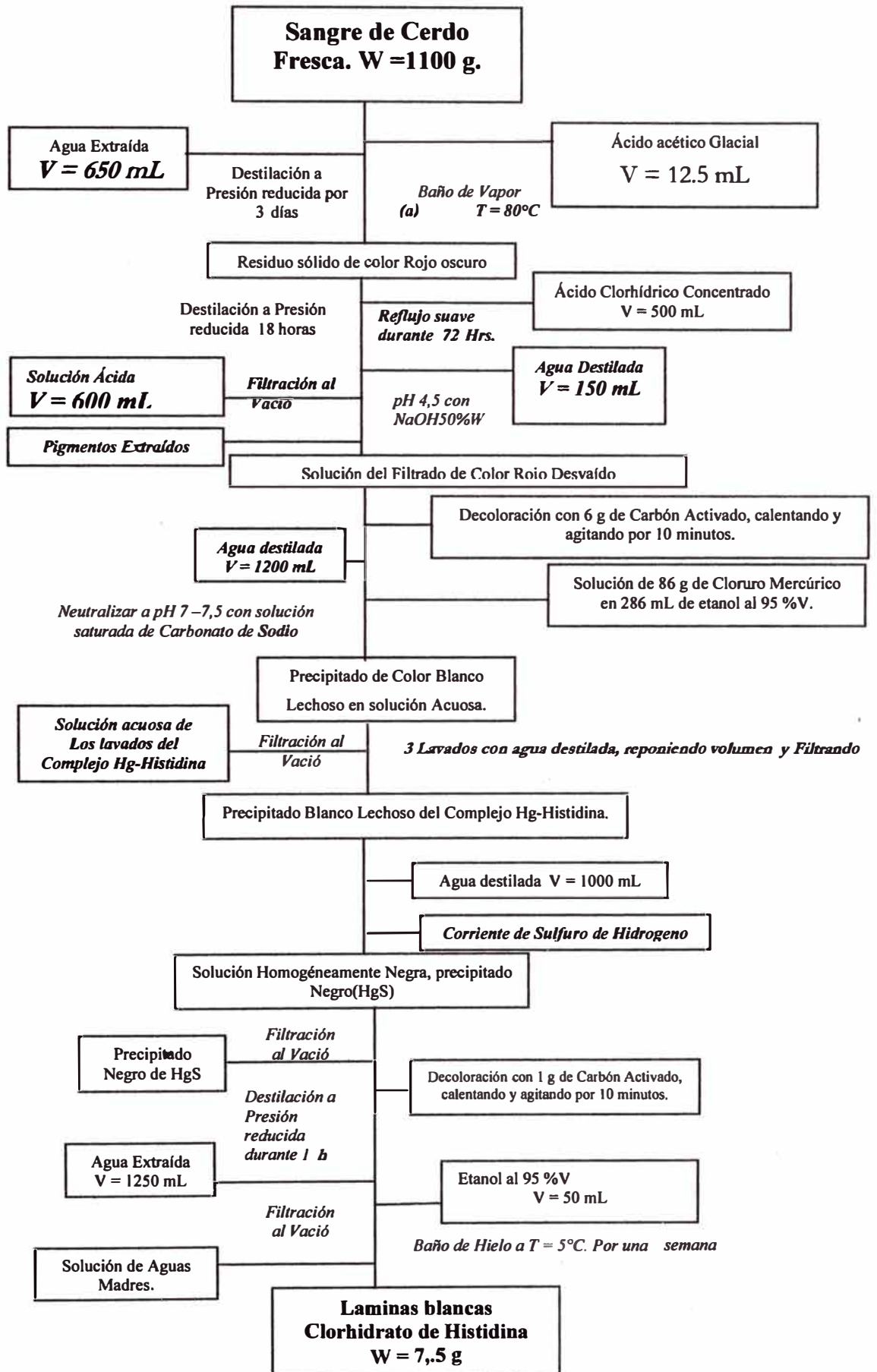
➤ **Reacción química**



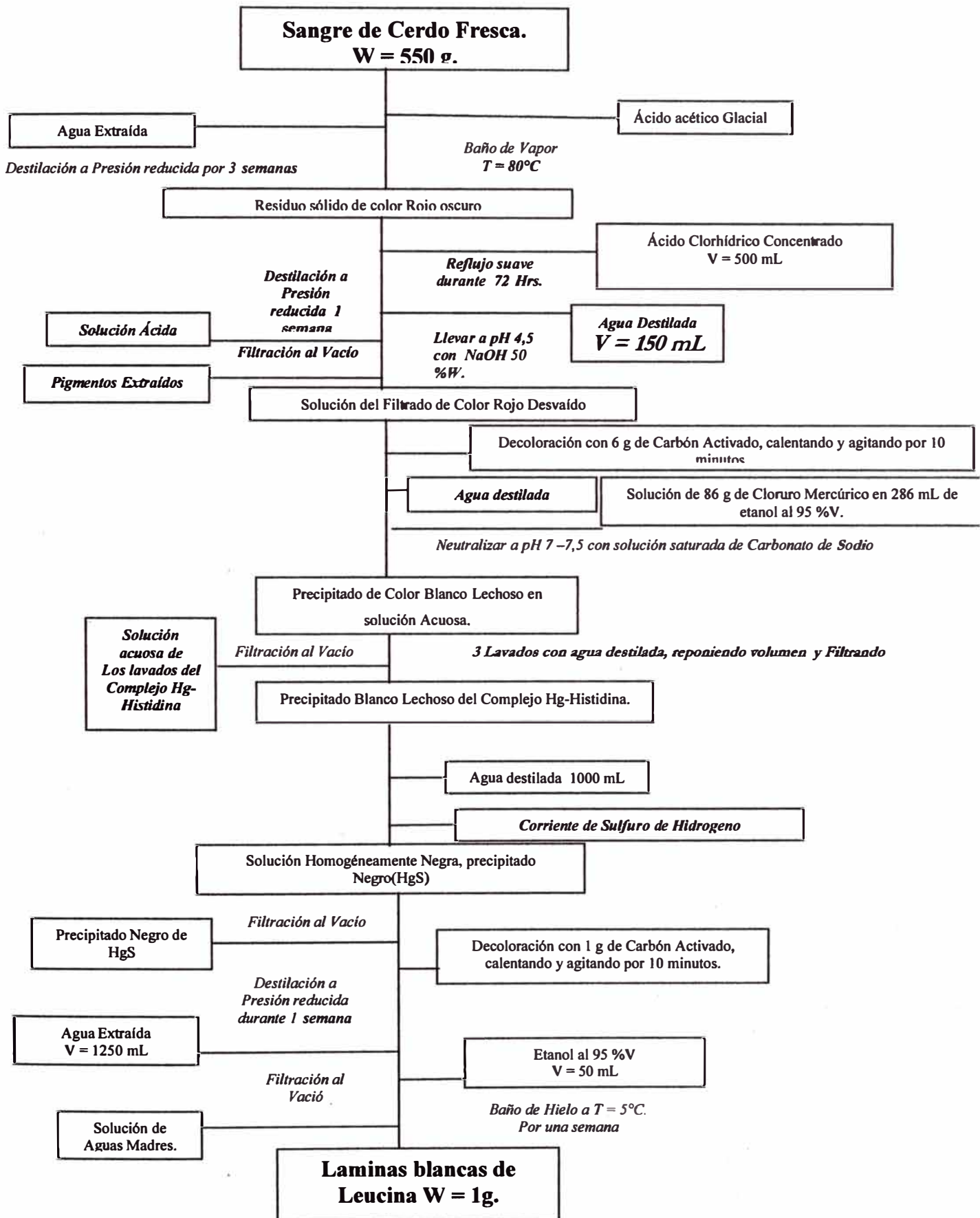
➤ **Diagrama de proceso**



B. EXTRACCIÓN DEL LIGANTE HISTIDINA



C. EXTRACCIÓN DEL LIGANTE LEUCINA



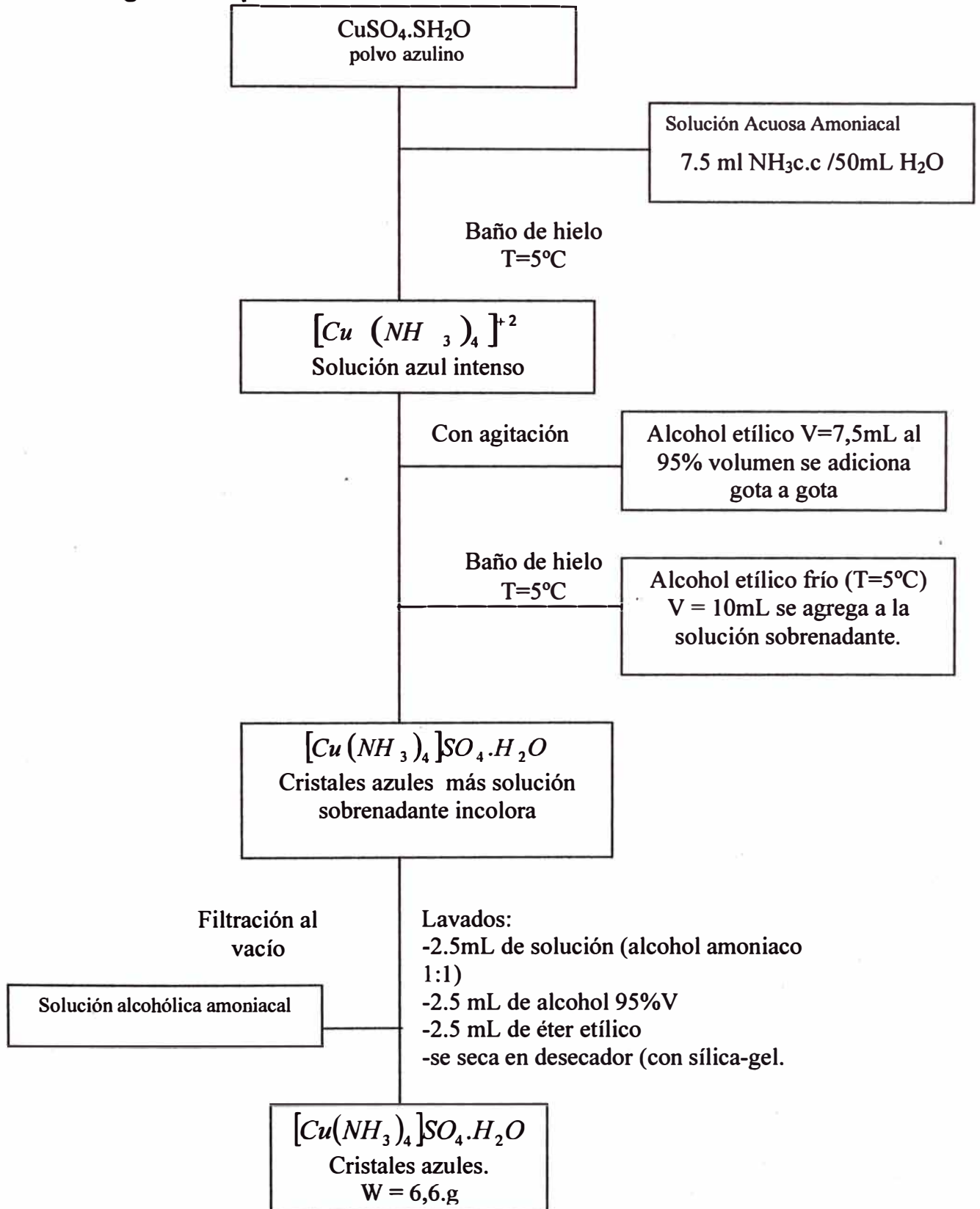
1.2. COMPLEJOS DE COBRE (II)

A. MODELO N° 1

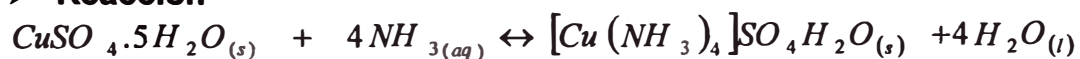
Sulfato de tetraamminCobre(II) monohidratado. $[Cu(NH_3)_4]SO_4 \cdot H_2O$

[22]

➤ Diagrama de proceso



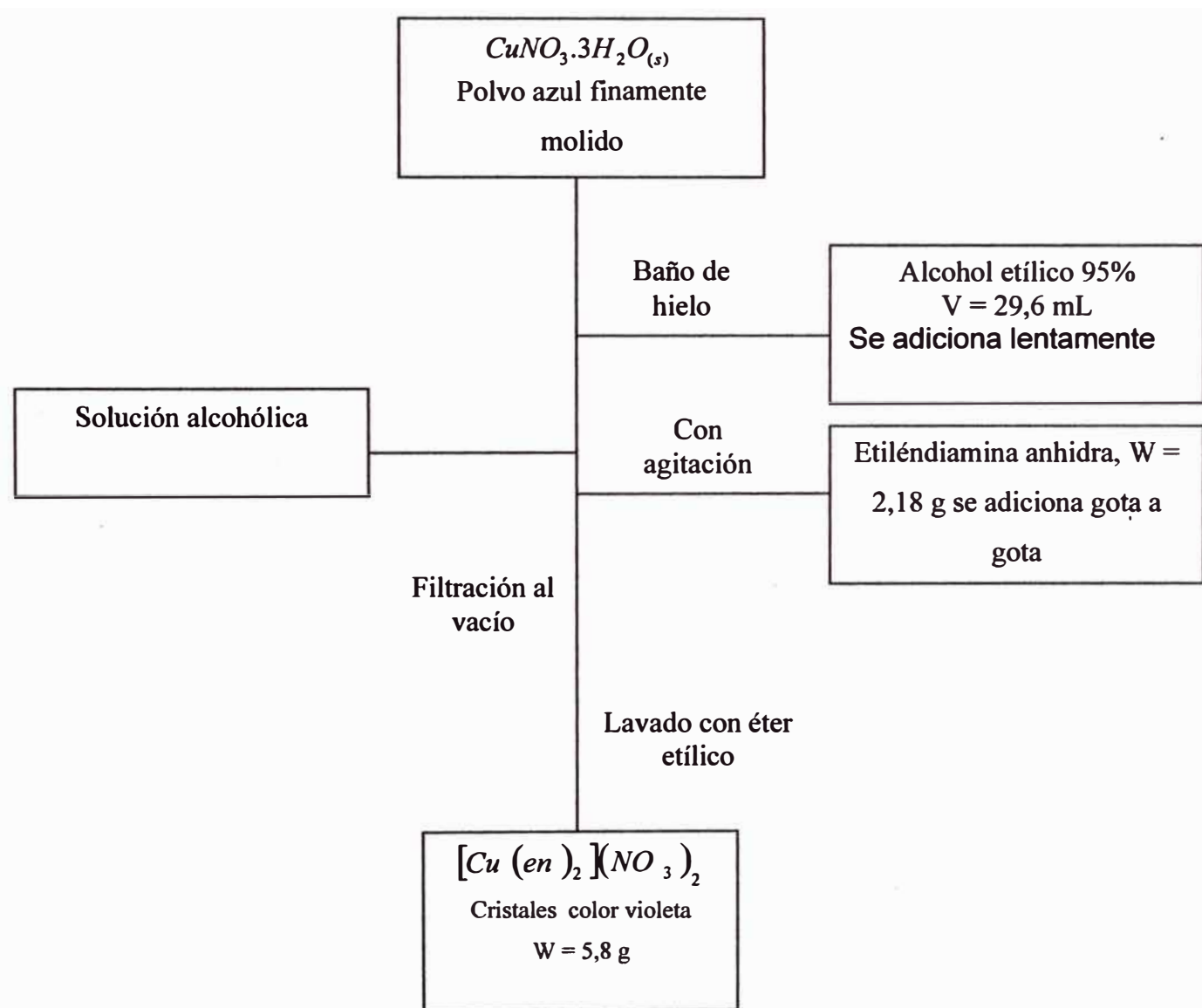
➤ **Reacción**



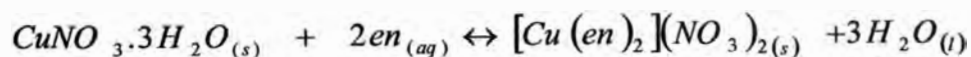
B. MODELO N° 2

Nitrato de bisetilendiaminacobre(II) $[\text{Cu}(\text{en})_2](\text{NO}_3)_2$ [22]

➤ **Diagrama de proceso**

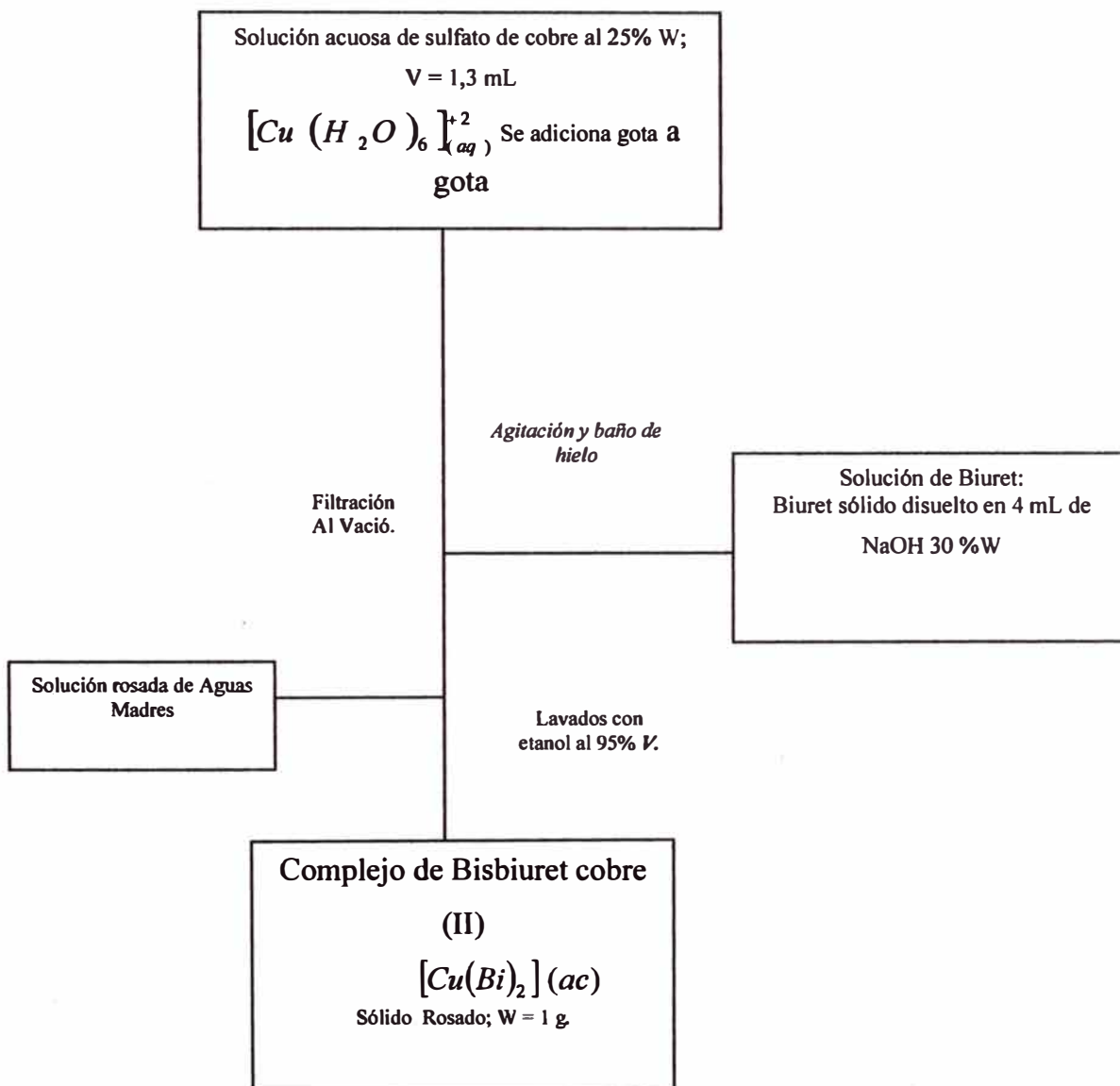


➤ **Reacción**



C. MODELO N° 3
Complejo de Bis BiuretCobre (II) [Cu(Biu)₂]

➤ **Diagrama de proceso**

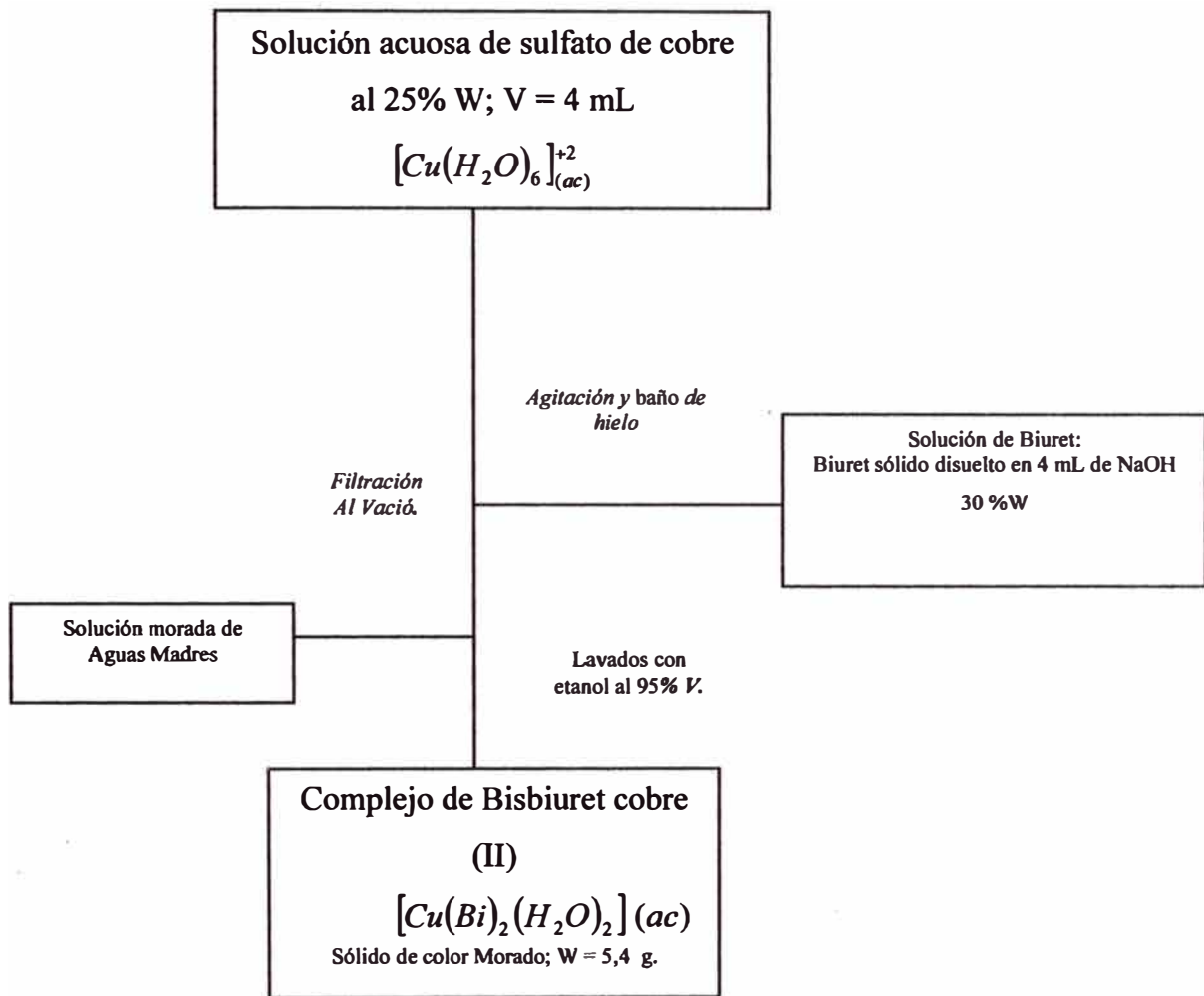


➤ **Reacción**

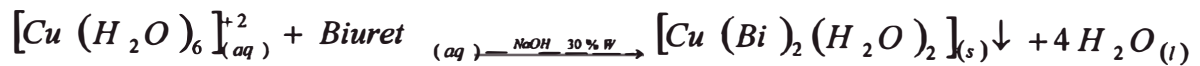


D. MODELO N° 4
Complejo diacuobisbiuretcobre(II)

➤ **Diagrama de proceso**

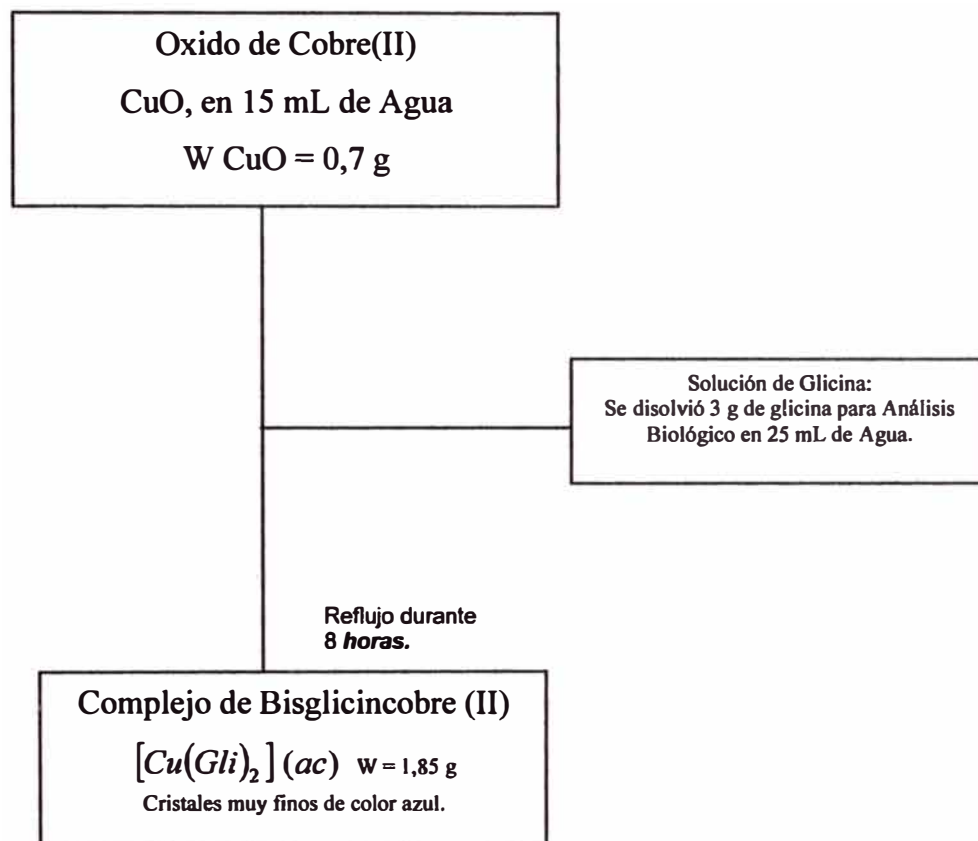


➤ **Reacción**



E. Modelo N° 5
Complejo de Bisglicincobre(II) [27]

➤ **Diagrama de proceso**

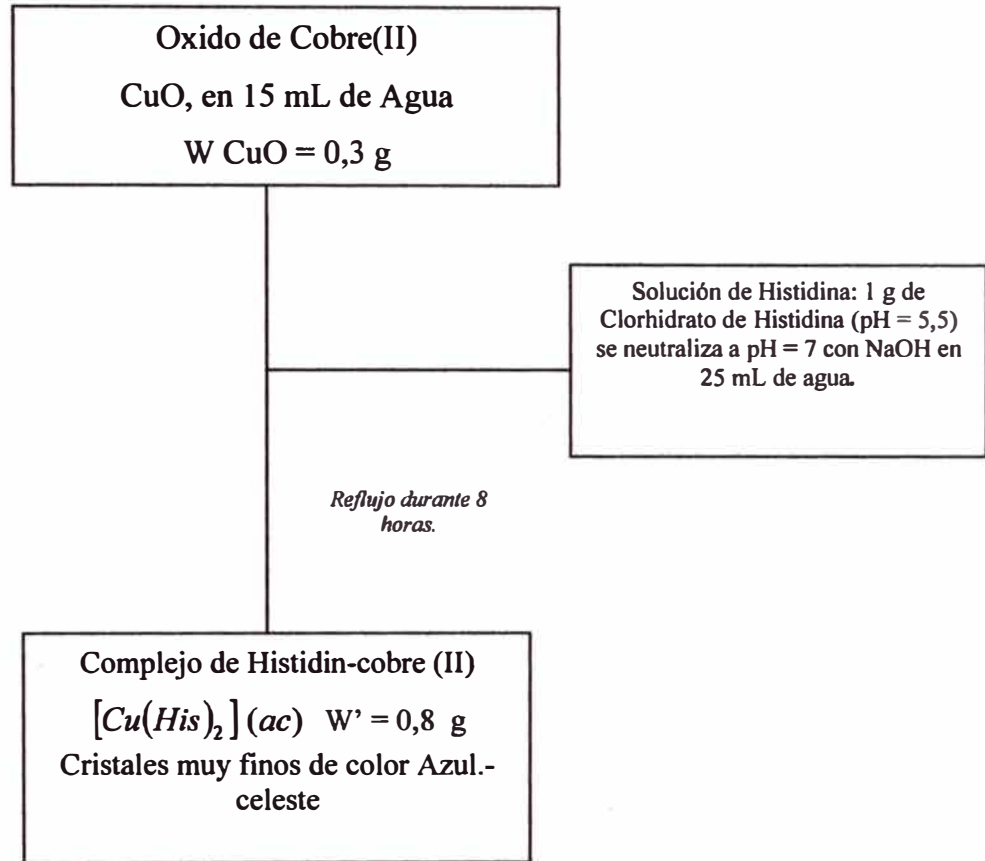


➤ **Reacción**



F. Modelo N° 6
Complejo de histidin-cobre(II)

➤ **Diagrama de proceso**

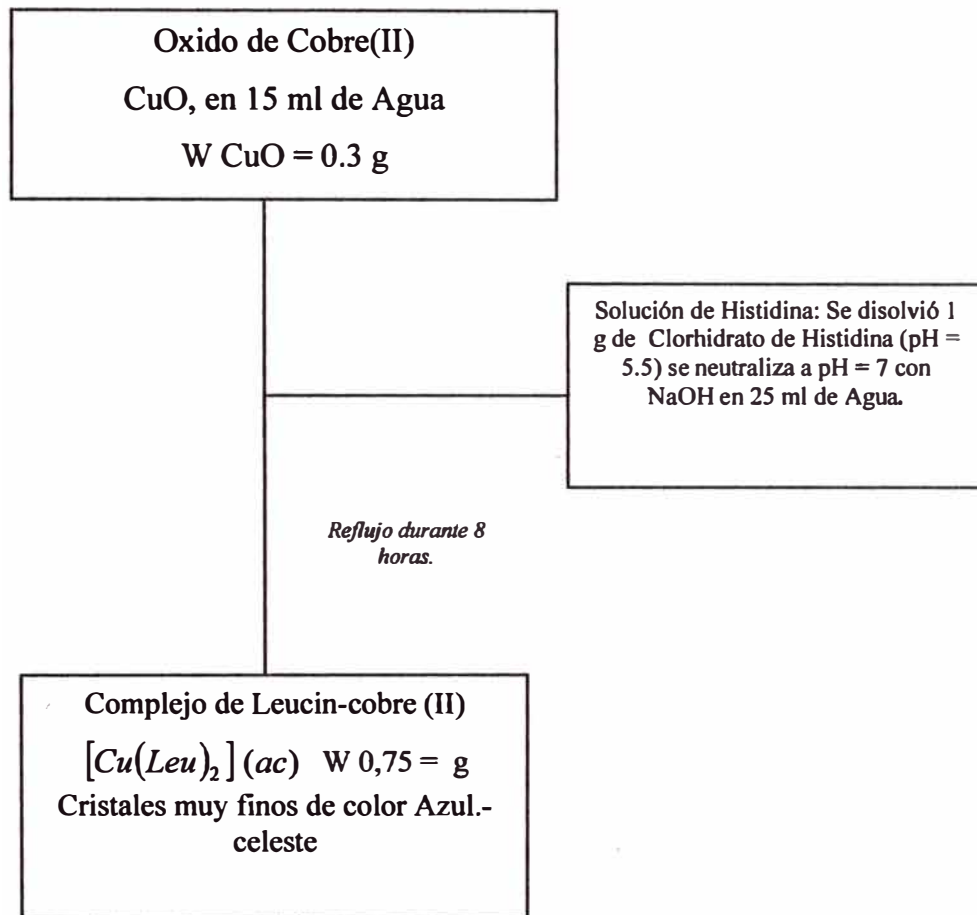


➤ **Reacción**



G. Modelo N° 7
Complejo de Leucin-cobre(II)

➤ **Diagrama de proceso**



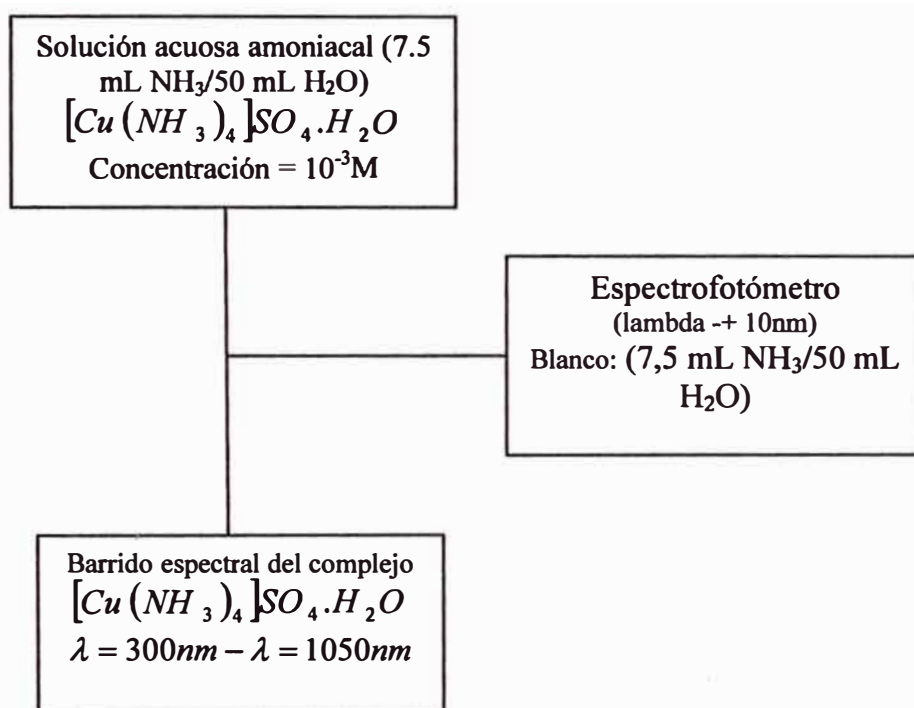
➤ **Reacción**



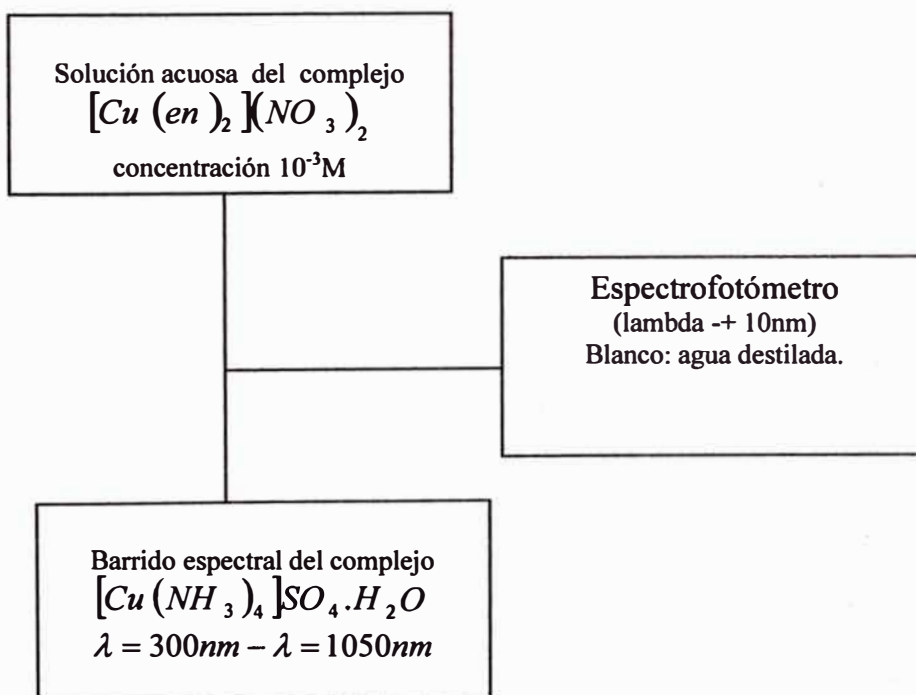
2. MEDIDAS ESPECTROFOTOMÉTRICAS

2.1. ESPECTROS U.V - VISIBLE

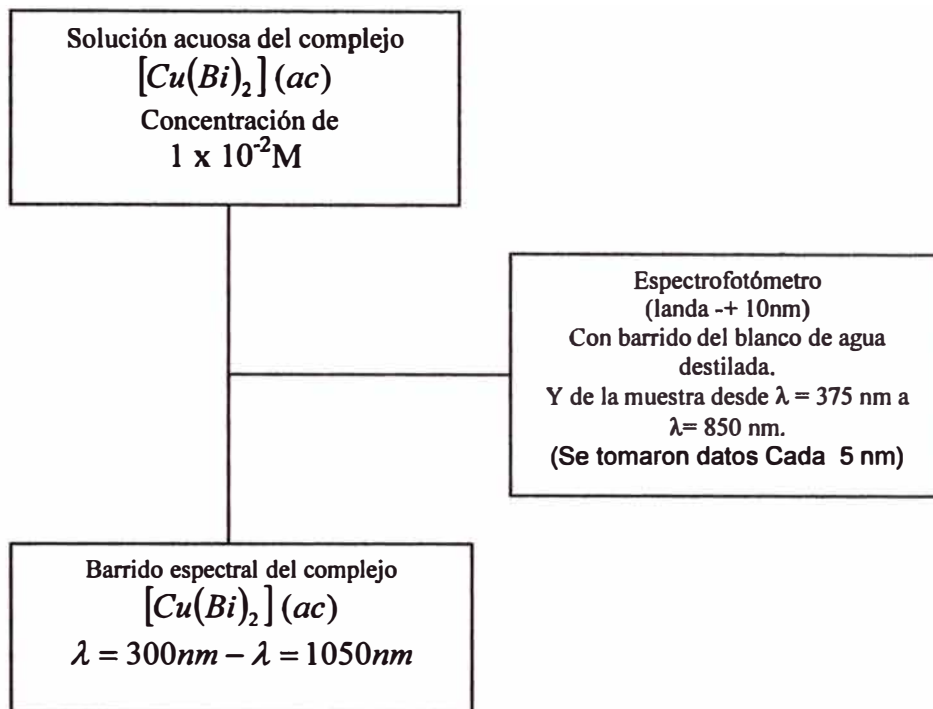
A. Espectro U.V - visible del Complejo de sulfato de tetraammincobre(II) monohidratado , $[Cu(NH_3)_4]SO_4 \cdot H_2O$



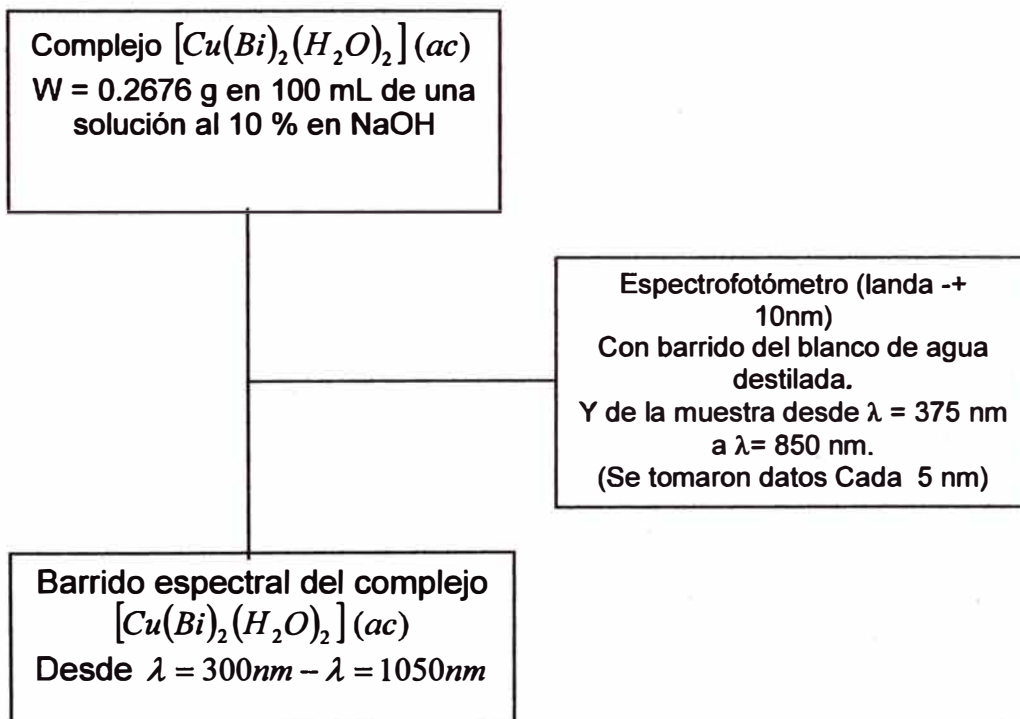
B. Espectro U.V. -Visible del Complejo Nitrato de Bisetilendiamincobre(II). $[Cu(en)_2](NO_3)_2$



