



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTILÁN**

---

---

**Estudio de la interacción de los sistemas  $\text{Cu}^{2+}$ /Benzoato y  $\text{Cu}^{2+}$ /Ibuprofeno en solución por UV-Vis**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
LICENCIADOS EN QUÍMICA**

**P R E S E N T A N:**

**Gabriela Tejeda Juárez**

**Adrián Hernández Méndez**

**ASESORA:**

**Dra. Norma Rodríguez Laguna**

**Co-ASESOR:**

**M. C. Luis Ignacio Reyes García**

**Cuautitlán Izcalli, Estado de México, 2023**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
SECRETARÍA GENERAL  
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN

DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE



ATENTAMENTE VOTO APROBATORIO

UNAM

ATN: DRA. MARIA DEL CARMEN VALDERRAMA BRAVO  
Jefa del Departamento de Titulación  
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de tesis y examen profesional.**

**Estudio de la interacción de los sistemas Cu<sup>2+</sup>/Benzoato y Cu<sup>2+</sup>/Ibuprofeno en solución por UV-Vis.**

Que presenta el pasante: **Adrián Hernández Méndez**  
Con número de cuenta: **311238022** para obtener el título de: **Químico**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO.**

**ATENTAMENTE**  
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"  
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 30 de noviembre de 2023.

**PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO**

	NOMBRE	FIRMA
<b>PRESIDENTE</b>	Dr. Rodolfo Gómez Balderas	
<b>VOCAL</b>	Dra. María del Rosario Moya Hernández	
<b>SECRETARIO</b>	Dra. Norma Rodríguez Laguna	
<b>1er. SUPLENTE</b>	Dr. Arturo de Jesús García Mendoza	
<b>2do. SUPLENTE</b>	M. en C. Didier Nivón Ramírez	

NOTA: Los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional.  
En caso de que algún miembro del jurado no pueda asistir al examen profesional deberá dar aviso por anticipado al departamento.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
SECRETARÍA GENERAL  
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN

DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE

ATN: DRA. MARIA DEL CARMEN VALDERRAMA BRAVO  
Departamento de Titulación  
de la FES Cuautitlán.



Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de Tesis y Examen Profesional**.

**Estudio de la interacción de los sistemas Cu<sup>2+</sup>/Benzoato y Cu<sup>2+</sup>/Ibuprofeno en solución por UV-Vis.**

Que presenta la pasante: **Gabriela Tejeda Juárez**  
Con número de cuenta: **312269667** para obtener el título de: **Química**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

**ATENTAMENTE**  
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"  
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 30 de noviembre de 2023.

**PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO**

	NOMBRE	FIRMA
<b>PRESIDENTE</b>	Dr. Rodolfo Gómez Balderas	
<b>VOCAL</b>	Dra. María del Rosario Moya Hernández	
<b>SECRETARIO</b>	Dra. Norma Rodríguez Laguna	
<b>1er. SUPLENTE</b>	Dr. Arturo de Jesús García Mendoza	
<b>2do. SUPLENTE</b>	M. en C. Didier Nivón Ramírez	

NOTA: Los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional.  
En caso de que algún miembro del jurado no pueda asistir al examen profesional deberá dar aviso por anticipado al departamento.

## **AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS**

### **De Adrián**

Les agradezco a mis padres, que siempre me han brindado su apoyo incondicional para poder cumplir todos mis objetivos personales y académicos. Se que siempre podré contar con su consejo o su guía para superar cualquier reto que se me cruce en la vida.

Mamá siempre has sido la mejor para dar un consejo honesto por más duro que sea, y he aprendido mucho de ti, pero es tu fuerza para enfrentar los problemas de la vida la que me hace darme cuenta de que siempre se puede salir delante de todo con fe y con ganas de hacer las cosas, y que la única forma de ser feliz es luchar por mis sueños.

Papá sé que no soy lo más expresivo que alguien podría ser, pero quiero que sepas que eres mi ejemplo a seguir, espero en algún momento llegar a ser una parte de lo amable, responsable, honesto y cariñoso que has sido con nosotros.

Siempre han sido mis guías de vida y hoy cuando concluyo mis estudios, les dedico a ustedes este logro que sin su apoyo quizá no hubiera conseguido. Siempre voy a estar orgulloso de ser su hijo, los amo.

A mi hermana, que a pesar de ser la menor, es una fuente de inspiración, y me motiva a seguir siempre mi camino sin que importe la opinión de los demás, sabes que siempre podrás contar conmigo como sé que yo cuento contigo.