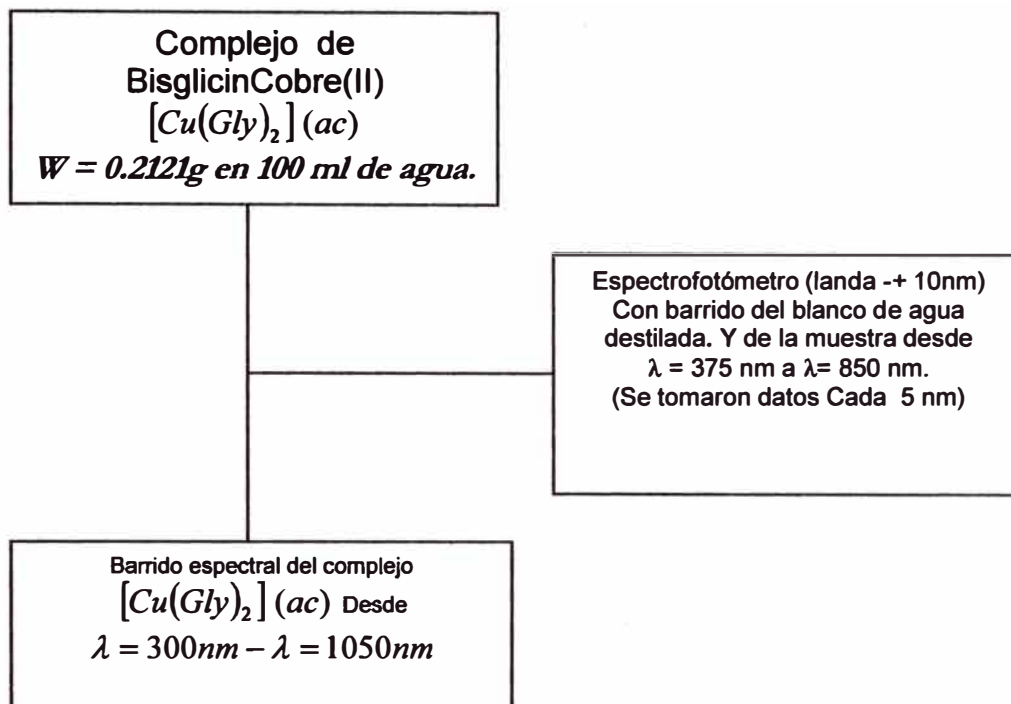
C. Espectro U.V.-Visible del Complejo de BisbiuretCobre(II)



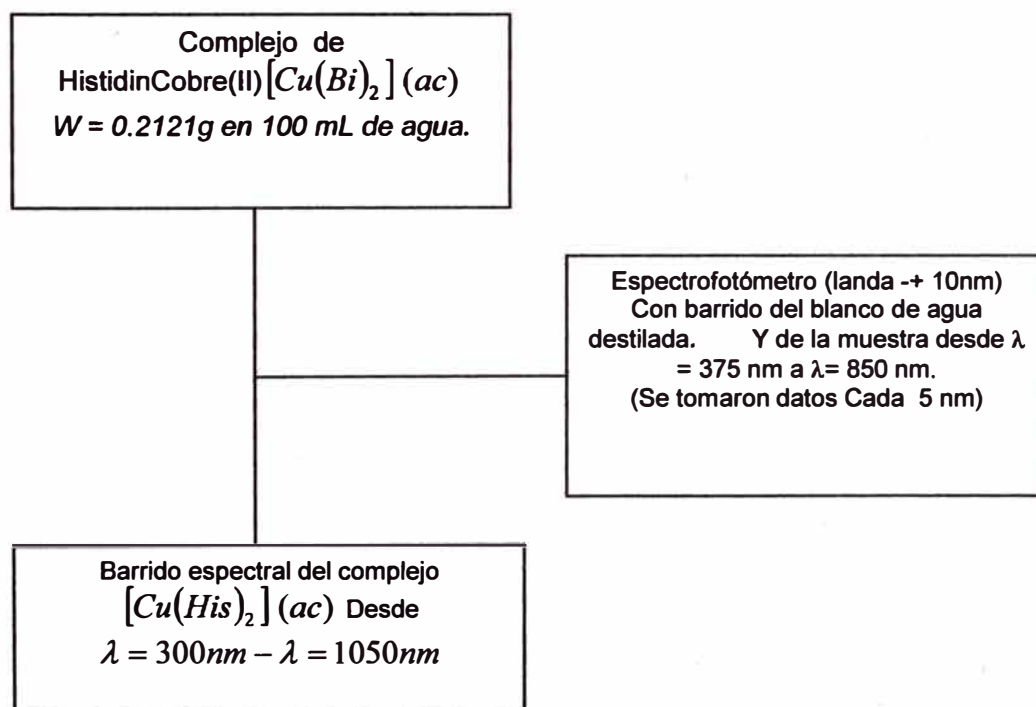
D. Espectro U.V -Visible del Complejo de DiacuobisbiuretCobre(II)



E. Espectro U.V- Visible del Complejo de BisglicinCobre(II)

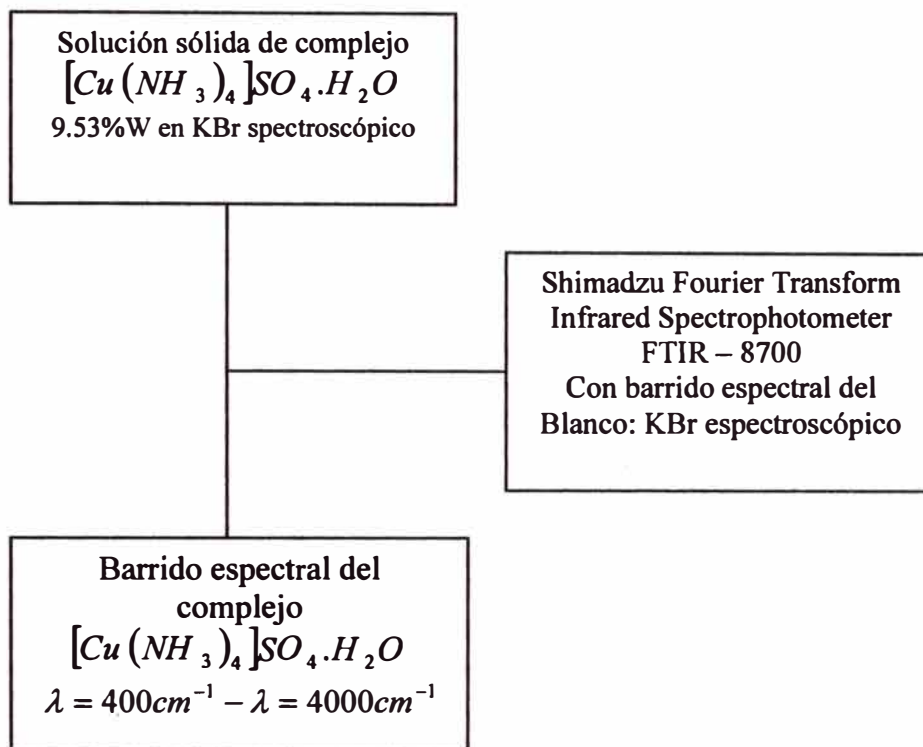
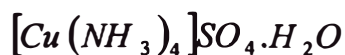


F. Espectro U.V.-Visible del Complejo de Histidin-Cobre(II)

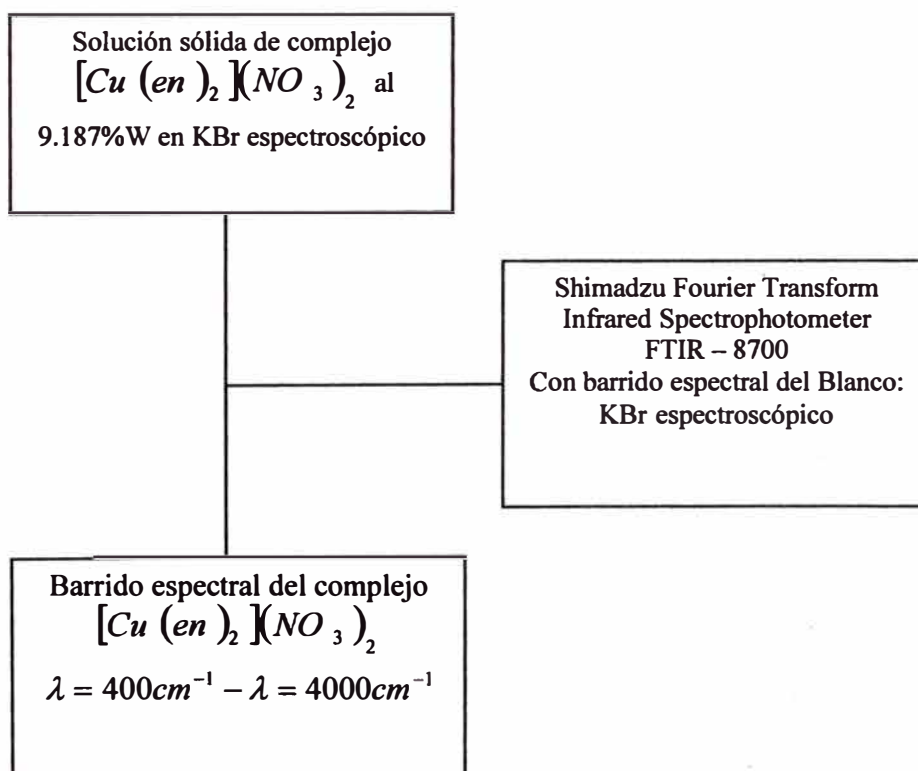
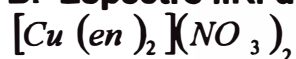


ESPECTROS I.R.

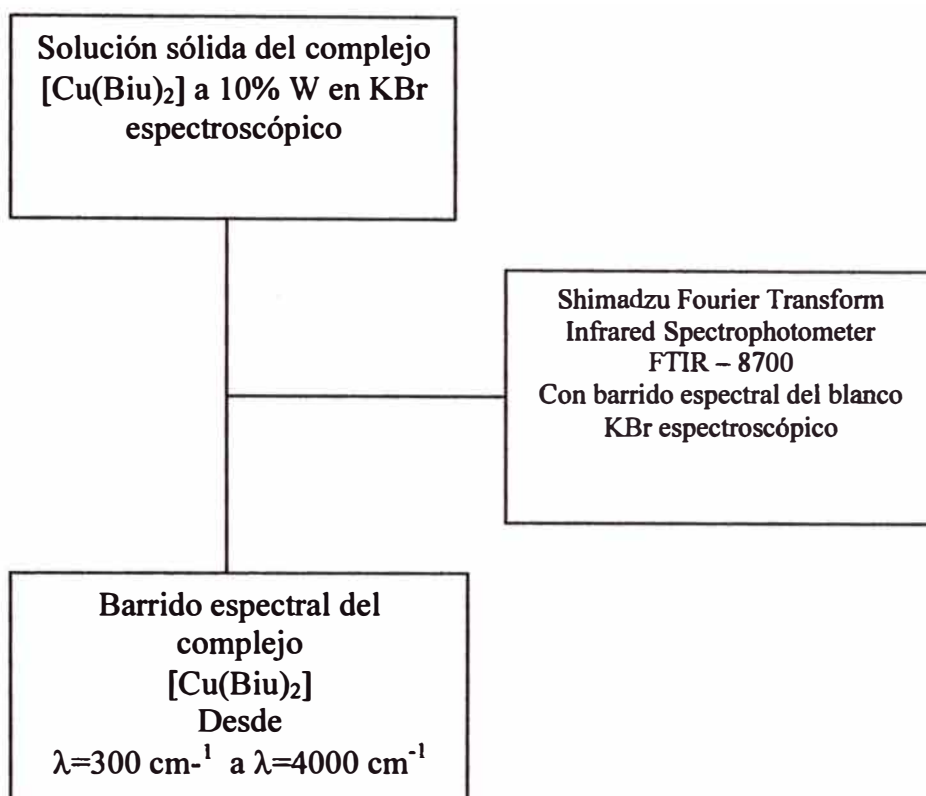
A. Espectro I.R. del sulfato de tetraammincobre(II) monohidratado



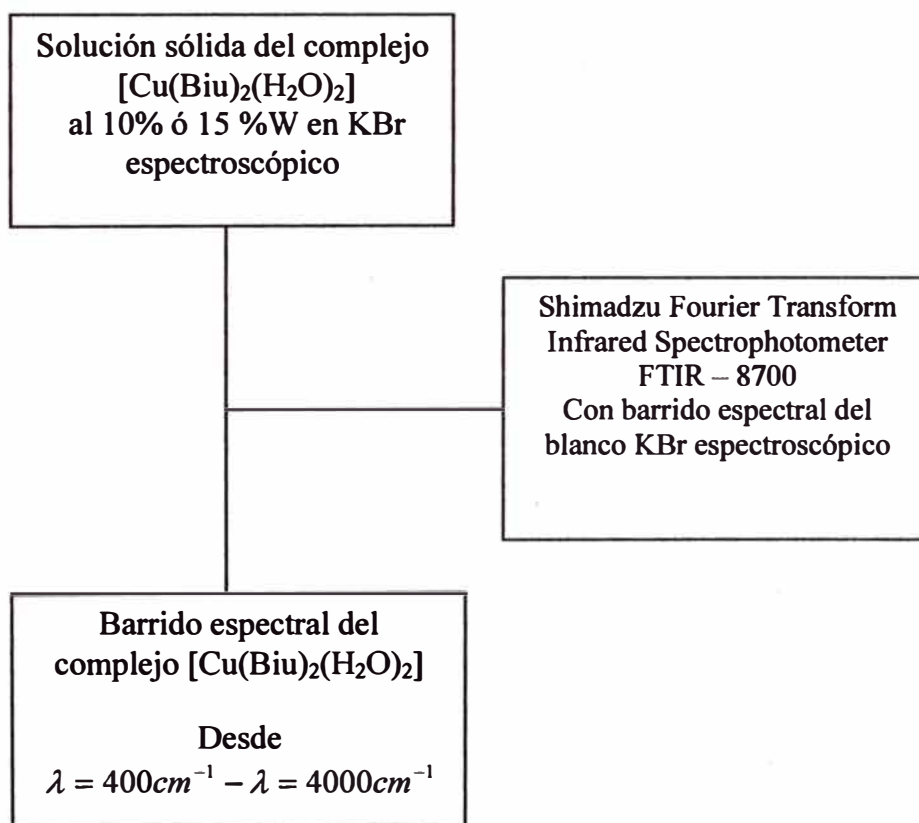
B. Espectro I.R. del Complejo Nitrato de BisetilendiaminaCobre(II)



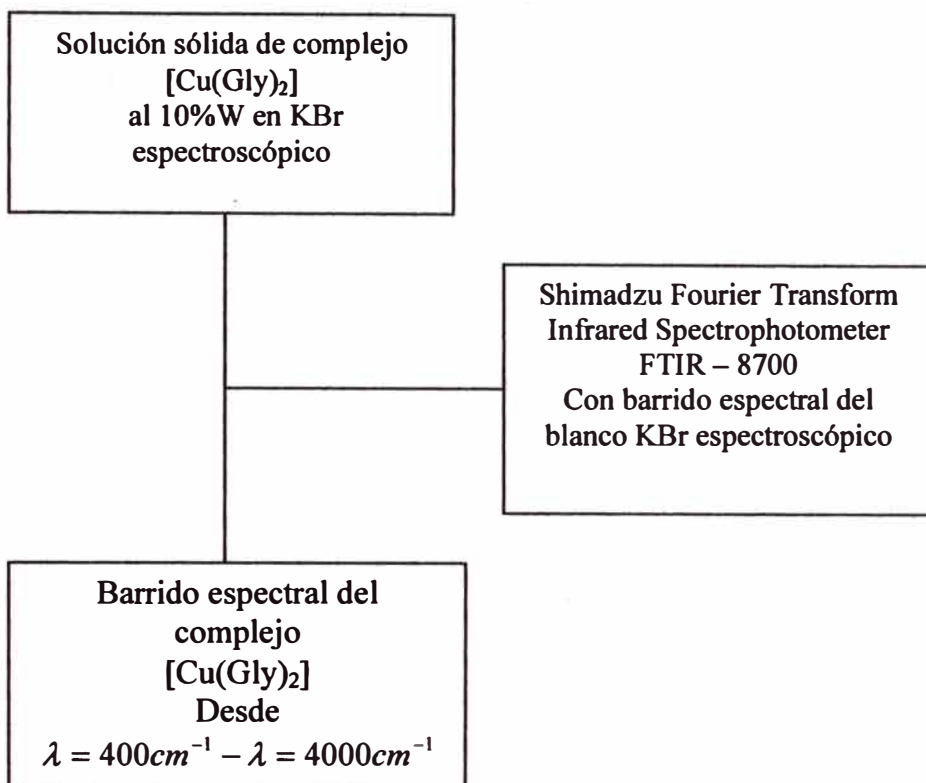
C. Espectro I.R. del Complejo BisbiuretCobre(II)



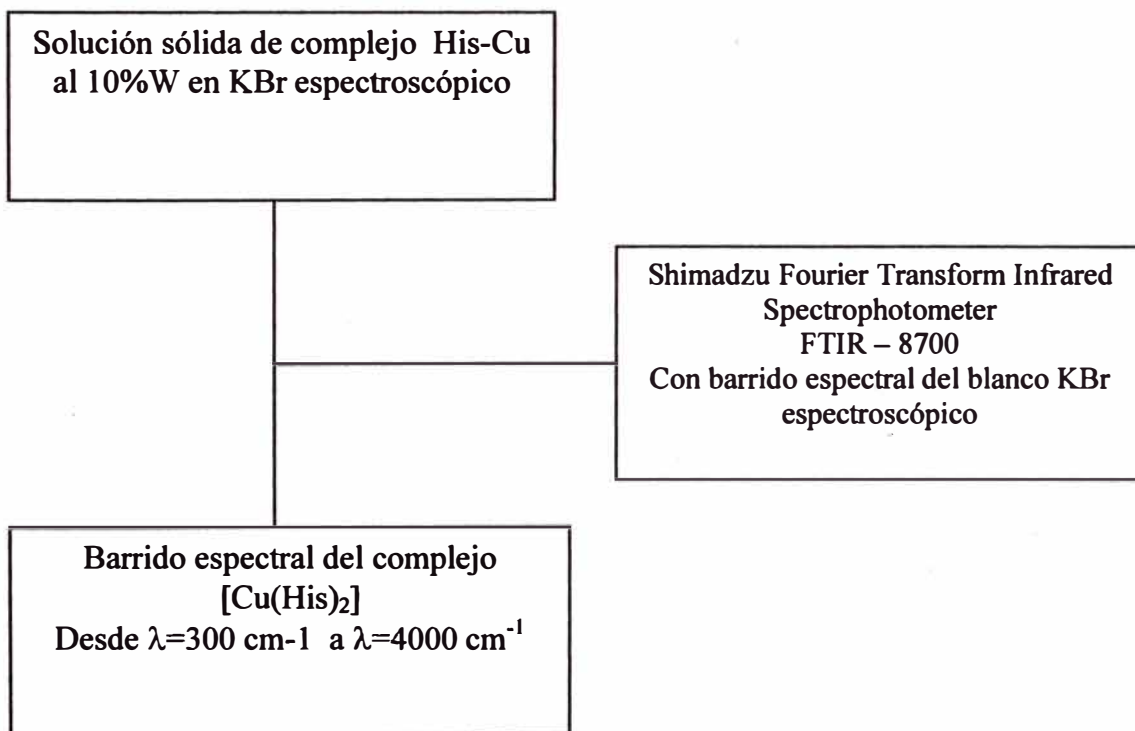
D. Espectro I.R. del Complejo DiacuobisbiuretCobre(II)



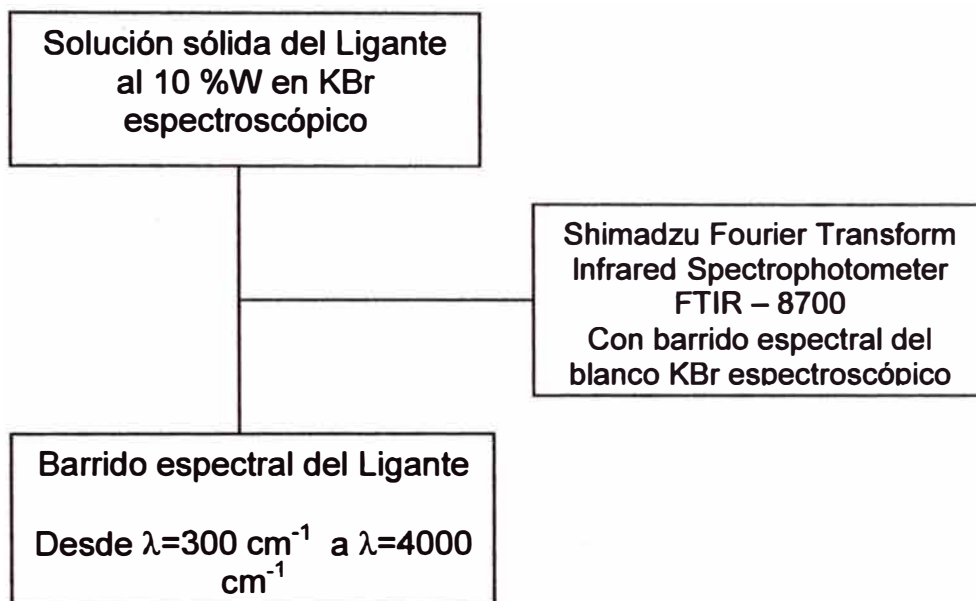
E. Espectro I.R. del Complejo BisglicinCobre(II)



F. Espectro I.R. del Complejo Histidin-Cobre(II).



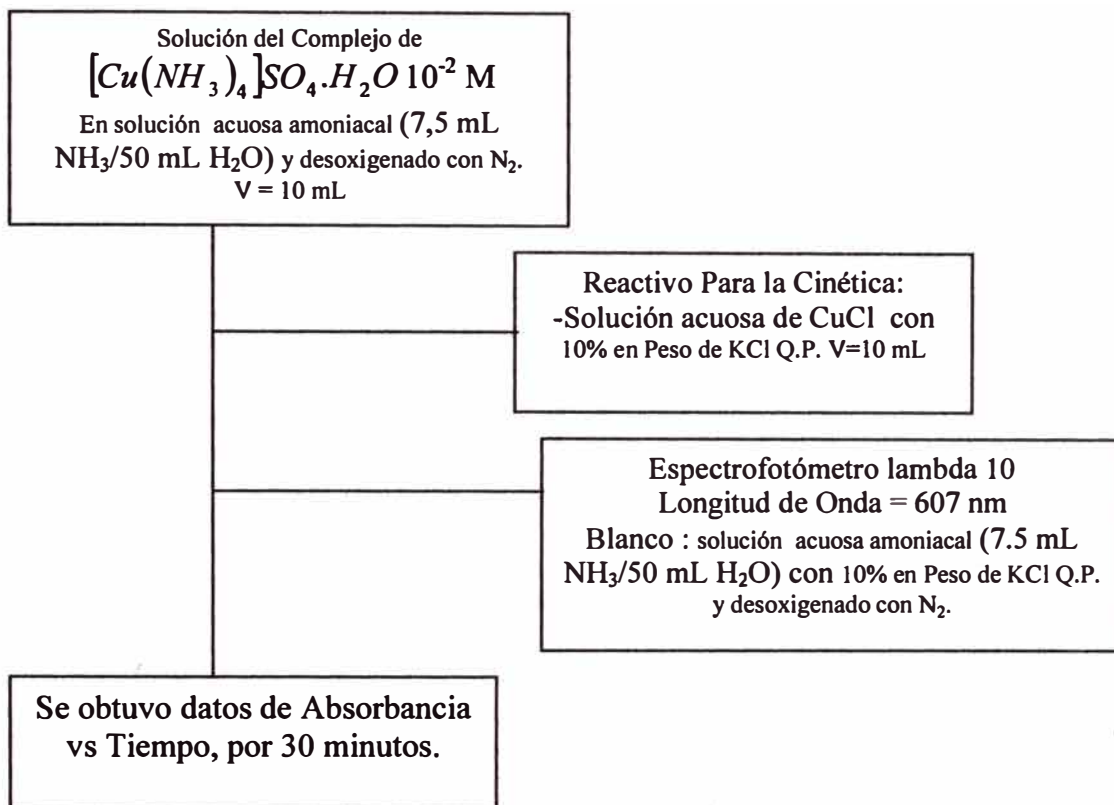
G. Espectros I.R. de los Ligantes.



3. PRUEBAS DE CINÉTICA REALIZADAS EN LOS COMPLEJOS.

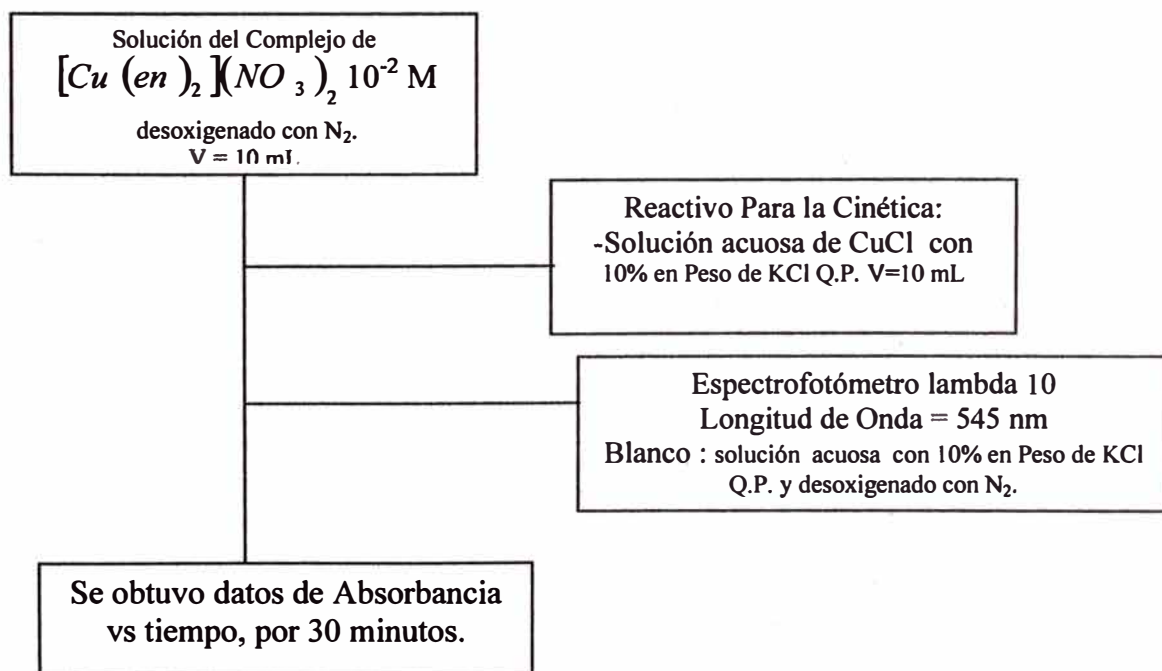
A. Cinética del Complejo de sulfato de tetraammincobre(II)

monohidratado con $CuCl [Cu (NH_3)_4]SO_4 .H_2O$

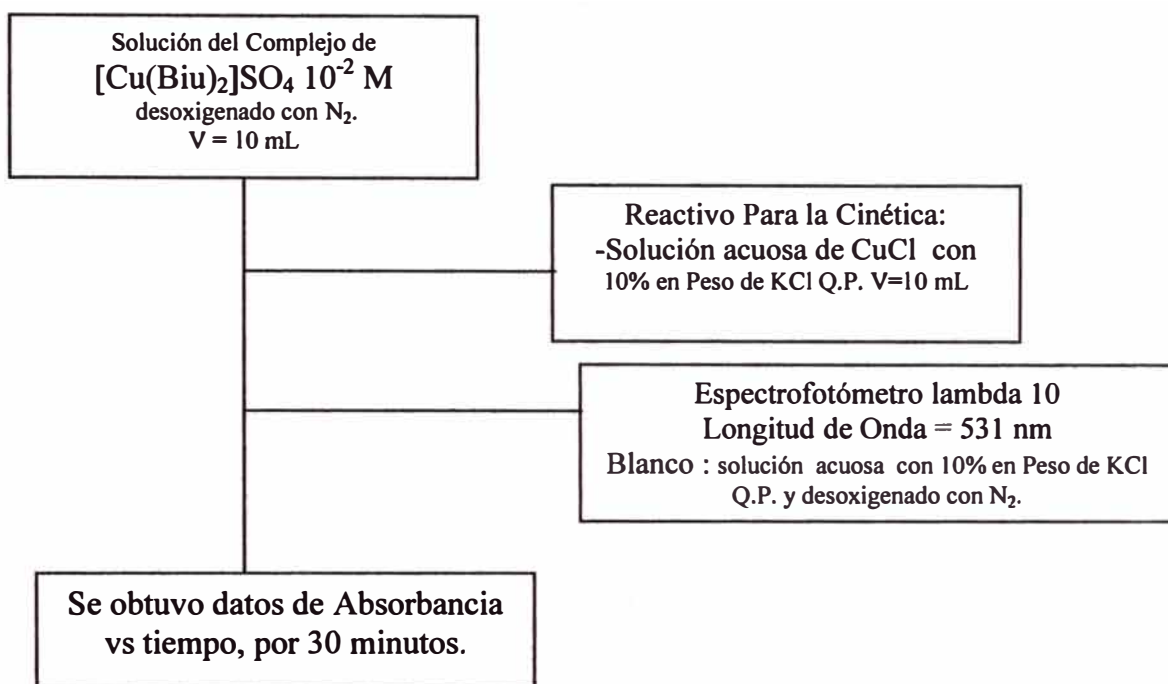


B. Cinética del Complejo Nitrato de Bisetilendiamincobre(II) con CuCl

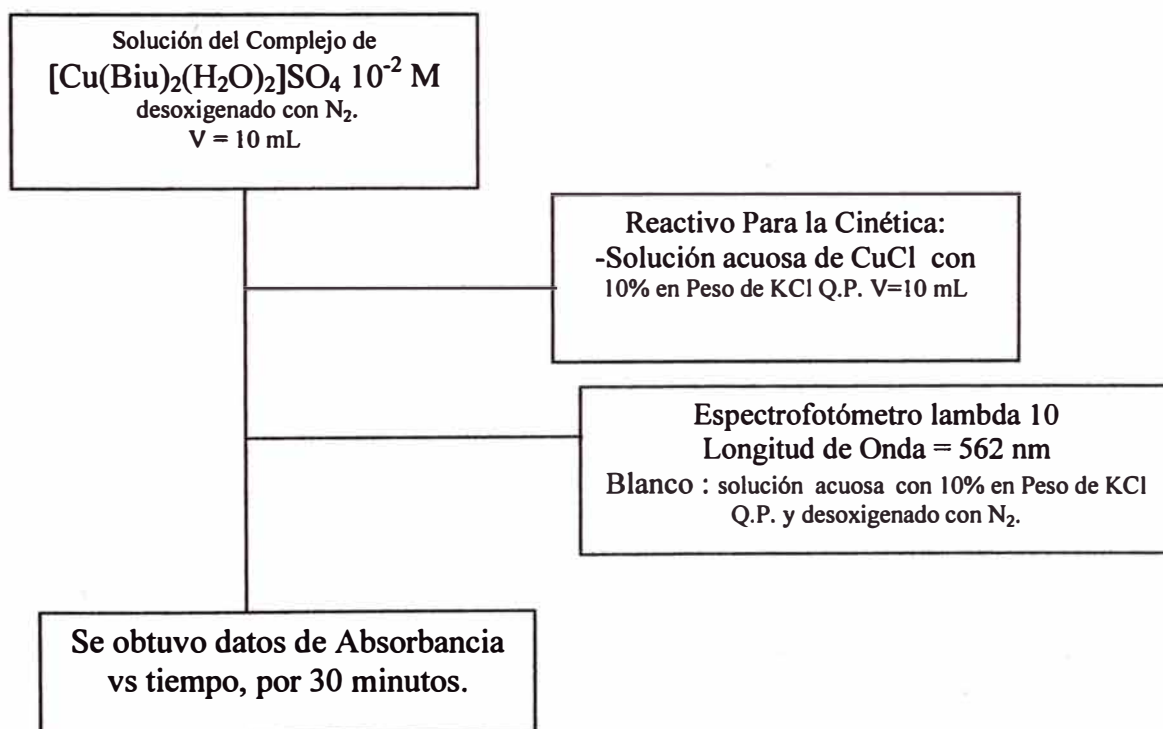
$[Cu (en)_2](NO_3)_2$



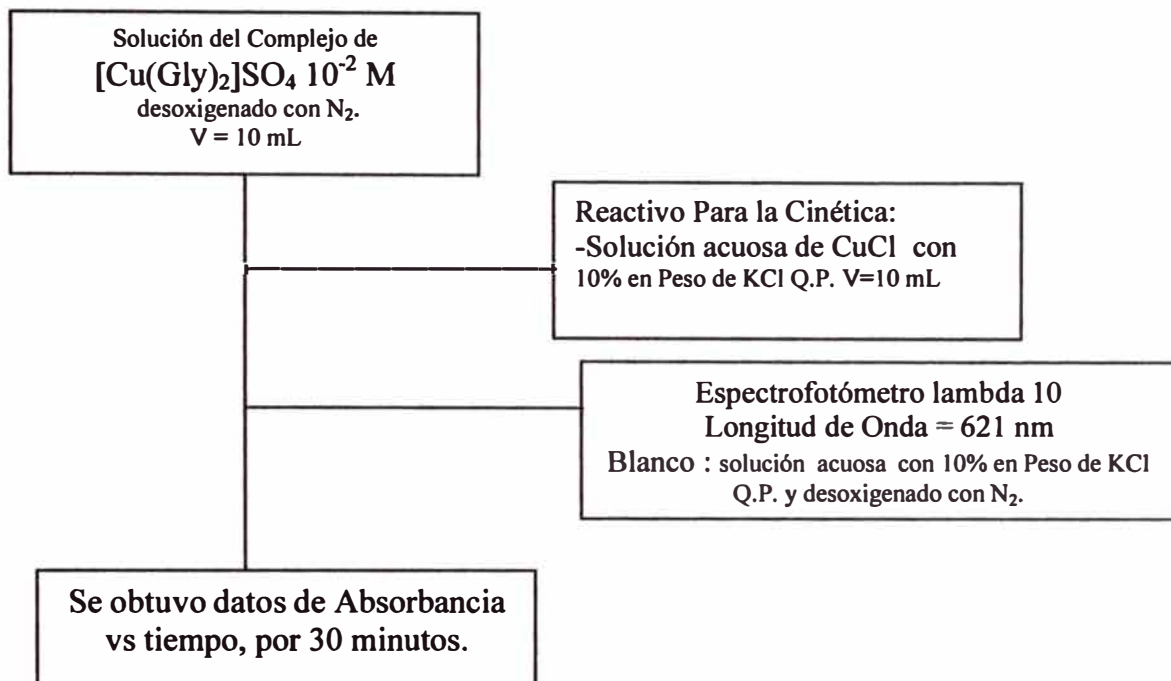
C. Cinética del Complejo de Sulfato de BisbiuretCobre(II) con CuCl.