Gaby, mi mejor amiga, mi compañera de aventura, mi novia, no tengo palabras para decirte cuanto significas para mí, desde esos primeros días cuando nos sentamos juntos y nos reíamos por cualquier cosa, hasta estar hoy juntos terminando la carrera, eres simplemente lo mejor que me pudo pasar, espero que esto sea el inicio de muchas cosas que haremos juntos a lo largo de la vida. Te amo.

## **De Gaby**

A Gisela, la mejor mamá del mundo. Te agradezco infinitamente toda la comprensión y amor que recibí toda mi vida, y que sé que seguiré teniendo. Gracias por haberme hecho la persona que soy ahora, por siempre motivarme a mejorar, por hacerme perseverar y encender la luz de todos mis sueños y aspiraciones. Eres mi pilar, mi inspiración, y perpetuamente mi ejemplo a seguir, te debo el quererme dedicar a la ciencia ya que heredé de ti la curiosidad y ganas de aprender todo. Te dedico este “libro” que es la suma de toda mi formación académica, la cual te debo a ti. Te amo tanto.

A mi hermano Adrián, eres una persona muy importante en mi vida. Te agradezco que siempre me escuches y me apoyes. Por toda la paciencia que me has tenido, por la creatividad que me has compartido y por haberte dejado consentir durante tantos años, convirtiéndome en la hermana mayor más feliz del mundo. Te amo bebé Yan.

A mi padre Edgar, quien me enseñó tantas cosas buenas de la vida, como el gusto por la literatura; te agradezco por tantos recuerdos tan bellos de mi infancia. Sé que puedo contar contigo y tu consejo. Te amo.

A mis abuelos, María Enedina y León Ismael quienes han sido como padres para mí, todo el tiempo ayudándome, alentándome y escuchándome. A mis tíos Emilio, Osvaldo, Paulina y Rodrigo, quienes considero también como mis hermanos mayores, gracias por tanto apoyo incondicional. A mis primos José María, Natalia y Victoria, quienes son como mis hermanos pequeños, les agradezco ser los nuevos motivos de casa. Gracias por todo, los amo.

Al amor de mi vida y compañero de carrera Adrián H, a quien constantemente estaré provocando con bromas locales y cariño eterno, te estoy profundamente agradecida por haberme acompañado en todo este camino, por haberme comprendido en los momentos más oscuros y compartir conmigo los momentos más bellos de mi vida. Gracias por tanto amor, me ayudas a mantener encendida la luz de mis sueños. Eres mi mejor amigo, te amaré por toda la eternidad.

Agradezco también el apoyo que me fue brindado al recibir la beca por parte de UNAM-DGAPA vinculada a los proyectos PAPIIT IN218118 y IA208221.

## **De parte de ambos**

Agradecemos a nuestros asesores por el apoyo y paciencia que tuvieron con nosotros en la elaboración de este proyecto, quienes siempre se hicieron el tiempo de platicar con nosotros sobre nuestro trabajo y por la constante demostración de confianza. A Luis por encaminarnos en el trabajo de laboratorio y por contagiarnos el deseo de aprender y su gusto por las actividades experimentales. A Norma por el constante apoyo para no desistir en el objetivo de terminar nuestra tesis, nos motivó a continuar al siempre estar ávida de nuevos proyectos y por hacernos sentir siempre parte de un equipo de trabajo. Siempre les agradeceremos haber compartido su conocimiento con nosotros, haber tomado en cuenta todo el tiempo nuestras opiniones y haber seguido fomentado en nosotros la pasión por la Química.

De la misma forma agradecemos al Dr. Rodolfo por la oportunidad de unirnos al grupo de investigación del laboratorio 10 de la Unidad de Investigación Multidisciplinaria de la FESC y por hacernos sentir bienvenidos. A nuestros colegas del laboratorio 10 por su compañerismo en todo momento y a los responsables del laboratorio por siempre estar abiertos a resolver nuestras dudas y compartir sus experiencias con nosotros.

A nuestros amigos Q42, especialmente a Daniel y Fernando, con los que compartimos tantos divertidos e inolvidables momentos. Y por último a la Universidad por todas las oportunidades y experiencias que nos brindó a lo largo de nuestros años como universitarios (desde Prepa 5 y CCH Azcapo, hasta ahora la FESC). Todos esos buenos recuerdos que serán siempre parte de nuestra formación y que no serían posibles sin toda esa fuente de conocimiento que nos facilitaron todos nuestros profesores a lo largo de la carrera.

Se agradece a los proyectos PAPIIT IA202122 y IA209123, y al proyecto PAPIME PE209023 por el apoyo para realizar esta investigación. Se agradece al programa de Cátedras de Investigación CI2220 de la FES-Cuautitlán UNAM, por el apoyo a este trabajo.

## ÍNDICE

RESUMEN .....	9
1. INTRODUCCIÓN .....	10
2. OBJETIVOS .....	12
2.1 Objetivo General .....	12
2.2 Objetivos Particulares .....	12
3. HIPÓTESIS .....	12
4. ANTECEDENTES .....	13
4.1 Fármacos antiinflamatorios no esteroidales .....	13
4.2 Ácido benzoico.....	17
4.3 Ibuprofeno .....	19
4.4 Cobre(II).....	22
4.5 Sistemas $\text{Cu}^{2+}$ /AINEs.....	24
4.6 Reacciones de formación de complejos .....	27
4.7 Espectrofotometría UV-Vis .....	29
4.8 Determinación de constantes de formación .....	31
4.8.1 Método de variaciones continuas.....	33
4.8.2 Métodos computacionales.....	37
4.8.2.1 <i>TRIANG</i> .....	37
4.8.2.2 <i>SYBILA</i> .....	37
4.8.2.3 <i>SQUAD</i> .....	38
5. JUSTIFICACIÓN .....	40
6. METODOLOGÍA .....	40
6.1 Reactivos .....	40
6.2 Equipo .....	44
6.3 Programas computacionales.....	44
6.4 Procedimiento experimental.....	44
6.4.1 Estandarización de $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ .....	44
6.4.2 Cálculo de fracciones mol.....	46
6.4.3 Preparación de sistemas $\text{Cu}^{2+}$ / $\text{Ben}^-$ .....	46

6.4.3.1	<i>Concentración baja: estudio en la región del UV</i>	46
6.4.3.2	<i>Concentración alta: estudio en la región del visible</i>	49
6.4.4	Preparación de sistemas $\text{Cu}^{2+}/\text{Ibu}^-$	53
6.4.4.1	<i>Concentración baja: estudio en la región del UV</i>	53
6.4.4.2	<i>Concentración alta: estudio en la región del visible</i>	55
7.	RESULTADOS Y ANÁLISIS	60
7.1	Estandarización de $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$	60
7.2	Sistemas $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^-$	62
7.2.1	Concentración baja: estudio en la región del UV	62
7.2.2	Concentración alta: estudio en la región del visible	67
7.2.2.1	<i>Concentración alta: 20 sistemas</i>	67
7.2.2.2	<i>Concentración alta: 38 sistemas</i>	73
7.3	Sistemas $\text{Cu}^{2+}/\text{Ibu}^-$	77
7.3.1	Concentración baja: complejos mononucleares	77
7.3.2	Concentración alta: complejos dinucleares	82
7.3.2.1	<i>Concentración alta: 20 sistemas</i>	82
7.3.2.2	<i>Concentración alta: 38 sistemas</i>	88
8.	CONCLUSIONES	93
9.	REFERENCIAS	95
10.	ANEXOS	103
A.	Constancia	103
B.	Libro de resúmenes	104

## RESUMEN

Se presenta un trabajo de tesis que se centra en el estudio de la especiación de complejos formados por los sistemas Cobre(II)/Benzoato y Cobre(II)/Ibuprofeno en disoluciones etanólicas. La investigación se enfoca en determinar las constantes de formación de los complejos  $Cu_iL_j$ , donde Cu representa el ion  $Cu^{2+}$  y  $L^-$  representa el anión benzoato ( $Ben^-$ ) o el anión ibuprofeno ( $Ibu^-$ ), mientras que  $i$  y  $j$  son los coeficientes estequiométricos de metal y ligante respectivamente. Este estudio aporta información básica sobre la complejación entre  $Cu^{2+}$  y Benzoato, y  $Cu^{2+}$  e Ibuprofeno, que coadyuva en el diseño de nuevos fármacos con mayor actividad terapéutica, con menos efectos secundarios.