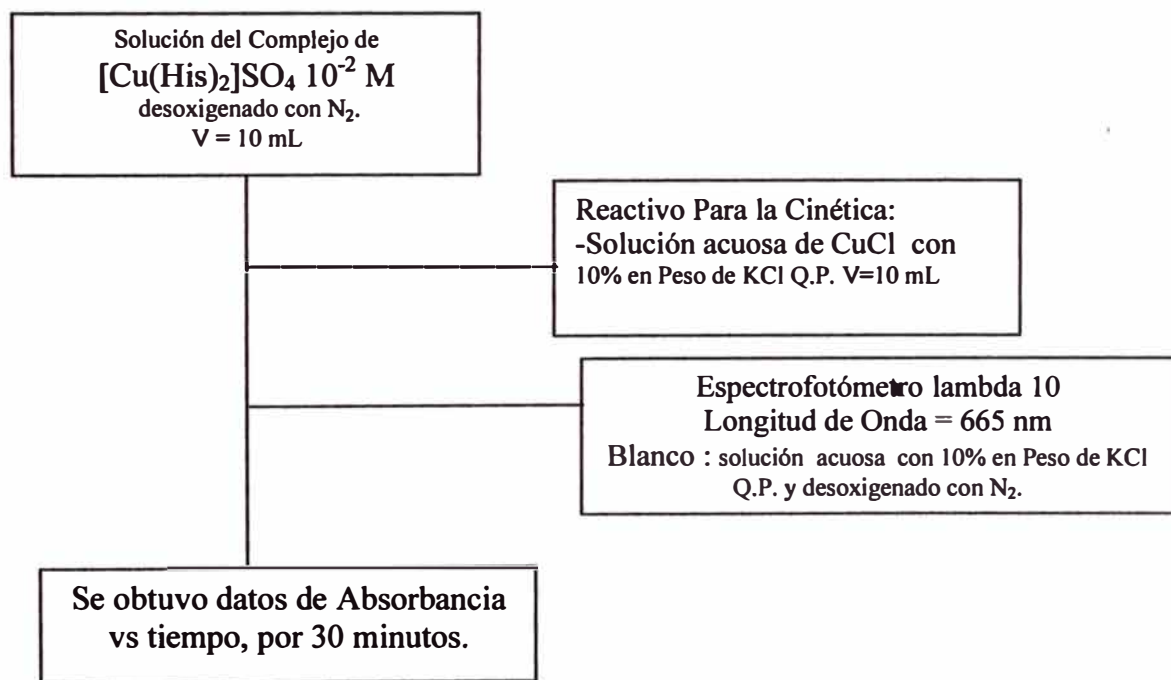
D. Cinética del Complejo DiacuobisbiuretCobre(II) con CuCl



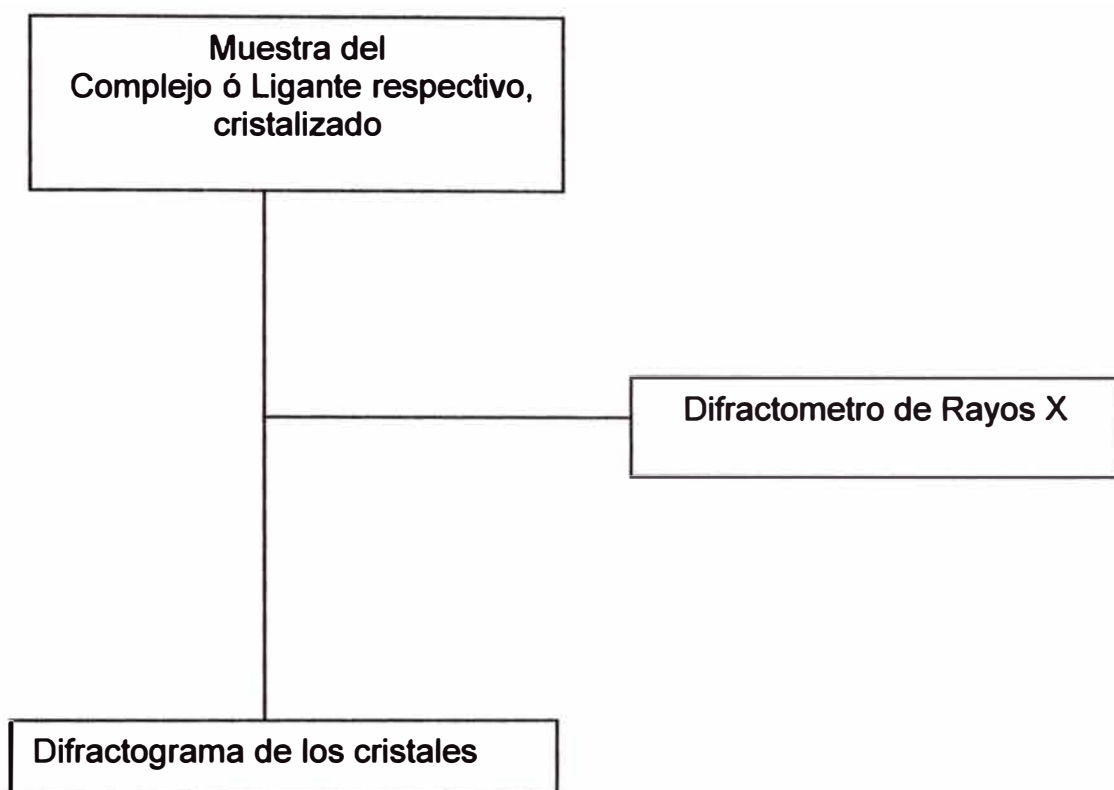
E. Cinética del Complejo BisglicinCobre(II) con CuCl



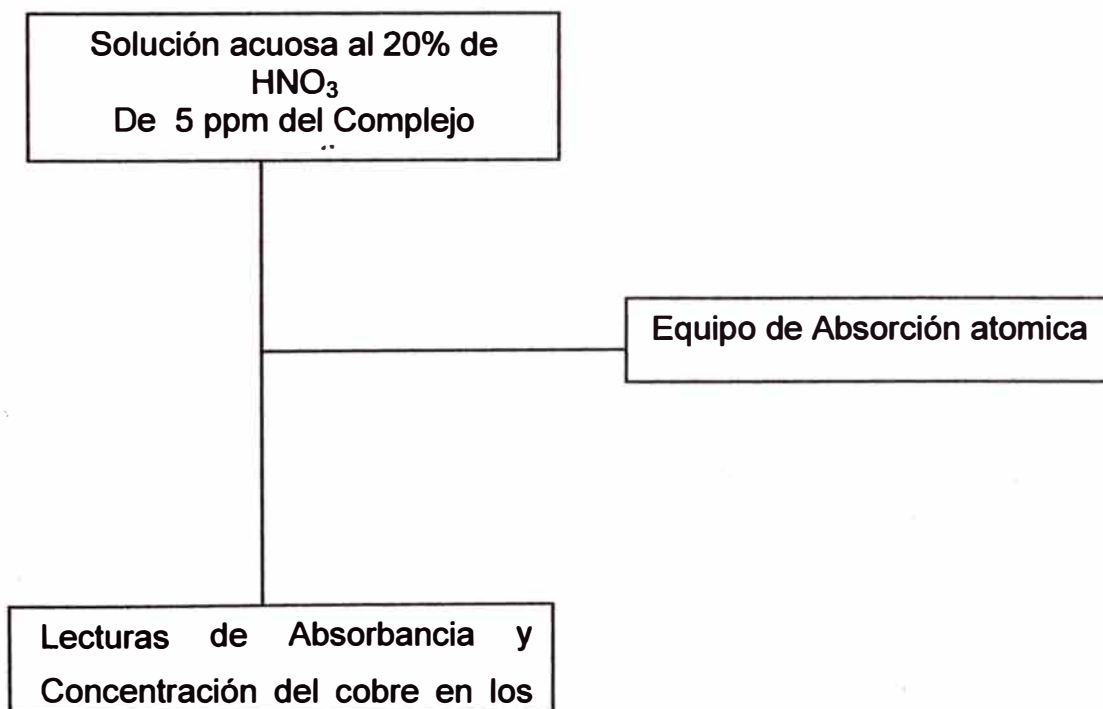
F. Cinética del Complejo BisglicinCobre(II) con CuCl



4. DIFRACCIÓN DE RAYOS X



5. DETERMINACIÓN DE LA COMPOSICIÓN POR ABSORCIÓN ATÓMICA.



IV. RESULTADOS

1. ESPECTROS U.V. –VISIBLE

Complejo	Longitud de Onda Máxima (nm)
[Cu(NH₃)₄]SO₄.H₂O Complejo de Sulfato de TetraamminCobre(II) monohidratado.	607
[Cu(en)₂]NO₃ Nitrato de bisetilendiaminaCobre(II)	545
[Cu(Biu)₂] Complejo Bisbiuret Rosado	531 / 335
[Cu(Biu)₂(H₂O)₂] Complejo DiacuobisbiuretCobre(II)-Morado	562
[Cu(gly)₂] Complejo BisglicinCobre(II)	621
Complejo de Histidin-Cobre(II)	665

2. ESPECTROS I.R.

Complejo	λ_1 (cm^{-1})	λ_2 (cm^{-1})	λ_3 (cm^{-1})	λ_4 (cm^{-1})	λ_5 (cm^{-1})	λ_6 (cm^{-1})	λ_7 (cm^{-1})	λ_8 (cm^{-1})
[Cu(NH₃)₄]SO₄·H₂O Complejo de Sulfato de TetraamminCobre(II) monohidratado.	418,5	721,3	1149,5	1269	1647	3298	—	—
[Cu(en)₂]NO₃ Nitrato de bisetilendiaminaCobre(II)	526,5	825,5	983,6	1047,3	1419,5	1583,4	1762,8	3220,9
[Cu(Biu)₂] Complejo Bisbiuret Rosado	395,4	418,5	781,1	1276,8	1508,2	1541	1685,3	3462
[Cu(Biu)₂(H₂O)₂] Complejo DiacuobisbiuretCobre(II)-Morado	397,3	418,5	788,8	1249,7	1508,2	1541	1716,5	3566,1
[Cu(gly)₂] Complejo BisglicinCobre(II)	402,2	458	716,5	760,9	923,8	1038,6	1137,9	1339,5
	419,4						1185,2	
	1558,4	1652,9	1683,7	3168,8				
				3279,7				
Complejo de Histidin-Cobre(II)	395,4	572	669,3	1136	1197,7	1247	1338,5	1473,5
	437,8		788,8					
	1570	1635,5	3249,8					
			3319,2					

Ligantes	λ_1 (cm^{-1})	λ_2 (cm^{-1})	λ_3 (cm^{-1})	λ_4 (cm^{-1})	λ_5 (cm^{-1})	λ_6 (cm^{-1})	λ_7 (cm^{-1})	λ_8 (cm^{-1})
Biuret	729	788	1458,1	1508	1541	1670	3250 3251,7	-----
Glicina	528,5	613,32	702,04	916,12	1035,7	1128,3	1135,9	1330,8
	1508,2	1541 1560,3	1637,5	2127,3	2648,1 3174,6			
Histidina	543,9	671,2	850,5	1143,7	1192	1244	1541	1637,5
	3064,7	>3333						

3. DETERMINACIÓN DE COBRE EN LOS COMPLEJOS POR ABSORCIÓN ATÓMICA

Complejo	Peso del Complejo (g)	Absorbancia	[Cu] (mg/l)	%Cu
[Cu(NH₃)₄]SO₄.H₂O Complejo de Sulfato de TetraamminCobre(II) monohidratado.	0,0566	0,1316	1,6784	29,6
[Cu(en)₂]NO₃ Nitrato de bisetilendiaminaCobre (II)	0,0549	0,0847	1,08	19,6
[Cu(Biu)₂] Complejo Bisbiuret Rosado	0,05	0,0636	0,8107	14,3
[Cu(Biu)₂(H₂O)₂] Complejo DiacuobisbiuretCobre (II)-Morado	0,05	0,0538	0,6863	12,9
[Cu(gly)₂] Complejo BisglicinCobre(II)	0,0675	0,1547	1,973	29,2

4.DIFRACCIÓN DE RAYOS X

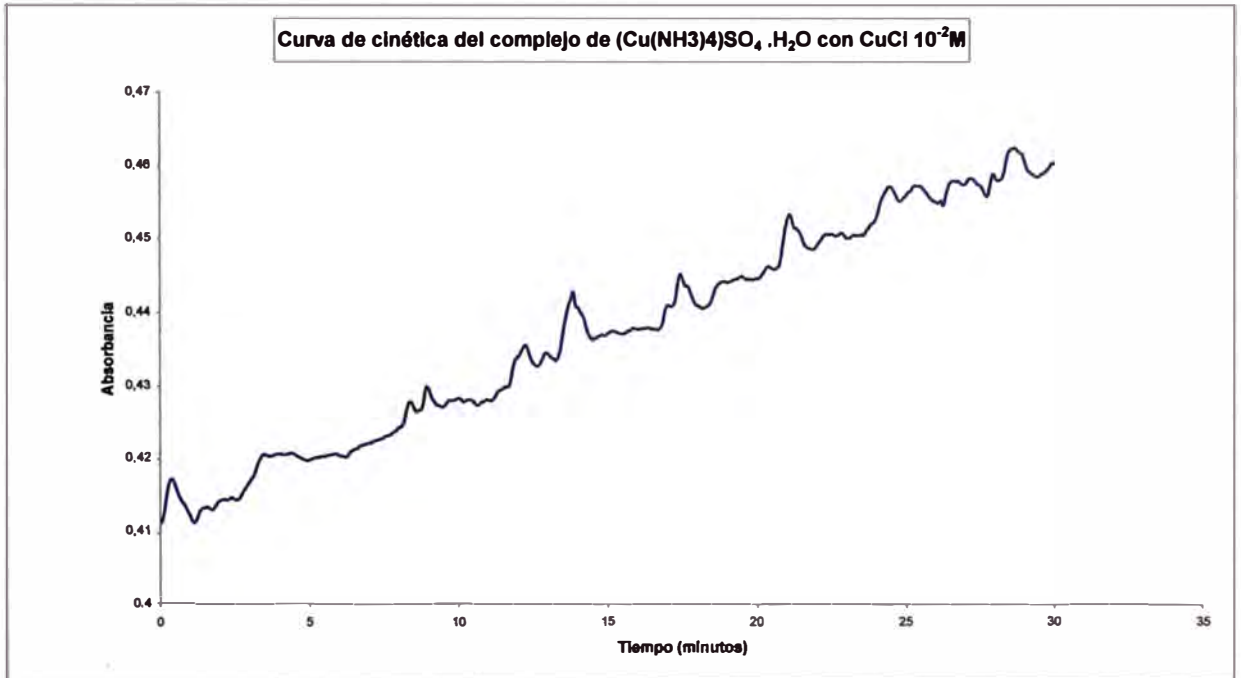
Complejo	2θ	Intensidad
[Cu(NH₃)₄]SO₄.H₂O Complejo de Sulfato de TetraamminCobre(II) monohidratado.	19,45	49,04
	22,15	100
	25,65	36,89
	29,25	65,77
	34,15	36,62
	39,4	23,12
	42,95	21,36
	45,25	19,47
	53,95	12,87
	58,25	11,69
	60,85	13,70
	63,15	11,45
	63,75	12,41

Ligante	2θ	Intensidad
Glicina	14,84	8,90
	19	66,56
	20,12	1,17
	22,92	0,41
	23,88	4,10
	28,44	5,17
	29,24	2,27
	29,88	100
	35,32	10,26
	36,2	6,32
	36,52	4,50
	38,52	1,90
	42,2	1,39
	45,48	1,04

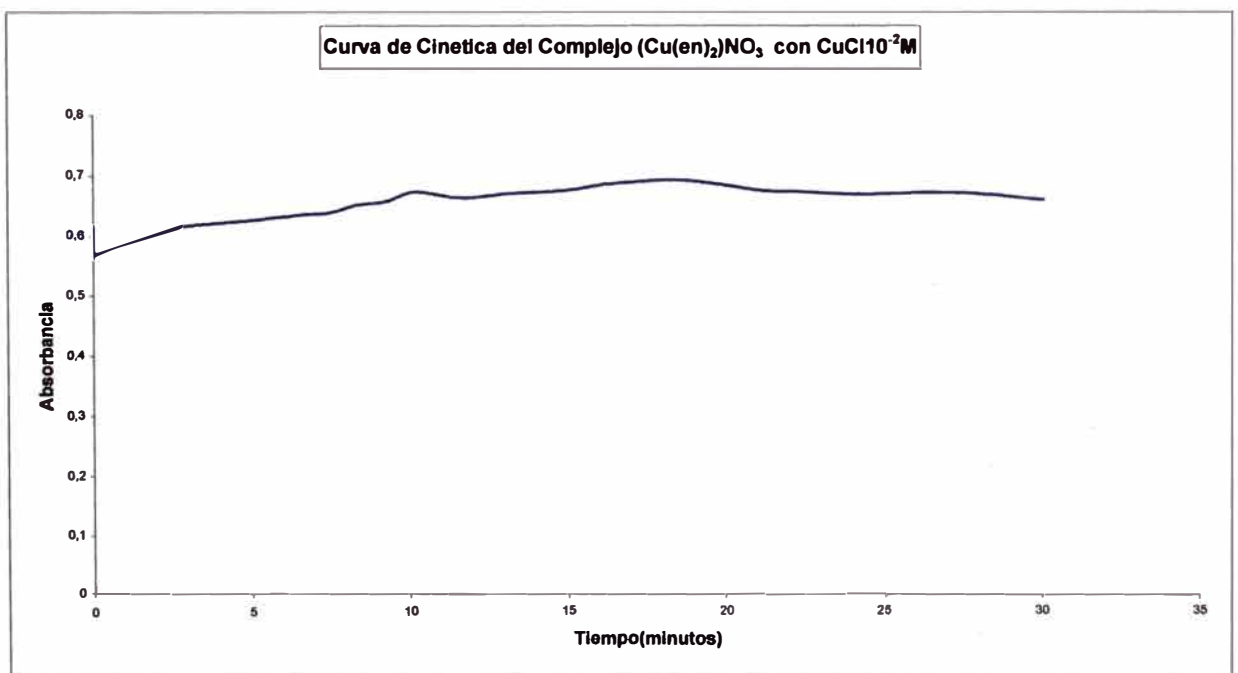
Ligante	2θ	Intensidad
Leucina	6,12	100
	12,125	4,97
	19,025	1,57
	19,775	0,58
	24,275	11,12
	25,175	0,64
	26,075	0,59
	29,675	0,71
	30,575	5,80
	31,625	1,70
	36,725	1,34
	41,225	0,36
	42,275	0,40
	46,925	0,52

5.CINÉTICA DE REACCIÓN DE LOS COMPLEJOS CON CuCl

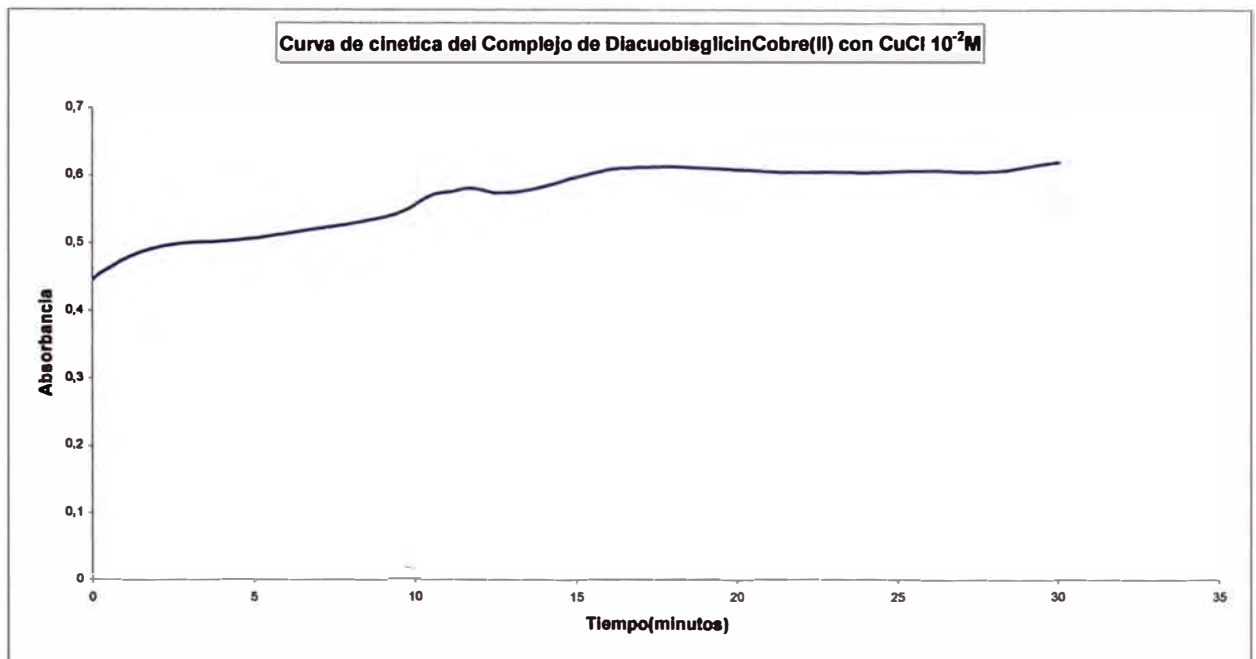
A. Curva de cinética para el complejo de Sulfato de Tetraammnicobre(II)



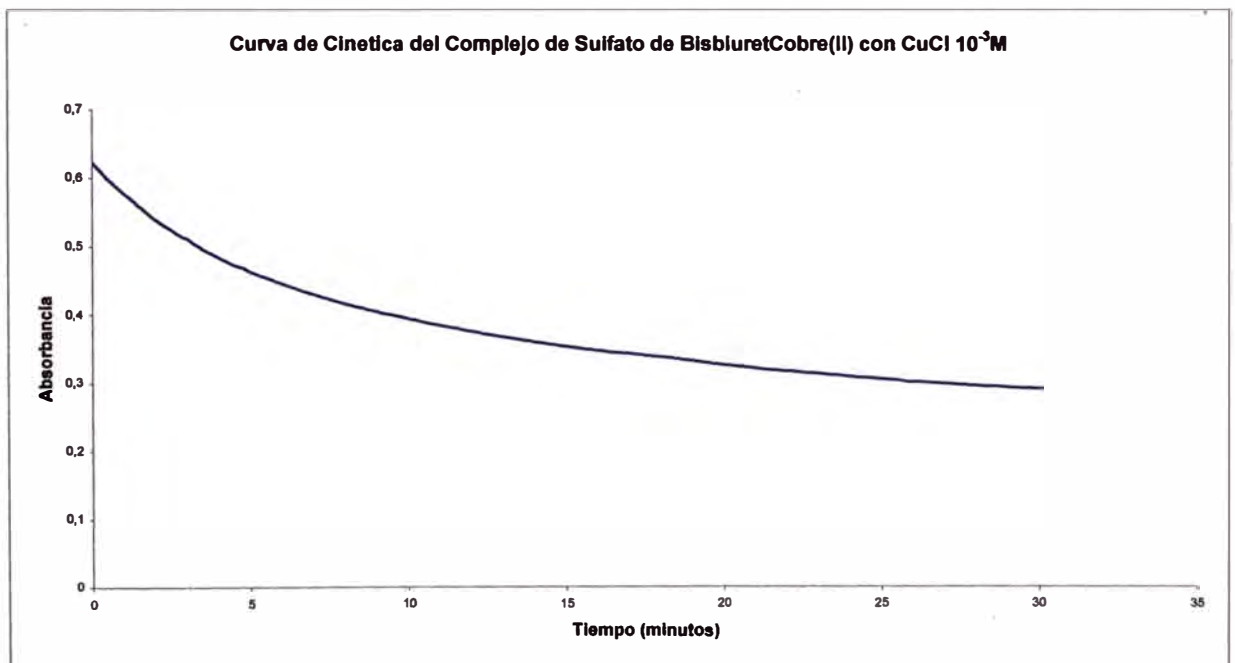
B. Curva de cinética para el complejo de Nitrato de Bisetilendiamincobre(II)



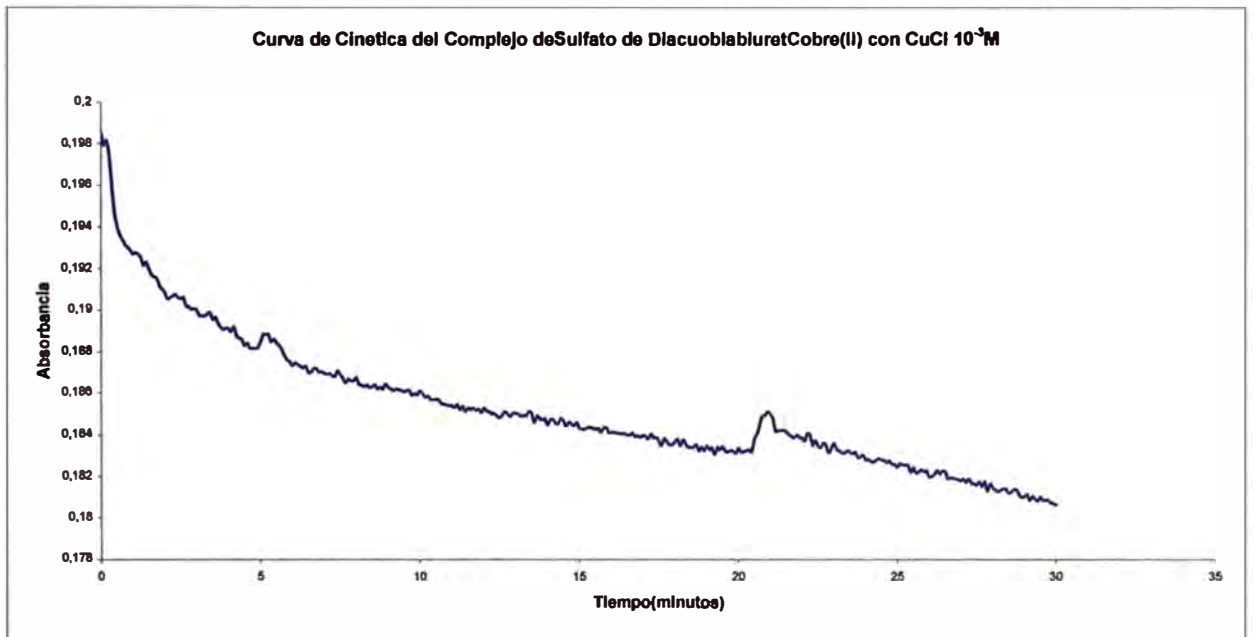
C. Curva de cinética para el complejo de Diacuobisglicincobre(II)



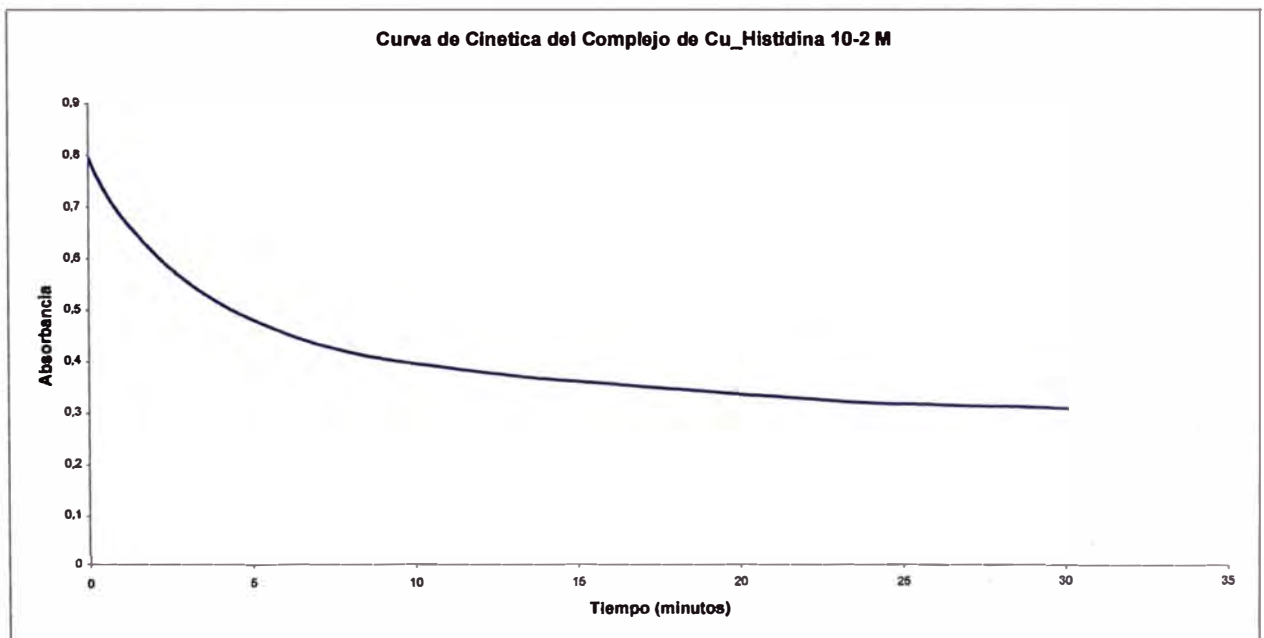
D. Curva de cinética para el complejo de Sulfato de Bisbiuret cobre(II)



E. Curva de cinética para el complejo de Sulfato de Diacuobisbiuret cobre(II)



F. Curva de cinética para el complejo de Sulfato de Histidin-cobre(II)



V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

1.- ESPECTROS U.V. - VISIBLE

Los espectros U.V.-Visible, muestran, bandas de absorción que corresponden a diferentes transiciones electrónicas, dependiendo de las bandas presentes y su ubicación en el espectro, podemos designar a que tipo de geometría y/o distribución electrónica se aproxima determinado complejo. Así para un complejo octaédrico sin deformaciones, es de esperarse una sola banda correspondiente a la transición electrónica de $e_g \leftarrow t_{2g}$ y que se encontraría aproximadamente por los 869,5 nm. Pero como los complejos que se han sintetizado son de Cu^{2+} , este catión presenta una configuración d^9 en su última capa de valencia, ($[\text{Ar}] 4s^0 3d^9$), al hacer el llenado de los electrones en los orbitales d en la configuración Oh, (Ver Figura N° 9) se observaría que el último electrón en ser colocado se ubica en cualquiera de los orbitales e_g , esta particularidad provoca un desdoblamiento de dichos orbitales, para evitar que existan dos estados electrónicos diferentes con igual energía, lo cual se conoce como efecto Jahn-Teller, por tanto para los complejos de Cu^{2+} , es de esperar que presenten tendencia en mayor o menor grado hacia formar complejos octaédricos con distorsión tetragonal, para esta geometría es de esperarse en el espectro dos bandas, estas transiciones, $b_{1g} \leftarrow b_{2g}$ y $b_{1g} \leftarrow e_g$, son producto del alejamiento de los ligandos de las posiciones axiales y un acercamiento en las posiciones ecuatoriales ($b_{1g} = d_{x^2-y^2}$, $b_{2g} = d_{xy}$ y $e_g = d_{xz}$, d_{yz}).

En muchos complejos con distorsión tetragonal no se llega a observar las dos bandas correspondientes a dichas transiciones, y en su lugar se observa una banda ancha que contiene a las dos transiciones componentes. Como se dijo, en estos complejos es difícil el acercamiento de los ligandos por las posiciones axiales, y esto se ve incrementado cuando en las posiciones ecuatoriales se encuentran ligandos de campo fuerte que refuerzan la distorsión tetragonal, llevándola hacia la geometría cuadrado – plana. Para esta geometría es de

esperar tres transiciones electrónicas posibles, las cuales son: $b_{1g} \leftarrow b_{2g}$, $b_{1g} \leftarrow a_{1g}$, $b_{1g} \leftarrow e_g$, ($a_{1g} = d_{z^2}$), para muchos complejos cuadrado planos de Cu^{2+} , es difícil observar estas tres bandas, siendo frecuente encontrar una banda ancha en una región más energética que las bandas anchas de los complejos con distorsión tetragonal, que contienen a las dos primeras transiciones y una bandas mas fina en el U.V. correspondiente a la transición $b_{1g} \leftarrow e_g$, en algunas ocasiones esta banda se pierde en la región U.V., es decir no llega a ser registrada por los equipos.

Como las bandas obtenidas para los complejos en estudio, se encuentran en la región del espectro de mayor energía que las de los complejos octaédricos, (λ menores de 800 nm) es de esperar que presenten geometrías con distorsión tetragonal o cuadrado-plana. [28]

Complejo	Longitud de Onda Máxima (nm)	Geometría
[Cu(NH₃)₄]SO₄.H₂O Complejo de Sulfato de TetraamminCobre(II) monohidratado.	607	Banda ancha correspondiente a la zona del los complejos con distorsión tetragonal
[Cu(en)₂]NO₃ Nitrato de bisetilendiaminaCobre(II)	545	Banda ancha en una zona muy energética, presenta geometría de los complejos cuadrado-planos.
[Cu(Biu)₂] Complejo Bisbiuret Rosado	531 / 335	Típico complejo cuadrado plano de Cu^{+2} , banda ancha y delgada en el U.V.
[Cu(Biu)₂(H₂O)₂] Complejo DiacuobisbiuretCobre(II)-Morado	562	Banda ancha en una zona muy energética, correspondiente a un complejo con fuerte distorsión tetragonal
[Cu(gly)₂] Complejo BisglicinCobre(II)	621	Típica banda ancha de los complejos de Cu^{+2} con distorsión tetragonal
Complejo de Histidin-Cobre(II)	665	Típica banda ancha de los complejos de Cu^{+2} con distorsión tetragonal

<p>eg $d_{x^2-y^2}$ d_z^2 t_{2g} d_{xy} dxz dyz</p>	<p>$d_{x^2-y^2}$ (b_{1g}) d_z^2 (a_{1g}) d_{xy} (b_{2g}) dxz dyz (e_g) e_g</p>	<p>b_{1g} b_{2g} a_{1g} e_g</p> <p>Δ_o</p>
<p>Desdoblamiento de orbitales d para Oh.</p>	<p>Desdoblamiento de Orbitales d para una distorsión tetragonal</p>	<p>Desdoblamiento de Orbitales d para un Cuadrado-Plano</p>

Fig. N° 9: Desdoblamiento de orbitales d para compuestos de coordinación con geometrías Octaédricas, distorsión tetragonal y Cuadrado Plano. [14]

En esta grafica se puede señalar las transiciones electrónicas correspondientes a cada una de las geometrías que puede presentar los complejos de cobre (II) sintetizados, se observa como al pasar de una geometría altamente simétrica como la octaédrica a una de menor simetría como la distorsión tetragonal se observa que aparecen bandas de energías mayores, lo cual implica que se encontraran en regiones diferentes del espectro, por lo cual para diferenciar entre un complejo con distorsión tetragonal de un octaédrico tendríamos que ubicarlo a longitudes de onda menores que el Δ_o o $10Dq$ debido a la transición $e_g \leftarrow T_{2g}$, desdoblamiento para los complejos Octaédricos.

A. Complejo de Sulfato de TetraamminCobre(II) monohidratado

Para este complejo se observa una banda ancha a 607 nm la cual puede contener a las dos transiciones esperadas para los complejos con distorsión tetragonal, ya que las bandas esperadas para estos complejos se encuentran alrededor de los 600 nm, según esto este complejo en solución debe presentar cuatro enlaces firmes en el plano y dos ligantes agua en la posiciones axiales más alejados, lo cual no necesariamente es su distribución en el sólido donde la hexacoordinación se haría más improbable debido a la energía necesaria para formar el retículo cristalino, por eso en el cristal se tendrá probablemente solo un ligante en las posiciones axiales (se comprueba al compara con el Difractograma patrón del sulfato de tetraammincobre(II) monohidratado) [14] Cotton, reporta que para este complejo en solución acuosa se tiene 4 NH_3 en el plano a distancias de enlace de 2.05 (Å) y 1 H_2O a 2.59 (Å) y otra H_2O a 3.37 (Å). Lo cual indica claramente que este presenta una geometría distorsionada tetragonalmente[11].

Por lo tanto la geometría planteada para este complejo es:

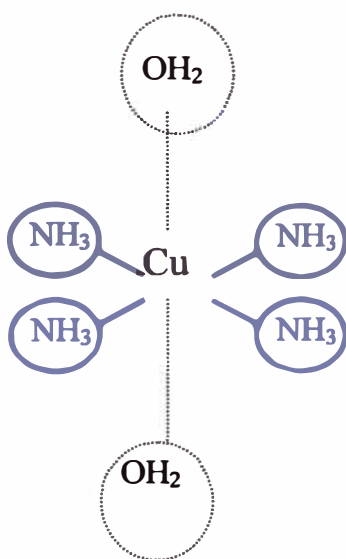


Fig N°10: Geometría probable para el complejo de Tetraammincobre(II).

B. Complejo Nitrato de BisetilendiaminaCobre(II)

Para este complejo se presenta una banda ancha a 545 nm, por lo cual esperamos que se encuentre cercano a las geometrías de los complejos cuadrados planos, pero en su espectro no se observa la banda de los cuadrados planos que se encuentran en el U.V.- Visible, pero esta podría encontrarse en una zona alejada del U.V. que no fue registrado en el rango en el cual se tomó el espectro, por lo cual para este complejo solo podemos afirmar que se puede tratar de un complejo con una fuerte distorsión tetragonal que se aproxima mucho a la geometría del cuadrado plano en solución acuosa, pero aun en esta al ser muy próxima a la geometría del cuadrado plano, los posibles ligantes en posiciones axiales estarían tan débilmente unidos que no llegarían a formar parte de la esfera de coordinación, por lo cual el catión metálico quedaría insaturado coordinativamente, y por lo tanto esa débil unión con ligantes axiales no tendría la suficiente energía como para promocionar el retículo cristalino, es decir que en el sólido también se presente insaturado coordinativamente, es decir con geometría cuadrado plano.

Por lo tanto la geometría propuesta para este complejo es:

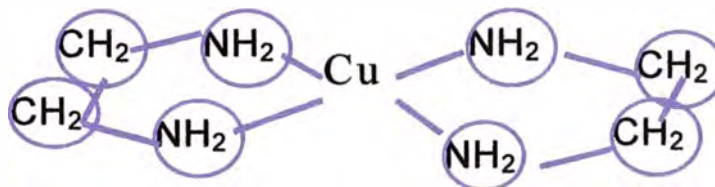


Fig N°11: Geometría Probable para el Complejo de Bisetilendiaminacobre(II)

C. Complejo de Sulfato de Bisbiuretcobre(II)

Para este complejo se observa dos bandas en el espectro U.V.-Visible, una de ellas una banda ancha a 531 nm y otra banda angosta a 335 nm, estas bandas corresponderían a un típico complejo cuadrado plano, en el cual las transiciones $a_{1g} \leftarrow b_{1g}$ y $b_{2g} \leftarrow b_{1g}$, pueden ser los componentes de esa banda ancha a 531 nm y la transición de $e_g \leftarrow b_{1g}$ correspondería a la banda encontrada a 335 nm, por lo tanto la geometría planteada para este complejo es:

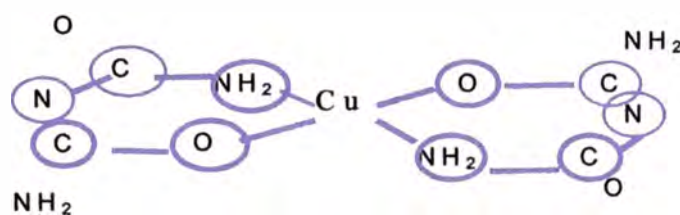


Fig N°12: Geometría probable para el complejo de Bisbiuretcobre(II)

D. Complejo Sulfato de Diacuobisbiuretcobre(II)

Para este complejo se observa una banda ancha a 562 nm, banda típica de los compuestos con distorsión tetragonal, ya que esta banda contiene las transiciones $e_g \leftarrow b_{1g}$ y $b_{2g} \leftarrow b_{1g}$, por estar en una zona de alta energía se puede decir que es un complejo con una fuerte distorsión tetragonal.

Por lo tanto la geometría planteada para este complejo es:

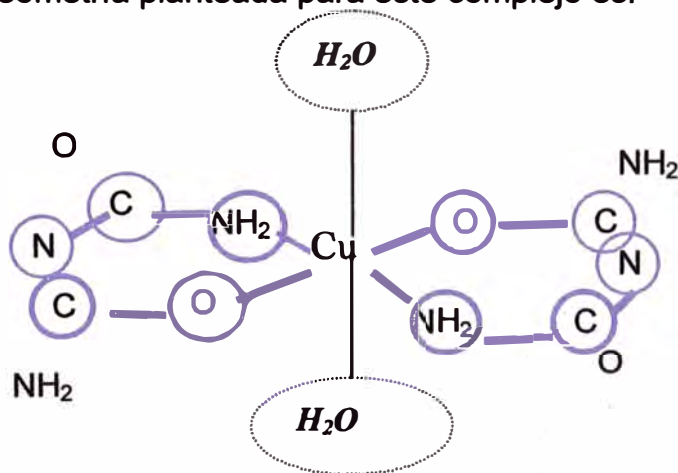


Fig. N°13: Geometría planteada para el complejo de diacuobisbiuretcobre(II)

E. Complejos de DiacuobisglicinCobre(II)

Para este complejo se observa una banda ancha a 621 nm lo cual corresponde a los típicos complejos hexacoordinados que presentan cierto grado de distorsión tetragonal y cuya banda ancha contiene las transiciones esperadas para estos complejos.

Por lo tanto la estructura planteada para este complejo es:

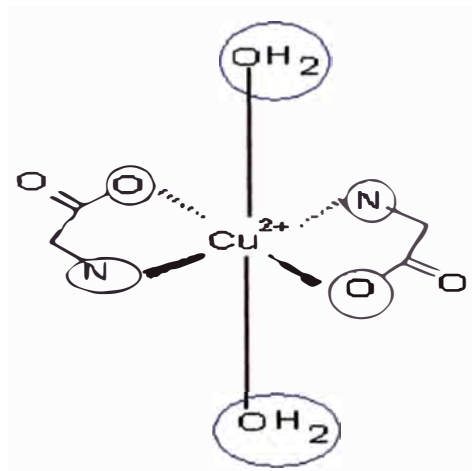


Fig. N°14: Geometría probable para el complejo diacuobisglicinocobre(II)

F. Complejo de Histidina-Cobre(II)

Para este complejo se encuentra una banda ancha a 665 nm, lo cual indica que es un complejo con distorsión tetragonal, pero no tenemos más información sobre como y en que proporción los ligantes estarían entrando a enlazar.

2. ESPECTROS I.R.

En cada uno de los siguientes cuadros se muestran las atribuciones correspondientes a las bandas de los espectros obtenidos:

A. Complejo de sulfato de tetraammincobre(II) monohidratado

	Bandas (cm⁻¹) Teóricas	Bandas (cm⁻¹) Experimentales	Descripción
[Cu(NH₃)₄]SO₄·H₂O Complejo de Sulfato de TetraamminCobre(II) monohidratado.	420	418,5	Banda correspondiente a la frecuencia de vibración del enlace Cu-N. [16]
	713	721,3	Banda correspondiente a $\rho_r(NH_3)$ [17]
	1240	1149,5	Banda correspondiente a $\delta_s(NH_3)$
	1270	1269	Banda correspondiente a $\delta_s(NH_3)$
	1610	1647	Banda correspondiente a $\delta_d(NH_3)$
	—	3298	Banda correspondiente a la flexión O-H de aguas no enlazadas coordinativamente.

El espectro I.R. de este complejo presenta un banda a 418,5, que corresponde a las frecuencias de vibración de los enlaces Cu-N, con lo cual nos asegura que la especie que se ha obtenido es un complejo de coordinación. [16]

La siguiente banda a 721,3 corresponde a una banda de flexión de los NH₃, lo cual indica la presencia de los ligantes aminos como tal en la molécula las siguientes bandas corresponden a 1149,5 y 1269 cm⁻¹ corresponden a las bandas que corresponden a las frecuencias de flexión de tres NH₃ y la última banda que se encuentra a 1647 corresponde a una banda de flexión de un NH₃ que tiene otro amoníaco en posición trans a él, también tenemos una banda de vibración de los enlaces O-H, probablemente de una agua no

enlazada coordinativamente o que se encuentra distante de la esfera de coordinación. [17]

De estos datos del I.R. se puede concluir que para tener estas bandas donde se posicionan tres amoniacos para tener bandas de flexión debido a dicha posición y además tener una flexión que depende de otro amoniaco en trans, entonces para que dicha distribución se cumple se debe tener la geometría de un complejo con cuatro amoniacos fuertemente unidos al plano, tal como se muestra en la Fig N° 10.

B. Complejo Nitrato de BisetilendiaminaCobre(II).

Complejo	Bandas (cm ⁻¹) Teóricas	Bandas (cm ⁻¹) Experimentales	Descripción
[Cu(en) ₂] ₂ NO ₃ Nitrato de bisetilendiaminaCobre(II)	610 - 500	526,5	Banda de vibración del enlace Cu-N
	850 - 950	825,5	Bandas rocking de los CH ₂
		983,6	
		1047,3	
	1500-1700	1419,5	Bandas de Vibración de los NH ₂
		1583,4	
		1762,8	
-----	3220,9	Banda correspondiente a la flexión O-H de aguas no enlazadas coordinativamente	

En el espectro I.R. de este complejo se encuentra una banda a 526,5 cm⁻¹ la cual corresponde a la banda de vibración del enlace Cu-N, con lo cual obtenemos que la especie obtenida es un complejo de coordinación. [16]

Las siguientes bandas a 825,5; 983,6 y 1047,3 cm⁻¹ corresponden a las bandas rocking de los CH₂, con lo cual sabemos que como parte de la estructura debe haber dos CH₂ vecinos, lo cuales serian de la etilendiamina, las siguientes bandas a 1419,5; 1583,4 y 1762,8 cm⁻¹ corresponden a las frecuencias de vibración de los NH₂, estas bandas junto con las anteriores, revelan que el ligante etilendiamina se unió al metal en forma coordinativa, según esto y las conclusiones del espectro de U.V.-Visible, es posible que la geometría se ha la del complejo de la Figura N° 11

C. Complejo de Sulfato de Bisbiuretcobre(II)

Complejo	Bandas (cm ⁻¹) Experimentales	Descripción
[Cu(Biu)₂] Complejo Bisbiuretcobre(II)	395,4	Banda muy cercana a la correspondiente al enlace Cu-O
	418,5	Banda Correspondiente al enlace Cu-N
	781,5	Banda desplazada de loa flexión en abanico del enlace N-H.
	1276,8	Banda desplazada a la correspondiente flexión Fuera del plano del N-H
	1508,2	Banda correspondiente al enlace N-H imídico, análogo al ligante.
	1541	Banda de la amida I, similar al ligante, probablemente a una amida no enlazada
	1685,6	Banda de la amida II, desplazada, probablemente de un C=O, enlazado al Metal.
	3462	Banda del alargamiento N-H, desplazado, probablemente de una NH ₂ unida a Metal.