## 1. INTRODUCCIÓN

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son una clase de medicamentos utilizados comúnmente para aliviar el dolor, reducir la inflamación y bajar la fiebre. Los AINEs funcionan al inhibir la acción de las enzimas llamadas ciclooxigenasas (COX), que están involucradas en la producción de sustancias químicas llamadas prostaglandinas. Las prostaglandinas son mediadores del dolor, la inflamación y la fiebre en el cuerpo. Al reducir la producción de prostaglandinas, los AINEs ayudan a aliviar el dolor y la inflamación (Ortiz-Pereda et al., 2007; Rabines-Gastulo et al., 2014); Cantú et al., 2017).

Es importante tener en cuenta que los AINEs pueden tener efectos secundarios y contraindicaciones. Pueden causar irritación estomacal, úlceras, problemas renales y aumentar el riesgo de sangrado, especialmente si se toman en dosis altas o durante un período prolongado (Hawkey, 2001; Batlouni, 2009; Gené et al., 2009). A causa de estos efectos no deseables, es necesario diseñar nuevos fármacos o modificar los ya existentes, en busca de mejorar su actividad biológica (Rojas-Hernández et al., 2018; Reyes-García et al., 2021).

En la literatura científica se reporta que los fármacos complejados con iones metálicos son más eficaces y con menos efectos secundarios (Reyes-García et al., 2021). Es por ello que en este trabajo de tesis se analizó la especiación de complejos formados de los sistemas Cobre(II)/Benzoato y Cobre(II)/Ibuprofeno en disoluciones etanólicas, para determinar las constantes de formación de los complejos  $Cu_iL_j$ ; donde  $Cu=Cu^{2+}$  y  $L=Ben^-$  o  $Ibu^-$ , mientras que  $i$  y  $j$  son sus coeficientes estequiométricos. El sistema  $Cu^{2+}/Ben^-$  se empleó como modelo de comparación con el sistema  $Cu^{2+}/Ibu^-$ . El benzoato se utilizó por ser una molécula pequeña y por tener en su estructura el mismo grupo funcional que el ibuprofeno, en este caso el ion carboxilato. Cabe mencionar que el sistema modelo  $Cu^{2+}/Ben^-$  puede ser empleado para el estudio de formación de complejos de iones metálicos con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Se estableció una metodología general en la cual se utilizó el método de Job (Harris, 2003; Skoog, 2008; Rojas-Hernández et al., 2018) para obtener la estequiometría y las constantes de equilibrio de los complejos formados en el sistema  $Cu^{2+}/Ben^-$  por espectrofotometría UV-

Vis a 25 °C. Se propone experimentar en etanol debido a la baja solubilidad de los AINEs en agua (Reyes-García et al., 2021), siendo la finalidad de este trabajo hacer estudio de la especiación de los sistemas  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^-$  y  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ibu}^-$ . Para sustentar este análisis, se utilizaron los programas TRIANG y SYBILA, los cuales emplean un sistema de absorbancias en diferentes longitudes de onda, para determinar el mayor número probable de especies que absorben en tales regiones. A partir de las estequiometrías obtenidas se propusieron modelos químicos en el programa SQUAD para refinar las constantes de formación de complejos (. (Morales, 1993; Morales et al., 1992, 1993).

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 Objetivo General

Determinar el valor de las constantes de formación de las especies existentes en los sistemas  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^-$  y  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ibu}^-$  en solución etanólica por espectrofotometría UV-Vis y métodos computacionales.

### 2.2 Objetivos Particulares

1. Emplear el sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^-$  como sistema modelo para estudiar y comparar el sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ibu}^-$ .
2. Determinar las estequiometrías de los complejos formados de los sistemas  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^-$  y  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ibu}^-$ .
3. Comparar las estequiometrías y los valores de las constantes de formación de los sistemas  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^-$  y  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ibu}^-$ .

## 3. HIPÓTESIS

Los experimentos en etanol proporcionarán información útil sobre la naturaleza de los complejos  $\text{Cu}^{2+}/\text{AINEs}$  como posibles agentes terapéuticos. La caracterización de los complejos formados entre ibuprofeno y el ion metálico  $\text{Cu}^{2+}$  en disolución, permitirá obtener información química básica que coadyuve en el diseño de nuevos fármacos más efectivos y con menos efectos secundarios.