El espectro I.R. de este complejo, presenta una banda a 395,4 cm⁻¹ correspondiente a la frecuencia de vibración del enlace Cu-O y la banda a 418,5 cm⁻¹ correspondiente a la vibración del enlace Cu-N, por lo cual tenemos que lo obtenido es un complejo de cobre con ligantes de átomos donadores de oxígeno y nitrógeno. [16]

Luego obtenemos una banda a 781,5 cm⁻¹ correspondiente a una banda de flexión en abanico del enlace N-H. Y la banda a 1276,8 cm⁻¹ que corresponde a una flexión fuera del plano del enlace N-H y una banda a 1508,2 cm⁻¹ que corresponde a un N-H imídico.

Luego aparece una banda muy parecida a las de las amidas, que corresponde a las bandas de vibración de los NH₂, probablemente de una amida no enlazada es decir que debe haber un grupo HN-C=O- , esta banda es conocida como la banda amida I, la siguiente banda corresponde a la conocida como banda de la amida II, que es muy parecida a la de las amidas, probablemente se debe a un grupo C=O no enlazado al metal.

Por ultimo tenemos la banda de alargamiento del enlace N-H que se encuentra a $1685,6 \text{ cm}^{-1}$, [17] la cual se ve disminuida de intensidad, en comparación con el espectro I.R. del Ligante, por lo cual podría indicar la unión de ese NH al centro metálico.

Considerando la información obtenida para los ligantes y la geometría planteada en referencia al espectro U.V.-Visible, podemos presumir que la estructura probable de la especie compleja es la misma que de la figura N° 12

D. Complejo de Sulfato de Diacuobisbiuretcobre(II)

Complejo	Bandas (cm^{-1}) Experimentales	Descripción
[Cu(Biu) ₂ (H ₂ O) ₂] Complejo Diacuobisbiuretcobre(II)	397,3	Banda asignada al enlace Cu-O
	418,5	Banda Correspondiente al enlace Cu-N
	788,8	Banda desplazada de la flexión en abanico del enlace N-H.
	1249,7	Banda desplazada a la correspondiente flexión fuera del plano del N-H
	1508,2	Banda correspondiente al enlace N-H imídico, análogo al ligante.
	1541	Banda de la amida I, similar al ligante, probablemente a una amida no enlazada
	1716,5	Banda de la amida II, desplazada, probablemente de un C=O, enlazado al Metal.
	3566,1	Banda del alargamiento N-H, de una NH ₂ .

En el espectro I.R. del complejo de Diacuobisbiuretcobre(II) presenta las siguientes bandas, la primera banda a $397,3\text{ cm}^{-1}$ la cual corresponde a la vibración del enlace Cu-O y la banda a $418,5\text{ cm}^{-1}$ que corresponde a la vibración del enlace Cu-N, las cuales nos indican que los compuestos sintetizados son complejos de cobre. [16]

La banda a $788,8\text{ cm}^{-1}$ corresponde a la flexión en abanico del enlace N-H, y la banda a $1249,7\text{ cm}^{-1}$ corresponde a la flexión fuera del plano del enlace N-H, ligeramente desplazadas probablemente de un NH_2 unido al centro metálico. La banda a $1508,2\text{ cm}^{-1}$ corresponde al enlace N-H imídico, similar al que se presenta en el ligante.

La banda 1541 cm^{-1} corresponde a una amida, similar a la que aparece en el ligante biuret, probablemente de un $\text{NH}_2\text{-C=O-}$ no enlazada al metal.(conocida como banda de la amida I)

La banda a $1716,5\text{ cm}^{-1}$ corresponde a un -C=O- de la amida similar a la banda encontrada en el ligante, probablemente de un C=O no enlazado al metal.

La última banda registrada a $3566,1\text{ cm}^{-1}$ corresponde a la banda de vibración del N-H de una NH_2 . [17]

De estas bandas, obtengo la vibraciones correspondientes para los ligantes y la confirmación de la formación de enlaces Cu-Ligantes, esto junto con la geometría propuesta para este complejo, podemos suponer que la estructura puede ser como la planteada en la figura N°13.

E. Complejo DiacuobisglicinCobre(II)

Complejo	Bandas (cm ⁻¹) Experimentales	Descripción
[Cu(gly)₂] Complejo BisglicinCobre(II)	402,2 419,4	Bandas de Enlace Cu-O y Cu-N
	458,0	Banda de Enlace Cu-N
	716,5	Banda de torsión desplazadas para el COO ⁻
	760,9	Banda de vibración desplazada del COO ⁻
	923,8	Banda de vibración rotacional desplazada del CH ₂
	1038,6	Banda de vibración asimétrica desplazada de los enlaces C-C-N
	1137,9 1185,2	Bandas de Vibración rotación de los NH ₂
	1339,5	Bandas de vibración desplazado del CH ₂
	1558,4	Banda de vibración simétrica desplazada del NH ₂
	1652,9	Banda de vibración diagonal desplazado del NH ₂
	1683,7	Banda de vibración asimétrica desplazada del COO ⁻
	3168,8 3279,7	Banda de los alargamientos NH ₂ , Desplazado.

El espectro I.R. de este complejo presenta las siguientes bandas, a 402,2 cm⁻¹ y 419,4 cm⁻¹, corresponden a las bandas de vibración de los enlaces Cu-O y Cu-N respectivamente y la banda a 458 cm⁻¹ también corresponde a la frecuencia de vibración del enlace Cu-N, por lo tanto esto nos indica que el compuesto sintetizado presenta enlaces coordinativos metal-ligante. [16]

La banda a 716,5 cm⁻¹ corresponde a una banda de torsión del COO⁻, pero esta se encuentra disminuida con respecto a la banda presente en el espectro del ligando, lo cual podría significar su interacción con el, centro metálico.

La banda de vibración a $760,9\text{ cm}^{-1}$ del COO^- , que se encuentra desplazada y disminuida con respecto a la banda que se presenta en el espectro del ligando, debido a su interacción con el centro metálico.

La banda a $923,8\text{ cm}^{-1}$ corresponde a la banda de vibración rotacional del CH_2 . La banda a $1038,6\text{ cm}^{-1}$ corresponde a la banda de vibración asimétrica de los enlaces C-C-N, la cual se encuentra desplazada y disminuida en relación a la banda correspondiente en el espectro del ligante.

Las bandas a $1137,9\text{ cm}^{-1}$ y $1185,2\text{ cm}^{-1}$ son bandas de vibración-rotación de los NH_2 .

La banda a $1339,5\text{ cm}^{-1}$ corresponde a la banda de vibración del CH_2 .

La banda a $1558,4\text{ cm}^{-1}$ banda de vibración simétrica de los NH_2 que esta desplazada respectó a la banda que aparece en el espectro del ligante.

La banda a $1652,9\text{ cm}^{-1}$ corresponde a la banda de vibración diagonal de los NH_2 pero se encuentra desplazada respecto a su posición en el espectro del ligante.

La banda a $1683,7\text{ cm}^{-1}$ corresponde a la banda de vibración asimétrica del COO^- , esta banda se encuentra desplazada respectó a la banda que aparece en el espectro del ligante, debido a su interacción con el centro metálico.

Las bandas a $3168,8\text{ cm}^{-1}$ y $3279,7\text{ cm}^{-1}$, corresponden a los alargamientos de los NH_2 , estas también se encuentran desplazados respecto a las bandas que aparecen en el espectro del ligante. [17]

En el espectro de I.R. de este complejo se puede observar casi las mismas bandas que se presentan en el ligante glicina, solo que algunas de estas se encuentran desplazadas o afectadas en su intensidad debido a su interacción con el centro metálico.

Por la información obtenida en este espectro y basados en la geometría propuesta para el complejo en el espectro U.V.-Visible, podemos, suponer que la estructura del complejo muy probablemente se ha la que se muestra en la Fig N° 14.

F. Complejo de Histidin-Cobre(II)

complejo	Bandas (cm ⁻¹) Experimentales	Descripción
Complejo de Histidin-Cobre(II)	395,4 437,8	Bandas correspondientes a los enlaces Cu-N
	572	Bandas de torsión del COO ⁻
	669,3 788,8	Bandas de vibración del COO ⁻
	1136	Banda intensa correspondiente al nitrógeno imidazólico protonado.
	1197,7	Banda débil correspondiente al nitrógeno imidazólico de unión al metal.
	1247	Banda correspondiente a la vibración de los enlaces de C-C=O – O.
	1338,5	Banda media de flexión de los CH ₂
	1473,5	Banda de vibración del CH ₂
	1570	Banda correspondiente a la flexión simétrica de NH ₃ ⁺
	1635,5	Banda correspondiente a la flexión asimétrica de NH ₃ ⁺
	3249,8 3319,2	Bandas correspondientes al alargamiento de los enlaces del NH ₃ ⁺

En el espectro del complejo de Histidina-Cobre(II), se observan las siguientes bandas: las bandas a 395,4 cm⁻¹ y 437,8 cm⁻¹ corresponden a las vibraciones de los enlaces Cu-N. Lo cual indica que este compuesto también se trata de un complejo de coordinación metal/ligante. [16]

La banda a 572 cm⁻¹ corresponde a la torsión del COO⁻, las bandas a 669,3 cm⁻¹ y 788,8 cm⁻¹, corresponden a bandas de vibración de los COO⁻.

La banda intensa a 1136 cm⁻¹, corresponde a las frecuencias de vibración de los enlaces C-NH-C del anillo imidazólico y una banda a 1197,7 cm⁻¹ que se ve reducida en intensidad respecto a la banda correspondiente en el ligante Histidina, que corresponde a las vibraciones -C-N-C- del anillo imidazólico,

probablemente debido a que este se ha el punto de unión del aminoácido con el centro metálico.

La banda a 1247 cm^{-1} correspondiente a la vibración de los enlaces C-COO-.

La banda a $1338,5\text{ cm}^{-1}$ es una banda de mediana intensidad, que corresponde a la flexión de los CH₂. La banda a $1473,5\text{ cm}^{-1}$ corresponde a una banda de vibración de los CH₂.

Las bandas a 1570 cm^{-1} y $1635,5\text{ cm}^{-1}$ corresponden a las bandas de flexión simétrica y asimétrica de los NH₃⁺, respectivamente.

Las bandas a $3249,8\text{ cm}^{-1}$ y $3319,2\text{ cm}^{-1}$ corresponden a los alargamientos de los NH₃⁺. [17]

Según los datos obtenidos en este espectro se puede decir que se trata de un complejo de Histidina-Cobre y que probablemente el ligante se una al centro metálico por el nitrógeno imidazólico, sabemos que debe tratarse de un complejo con distorsión tetragonal, para este complejo no se pudo obtener cual sería la relación entre el ligante y el metal central, por lo tanto dejaremos la propuesta de su estructura para futuros trabajos.

G. Ligante Biuret

Ligante	Bandas (cm^{-1}) Experimentales	Descripción
Biuret	729,0	Corresponde a una banda de vibración en abanico de los enlaces N-H de los NH ₂ de las amidas.
	788,0	Corresponde a una Banda N-H de flexión fuera del plano de los enlaces N-H de los NH ₂ de las amidas.
	1458,1	Corresponde a una banda de alargamiento de un enlace N-H, probablemente del nitrógeno imídico.

	1508,0	Corresponde a una banda de vibración N-H. Imídico.
	1541,0	Es la banda conocida como banda amida I y corresponde a una vibración N-H de las amidas.
	1670,0	Es la banda conocida como Banda amida II y corresponde a la Vibración de los carbonilos C=O.
	3251,7 3250,0	Corresponden al alargamiento del enlace N-H.

El espectro I.R. del ligante utilizado en nuestras síntesis de los complejos de Biuret-Cobre(II) presenta las siguientes bandas:

La banda a 729 cm^{-1} corresponde a una banda de vibración en abanico de los enlaces N-H de los NH_2 de las amidas.

La banda a 788 cm^{-1} corresponde a la flexión fuera del plano de los enlaces N-H de los NH_2 de las amidas.

La banda a $1458,1\text{ cm}^{-1}$ corresponde al alargamiento del enlace N-H típico de las iminas.

La banda a 1508 cm^{-1} corresponde a la vibración del enlace N-H de las iminas.

La banda a 1541 cm^{-1} a corresponde a la vibración N-H de las amidas, esta banda es conocida como la banda amida I.

La banda a 1670 cm^{-1} corresponde a la vibración de los carbonilos de las amidas, esta banda es conocida como la banda amida II.

La banda a $3251,7\text{ cm}^{-1}$ y 3250 cm^{-1} corresponde al alargamiento de los N-H de los NH_2 . [17]

De estas bandas, encontradas en el espectro I.R. se pueden identificar que este ligante presenta bandas de los grupos amidas e iminas, por lo cual podemos asignarle como estructura probable a la molécula de

Imidodicarbonildiamida, como ligante sintetizado, es decir el Ligante biuret.

Cuya estructura sería:

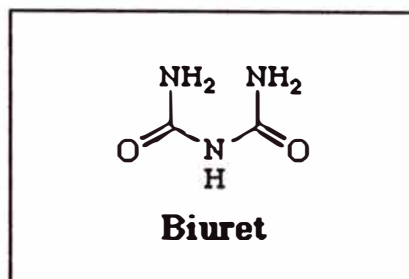


Fig N°15. Estructura del Ligante Biuret

H. Ligante Glicina.

Ligante	Bandas (cm ⁻¹) Teóricas	Bandas (cm ⁻¹) Experimentales	Descripción
Glicina	516	528,5	Banda de flexión en torsión de los NH ₃ ⁺
	607	613,32	Bandas de oscilación de los COO ⁻
	694	702,04	Banda de flexión de los COO ⁻
	910	916,12	Bandas de flexión rotacional de los CH ₂
	1033	1035,7	Banda de Vibración asimétrica de los enlaces C-C-N
	1110 1131	1128,3 1135,9	Bandas de flexión de los NH ₃
	1333	1330,79	Banda de flexión de los CH ₂
	1492	1508,2	Banda de flexión simétrica de los NH ₃
	1585	1541,0 1560,3	Bandas de Flexión en diagonal de los NH ₃
	1610	1637,45	Banda de Vibración Asimétrica de los COO ⁻
	2222-2000	2127,33	Banda de Sobretono de las flexiones asimétricas y las torsiones de los NH ₃

El ligante glicina usado en la síntesis del complejo de bisglicincobre(II), presenta las siguientes bandas en su espectro I.R.:

La banda a $528,5\text{ cm}^{-1}$ corresponde a la flexión en torsión de los NH_3^+ .

La banda a $613,32\text{ cm}^{-1}$ corresponde a la oscilación de los COO^- .

La banda a 702 cm^{-1} corresponde a la flexión de los COO^- .

La banda a 916 cm^{-1} corresponde a la flexión-rotación de los CH_2 .

La banda a 1035 cm^{-1} corresponde a la vibración asimétrica de los enlaces C-C-N.

Las bandas a $1128,3\text{ cm}^{-1}$ y $1135,9\text{ cm}^{-1}$ corresponden a la flexión de los NH_3^+ .

La banda a $1330,79\text{ cm}^{-1}$ corresponde a la flexión de los CH_2 .

La banda a $1508,2\text{ cm}^{-1}$ corresponde a la flexión simétrica de los NH_3^+ .

Las bandas a 1541 cm^{-1} y $1560,3\text{ cm}^{-1}$ corresponden a las bandas de flexión en diagonal de los NH_3^+ . [17]

La banda a $1637,45\text{ cm}^{-1}$ corresponde a la vibración asimétrica de los COO^- .

banda en sobretono de las flexiones asimétricas y las torsiones de los NH_3^+ .

De estas bandas encontradas, podemos asignar los grupos NH_3^+ , COO^- y CH_2 , además sabemos que existen bandas para C-C-N, por lo tanto asignamos para este compuesto la forma Zwitterión del ligante glicina, entonces la estructura del ligante sería la siguiente:

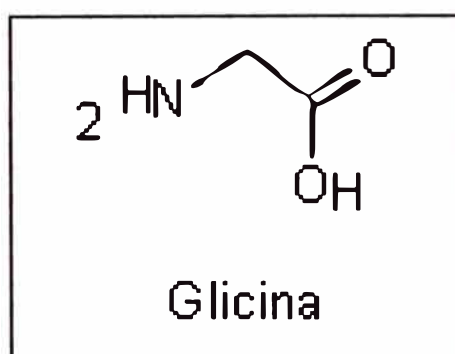


Fig. N°16: Estructura del Ligante Glicina

I. Ligante Histidina

Ligante	Bandas (cm ⁻¹) Experimentales	Descripción
Histidina	543,88	se aproxima a las bandas características de los aminoácidos para las flexiones rotacionales del COO ⁻ .
	671,2	Se aproxima a las bandas de Flexión del COO ⁻ de los Aminoácidos.
	850,5	Esta banda se aproxima a la banda de las Vibraciones asimétricas de los enlaces C-C-N, en los aminoácidos.
	1143,7	Corresponde a las Vibraciones del enlace C-N no protonado del anillo imidazólico.
	1192	Corresponde a las bandas de Vibración del nitrógeno protonado en el anillo imidazólico.
	1244	se aproxima a las bandas de alargamiento del sistema C-C=O -O, de Los clorhidratos de los aminoácidos.(1220 a 1190)
	1541	Se encuentra dentro del rango de las bandas de flexión simétricas de los NH ₃ ⁺ de los clorhidratos de los aminoácidos. (11481 a 1550)
	1637,45	Se encuentra dentro del rango de las bandas de flexión asimétricas de los NH ₃ ⁺ de los clorhidratos de los aminoácidos. (1590 a 1619)
	3064,67	Se encuentra dentro del rango de las absorciones amplias e intensas, correspondientes al alargamiento de los NH ₃ ⁺ .
	>3333	Se observan absorciones muy finas en el espectro, las cuales solo aparecen en los espectros de los clorhidratos de los aminoácidos.

El ligante Histidina, utilizado en la síntesis del complejo de Histidina-Cobre(II), presenta las siguientes bandas en su espectro I.R.:

La banda a $543,88\text{ cm}^{-1}$ corresponde a la flexión rotación de los COO^- de los aminoácidos.

La banda a $671,2\text{ cm}^{-1}$ corresponde a la flexión COO^- de los aminoácidos.

La banda a $850,5\text{ cm}^{-1}$ corresponde a las vibraciones asimétricas de los enlaces C-C-N, de los aminoácidos.

La banda a $1143,7\text{ cm}^{-1}$ corresponde a la vibración del enlace C-N, del nitrógeno no protonado del anillo imidazólico.

La banda a 1192 cm^{-1} corresponde a la vibración del nitrógeno protonado en el anillo imidazólico.

La banda a 1244 cm^{-1} , corresponde al alargamiento de los enlaces C- COO^- correspondientes a los clorhidratos de los aminoácidos.

La banda a 1541 cm^{-1} , corresponde a las flexiones simétricas de los NH_3^+ de los clorhidratos de los aminoácidos, que debe encontrarse en el rango de 1550 cm^{-1} a $1148,1\text{ cm}^{-1}$.

La banda a $1637,45\text{ cm}^{-1}$ corresponde a las flexiones asimétricas de los NH_3^+ de los clorhidratos de los aminoácidos.

La banda a $3064,67\text{ cm}^{-1}$ corresponde al alargamiento de los NH_3^+ . [17]

De las bandas encontradas en el espectro I.R. podemos rescatar los siguientes grupos funcionales: Anillo imidazólico, los grupos COO^- y NH_3^+ del Zwitterión de los aminoácidos, por lo tanto la estructura propuesta para el aminoácido aislado es:

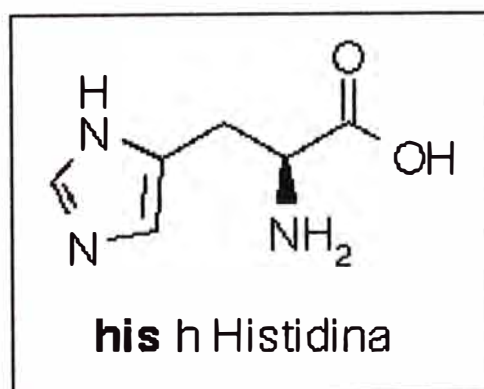


Fig N°17: Estructura del aminoácido Histidina.

3.- DETERMINACIÓN DE LA COMPOSICION POR ABSORCIÓN ATÓMICA

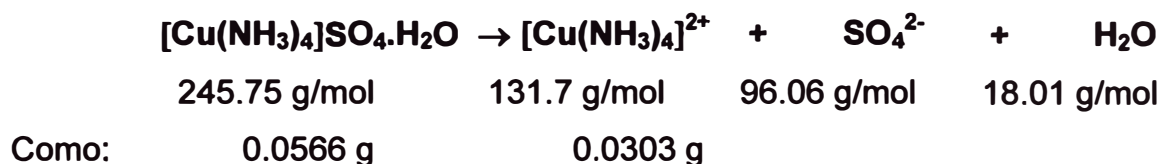
Este estudio se basó en una variante del método de Job: [20]

Complejo	%Cu Teórico	%Cu Experimental	Comentario
[Cu(NH₃)₄]SO₄.H₂O Complejo de Sulfato de TetraamminCobre(II) monohidratado	25,85	29,65	La diferencia en los porcentajes es debido a que este complejo, pierde ligantes amoniaco, pasando a especies diaminadas como se verifica en su difractograma.
[Cu(en)₂]NO₃ Nitrato de bisetilendiaminaCobre(II)	20,6	19,7	La diferencia es demasiado pequeña como para suponer que presente, más ligantes.
[Cu(Biu)₂]SO₄ Complejo Sulfato de BisbiuretCobre(II)	17,3	16,2	La diferencia es demasiado pequeña como para suponer que presente, más ligantes.
[Cu(Biu)₂(H₂O)₂]SO₄ Complejo sulfato de DiacuobisbiuretCobre(II)	15,81	13,73	La diferencia es demasiado pequeña como para suponer que presente, más ligantes.
[Cu(gly)₂] Complejo bisglicinCobre(II)	28,41	29,23	La diferencia es demasiado pequeña como para suponer que presente, más ligantes.

Los porcentajes experimentales de Cu se obtuvieron, a partir de pesos conocidos de los complejos purificados, que fueron hidrolizados en una solución al 20% V de HNO₃, para ser leídos en un espectrofotómetro de Absorción Atómica, determinándose la concentración del metal en la muestra y la relación estequiométrica del metal y los ligandos en los complejos.

A. Complejo de Sulfato de TetraamminCobre(II) monohidratado

Para hallar la relación estequiométrica de los ligantes sobre el catión metálico, al peso del complejo debemos restarle el peso correspondiente al contraión y de una agua de hidratación.



Factor de dilución = 1/100 (se diluyo a una solución de 5 ppm desde una preparada a 500 ppm)

$$W_{\text{Cu}} = [\text{Cu}] * \text{factor de dilución} = 1.6784 * 1/100 = 0.016784 \text{ g}$$

$$W_{\text{Ligantes}} = W_{\text{catión Complejo}} - W_{\text{Cu}} = 0.0303 - 0.016784 = 0.01354 \text{ g}$$

$$M_{\text{NH}_3} = 17.03 \text{ g/mol}$$

$$\text{N}^\circ \text{Moles del Ligante} = W_{\text{Ligantes}} / M_{\text{Ligantes}} = 0.01354 \text{ g} / 17.03 \text{ g/mol}$$

$$\text{N}^\circ \text{Moles del Ligante} = 7.9513 \cdot 10^{-4} \text{ moles}$$

$$\text{N}^\circ \text{Moles del Cu} = W_{\text{Cu}} / M_{\text{Cu}} = 0.016784 \text{ g} / 63.546 \text{ g/mol}$$

$$\text{N}^\circ \text{Moles del Cu} = 2.6412 \cdot 10^{-4} \text{ moles}$$

$$\text{La relación molar} = \text{N}^\circ \text{Moles del Ligante} / \text{N}^\circ \text{Moles del Cu}$$

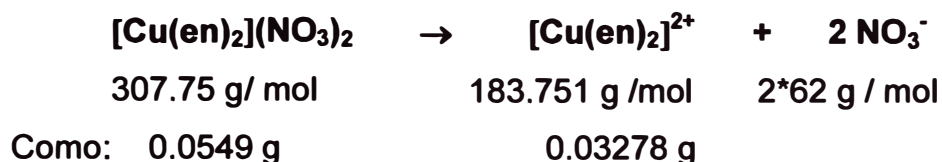
$$\text{La relación molar} = 7.9513 \cdot 10^{-4} \text{ moles} / 2.6412 \cdot 10^{-4} \text{ moles}$$

$$\text{La relación molar} = 3.01$$

Se observa que la relación molar es menor que cuatro, que es el numero de ligantes amminos en el plano, pero este es menor porque después de unos meses de la síntesis del complejo, en este se hace la considerable la perdida de ligantes amminos, pasando a especies con dos aminos enlazados, esto se comprueba al comparar con los respectivos patrones de difracción de rayos X.

B. Complejo de Nitrato de bisetilendiaminaCobre(II)

Para hallar la relación Estequiométrica de los ligantes sobre el catión metálico, al peso del complejo debemos restarle el peso correspondiente al contraión.



Factor de dilución = 1/100 (se diluyo a una solución de 5 ppm desde una preparada a 500 ppm)

$$W_{\text{Cu}} = [\text{Cu}] \cdot \text{factor de dilución} = 1.08 \cdot 1/100 = 0.0108 \text{ g}$$

$$W_{\text{Ligantes}} = W_{\text{catión Complejo}} - W_{\text{Cu}} = 0.03278 - 0.018 \text{ g} = 0.0219 \text{ g}$$

$$M_{\text{en}} = 60 \text{ g/mol}$$

$$\text{N}^\circ \text{Moles del Ligante} = W_{\text{Ligantes}} / M_{\text{Ligantes}} = 0.0219 \text{ g} / 60 \text{ g/mol}$$

$$\text{N}^\circ \text{Moles del Ligante} = 3.65 \cdot 10^{-4} \text{ moles}$$

$$\text{N}^\circ \text{Moles del Cu} = W_{\text{Cu}} / M_{\text{Cu}} = 0.018 \text{ g} / 63.546 \text{ g/mol}$$

$$\text{N}^\circ \text{Moles del Cu} = 1.6996 \cdot 10^{-4} \text{ moles}$$

$$\text{La relación molar} = \text{N}^\circ \text{Moles del Ligante} / \text{N}^\circ \text{Moles del Cu}$$

$$\text{La relación molar} = 2.1 \approx 2.$$

Se observa que la relación molar es igual a dos, por lo tanto se puede Confirmar que este complejo es un bisetilendiaminacobre(II), es decir dos ligantes etilendiamina, estarían unidos al cobre, formando un complejo de geometría cuadrado plano muy estable como se ha planteado.

C. Complejo de Sulfato de Bisbiuretcobre(II)

Para hallar la relación Estequiométrica de los ligantes sobre el catión metálico, al peso del complejo debemos restarle el peso correspondiente al contraión.



Factor de dilución = 1/100 (se diluyo a una solución de 5 ppm desde una preparada a 500 ppm)

$$W_{\text{Cu}} = [\text{Cu}] * \text{factor de dilución} = 0.8107 * 1/100 = 0.008107$$

$$W_{\text{Ligantes}} = W_{\text{catión Complejo}} - W_{\text{Cu}} = 0.0369 \text{ g} - 0.008107 = 0.0288 \text{ g}$$

$$M_{\text{biuret}} = 103.0809 \text{ g/mol}$$

$$\text{N}^\circ \text{Moles del Ligante} = W_{\text{Ligantes}} / M_{\text{Ligantes}} = 0.0288 \text{ g} / 103.0809 \text{ g/mol}$$

$$\text{N}^\circ \text{Moles del Ligante} = 2.7902 * 10^{-4} \text{ moles}$$

$$\text{N}^\circ \text{Moles del Cu} = W_{\text{Cu}} / M_{\text{Cu}} = 0.008107 \text{ g} / 63.546 \text{ g/mol}$$

$$\text{N}^\circ \text{Moles del Cu} = 1.2758 * 10^{-4} \text{ moles}$$

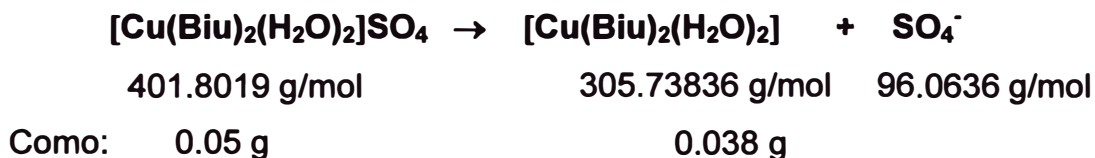
$$\text{La relación molar} = \text{N}^\circ \text{Moles del Ligante} / \text{N}^\circ \text{Moles del Cu}$$

$$\text{La relación molar} = 2.1 \approx 2$$

Se Observa que la relación molar es de dos por lo tanto, se puede afirmar que el complejo presenta dos ligantes biuret unidos al centro metálico, lo que le confiere estabilidad en su geometría de un complejo cuadrado –plano, tal como se esta planteando que presente.

D. Complejo de Sulfato de Diacuobisbiuretcobre(II)

Para hallar la relación Estequiométrica de los ligantes sobre el catión metálico, al peso del complejo debemos restarle el peso correspondiente al contraión.



Factor de dilución = 1/100 (se diluyo a una solución de 5 ppm desde una preparada a 500 ppm)

$$W_{\text{Cu}} = [\text{Cu}] * \text{factor de dilución} = 0.6863 * 1/100 = 0.006863$$

$$W_{\text{Ligantes}} = W_{\text{catión Complejo}} - W_{\text{Cu}} = 0.038 \text{ g} - 0.006863 = 0.0312 \text{ g}$$

$$M_{\text{biuret}} = 103.0809 \text{ g/mol}$$

$$M_{\text{agua}} = 18.0153 \text{ g/mol}$$

$$\text{N}^\circ \text{Moles del Ligante} = W_{\text{Ligantes}} / M_{\text{Ligantes}}$$

$$\text{N}^\circ \text{Moles del Ligante} = 0.0288 \text{ g} / 103.0809 \text{ g/mol} + 18.0153 \text{ g/mol}$$

$$\text{N}^\circ \text{Moles del Ligante} = 2.5751 * 10^{-4} \text{ moles}$$

$$\text{N}^\circ \text{Moles del Cu} = W_{\text{Cu}} / M_{\text{Cu}} = 0.006863 \text{ g} / 63.546 \text{ g/mol}$$

$$\text{N}^\circ \text{Moles del Cu} = 1.08 * 10^{-4} \text{ moles}$$

$$\text{La relación molar} = \text{N}^\circ \text{Moles del Ligante} / \text{N}^\circ \text{Moles del Cu}$$

$$\text{La relación molar} = 2.3 \approx 2$$

Se Observa que la relación molar es de dos por lo tanto, se puede afirmar que el complejo presenta dos ligantes biuret unidos al centro metalico y dos aguas probablemente en las posiciones axiales, lo cual nos confirmaria la estructura que estamos planteando.

E. Complejo de Sulfato de Diacuobisglicincobre(II)

Para hallar la relación Estequiométrica de los ligantes sobre el catión metálico, al peso del complejo no se le resta nada debido a que este complejo no presenta contracción.



$$401.8019 \text{ g/mol}$$

$$W = 0.0675 \text{ g}$$

Factor de dilución = 1/100 (se diluyo a una solución de 5 ppm desde una preparada a 500 ppm)

$$W_{\text{Cu}} = [\text{Cu}] * \text{factor de dilución} = 1.973*/100= 0.01973 \text{ g}$$

$$W_{\text{Ligantes}} = W_{\text{Complejo}} - W_{\text{Cu}} = 0.0675 \text{ g} - 0.01973 \text{ g}$$

$$W_{\text{Ligantes}} = 0.04777 \text{ g}$$

$$M_{\text{glicin}} = 74.059 \text{ g/mol}$$

$$\text{N}^\circ \text{Moles del Ligante} = W_{\text{Ligantes}}/M_{\text{Ligantes}}$$

$$\text{N}^\circ \text{Moles del Ligante} = 0.04777 \text{ g} / 74.059 \text{ g/mol}$$

$$\text{N}^\circ \text{Moles del Ligante} = 6.4503 * 10^{-4} \text{ moles}$$

$$\text{N}^\circ \text{Moles del Cu} = W_{\text{Cu}} / M_{\text{Cu}} = 0.01973 \text{ g} / 63.546 \text{ g/mol}$$

$$\text{N}^\circ \text{Moles del Cu} = 3.105 * 10^{-4} \text{ moles}$$

La relación molar = N°Moles del Ligante / N°Moles del Cu

$$\text{La relación molar} = 2.07 \approx 2$$

Se Observa que la relación molar es de dos por lo tanto, se puede afirmar que el complejo presenta dos ligantes glicina unidos al centro metálico, lo cual nos dice que en el solido debe presentar una geometria más cercana a la del cuadrado plano, pero que en solución acuosa el complejo más se aproximaria a un complejo con fuerte distorsión tetragonal, lo que si podemos destacar es que este complejo presenta dos ligantes glicina unidos a él.

4. DIFRACCIÓN DE RAYOS X

Este estudio permite verificar por difracción de rayos X la identidad de algunos ligando y complejos obtenidos, en cada cuadro se comparan los difractogramas experimentales con los patrones existentes. [19]

A. Complejo de Sulfato de TetraamminCobre(II) monohidratado.



Patron de Difracción del [Cu(NH ₃) ₄]SO ₄ ·H ₂ O [23]		Patron de Difracción del [Cu(NH ₃) ₂]SO ₄ [24]		Difractograma experimental	
2θ	Intensidad	2θ	Intensidad	2θ	Intensidad
19,597	1	16,351	66	19,45	49,04
22,112	100	20,327	29	22,15	100
25,3202	7	24,596	100	25,65	36,89
29,282	27	28,706	16	29,25	65,77
33,825	13	33,192	23	34,15	36,62
39,89	1	37,739	14	39,4	23,12
42,86	27	42,94	14	42,95	21,36
45,345	9	49,943	11	45,25	19,47
53,935	4	50,415	12	53,95	12,87
58,408	1	58,267	11	58,25	11,69
60,953	3	----	----	60,85	13,70
63,261	1	----	----	63,15	11,45
66,062	4	----	----	63,75	12,41

En el análisis cualitativo de un cristal por difracción de rayos X, se deben comparar las posiciones de los picos de los difractogramas (2θ) y también su intensidad, aunque para los difractogramas tomados en muestra de polvo como se realizó la toma de los difractogramas, la variación de la intensidad puede estar asociada a fenómenos como la orientación preferenciada de alguna de las caras del cristal en la supuesta mezcla aleatorio del polvo, por lo cual ciertos picos ganan en intensidad y otros la disminuyen, en cuanto a la posición de los picos no debe haber gran diferencia entre la muestra y el patrón para asegurar que la muestra que corresponde al compuesto indicado por el patrón con el cual se compara. [18]

B.- Ligante Glicina.

Sistema : Monoclínico; Grupo Espacial: $P2_1/n$ (14)

Valores de la celda

$a = 5,4621 \text{ \AA}$ $b = 11,966 \text{ \AA}$ $c = 5,1077 \text{ \AA}$

$\alpha = 90^\circ$ $\beta = 111,72^\circ$ $\gamma = 90^\circ$

densidad = 1,608

Patron de Difracción de α glicina [25]		Difractograma experimental	
2θ	Intensidad	2θ	Intensidad
14,814	9	14,84	8,90605988
19,00	9	19,0	66,5670641
20,135	4	20,12	1,17714527
22,957	10	22,92	0,41351001
23,925	15	23,88	4,10692886
28,48	6	28,44	5,17642087
29,252	10	29,24	2,27480607
29,883	100	29,88	100
35,45	7	35,32	10,2673227
36,206	2	36,2	6,32740726
36,634	4	36,52	4,50534545
38,54	1	38,52	1,90556578
42,168	1	42,2	1,39245118
45,489	1	45,48	1,04333102

Se observa que todos los picos coinciden con los que se encuentran en el patrón y que no existen significativos errores en las intensidades los cuales se deberían al fenómeno de orientación preferenciada, con esto se comprueba que el ligante utilizado para la síntesis del complejo respectivo es la α -glicina, siendo las conjeturas sobre su posibilidad de coordinación muy confiables.

C. Ligante Leucina

Sistema Monoclínico

Grupo espacial: **P2₁ (4)**

Valores de la celda

a = 9,761 Å

b = 5,307 Å

c = 14,686 Å

$\alpha = 90^\circ$

$\beta = 94,09^\circ$

$\gamma = 90^\circ$

Densidad = 1,148

Patron de Difracción de I- Leucina [26]		Difractograma experimental	
2θ	Intensidad	2θ	Intensidad
5,972	100	6,12	100
12,091	10	12,125	4,97320762
19,086	3	19,025	1,5791253
19,773	1	19,775	0,58990594
24,326	25	24,275	11,1213276
25,186	2	25,175	0,64151455
26,000	2	26,075	0,59284568
29,650	2	29,675	0,71941741
30,595	10	30,575	5,80449811
31,593	2	31,625	1,70226735
36,868	5	36,725	1,34639663
41,202	1	41,225	0,36909951
42,396	1	42,275	0,40486623
46,651	1	46,925	0,52751833

El ligante leucina se extrajo, de la sangre de res, la caracterización de este ligante, permitió la síntesis del complejo de cobre(II), con bastante certeza para la modelación.

Los datos del difractograma muestran la coincidencia de picos en posición e intensidad relativa.

4.1. Estructuras Planteadas

A. Complejo de Sulfato de TetraamminCobre(II) monohidratado

Para este Complejo se pudo analizar por U.V.-Visible, para la cual presenta una longitud de onda máxima a 607 nm, lo cual nos indicaría que presenta una geometría con fuerte distorsión tetragonal.

De su espectro I.R. se encontraron las bandas correspondientes a los enlaces coordinativos de los ligantes ammines con el cobre y las bandas típicas de estos ligantes, por lo cual sabemos que estos se encuentran presentes en dicha especie.

Y al comparar con el patrón de difracción de Rayos X, se puede comprobar que se trata del sulfato del complejo de tetraammincobre(II) monohidratado y además que este presentaba pérdida de ligantes ammines, debido al tiempo transcurrido desde su preparación hasta su estudio, lo cual también se observa en la prueba de determinación de la composición por Absorción Atómica, en el cual se observa que se encuentra entre 2 y 4 la relación molar Ligantes ammines/metal, lo cual nos indica la presencia de complejos con solo dos amines unidos al metal, para tener esa relación intermedia, esto es verificado al comparar también el difractograma experimental con el difractograma del complejo diammincobre(II).

Por lo tanto para este complejo podemos decir que la estructura más probable es:

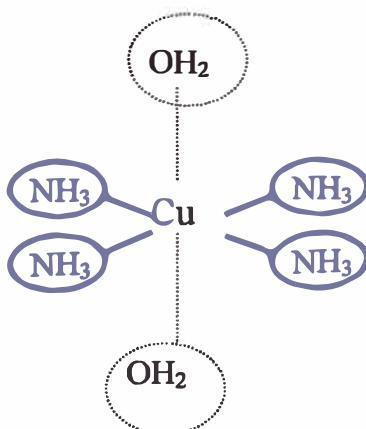


Fig N°10: Geometría probable para el complejo de Tetraammincobre(II).

B. Complejo de Nitrato de bisetilendiaminaCobre(II)

Para este complejo se pudo estudiar por U.V.-Visible, espectro en el cual se obtuvo una absorción máxima a 545 nm, lo cual nos indicaría un complejo distorsionado tetragonalmente o muy cercano a la geometría de los complejos cuadrado-plano.

De su espectro I.R. se pueden asignaron bandas que corresponden a los enlaces Cu-Nitrógeno, de los ligantes etilendiamina y bandas que correspondían a los grupos NH_2 y $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ por lo cual tenemos que la especie sintetizada corresponde a un complejo de cobre y que presenta los grupos característicos del ligante etilendiamina.

De la prueba de determinación de la composición por Absorción Atómica, se determino que debían haber dos ligantes etilendiamina por cada ión metálico.

Por lo tanto de todas estos datos presentados, suponemos que la geometría más probable para este complejo es:

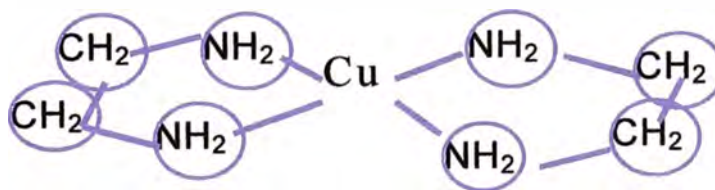


Fig N°11: Geometría Probable para el Complejo de Bisetilendiaminacobre(II)

C. Complejo de Sulfato de Bisbiuretcobre(II)

Para este complejos se pudo estudiar por su espectro U.V.-Visible, en el cual se obtuvieron dos picos de absorción máxima local ubicados a 335 nm y 531 nm, lo cual nos indicaría que se trata de un complejo de geometría cuadrado-plano.

De su espectro I.R. se encontró los picos correspondientes a las vibraciones de los enlaces Cu-N y Cu-O, los cuales nos indican que se trata de un complejo de cobre, también aparecen las bandas asignadas a los grupos amidas e iminos, característicos del iminodicarbonildiamida ó ligante biuret.

De la prueba de determinación de la composición por Absorción Atómica se encontró que la relación molar del ligante biuret sobre el catión metálico es de dos, por lo tanto tenemos que dos moléculas del ligante biuret deben unirse a un catión metálico.

Se plantea la estructura en trans de oxigenos y nitrógenos, debido a que en esta posición la estructura resulta menos tensionada que en caso de que se una por los dos carbonilo ó las dos amidas.

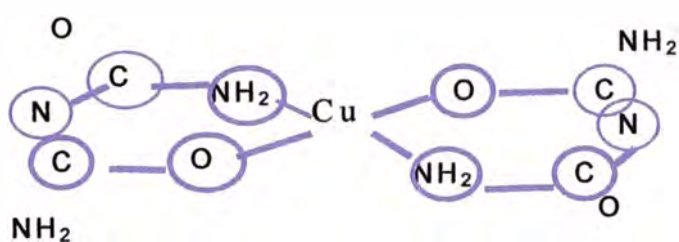


Fig N°12: Geometría probable para el complejo de Bisbiuretcobre(II)

D. Complejo de Sulfato de Diacuobisbiuret cobre(II).

Este complejo se pudo estudiar por su espectro U.V.-Visible en el cual se observa una absorción máxima a 562 nm, lo cual nos indicaría que este complejo presenta una geometría con distorsión tetragonal.

En su espectro I.R. se asignan bandas correspondientes a los enlaces Cu-N y Cu-O, además de los bandas características de los grupos iminas, amidas y carbonilos, que son los grupos que se encuentran en el ligante biuret.

De la prueba de determinación de la composición por Absorción Atómica, se encuentra para los ligandos Biuret-Agua, que la relación molar ligandos sobre catión metálico es de dos, por lo tanto el complejo debe tener dos moléculas del ligante biuret y dos moléculas del ligante agua, las cuales podemos distribuir concordando con la geometría distorsionada tetragonalmente, planteada para este complejo.

De todos estos datos tenemos que la estructura más probable para este complejo será:

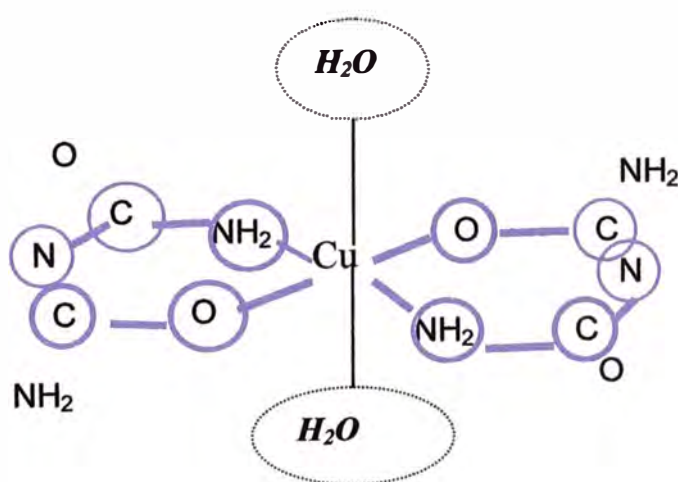


Fig N°13: Estructura probable del complejo de diacuobisbiuret cobre(II).

E. Complejo de Bisglicincobre(II)

Este complejo se pudo estudiar por su espectro U.V.-Visible, en el cual se encontró una banda ancha de absorción máxima a 621 nm lo cual nos indica que se trata de un complejo con fuerte distorsión tetragonal.

En su espectro I.R. se encontró las bandas correspondientes a los enlaces Cu-N y Cu-O lo cual nos indica que la especie obtenida es un complejo de cobre, también se encontraron las bandas correspondientes a los grupos funcionales NH_2 , COO^- y CH_2 , que son parte del ligante glicina, por lo cual podemos decir que este se puede encontrar como el ligante en esta estructura.

De la prueba de determinación de la composición por Absorción Atómica se determinó que este complejo en sólido solo presenta dos ligantes glicina unido al centro metálico, lo cual indicaría que la geometría de este complejo no necesariamente es la misma en solución que en el sólido.

De toda esta información podemos decir que la estructura probable de este complejo en solución acuosa es:

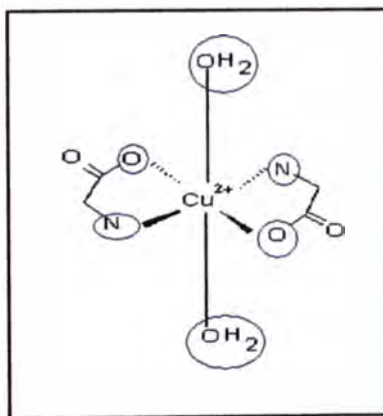


Fig N°14: Geometría probable para el complejo de Diacuobisglicincobre(II)

5. CINÉTICA DE REACCIÓN DE LOS COMPLEJOS CON CuCl

Este estudio se realizó con la intención de observar el comportamiento de los complejos de cobre(II) frente a una especie de Cu(I), como podría estar ocurriendo en el sitio de cobre de la proteína Prión, ya que esta se ve expuesta a las superóxido dismutasas reducidas que se acumulan junto a las proteínas prión. [10]

Se realizaron una serie de pruebas cinética de las cuales se determina la constante de velocidad y el orden de la reacción en función del complejo de cobre(II) midiendo las variaciones de su absorbancia versus el tiempo a la longitud de absorción máxima de cada complejo y evaluando gráficamente dicho comportamiento.

5.1. Método Integral para determinar el orden de la reacción y la constante de velocidad.

El método gráfico integral para determinar el orden de reacción n y la constante de velocidad K en (α)

$$\pm \frac{dC_i}{dt} = K C_i^n \dots(\alpha)$$

Es un procedimiento de tanteo, que se inicia representando gráficamente $\log C_i$ en función del tiempo (t) obteniéndose una gráfica lineal solo si $n = 1$ y una gráfica curva si $n \neq 1$; Se continúa graficando C_i^{1-n} en función del tiempo para valores de $n \neq 1$. La gráfica que resulte ser lineal determina a n y tiene una pendiente dada por $(n-1)/K$. [21]

Si un reactivo se encontrara en exceso o se regenerara en la solución este provocaría las llamadas reacciones de Seudo-orden, donde el orden de la reacción debido a la regeneración de dicho reactivo no es un entero, pero se considera del seudo-orden del entero más próximo. [21]

A. Curva de cinética para el complejo de Sulfato de Tetraammnicobre(II)

La variación oscilante de la absorbancia versus el tiempo indicaría el establecimiento de un equilibrio entre los complejos de Cu(II) y Cu(I), lo cual se correlaciona debido a que los NH₃ proporcionan un ambiente de ligantes blandos, que favorecen el paso de Cu(II) a Cu(I).

Al aplicar el método integral para calcular el orden de reacción se observa que en todo el tiempo de cinética que fue de 30 minutos, no se llega a determinar orden de reacción, por lo cual se decide tomar solo los primeros instantes de las curvas de cinética ya que nuestro propósito es determinar la cinética de la transferencia electrónica y de acuerdo a la curva de cinética esta variación oscilante de la concentración puede deberse a reacciones más complejas que estarían ocurriendo posteriormente a la transferencia electrónica.

Al aplicar el método integral en los primeros 5 minutos de la reacción, aun observamos que la variación de la concentración versus el tiempo es muy oscilante, pero para el orden dos se establece la mejor recta.

Para esta cinética se establece que podría ser de orden dos respecto al complejo de cobre (II) y su constante de velocidad sería $K = -1,63185$, con lo cual podemos escribir parcialmente la ecuación de velocidad de acuerdo a la especie compleja de Cu(II). (Ver grafica en Anexo N° 5)

$$\frac{\pm d [[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]\text{SO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}]}{dt} = -1,63185 [[\text{Cu}(\text{NH}_3)_4]\text{SO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}]^2$$

El hecho de que la curva no se acerque a la linealidad, puede deberse a que las reacciones de intercambios de ligandos, sea de velocidad similar a la de transferencia de electrons, esto sería indicio de un probable mecanismo de transferencia de electrons de esfera interna, como el que se detalla a continuación.

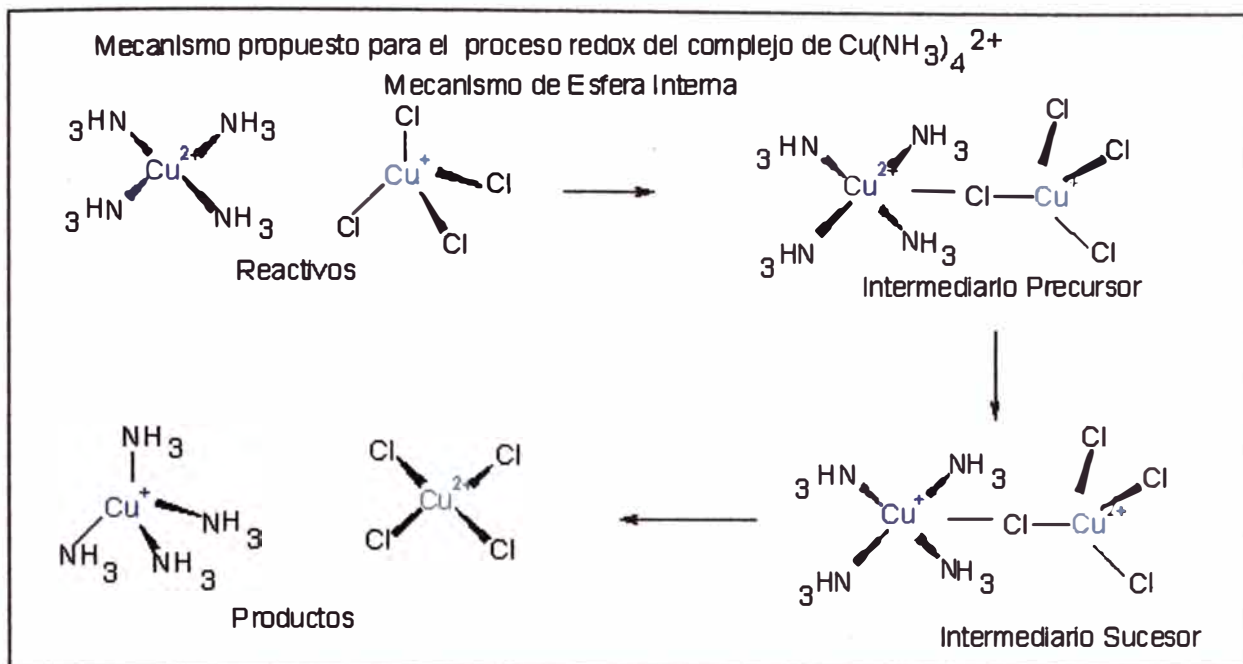


Fig. N° 18: Mecanismo propuesto para el proceso redox del ión complejo $\text{Cu}(\text{NH}_3)_4^{2+}$ frente a CuCl_4^{3-}

B. Curva de cinética para el complejo de Nitrato de Bisetilendiamincobre(II)

En esta curva también se observa (Ver resultados) una variación de la absorbancia en el tiempo, al aplicar el método integral en los primeros minutos de la reacción se observa que la mejor recta se obtiene para el orden de reacción uno respecto al complejo de Cu(II) y con una constante de velocidad = 0,0131 (Ver Anexo N°5), con esto podemos escribir la siguiente ecuación de velocidad parcial.

$$\pm \frac{d[\text{Cu}(\text{en})_2(\text{NO}_3)_2]}{dt} = 0,0131 [\text{Cu}(\text{en})_2(\text{NO}_3)_2]$$

El hecho de que esta curva dependa en primer orden, podría indicar un probable mecanismo de esfera externa, esto se podría explicar, debido a que el complejo de bisetilendiamina se encuentra coordinativamente insaturado, el acercamiento del cobre (I) rápidamente posibilitaría la transferencia electrónica.

C. Curva de cinética para el complejo de Diacuobisglicincobre(II)

En esta curva (ver resultados) también se observa variaciones de la absorbancia versus el tiempo, pero estas son más moderadas que en los casos anteriores, lo cual nos podría indicar que en este complejo el proceso redox se lleva a cabo más pausadamente.

Al aplicar el método integral para determinar el orden de la reacción respecto a la especie de Cu(II), se determinó que en los primeros minutos de la reacción se obtiene la mejor curva para el orden de reacción igual a dos, respecto al complejo de Cu(II), hallándose una constante = 0,1838 (Ver Anexo N°5), con lo cual se puede escribir la siguiente ecuación de velocidad parcial:

$$\pm \frac{d[[\text{Cu}(\text{gly})_2(\text{H}_2\text{O})_2]}{dt} = 0,1838 [[\text{Cu}(\text{gly})_2(\text{H}_2\text{O})_2]]^2$$

Lo cual nos podría indicar que el mecanismo de este cambio redox podría llevarse a cabo vía esfera externa, como se plantea a continuación:

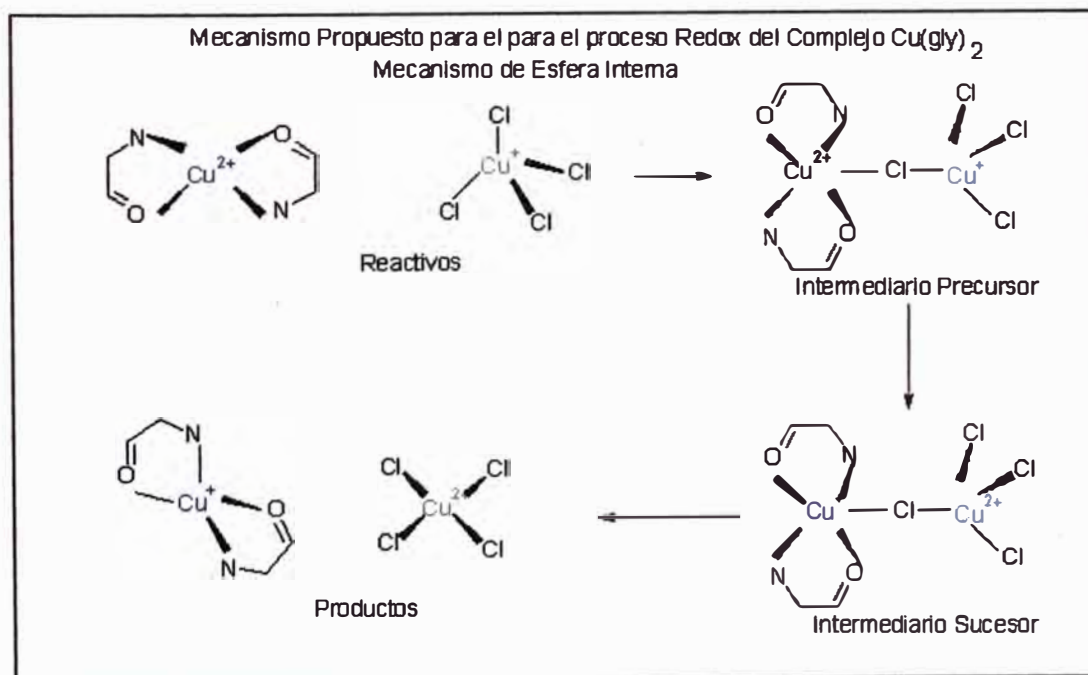


Fig. N° 19: Mecanismo Propuesto para el proceso redox del complejo $\text{Cu}(\text{gly})_2$ en presencia de CuCl_4^{3-}

D. Curva de cinética para el complejo de Sulfato de bisbiuretcobre(II)

En esta curva no se observan fluctuaciones grandes de la absorbancia y la curva tiende a la linealidad pero al analizar la curva en los primeros minutos para examinar el cambio redox, nos encontramos que al aplicar el método integral la mejor curva corresponde a una cinética de tercer orden respecto al complejo de Cu(II), lo cual podría indicar, que probablemente este complejo este involucrado en otras reacciones, no podemos asegurar que estas se deban a una transferencia electronica.

En lo primeros momentos de la reacción la mejor curva se obtiene para el orden de reacción tres respecto al complejo de Cu(II) y una constante de velocidad de 0,00863 (Ver Anexo N°5) con esto podemos escribir una ecuación de velocidad para la reacción que se llevo a cabo:

$$\pm \frac{d [[\text{Cu}(\text{Biu})_2]\text{SO}_4]}{dt} = 0,00863 [[\text{Cu}(\text{Biu})_2]\text{SO}_4]^3$$

Debido a este comportamiento, este complejo no permitiría el equilibrio entre especies de Cu(I)/Cu(II).

E. Curva de Cinética para el Sulfato de Diacuobisbiuretcobre(II)

En la curva de cinética (Ver resultados) se observa que esta presenta variaciones de la absorbancia respecto al tiempo y que esta cambia con forme avanza la cinética, donde parecen distinguirse más de una zona de reacción, se considera solo los primeros minutos para determinar si se llevó a cabo la transferencia electrónica.

Al aplicar el método integral se encuentra que para los primeros minutos, la mejor curva ocurre para $N = 3$, pero pasado el orden 20 se observa una nueva aproximación a la recta, por lo cual suponemos que el complejo se encuentra participando de otras reacciones que no necesariamente involucran a la

transferencia electrónica, por lo que deducimos que este complejo tampoco permitiría el equilibrio entre las especies de Cu(II) / Cu(I).

La aproximación realizada a $N = 3$, nos arroja una constante de velocidad $K = 0.0326$, respecto al complejo de Cu(II).

Podemos escribir la siguiente ley de velocidad parcial:

$$\frac{\pm d[[\text{Cu}(\text{Biu})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{SO}_4]}{dt} = 0.0326[[\text{Cu}(\text{Biu})_2(\text{H}_2\text{O})_2]\text{SO}_4]^3$$

Este complejo tampoco permitiría el cambio redox.

F. Curva de Cinética del Complejo de Histidina-Cobre

Esta curva (Ver resultados) no presenta grandes variaciones de la absorbancia respecto al tiempo, pero al aplicar el método integral a los primeros minutos de la reacción se observa que este se cumple para $N = 3$, lo que nos indicaría que probablemente este involucrado en otras reacciones que no necesariamente involucrarían un cambio redox.

Para este complejo se determinó el orden de reacción tres respecto al complejo de Cu(II) y una constante de reacción $K = 0.006$.

5.2. Comparación de los resultados de Cinética.

En el siguiente cuadro resumimos el comportamiento de los complejos de Cobre(II) sintetizados, respecto a su cinética y al sitio de cobre(II) en la proteína Prión.

Complejos	Cinética	Resumen
sulfato de TetramminCobre(II) monohidratado	Permite que exista un equilibrio entre las especies de Cu(II)/Cu(I), favoreciendo a las especies de Cu(II).	Es un complejo con ambiente de coordinación de nitrógenos(blando), el cual de presentarse en la proteína Prión, permitiría un paso muy rápido hacia la forma infecciosa.
Nitrato de BisetilendiaminaCobre(II)	Permite que exista un equilibrio entre las especies de Cu(II)/Cu(I), favoreciendo a las especies de Cu(II).	Este, complejo a pesar de ser muy estable, también permitiría el paso hacia la forma infecciosa, de ser el ambiente del cobre en la proteína Prión, por lo tanto observamos que el ambiente de coordinación es la razón principal de este hecho.
Complejo de BisbiuretCobre(II)	Favorece a las especies de Cu(II)	Si las características de este complejo se presentaran en la proteína Prión no ocurriría el paso hacia la forma infecciosa.
Complejo de DiacuobisbiuretCobre(II)	Favorece a las especies de Cu(II)	Si las características de este complejo se presentaran en la proteína Prión no ocurriría el paso hacia la forma infecciosa.
Complejo de BisglicinCobre(II)	Permite que exista un equilibrio entre las especies de Cu(II)/Cu(I), favoreciendo a las especies de Cu(II), dependiendo del medio.	El comportamiento de este complejo es más similar al del sitio de cobre en la proteína Prión, ya que permitiría el paso hacia la forma infecciosa solo en ciertas condiciones.
Complejo de Histidina-Cobre(II)	Favorece a las especies de Cu(II)	Si las características de este complejo se presentaran en la proteína Prión no ocurriría el paso hacia la forma infecciosa.

VI. CONCLUSIONES

1. Se sintetizaron complejos de cobre(II), con ligantes monodentados y bidentados algunos no reportados en la literatura, modelando el ambiente de coordinación y geometría de la proteína Prión.
2. Los ligandos usados y los complejos sintetizados fueron parcialmente caracterizados, por técnicas instrumentales de análisis y determinación de estructura como Absorción Atómica, I.R., U.V.-Visible y Difracción de Rayos X.
3. Las pruebas de cinética realizadas en los complejos modelados sintetizados, mostraron actividad rédox respecto al ión Cu(I) en solución de cloruros.
4. Es posible que el ambiente de coordinación del sitio de cobre (II) en la proteína Prión y la acumulación de especies que contienen iones Cu(I), promuevan los cambios estructurales que causan las enfermedades del Prión.

VII. ANEXOS

1. Espectros U.V.-Visible de los Complejos

A. Espectro U.V.-Visible del Complejo de Sulfato de Tetraammincobre(II) monohidratado.

B. Espectro U.V.-Visible del Complejo de Nitrato de Bisetilendiaminacobre(II)

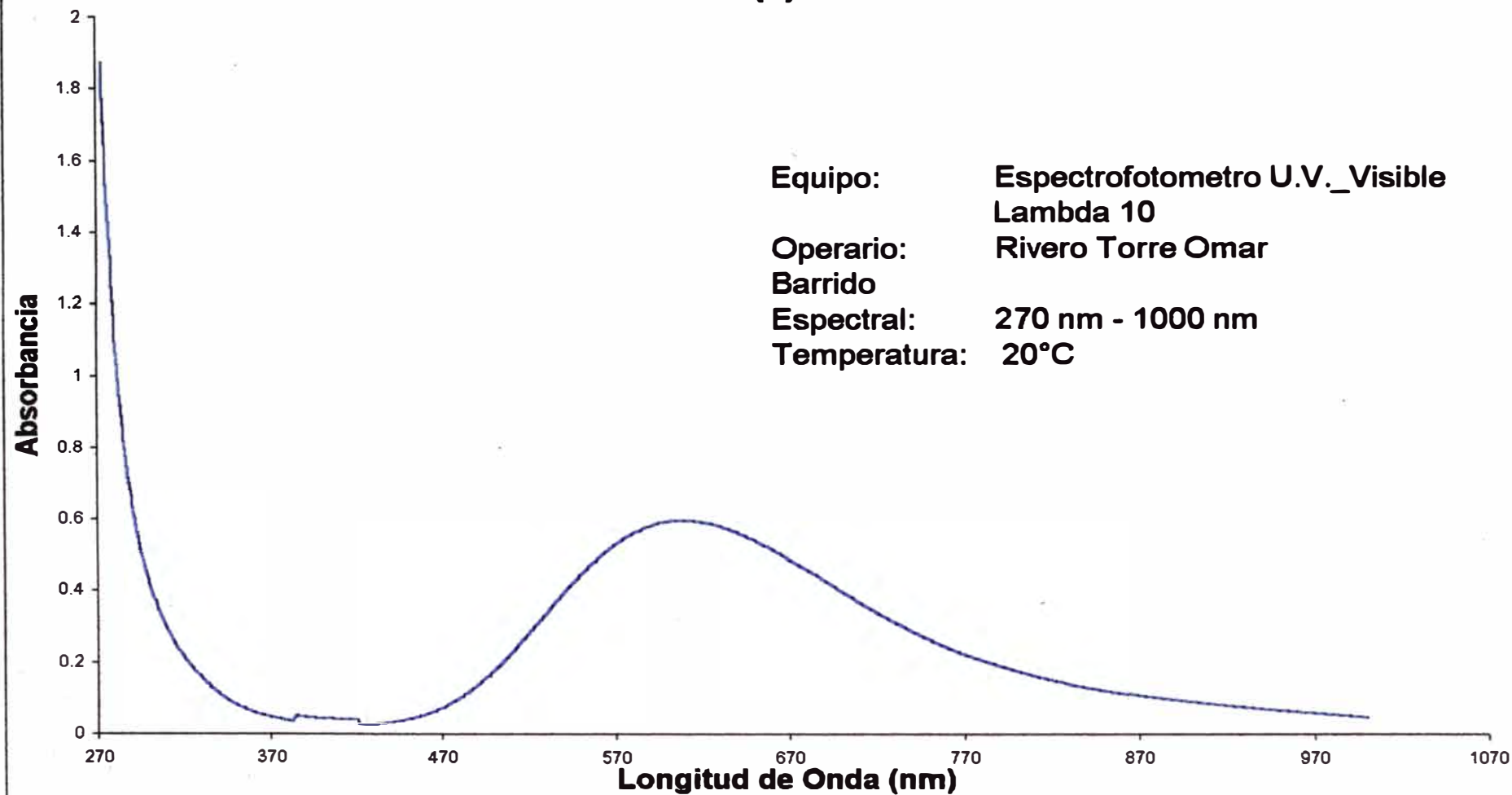
C. Espectro U.V.-Visible del Complejo de Diacuobisglicincobre(II)

D. Espectro U.V.-Visible del Complejo de Sulfato de Bisbiuretcobre(II)

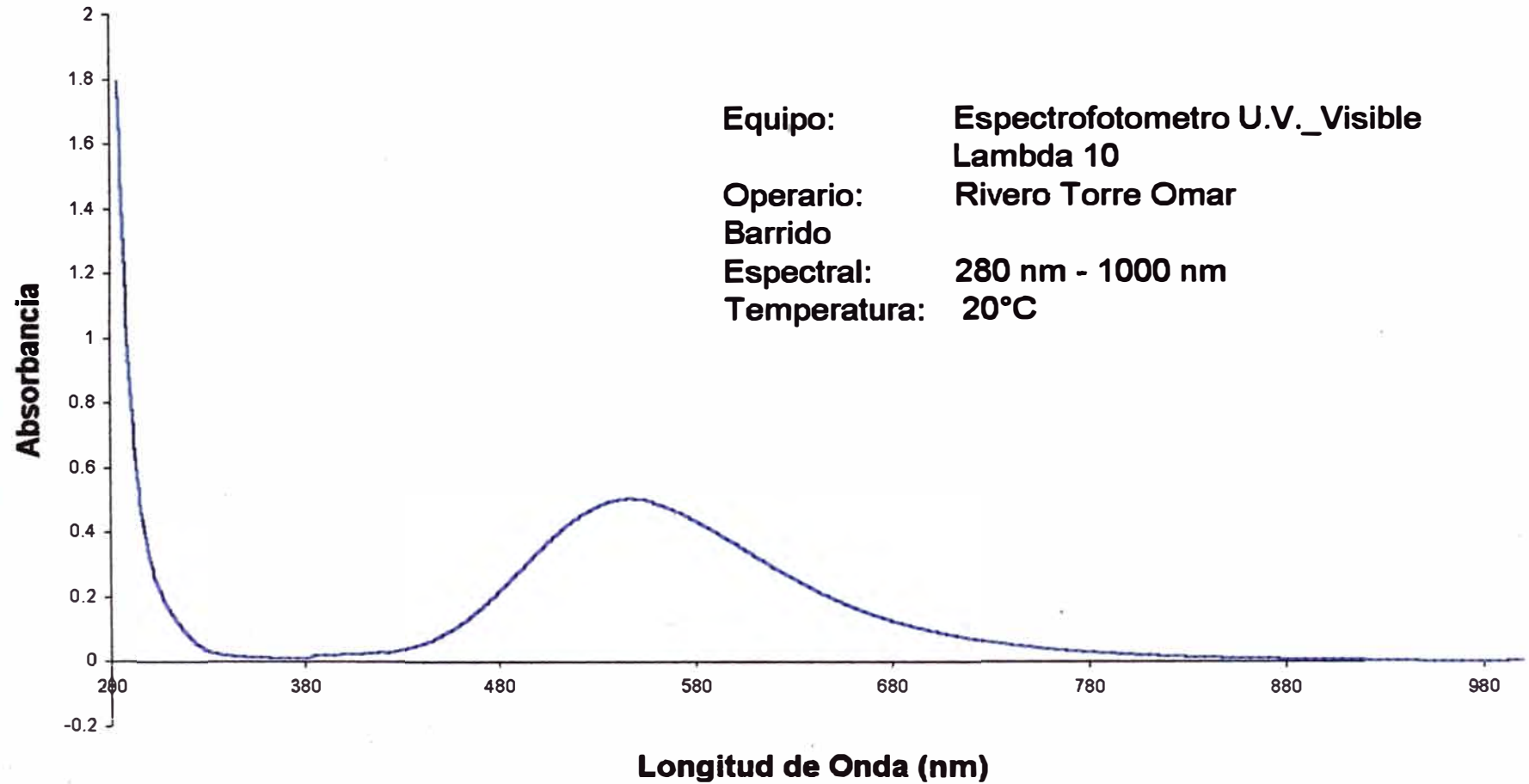
E. Espectro U.V.-Visible del Complejo de Sulfato de Diacuobisbiuretcobre(II)

F. Espectro U.V.-Visible del Complejo de Histidina-Cobre(II)

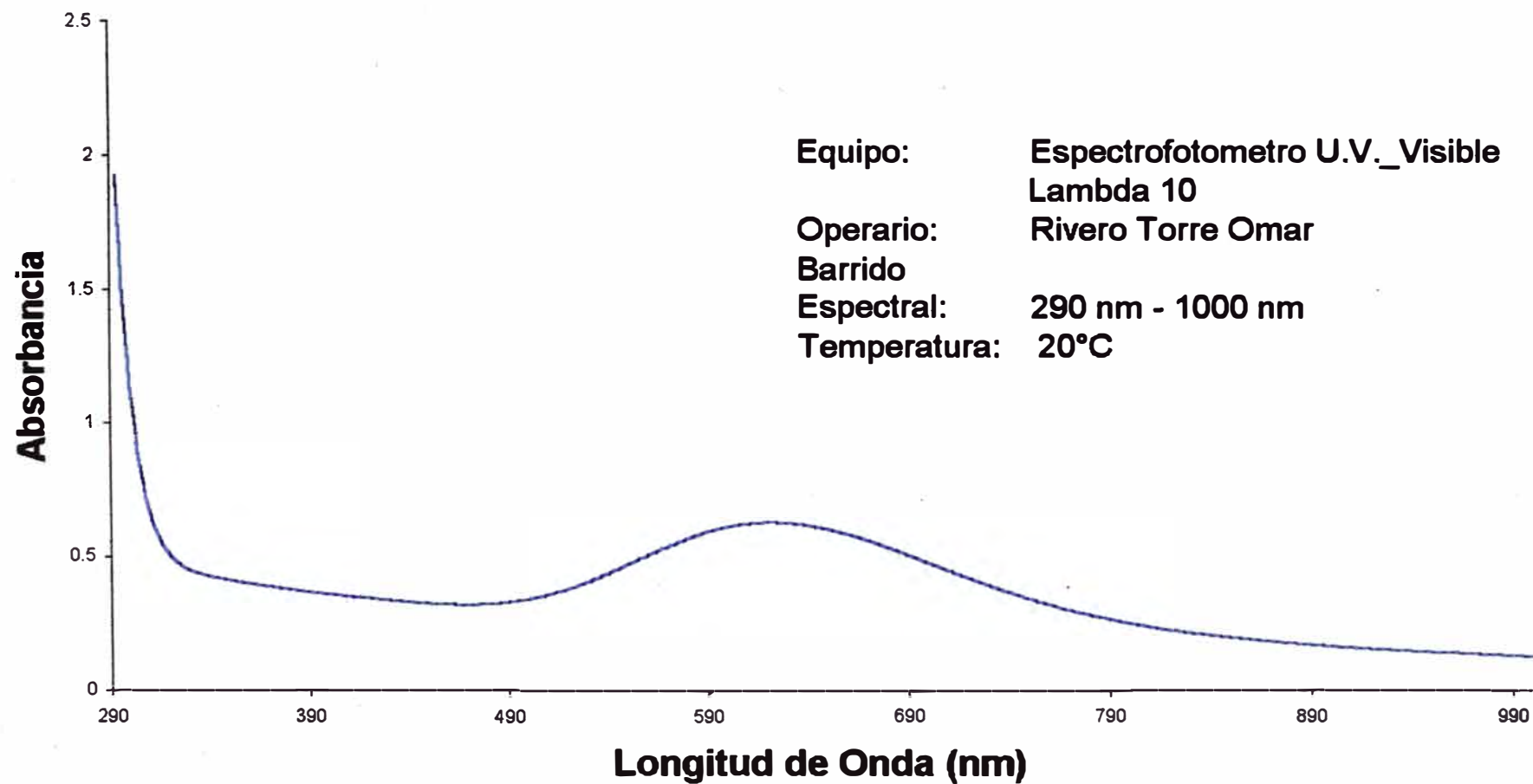
Espectro U.V._Visible del Complejo de Sulfato de Tetraammincobre(II) monohidratado



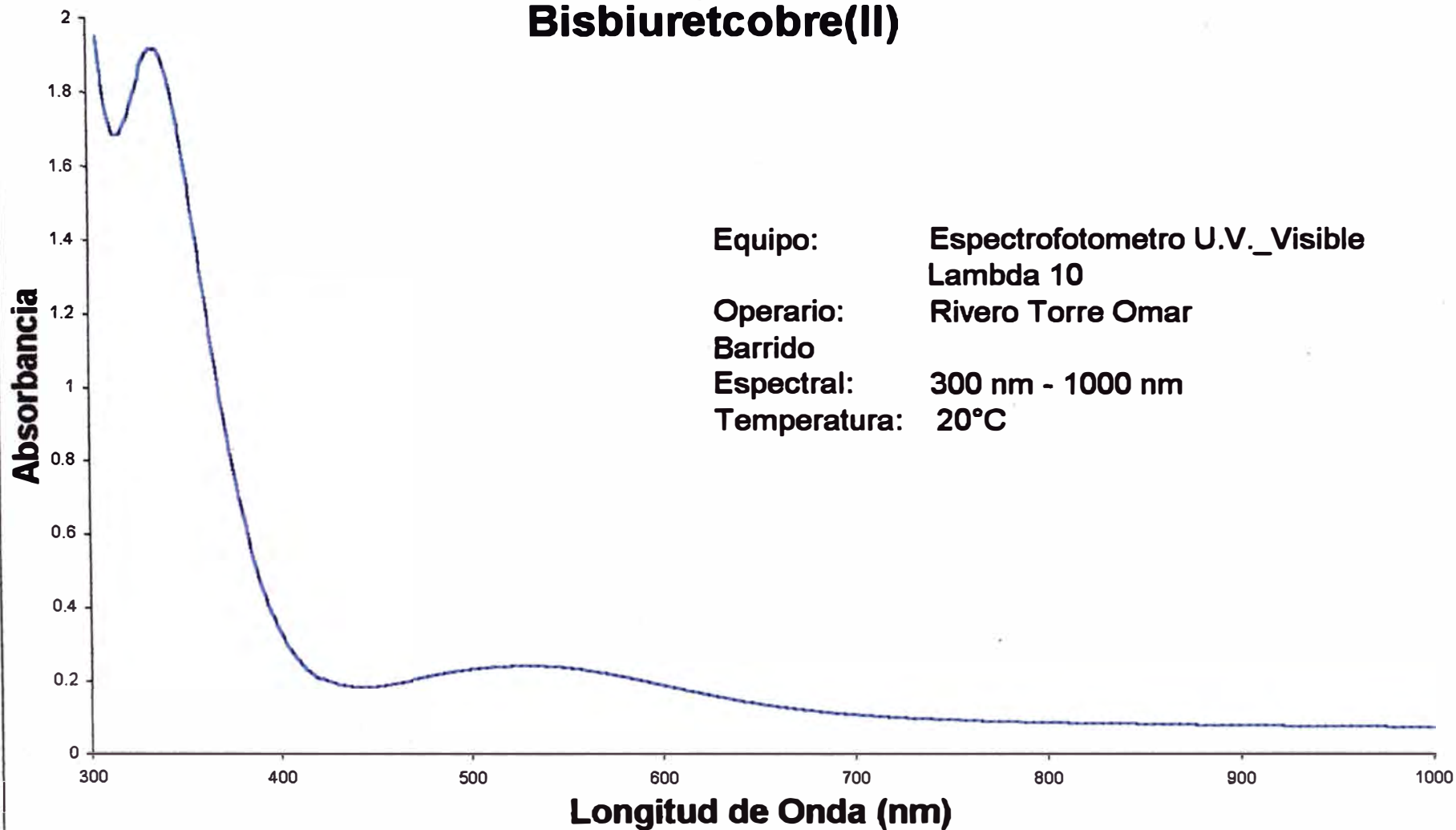
Espectro U.V._Visible del Complejo de Nitrato de Bissetilendiaminacobre(II)



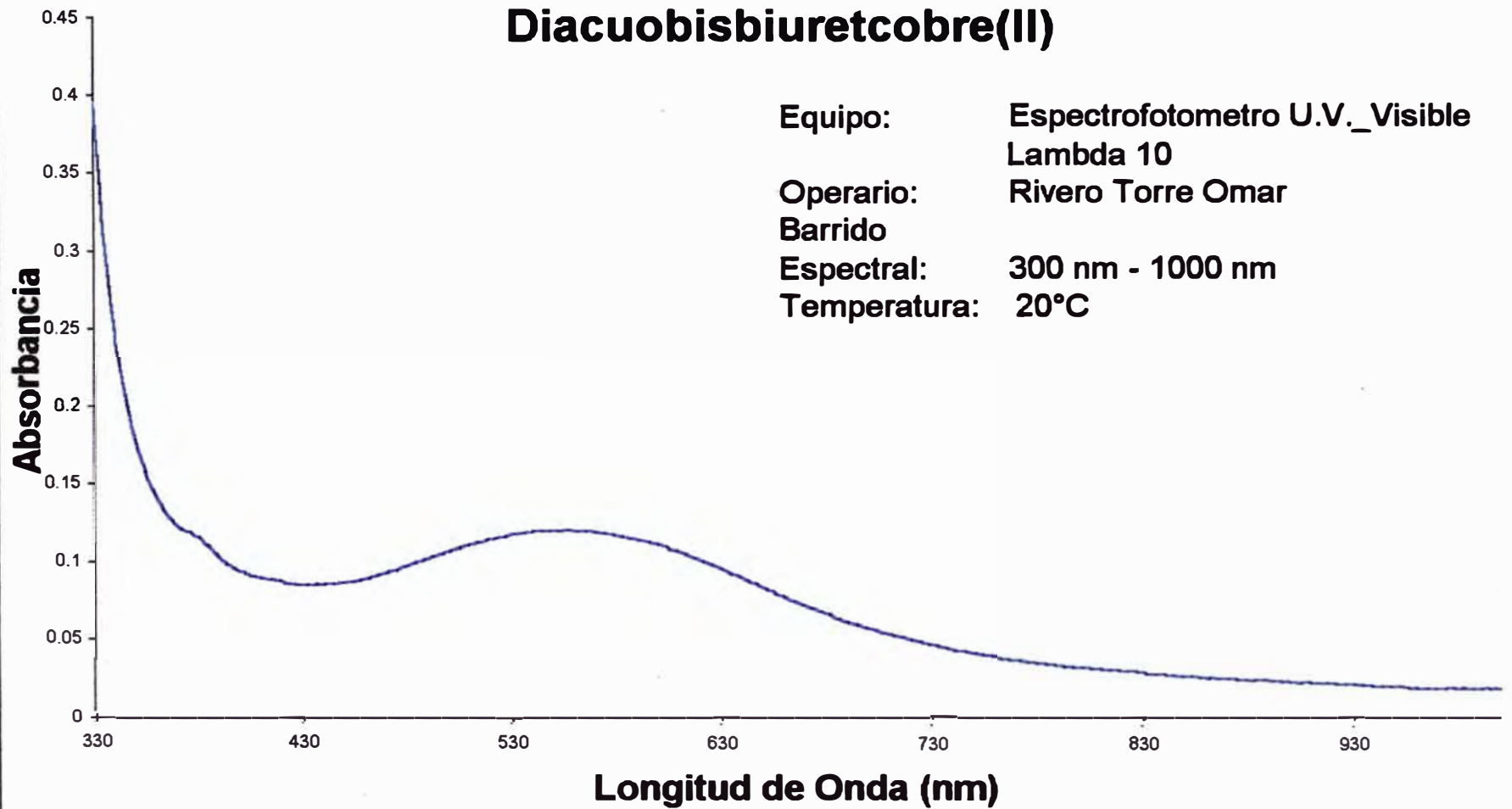
Espectro U.V._Visible del complejo de Diacuobisglicincobre(II)



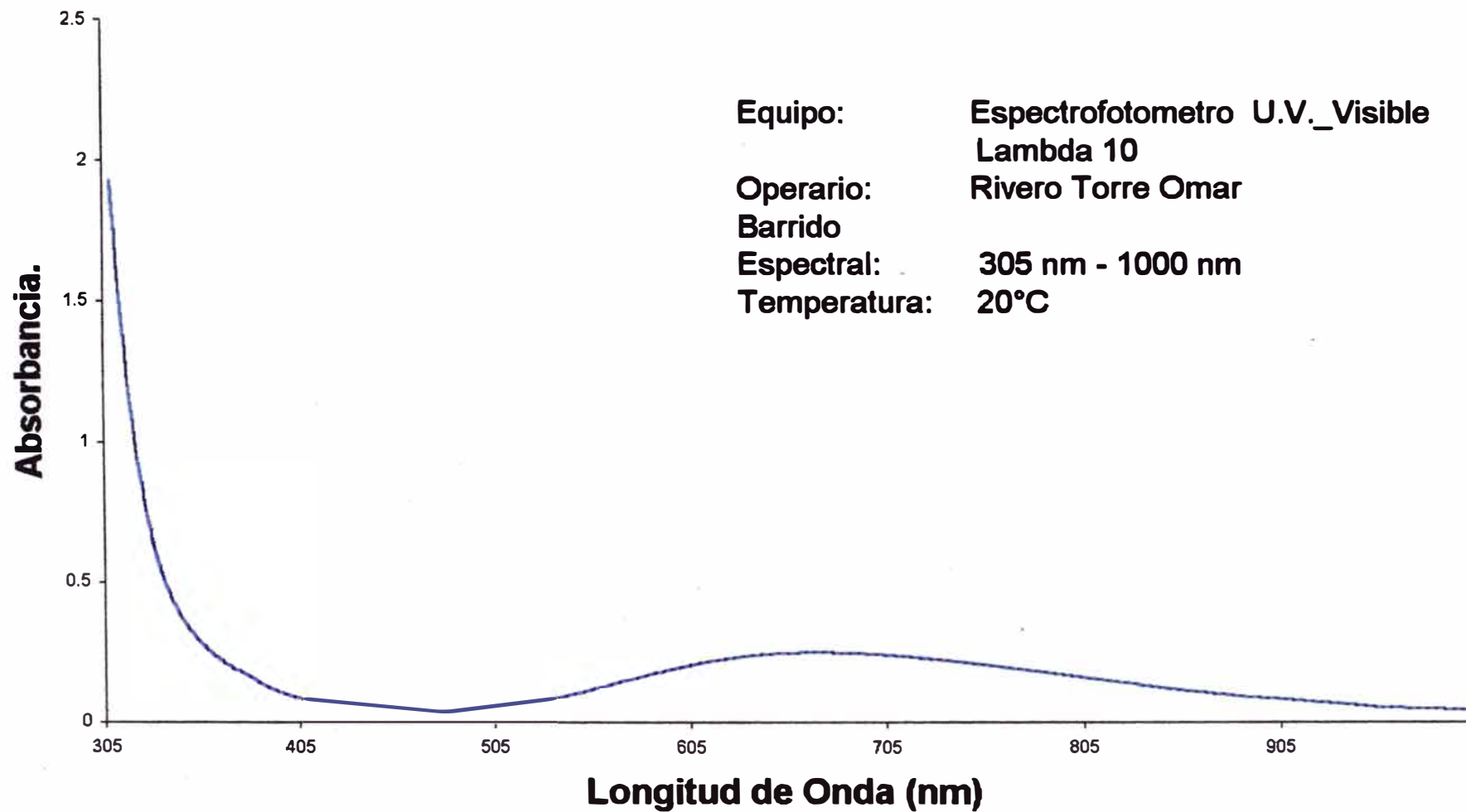
Espectro UV_Visible del Complejo de Sulfato de Bisbiuretcobre(II)



Espectro U.V._Visible del Complejo de Sulfato de Diacuobisbiuretcobre(II)



Espectro UV_Visible del complejo de Histidina-Cu



2. Espectros I.R. de los Complejos y Ligantes

- A. Espectro I.R. del Complejo de Sulfato de Tetraammincobre(II) monohidratado**

- B. Espectro I.R. del Complejo de Nitrato de Bisetilendiaminacobre(II)**

- C. Espectro I.R. del Complejo de Diacuobisglicincobre(II)**

- D. Espectro I.R. del Complejo de Sulfato de Bisbiuretcobre(II)**

- E. Espectro I.R. del Complejo de Sulfato de Diacuobisbiuretcobre(II)**

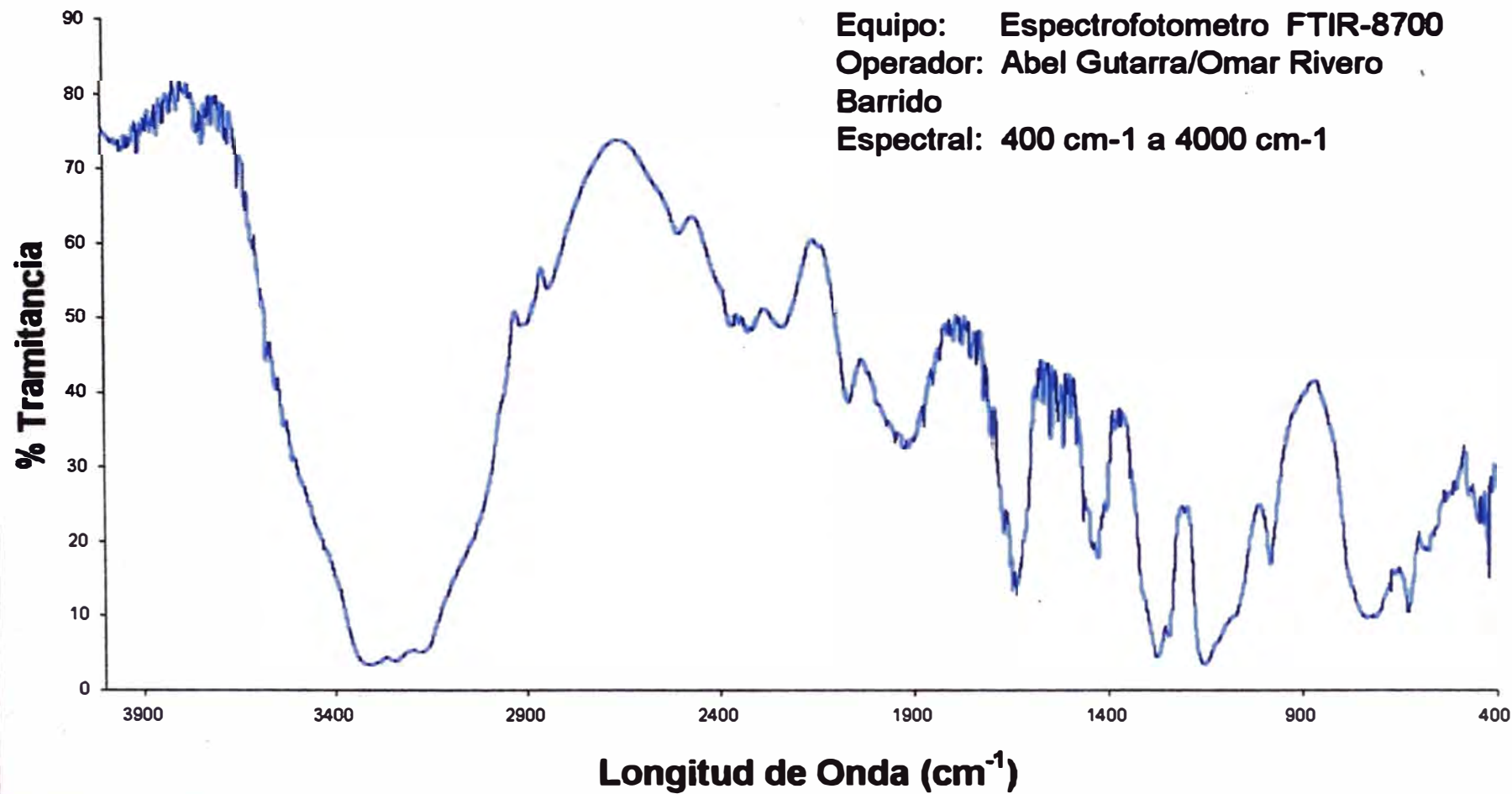
- F. Espectro I.R. del Complejo de Histidina-Cobre(II)**

- G. Espectro I.R. del Ligante Biuret**

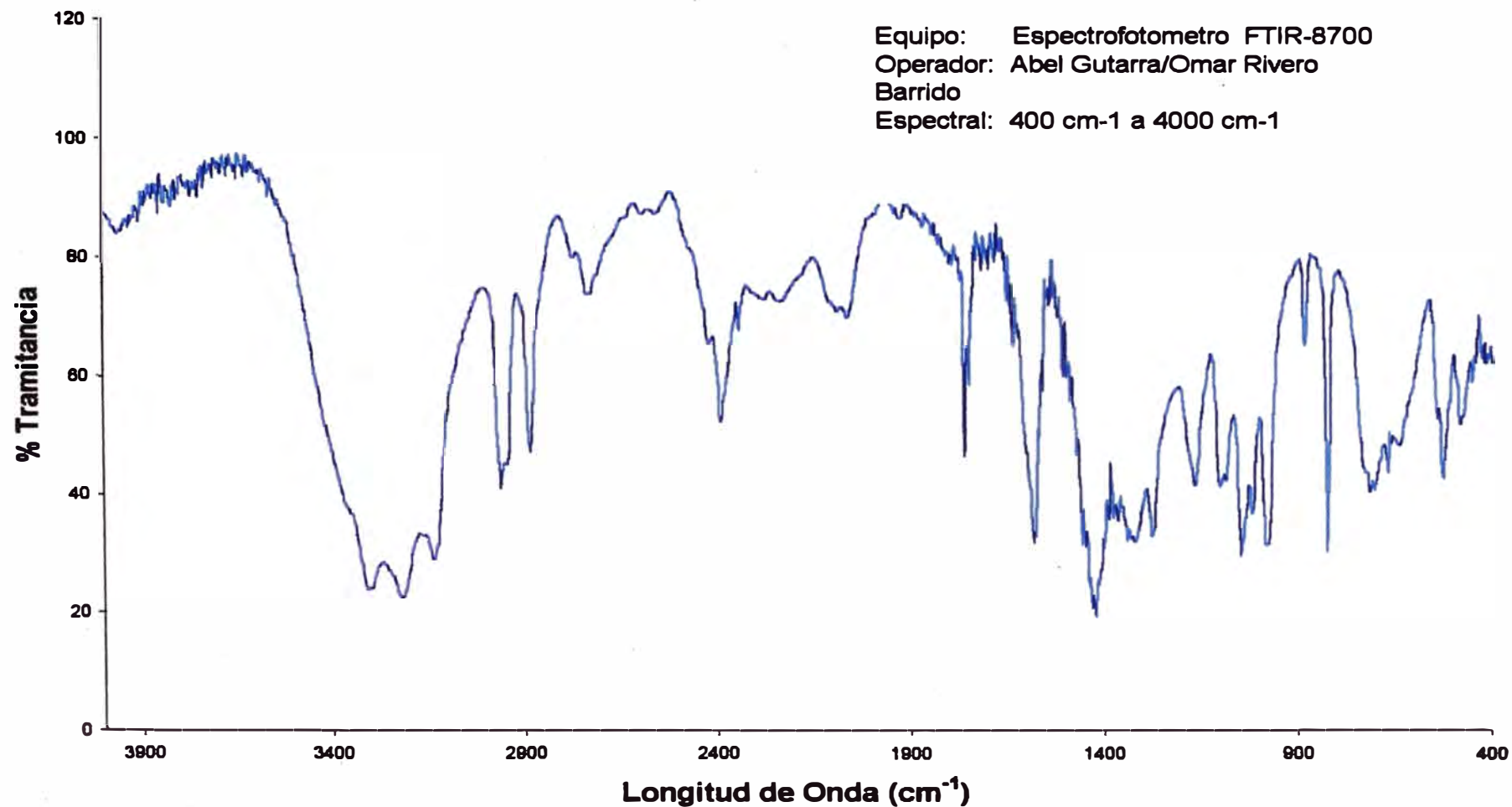
- H. Espectro I.R. del Ligante Glicina**

- I. Espectro I.R. del Ligante Histidina**

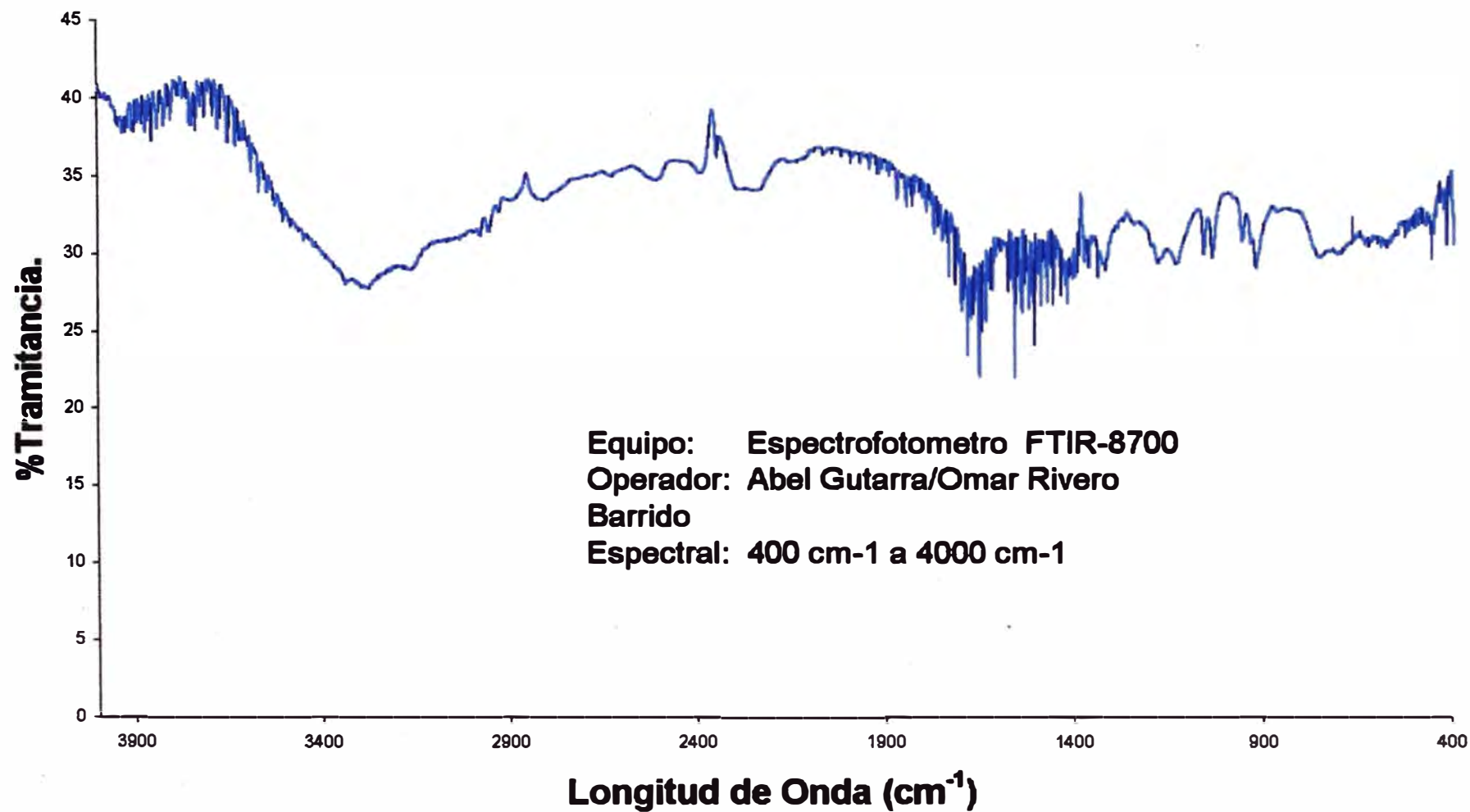
Espectro I.R. del Complejo de Sulfato de Tetraamincobre(II) monohidratado



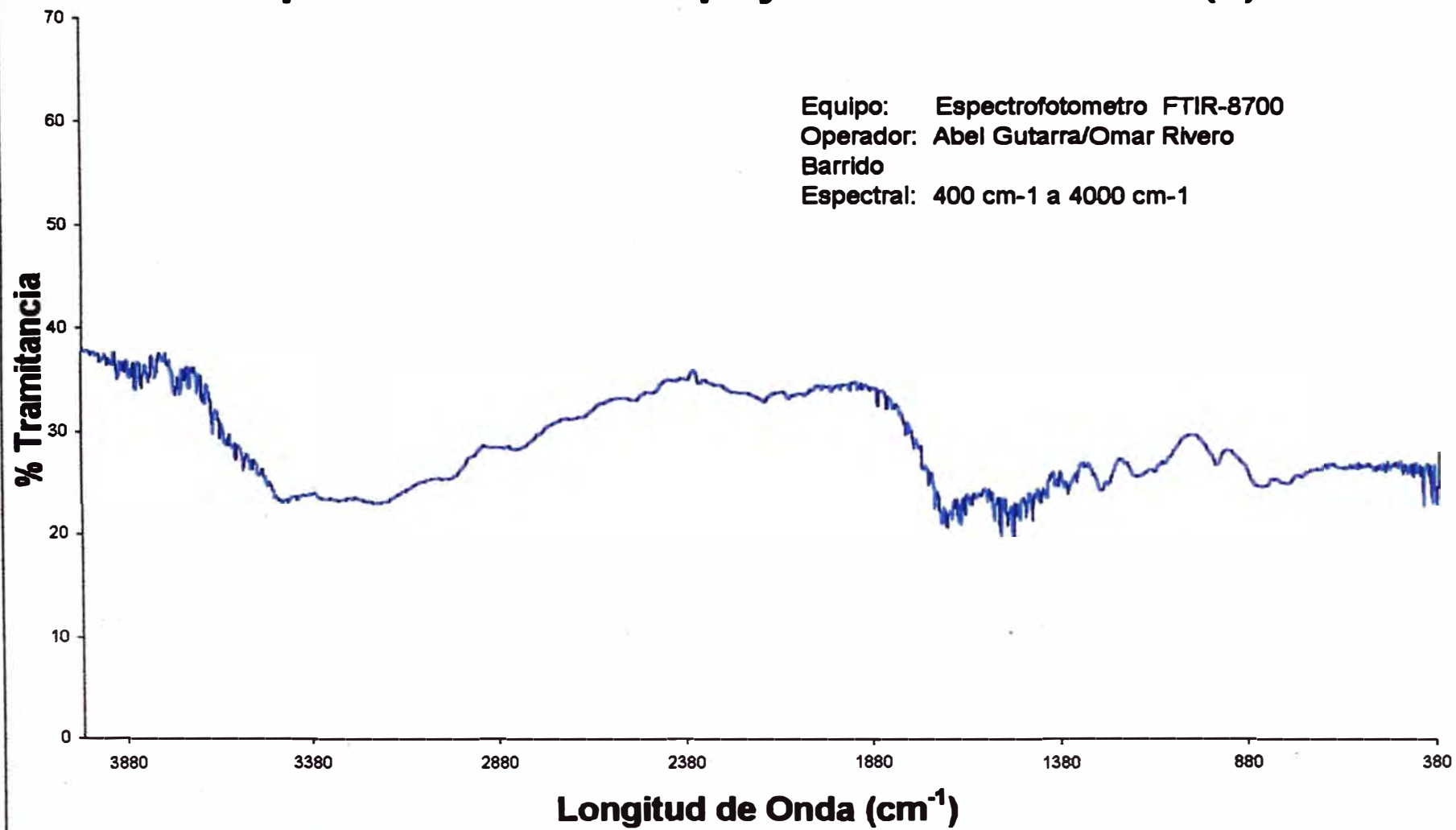
Espectro I.R. del Complejo de Nitrato de Bisetilendiaminacobre(II)



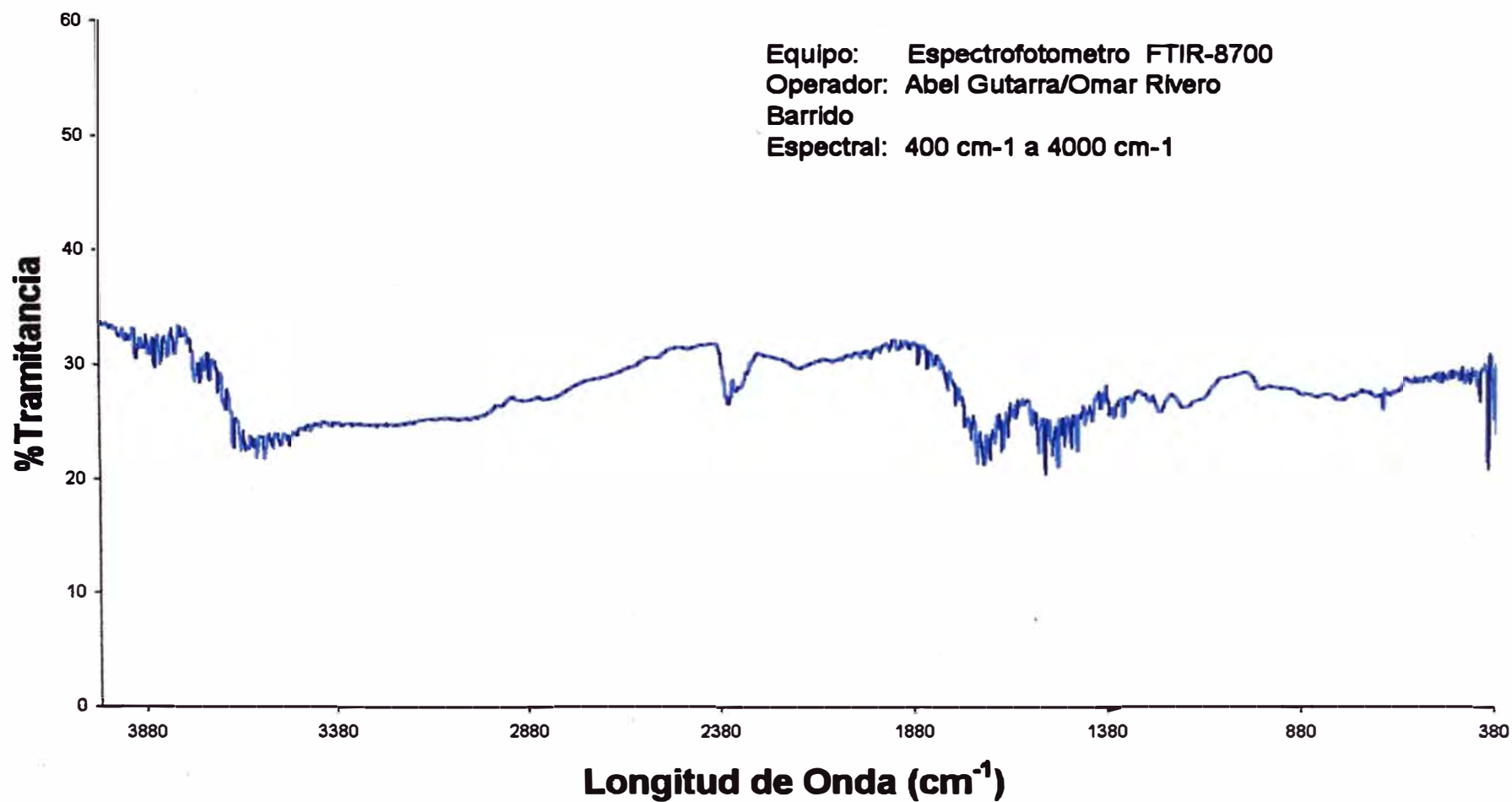
Espectro I.R. del Complejo de Diacuoobisglicincobre(II)



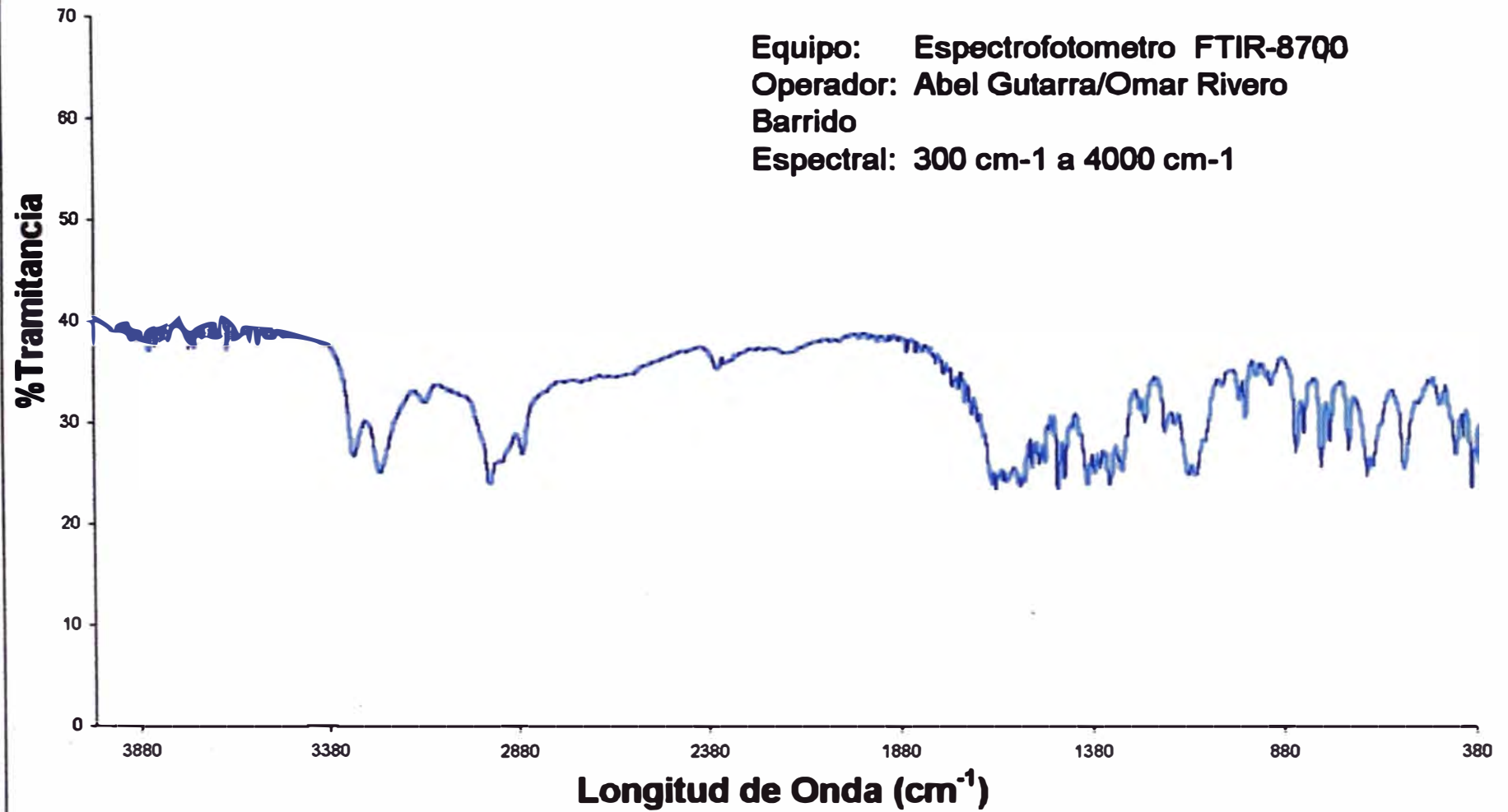
Espectro I.R. del complejo de Bisbiuretcobre(II)



Espectro I.R. del complejo de diacuobisbiuretcobre(II)



Espectro I.R. del Complejo de Histidina-Cobre(II)



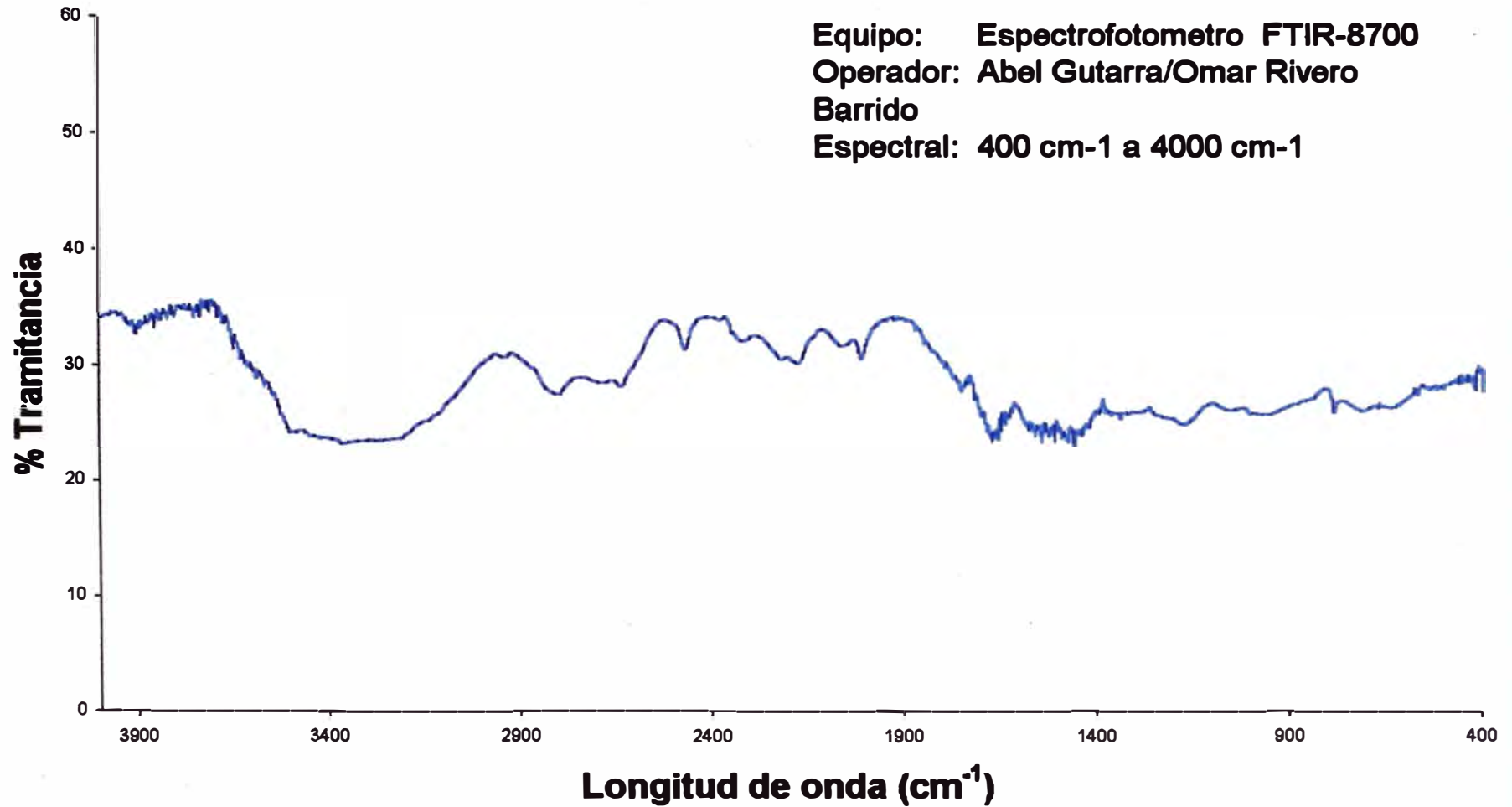
Espectro I.R. del Ligante Bluret

Equipo: Espectrofotometro FTIR-8700

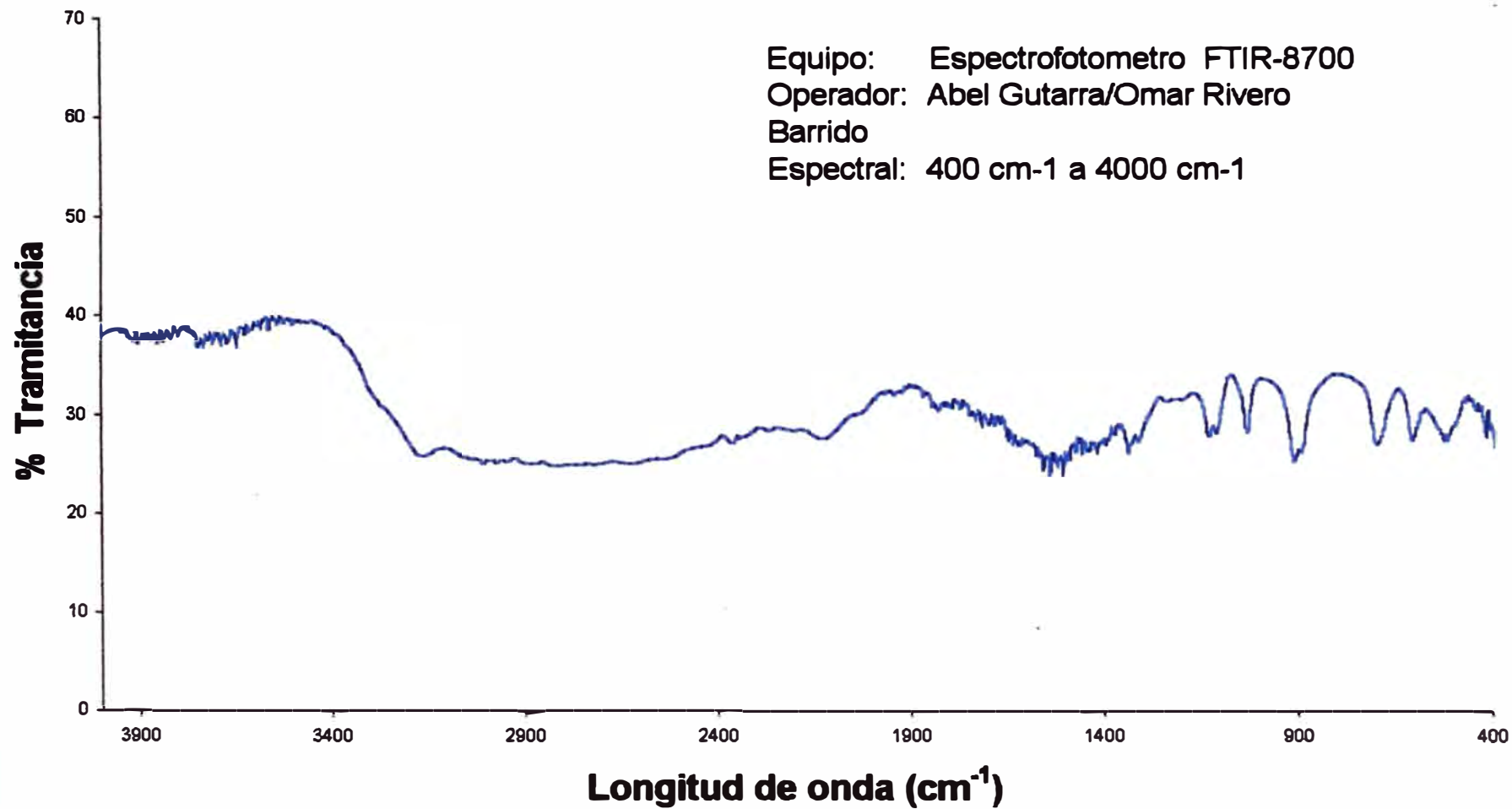
Operador: Abel Gutarra/Omar Rivero

Barrido

Espectral: 400 cm^{-1} a 4000 cm^{-1}

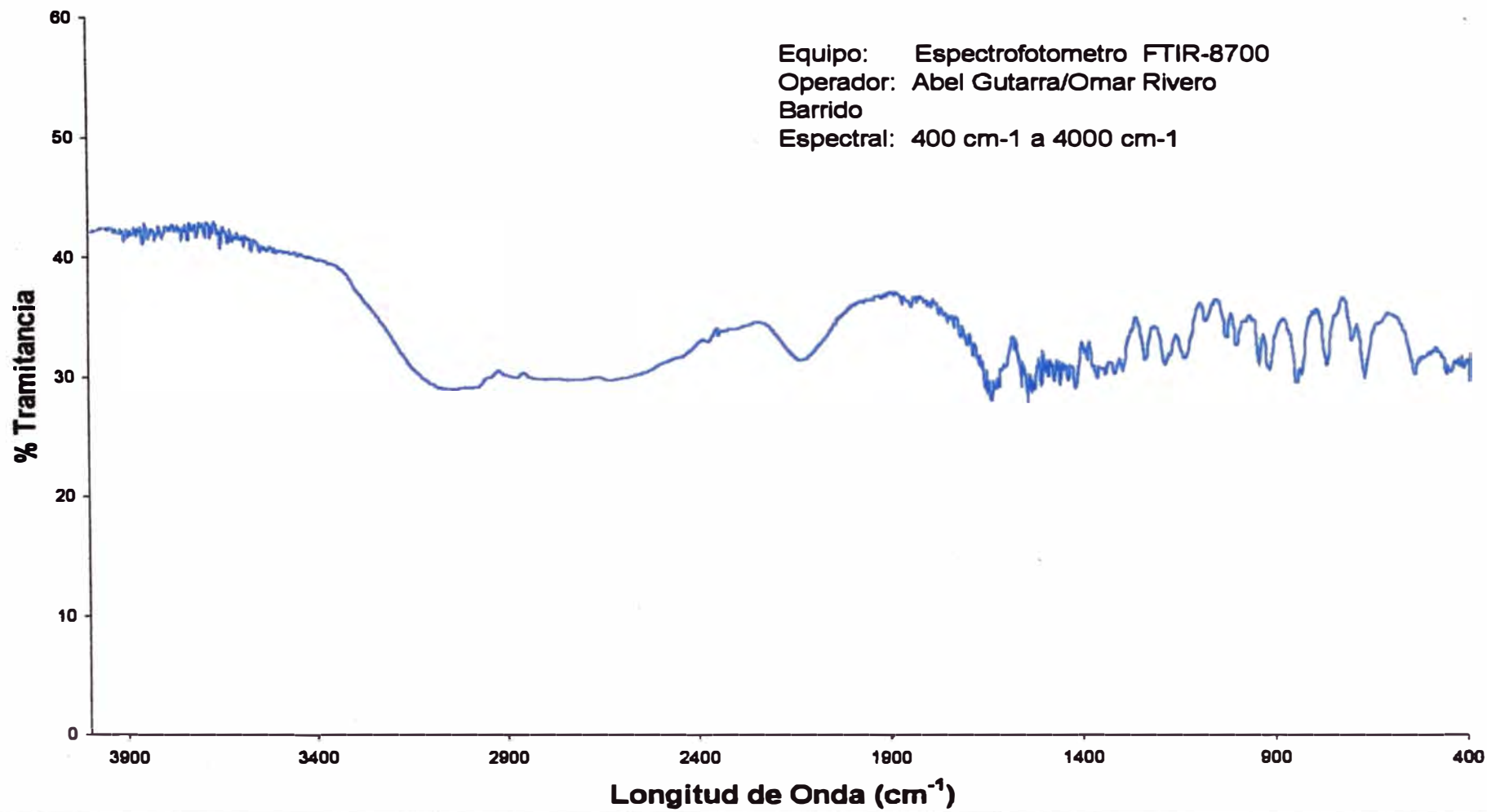


Espectro I.R. del Ligante Glicina



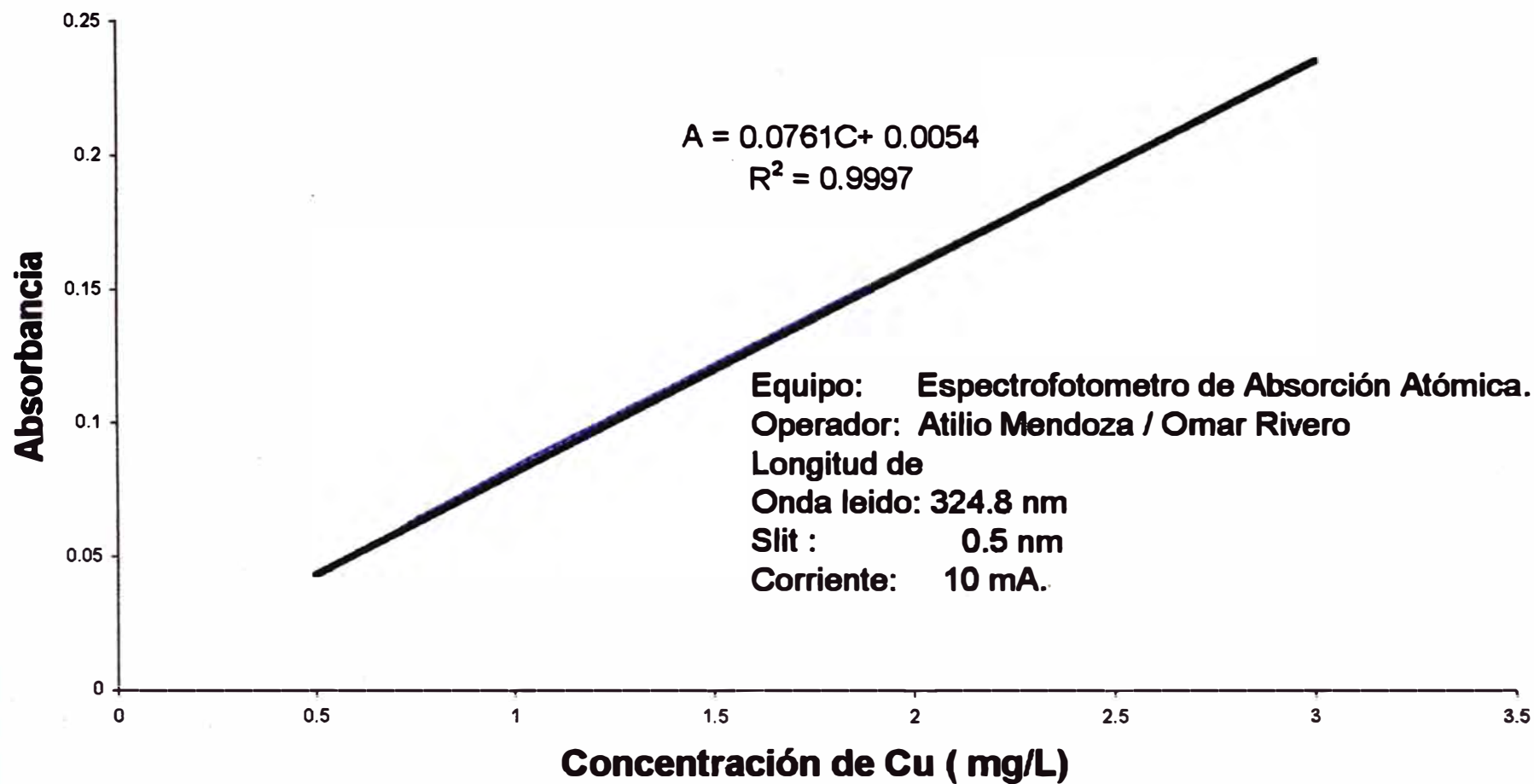
Espectro I.R. del Ligante Histidina

Equipo: Espectrofotometro FTIR-8700
Operador: Abel Gutarra/Omar Rivero
Barrido
Espectral: 400 cm⁻¹ a 4000 cm⁻¹



3. Curva de Calibración para la determinación de Cu por Absorción Atómica.

Curva de Calibración para la Determinación de Cu por Absorción Atómica.



4. Curvas de Cinética de los Complejos

A. Curva de Cinética del Complejo de Sulfato de Tetraammincobre(II) monohidratado con $\text{CuCl } 10^{-2} \text{ M}$

B. Curva de Cinética del Complejo de Nitrato de Bisetilendiaminacobre(II) con $\text{CuCl } 10^{-2} \text{ M}$

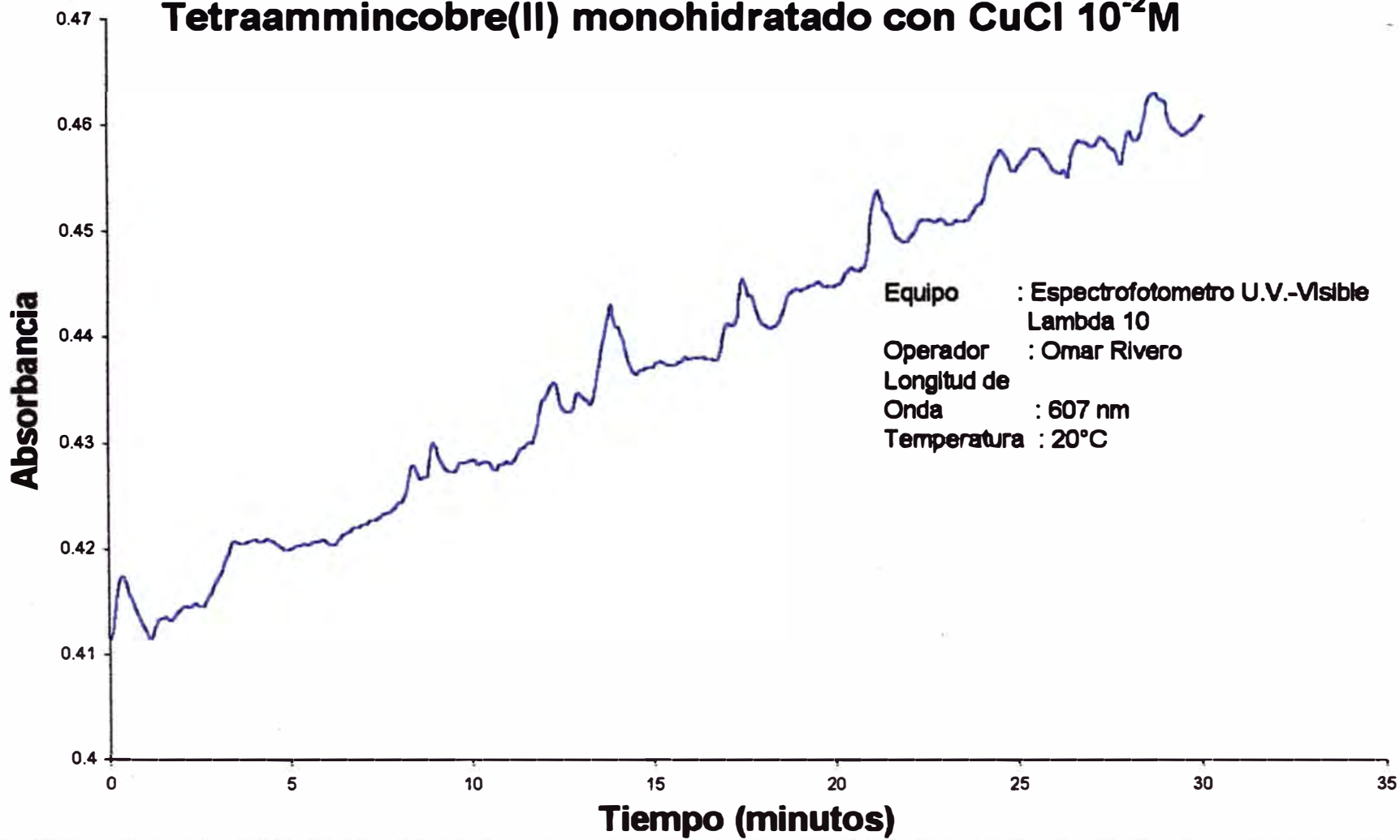
C. Curva de Cinética del Complejo de Diacuobisglicincobre(II) con $\text{CuCl } 10^{-2} \text{ M}$

D. Curva de Cinética del Complejo de Sulfato de Bisbiuretcobre(II) con $\text{CuCl } 10^{-3} \text{ M}$

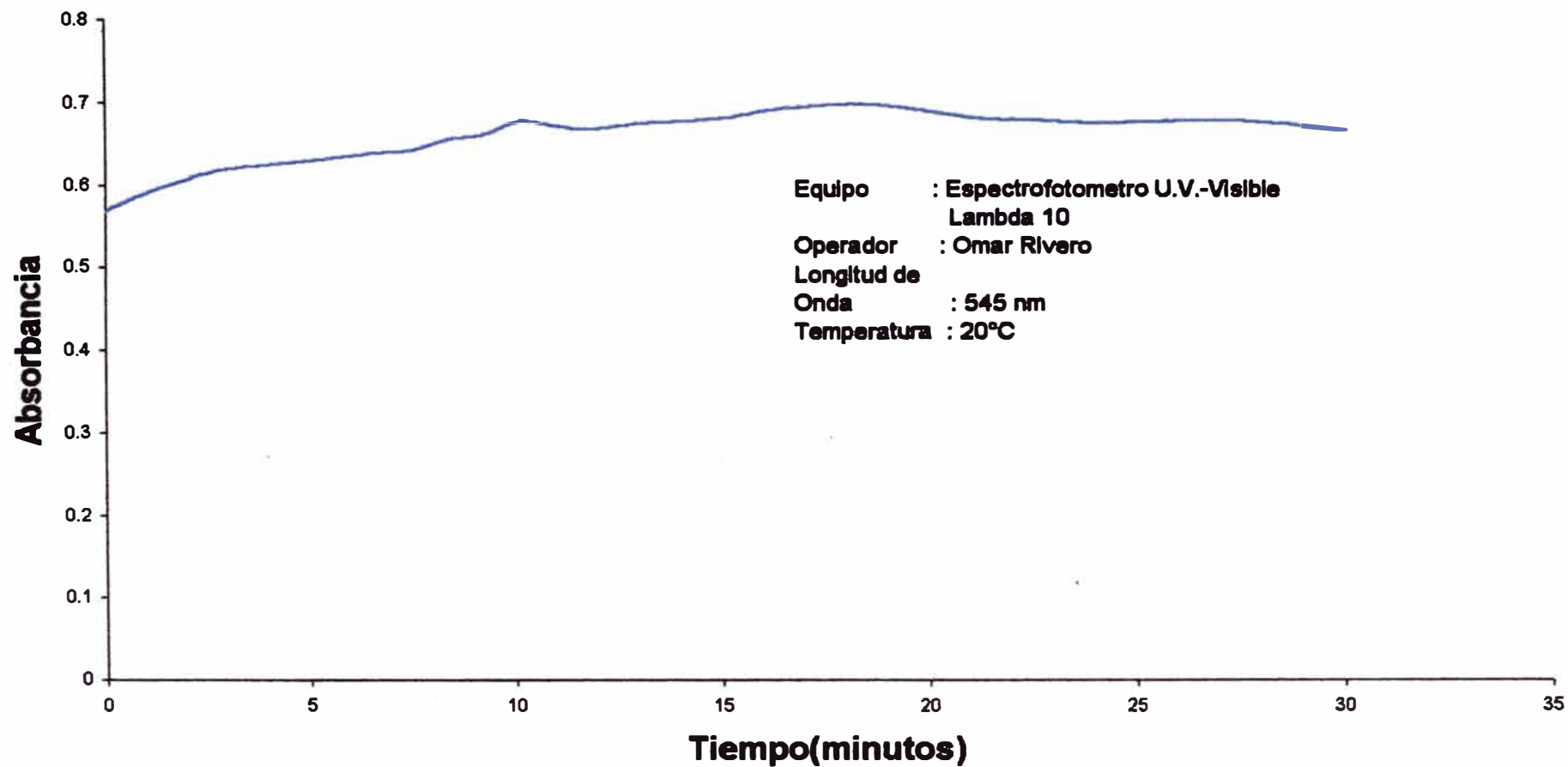
E. Curva de Cinética del Sulfato de Diacuobisbiuretcobre(II) con $\text{CuCl } 10^{-3} \text{ M}$

F. Curva de Cinética del Complejo de Histidina-Cobre(II)

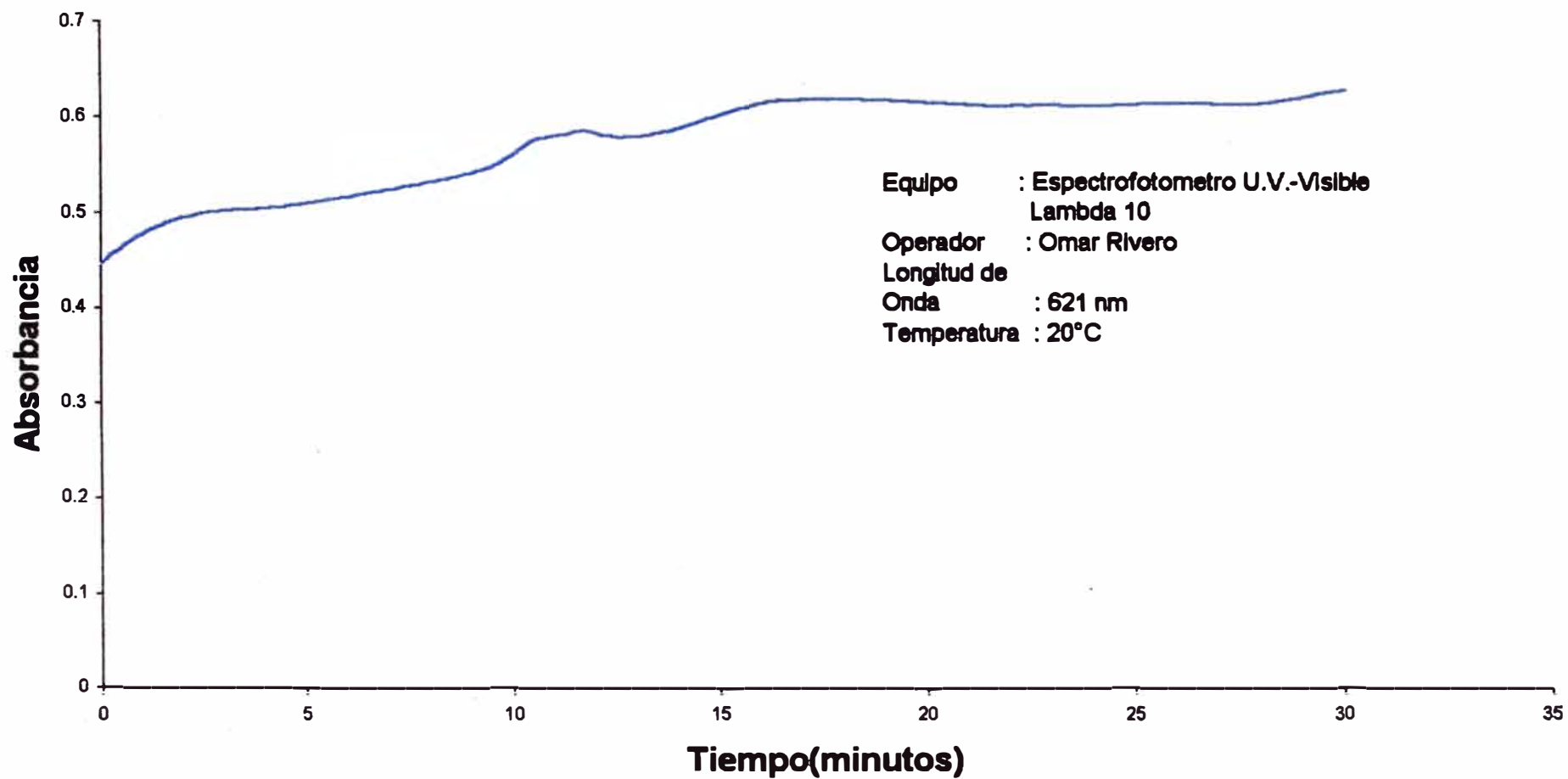
Curva de cinética del complejo de Sulfato de Tetraammincobre(II) monohidratado con $\text{CuCl } 10^{-2}\text{M}$



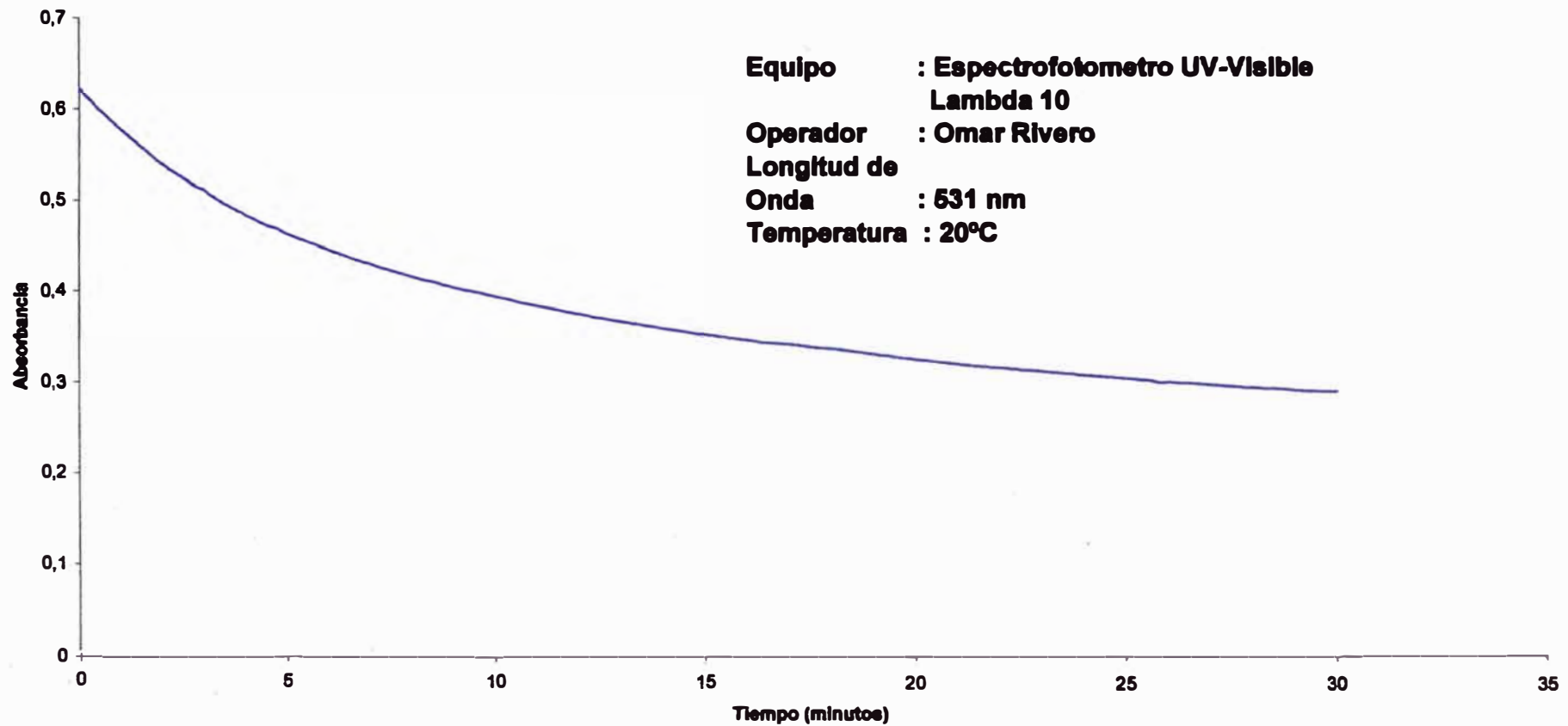
Curva de Cinética del Complejo de Nitrato de Bisetilendiamina con $\text{CuCl } 10^{-2}\text{M}$



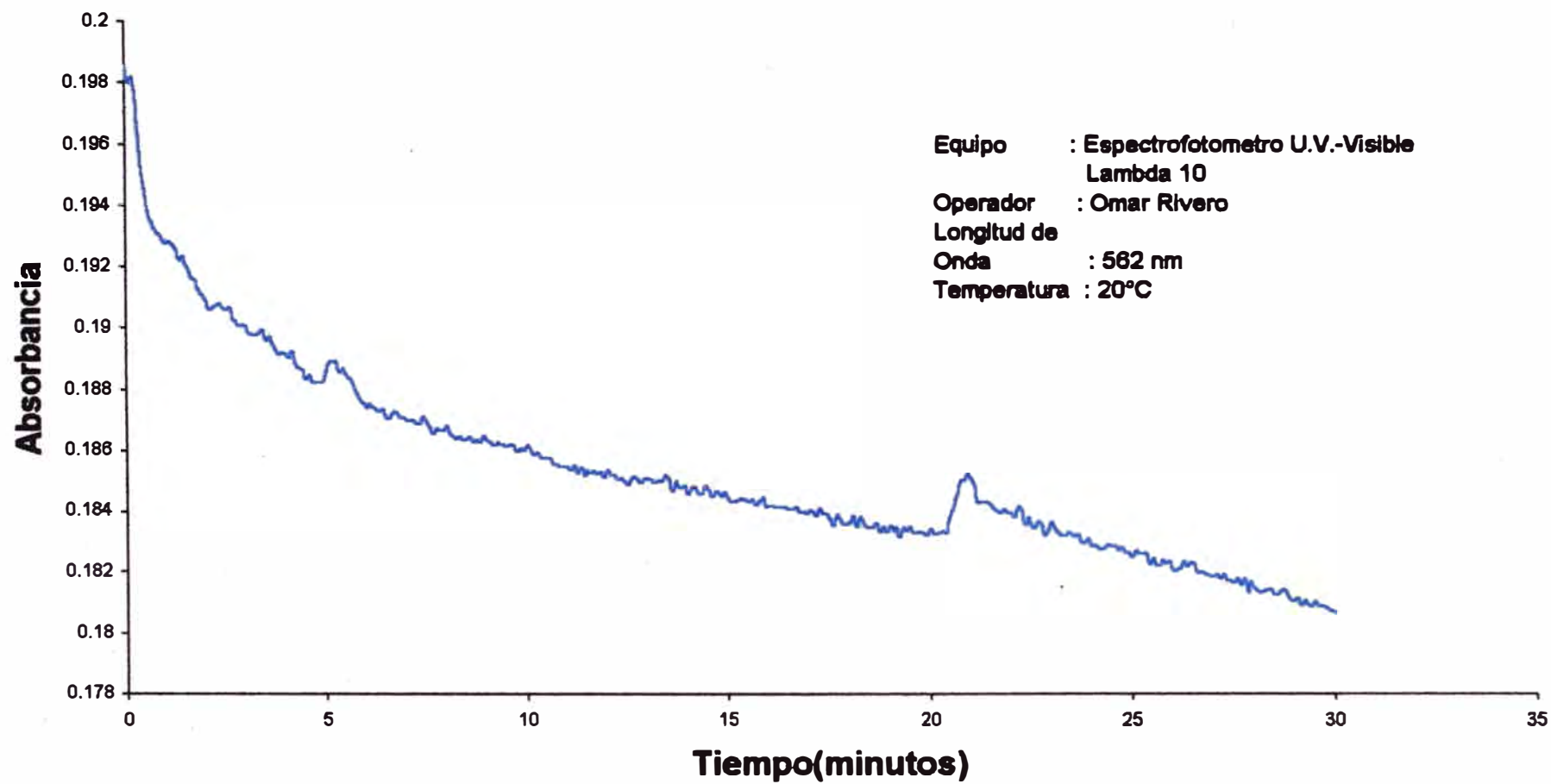
Curva de Cinética del Complejo de DiacuobisglicinCobre(II) con $\text{CuCl } 10^{-2}\text{M}$



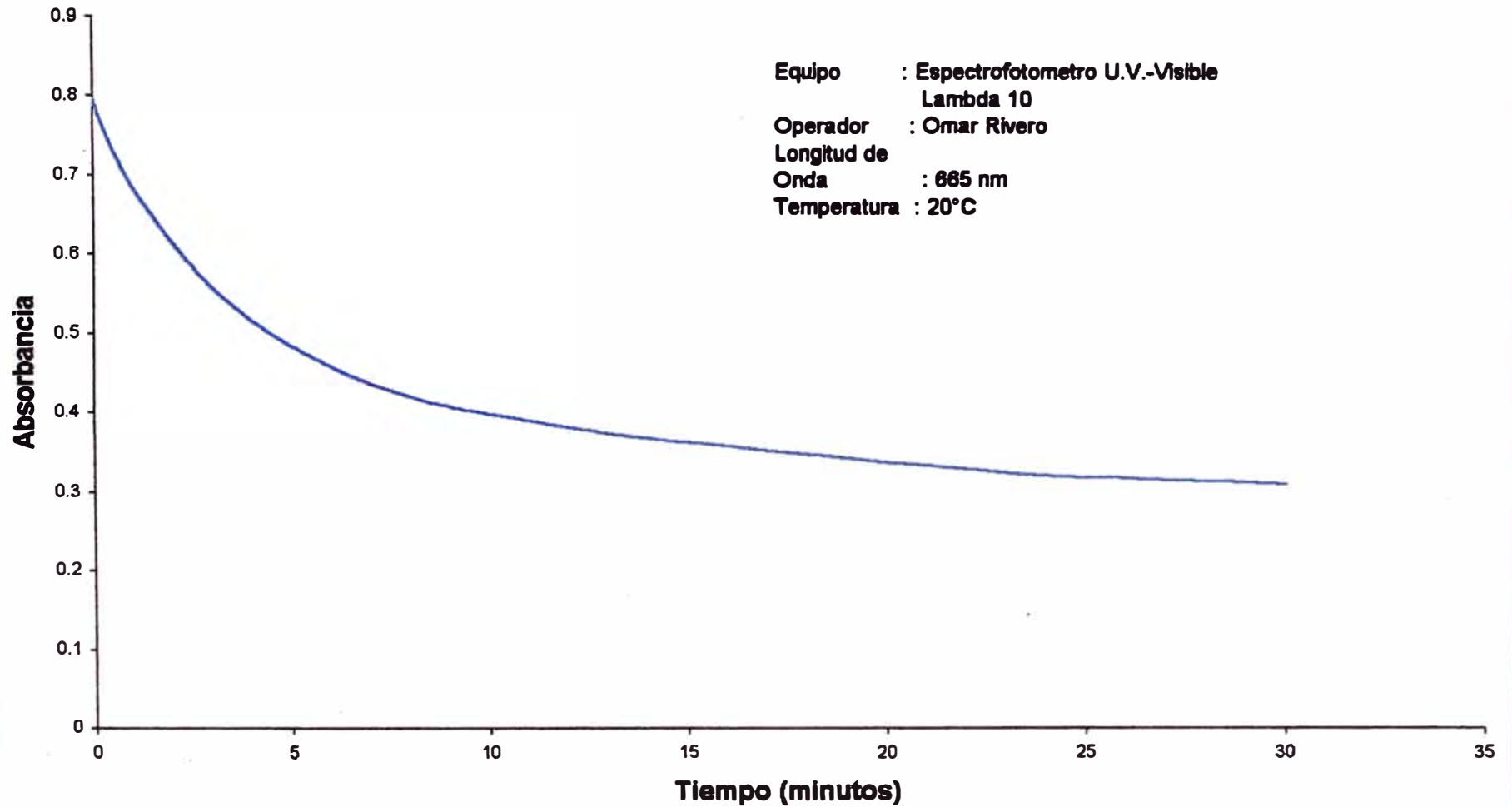
Curva de Cinetica del Complejo de Sulfato de BisbiuretCobre(II) con $\text{CuCl } 10^{-3}\text{M}$



Curva de Cinética del Complejo de Sulfato de DiacuobisbiuretCobre(II) con $\text{CuCl } 10^{-3}\text{M}$



Curva de Cinética del Complejo de Histidina-Cu con CuCl 10⁻² M



5. Método Integral para la determinación del Orden de la reacción

A. Mejor recta para la cinética del Complejo de Sulfato de Tetraammincobre(II) monohidratado

B. Mejor recta para la cinética del Complejo de Nitrato de Bisetilendiaminacobre(II)

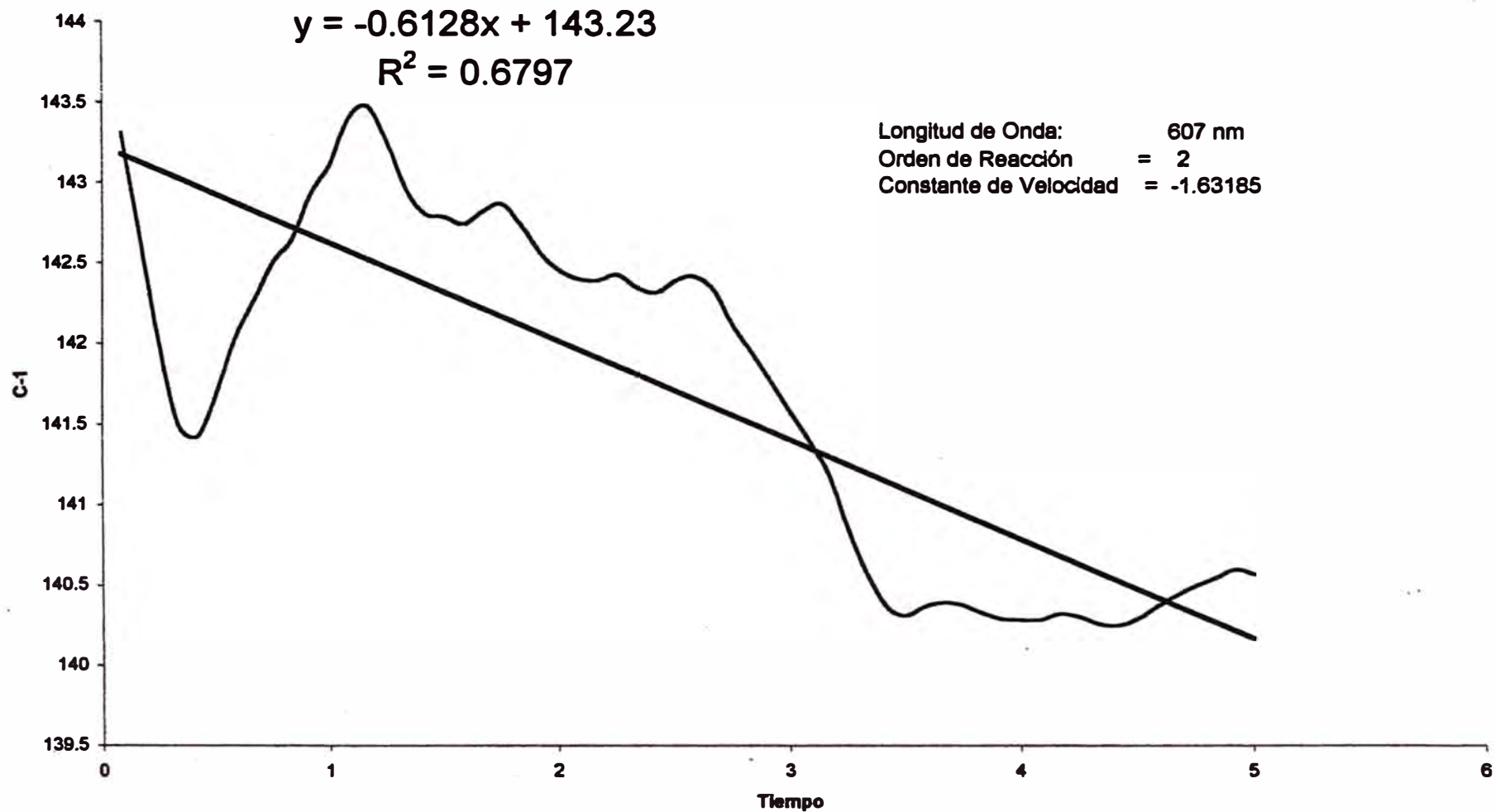
C. Mejor recta para la cinética del Complejo de Diacuobisglicincobre(II)

D. Mejor recta para la cinética del Complejo de sulfato de Bisbiuretcobre(II)

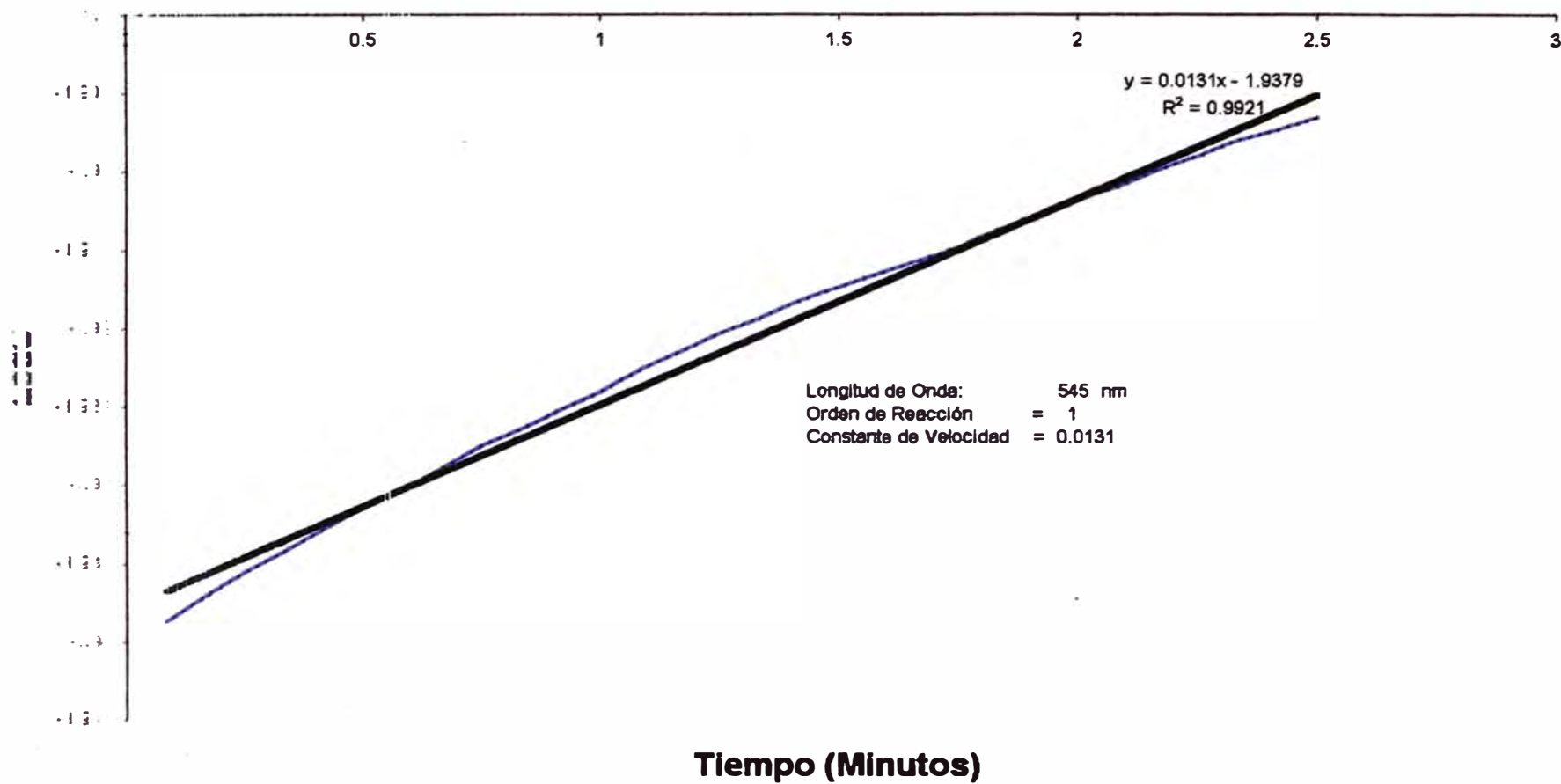
E. Mejor recta para la cinética del Complejo de Sulfato de Diacuobisbiuretcobre(II)

F. Mejor recta para la cinética del complejo de Histidina-Cobre(II)

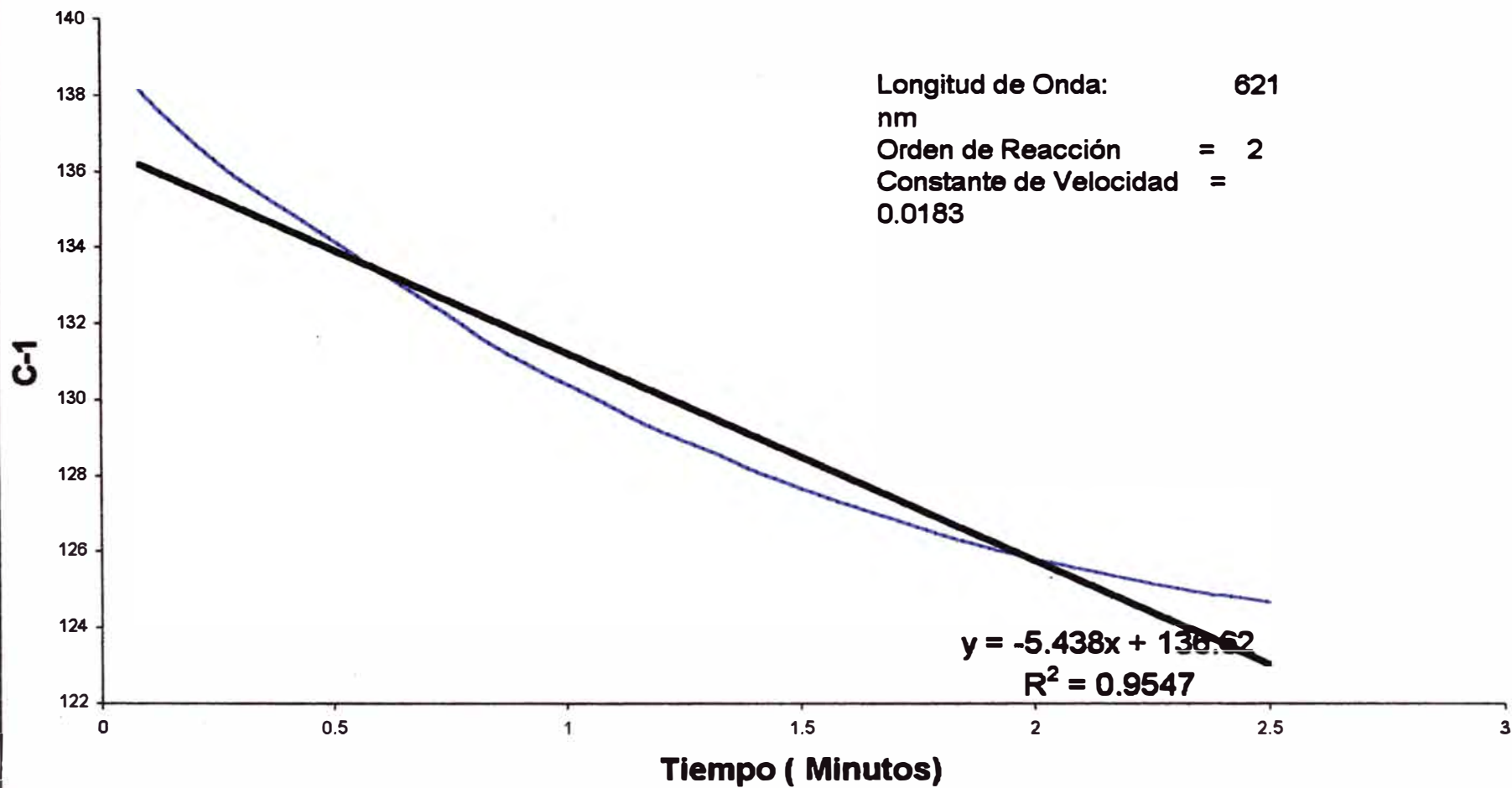
Determinación de la Constante de Velocidad para la Cinética del Complejo $\text{Cu}(\text{NH}_3)_4\text{SO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ por el Metodo integral para N=2



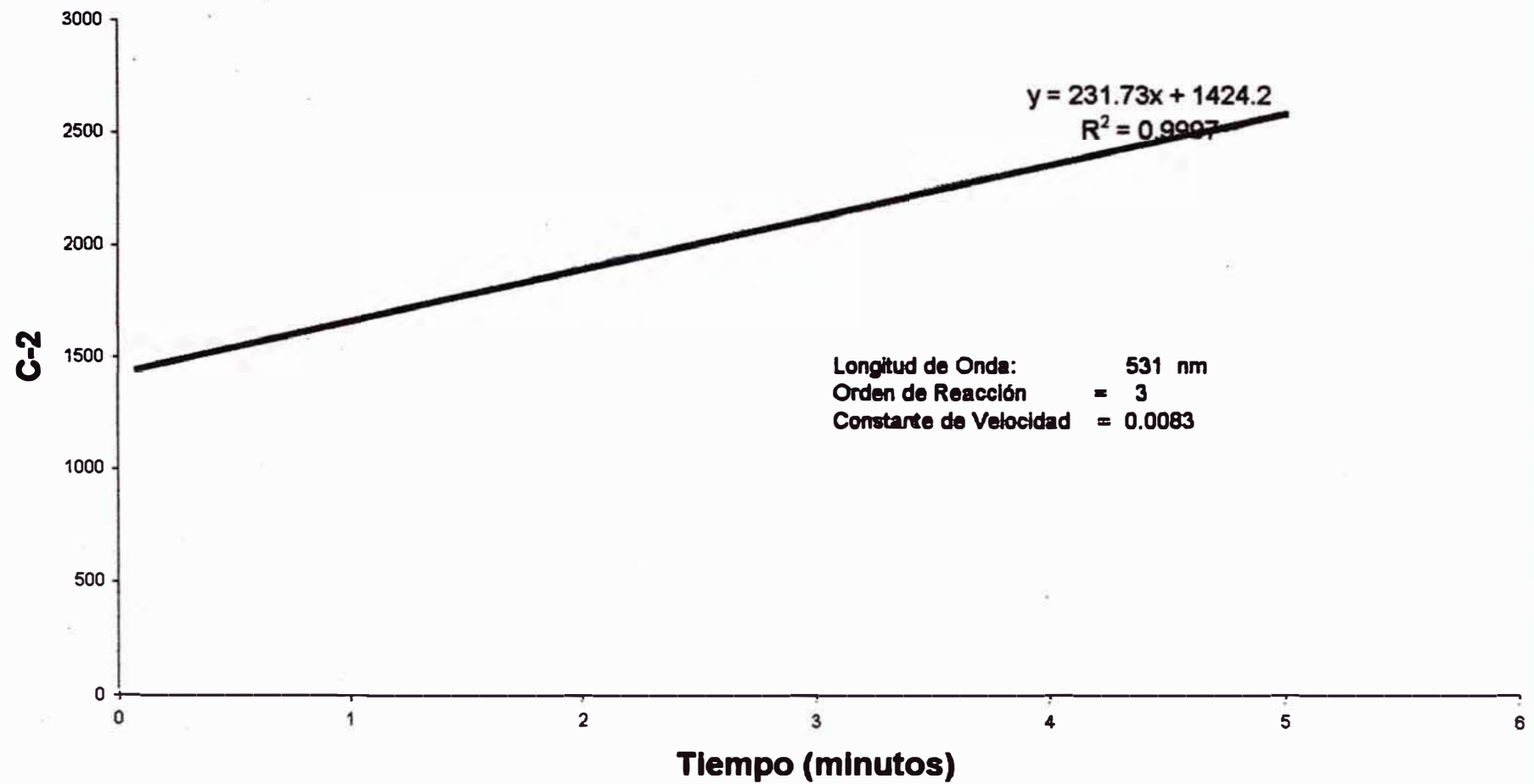
Determinación de la Constante de Velocidad para el $(\text{Cu(en)}_2)(\text{NO}_3)_2$ por el Metodo Integral para N=1



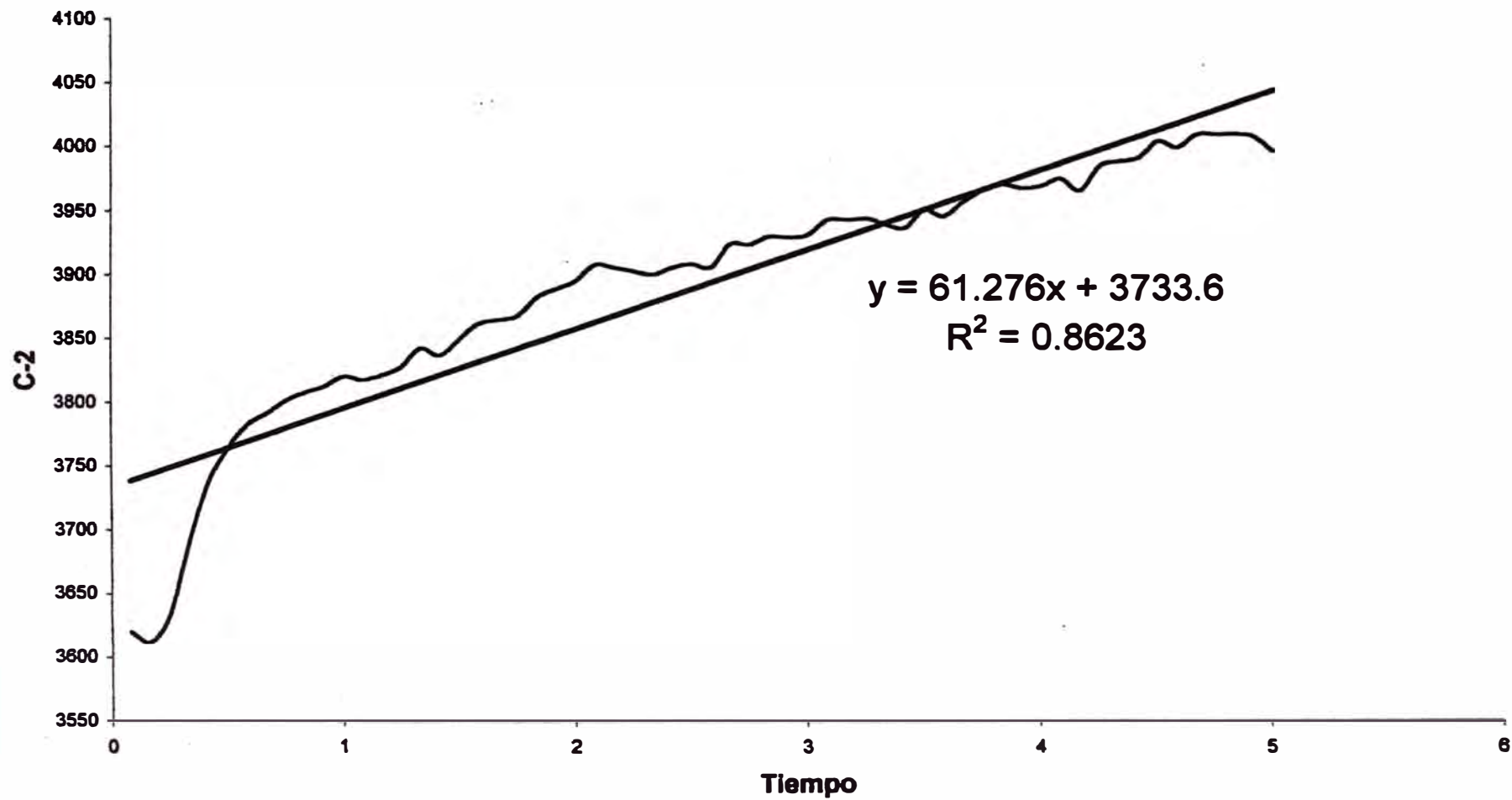
Determinación de la Constante de Velocidad para el $(\text{Cu}(\text{gly})_2(\text{H}_2\text{O})_2)$ por el Metodo Integral para $N=2$



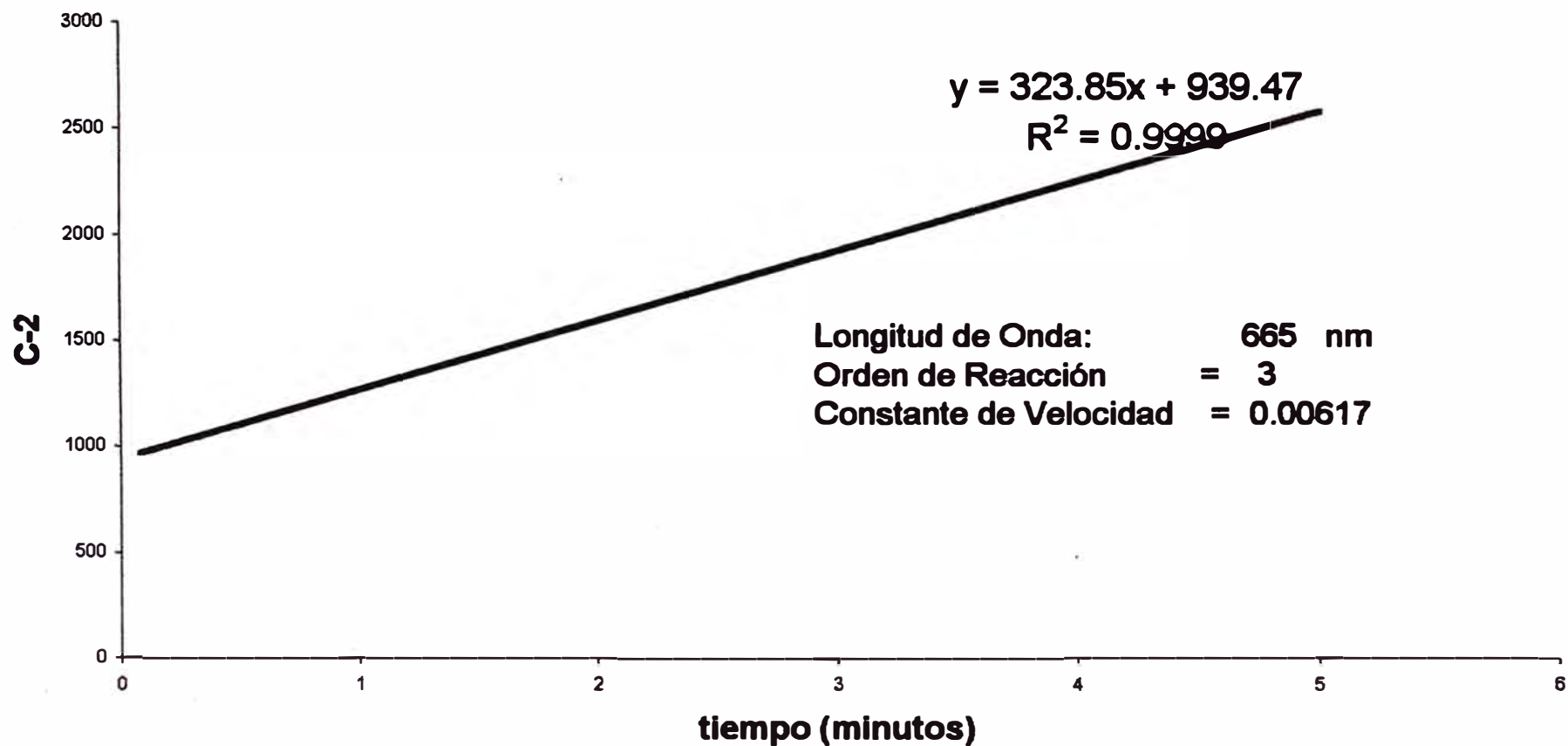
Determinación de la Constante de Velocidad del [Cu(Biu)2] por el Metodo Integral para N=3



Determinación de la Constante de velocidad para el [Cu(Biu)2(H2O)2] por el Metodo Integral para N=3



Determinación de la Constante de Velocidad para el Complejo de Histidina-Cobre(II) por el Metodo integral para N=3



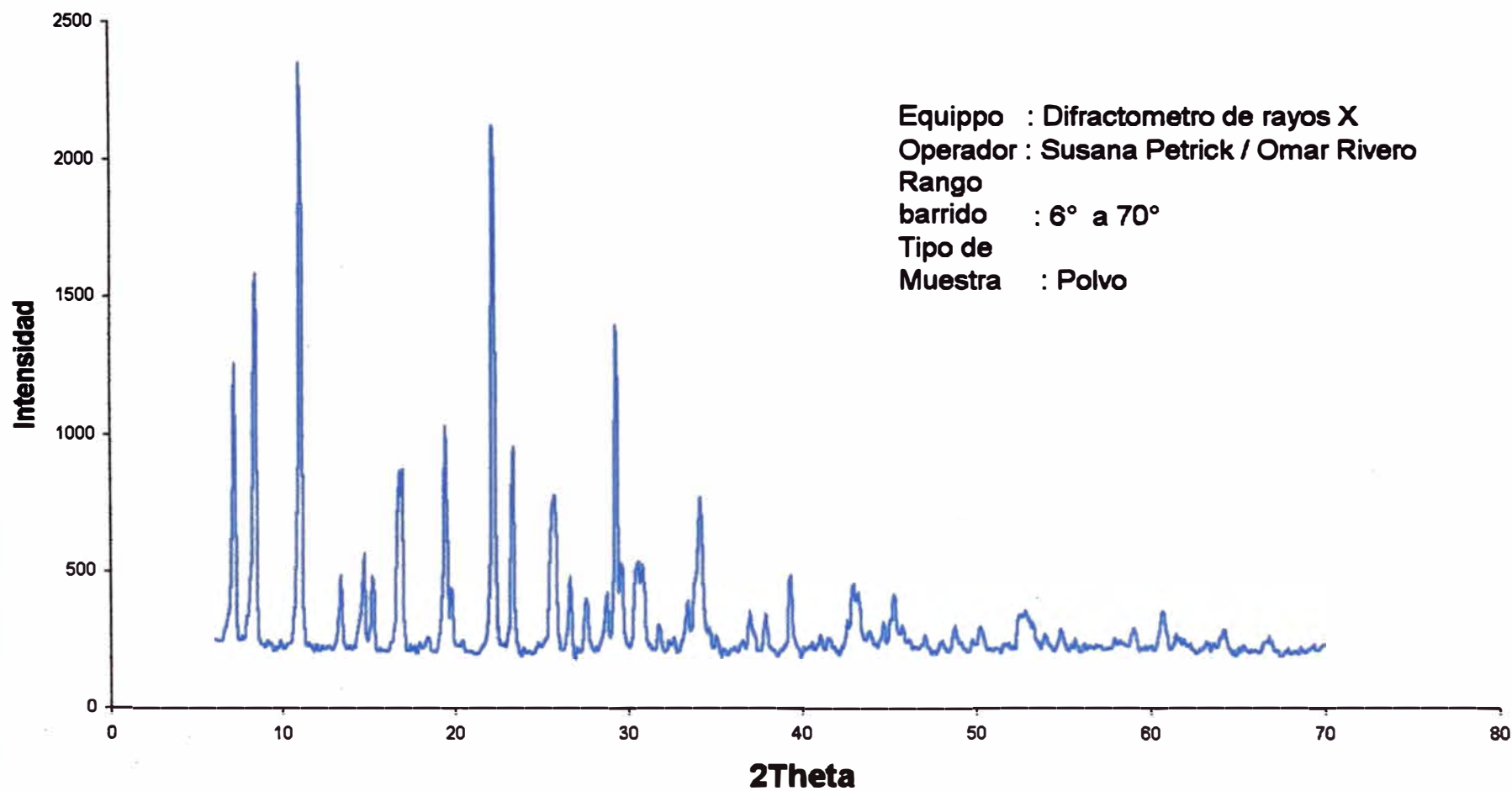
6. Difractogramas Obtenidos.

A. Difractograma del Complejo de Tetraammincobre(II) monohidratado

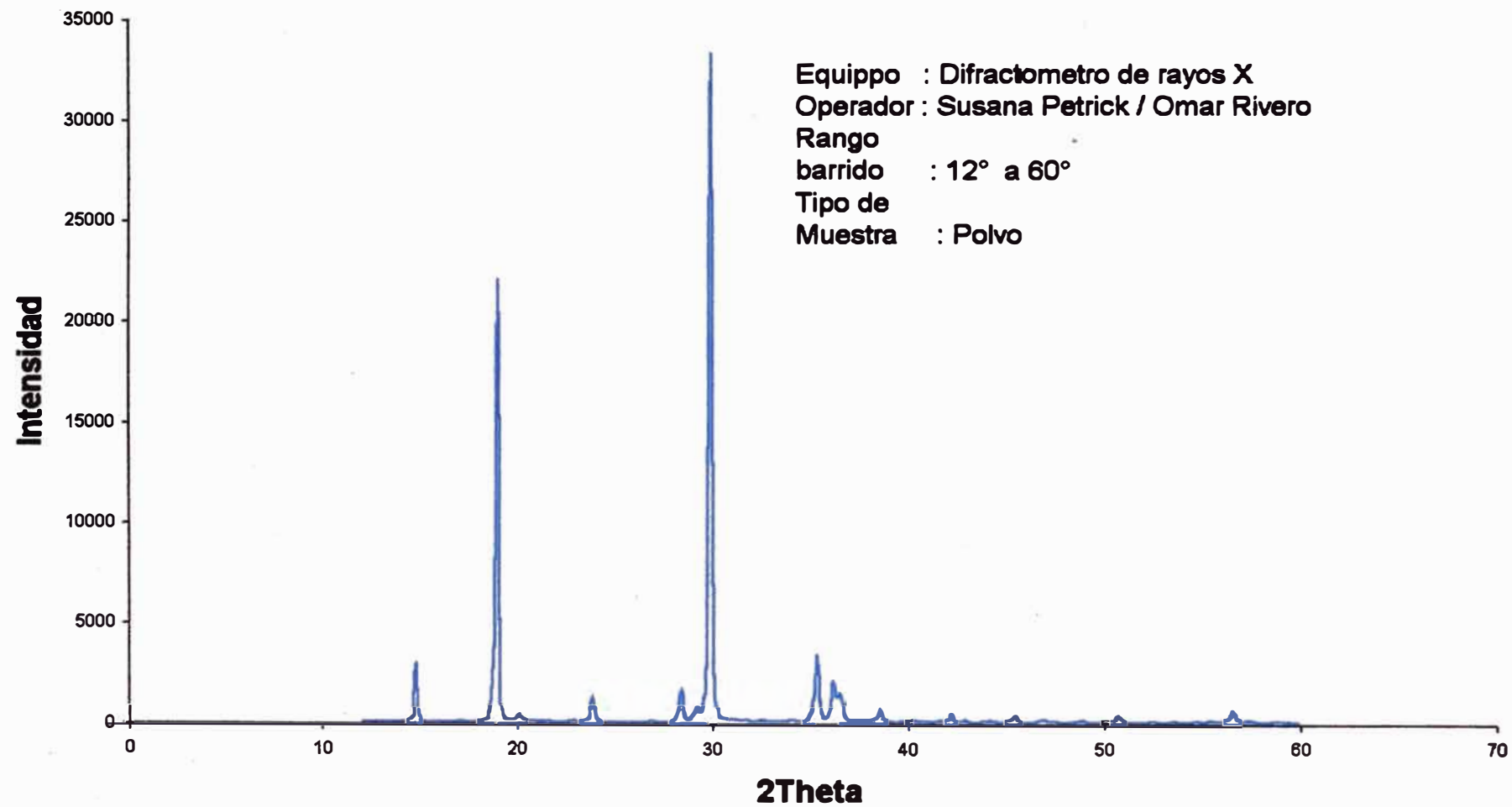
B. Difractograma del Ligante Glicina

C. Difractograma del Ligante Leucina

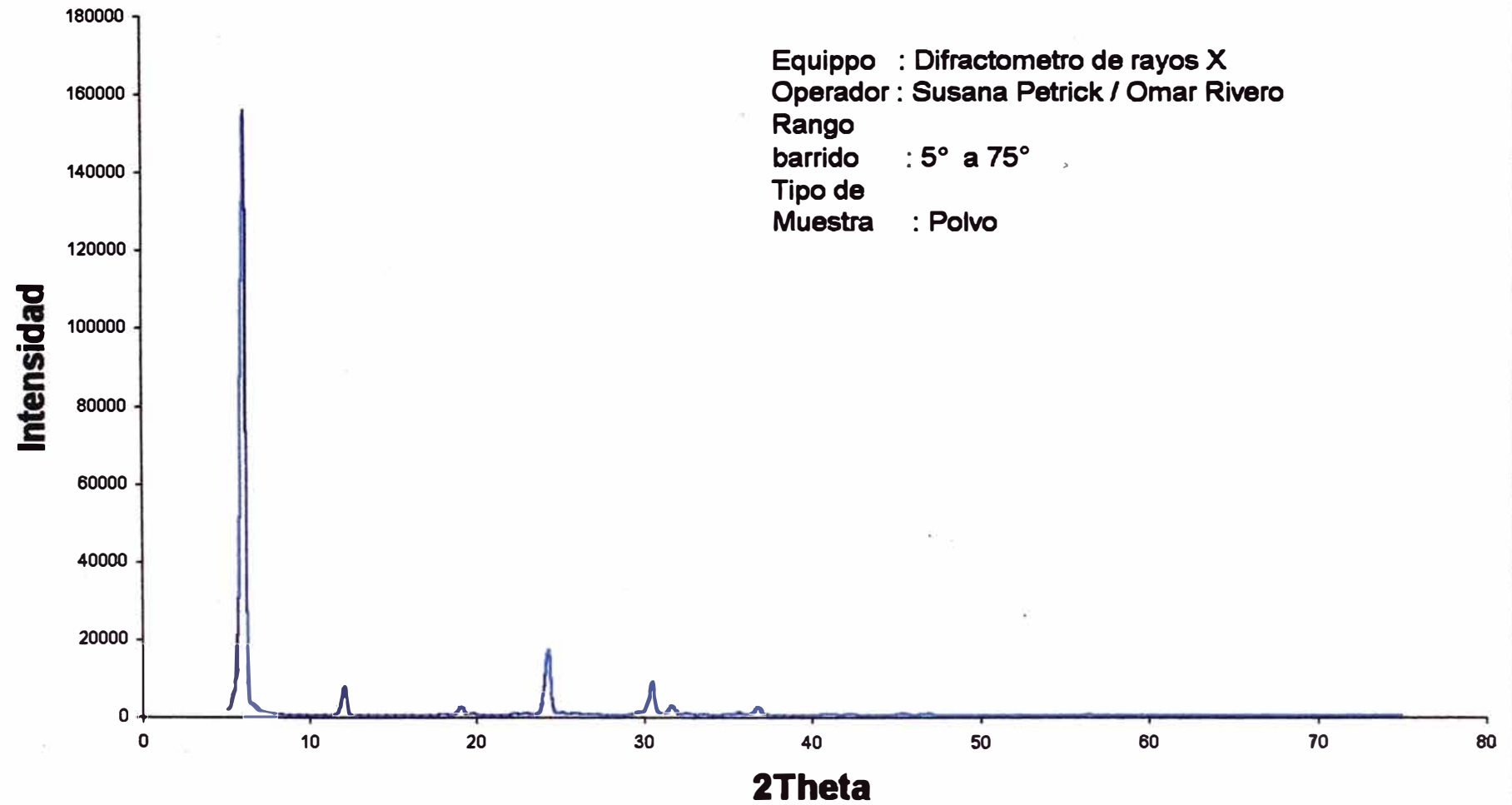
Difractograma del Complejo de Sulfato de Tetraammincobre(II) Monohidratado



Difractograma del Ligante Glicina



Difractograma del Ligante Leucina

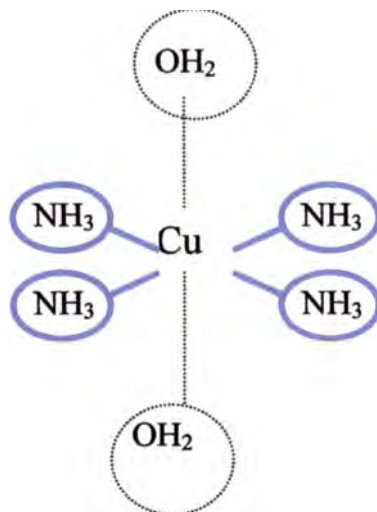


7. Nomenclatura de Aminoácidos.

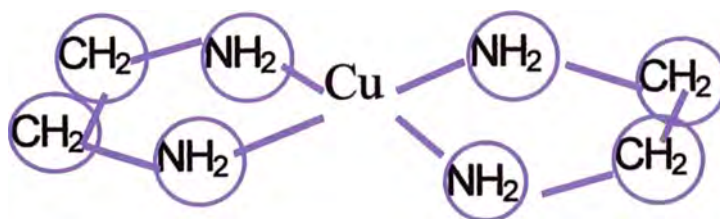
Aminoácidos	Abreviatura (tres letras)	Abreviatura (una letra)
Alanina	Ala	A
Arginina	Arg	R
Aspargina	Asn	N
Ácido	Asp	D
Aspartico	Cys	C
Cisteina	Gln	Q
Glutamina	Glu	E
Ácido	Gly	G
Glutámico	His	H
Glicina	Ile	I
Histidina	Leu	K
Isoleucina	Lys	L
Leucina	Met	M
Lisina	Phe	F
Methionina	Pro	P
Fenilalanina	Ser	S
Prolina	Thr	T
Serina	Trp	W
Treonina	Tyr	Y
Triptofano	Val	V
Tirosinea		
Valina		

8. Estructuras propuestas para los complejos.

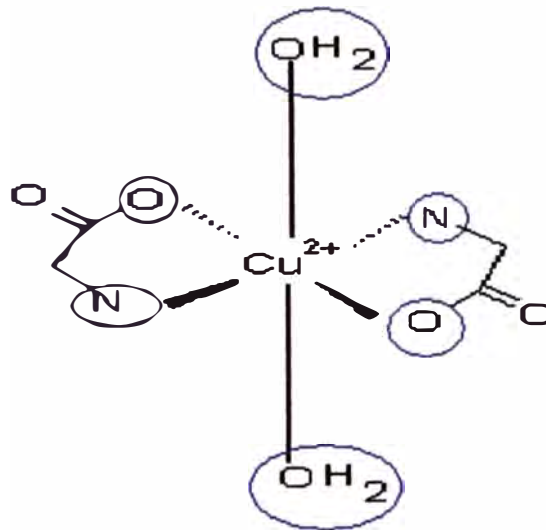
A. Estructura propuesta para el Sulfato de Tetraammincobre(II) monohidratado



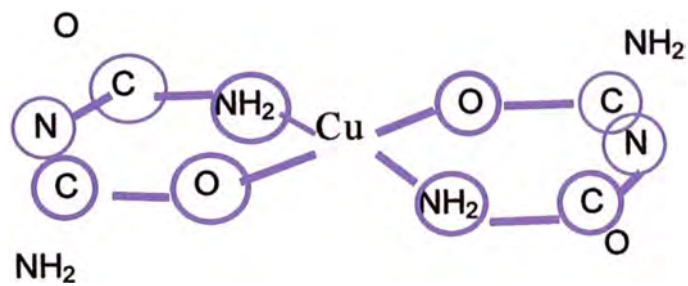
B. Estructura propuesta para el Nitrato de Bisetilendiaminacobre(II)



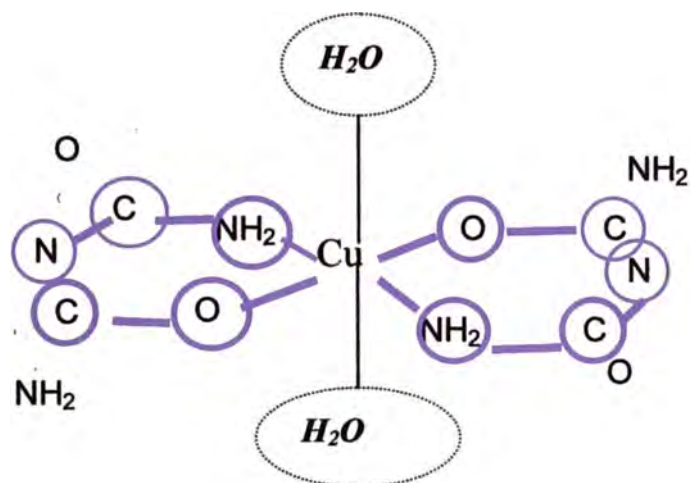
C. Estructura propuesta para el Diacuobisglicincobre(II)



D. Estructura propuesta para el Sulfato de de Bisbiuret cobre(II)



E. Estructura propuesta para el Sulfato de Diacuobisbiuretcobre(II)



9. Fotos

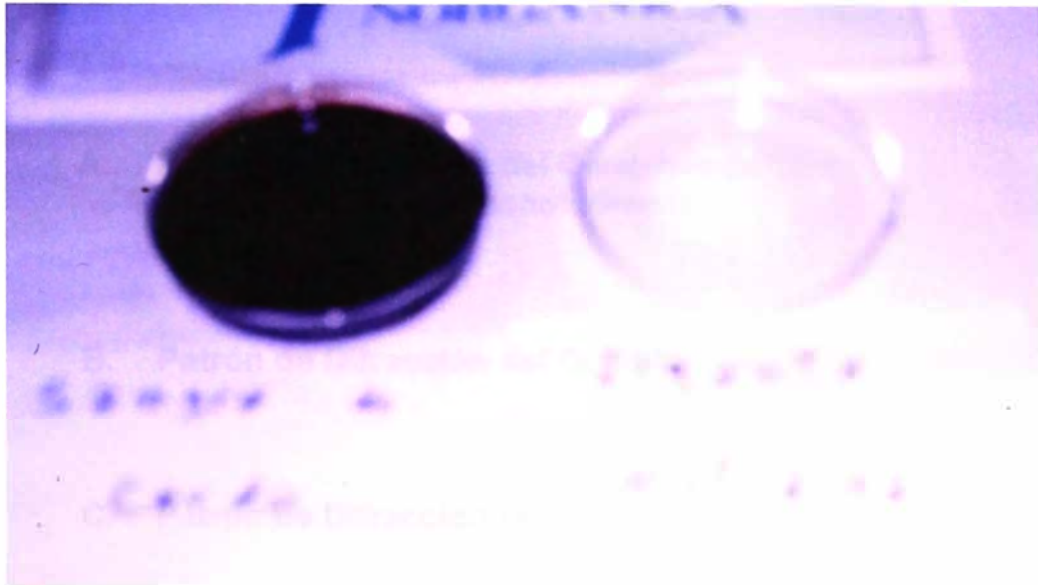
A. Foto de los Complejos en Cristales



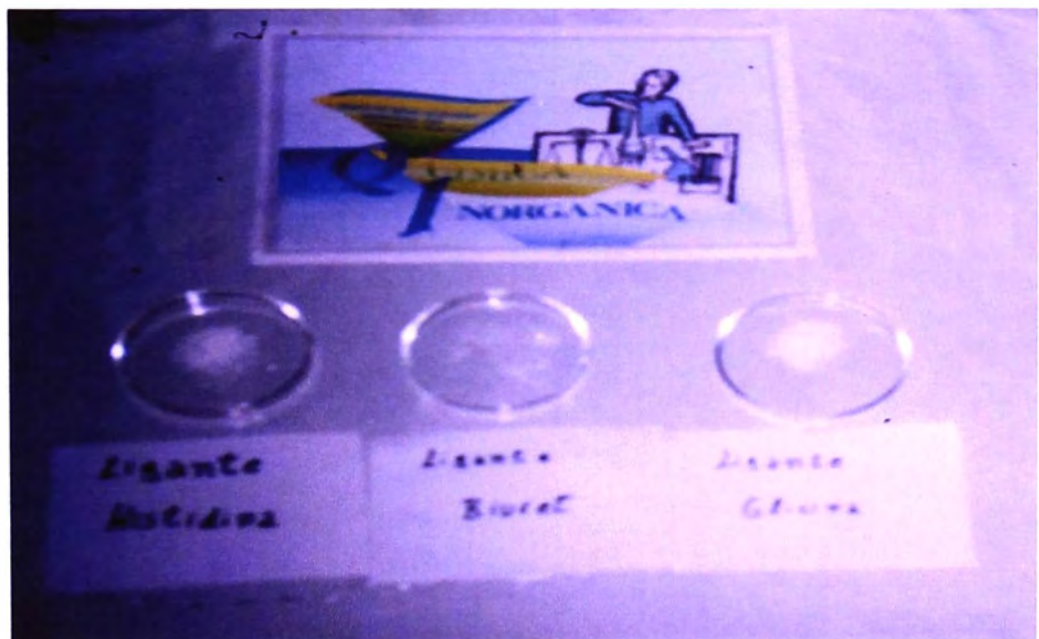
B. Foto de los Complejos en Solución



C. Foto de la sangre y del Ligante extraído a partir de esta.



D. Foto de los Ligantes utilizados



10. Patrones de Difracción.

- A. Patrón de Difracción del Complejo de Tetraammincobre(II) monohidratado.**

- B. Patrón de Difracción del Complejo de Diammincobre(II)**

- C. Patrón de Difracción del Ligante Glicina.**

- D. Patrón de Difracción del Ligante Leucina.**

03-0273

Cu(NH ₃) ₄ SO ₄	2 θ	Int	h	k	l
Copper Ammine Sulfate	19.597	1			
	22.112	100			
	25.302	7			
	29.282	27			
	30.510	20			
Rad.: MoK α 1 λ : 0.70926 Filter:	33.825	13			
d-sp:	37.152	8			
Cut off: Int.: I/cor.:	39.890	1			
Ref: New Jersey Zinc Company, Palmerton, Pennsylvania, USA, Private Communication	42.860	27			
	45.345	9			
	48.145	3			
Sys.:	51.640	1			
S.G.:	53.935	4			
a: b: c: A: C:	57.218	1			
α : β : γ : Z: mp:	58.408	1			
Ref:	60.953	3			
	63.261	1			
	66.824	4			
Dx: Dm: SS/FOM: F =	69.062	1			

CAS #: 14283-05-7. Mwt 227.73.

45-0410

Cu(NH ₃) ₂ SO ₄	2 θ	Int	h	k	l
Copper Ammine Sulfate	16.351	66			
	20.327	29			
	22.770	14			
	24.596	100			
	26.728	14			
Rad.: CuK α 1 λ : 1.5406 Filter:	28.706	16			
d-sp: Diff.	32.082	15			
Cut off: Int.: Diffract. I/cor.:	33.192	23			
Ref: Mathew, S., Nair, C., Ninan, K., Thermochim. Acta, 144, 33 (1989)	35.112	18			
	37.739	14			
	42.943	14			
Sys.:	49.540	11			
S.G.:	50.415	12			
a: b: c: A: C:	58.267	11			
α : β : γ : Z: mp:					
Ref:					
Dx: Dm: SS/FOM: F =					

Thermal decomposed product of Cu (N H₃)₄ S O₄ · H₂ O.
Mwt 193.66.

 © 1997 JCPDS-International Centre for Diffraction Data. All rights reserved
PCPDFWIN v. 1.30

32-1702

C2H5NO2

 α -Glycine

	Int	h	k	l
14.814	9	0	0	0
19.00	9	1	1	1
20.135	4	0	1	1
22.957	<1	1	2	0
23.927	15	0	2	1
25.280	<1	1	2	1
28.480	6	1	3	0
29.252	10	0	3	1
29.883	100	0	4	0
31.119	1	1	1	1
33.773	<1	1	2	1
35.453	7	0	4	1
36.206	2	2	1	0
36.634	4	2	2	1
37.899	<1	0	0	2
38.540	1	2	2	0
38.695	1	0	1	2
40.469	<1	2	3	1
40.929	1	0	2	2
41.700	1	1	5	0
42.168	1	1	3	2
42.967	1	1	4	1
44.157	<1	2	2	2
44.431	1	0	3	2
45.345	1	2	4	1
45.489	1	0	6	0
46.957	1	2	4	0

Rad.: CuK α 1 λ : 1.540598 Filter: Graph Mono d-sp:
Cut off: Int.: Diffract. I/cor.: 4.6
Ref: Natl. Bur. Stand. (U.S.) Monogr. 25, 17, 34 (1980)

Sys.: Monoclinic S.G.: P2₁/n (14)
a: 5.4621 b: 11.966 c: 5.1077 A: 0.4565 C: 0.4269
 α : β : 111.72 γ : Z: 4 mp:
Ref: Ibid.

Dx: 1.608 Dm: SS/FOM: F₃₀ = 51(0.0115, 51)

Color: Colorless
The sample from Fisher Scientific Company, Fair Lawn, NJ, USA. CAS #: 50-40-6. Sample was recrystallized from a mixture of water and methanol to which a small amount of ether was added. Synonym α -aminoacetic acid. $\sigma(I_{obs}) = \pm 0.02$. Tungsten used as an internal stand. PSC: mP40. To replace 7-718. Mwt: 75.07. Volume[CD]: 310.14.

30-1779

C6H13NO2

l-Leucine

	2 θ	Int	h	k	l
5.972	100	0	0	1	
12.091	10	0	0	2	
17.775	<1	0	1	1	
18.216	1	2	0	0	
19.086	3	1	1	0	
19.773	1	1	0	3	
22.269	1	1	1	2	
22.921	1	1	1	2	
24.326	25	0	0	4	
24.801	2	2	1	0	
25.186	2	2	1	1	
26.000	2	1	1	3	
26.920	1	1	1	3	
29.650	2	0	1	4	
30.595	10	1	1	4	
31.593	2	1	1	4	
32.597	1	3	1	1	
34.954	<1	0	1	5	
35.686	2	1	2	1	
36.868	5	2	0	5	
37.408	<1	1	2	2	
40.697	<1	0	1	6	
41.202	1	1	1	6	
42.396	1	2	2	3	
43.247	1	0	0	7	
46.651	1	0	1	7	
47.009	2	1	1	7	
52.243	1	5	1	3	

Rad.: CuK α λ : 1.5418 Filter: Mono d-sp:
Cut off: Int.: Diffract. I/cor.:
Ref: Wang, P., Polytechnic Institute of New York, Brooklyn, New York, USA, ICDD Grant-in-Aid, (1979)

Sys.: Monoclinic S.G.: P2₁ (4)
a: 9.761 b: 5.307 c: 14.686 A: 1.8393 C: 2.7673
 α : β : 94.09 γ : Z: 4 mp:
Ref: Ibid.

Dx: 1.148 Dm: SS/FOM: F₂₉ = 61(0.026, 195)

Color: White
CAS #: 61-90-5. Also known as: 2 amino-4-methylvaleric acid. Merck Index, 9th Ed., 5301. Reported by Torii, Itaka, Acta Crystallogr., Sec. B, 27, 2237 (1971) as: a=9.63, b=5.33, c=14.62, β =93.9, Dx=1.165, A=1.807, C=2.743. C.D. Cell: a=14.686, b=5.307, c=9.761, β =94.09, a/b=2.7673, c/b=1.8393, S.G.=P2₁(4). PSC: mP88. Mwt: 131.17. Volume[CD]: 758.82.



VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Enrique J. Baran; "Química Bioinorgánica"; Editorial McGraw-Hill, 1995; Madrid-España; Cap1 – Cap 2 – Cap 3 y Cap 10.
2. Ei-Ichiro Ochiai; "Química Bioinorgánica" Una Introducción; Editorial Reverté, S.A, 1985, Barcelona-España, Cap1– Cap4 y Cap 9.
3. *Fariselli P, Casadio R, Rigo A, Bottoni A, Bernardi* ; The role of ligands in modelling the dioxygen binding site of arthropod hemocyanin ; I Congresso Nazionale Biotecnologia (Bologna 1995)
4. Hornshaw-McDermott-PierelliHornshaw,M.P.;McDermott,J.R.;Candy,J.M. Biochem.Biophys.Res.Común.1995, Febrero 15; 207,621-629
5. Dr. Alan Gandy MD.,PhD. Pediatric Database, University of Western Ontario.
6. Johannes Stockel, Jiri Safar, Andrew C.Wallacea, Fred E.Cohen, and Stanley B.Prusiner; Prión Protein Selectively Binds copper(II) Ions Biochemistry 1998, Mayo 19; 37, 7185-7193.
7. Stanley B. Prusiner ;. The Prion Diseases; Scientific American, 01 de enero,1995.
8. Stu Borman; Chemical & Engineering News; 9 Febrero 1998, pag :22_29
9. Schmidt B, Kretzschmar HA; Role of Microglia and Host Prion protein in Neurotoxicity of prion protein fragment Brown DR; Nature 380: 345-7 (1996).

10. Harriet Coles; The strain of copper on the brain; nature cell biology, mayo 1999 volume 1 issue 1 p E7.,
11. F.A. Cotton & Geoffrey Wilkinson; Química Inorgánica Avanzada Editorial Limusa. S.A.; México 1990.
12. Wells; Química Inorgánica Estructural; Editorial Reverte S.A.; Barcelona – España, 1978.
13. James E. Huheey, Ellen A. Keiter & Richard L. Keiter; “Química Inorgánica” principios de estructura y reactividad.
14. Sutton D.; Espectros Electrónicos de los Complejos de los Metales de Transición; Editorial Reverte S.A. España 1975.
15. Gilman Henry, Síntesis Orgánica, Barcelona, 1950, Editorial Reverte S.A.
16. Kazuo Nakamoto; Infrared Spectra of Inorganic and Coordination Compounds.
17. Robert M. Silverstein, Identificación Espectrofotométrica de compuestos Orgánicos; Editorial Diana, México. 1980.
18. B.D. Cullity.; Elements of X-Ray Diffraction.; Segunda Edición , Editorial Addison-Wesley Publishing Company , Inc. 1978. Cap 3.
19. Cornelius S. Hurlburt , Jr.; Manual de Mineralogía de Dana.; Tercera Edición, Editorial Reverte S.A., 1986.
20. Douglas Skoog.; Análisis Instrumental, 1992, Editorial Iberoamericana.
21. Clyde R. Metz, “Fisicoquímica” , segunda edición , editorial McGrawhill, 1991, Bogotá-Colombia. Cap 12.

22. George Brauer; "Química Inorgánica Preparativa, Editorial McGrawHill,1987, Barcelona-España.
23. New Jersey Zinc company, Palmerton,Pensylvania,USA, Private Comunication; Patron de difracción 03-0273; JCPDS-International Centre for Diffraction Data. 1997.
24. Mathew ,S., Nair ,C., Ninan,K.; Thermochim, Acta,144,33 (1989); Patrón de difracción 45-0410; JCPDS-International Centre for Diffraction Data. 1997.
25. Natl. Bur. Stand. (U.S.) Monograf.25, 17,34 (1980); Patrón de difracción; JCPDS-International Centre for Diffraction Data. 1997.
26. Wang, P., polytechnic Institute of New York, Brooklyn, New York, USA, ICDD Grant-In-Aid,(1979); Patron de difracción; JCPDS-International Centre for Diffraction Data. 1997.
27. I.L.Finar;"Química Orgánica II"; Estereoquímica y química de los productos naturales.; Editorial Alambra. S.A. Madrid-España; 1980.
28. B.N. Figgis. "Introduccion to Ligand Field"; Interscience Publishers.; John Wiley & Sons.; New York, 1964.
29. Omar Rivero Torre., Proyecto de Tesis I, 2000, FC-U.N.I.
30. Omar Rivero Torre., Proyecto de Tesis II, 2000, FC-U.N.I.