## 4. ANTECEDENTES

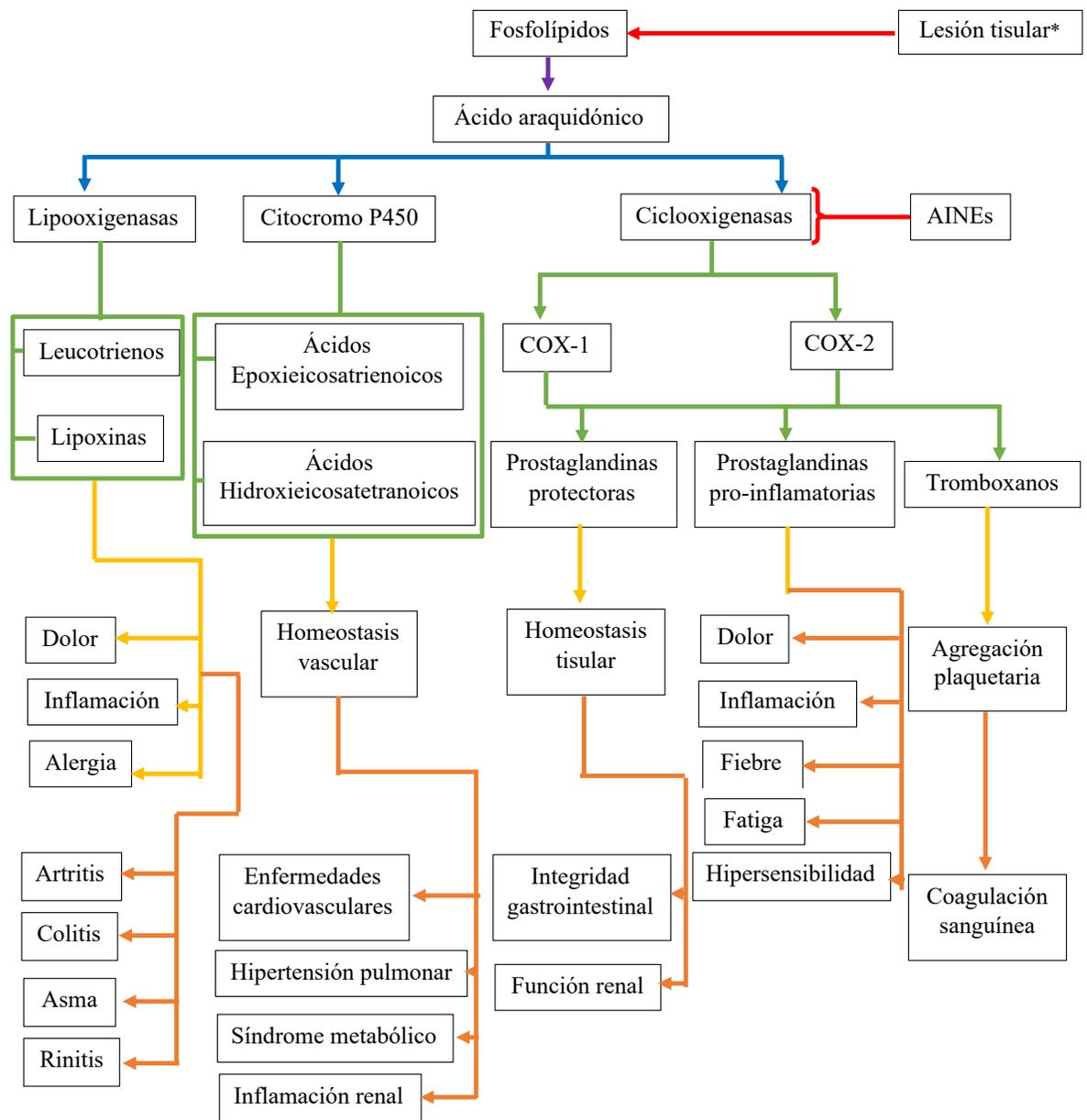
### 4.1 Fármacos antiinflamatorios no esteroidales

Los fármacos antiinflamatorios no esteroidales (AINEs) son un grupo de fármacos derivados de algunos ácidos carboxílicos que poseen propiedades analgésicas, antiinflamatorias, antipiréticas y también efectos antiplaquetarios (Formulario Terapéutico Nacional, 2017).

Los AINEs son inhibidores de la enzima ciclooxigenasa COX (sus isoformas son COX-1 y COX-2) (Rabines-Gastulo et al., 2014). Esta enzima es participante de la ruta del ácido araquidónico (Figura 1) del cual se producen moléculas mensajeras eicosanoides (leucotrienos, ácidos hidroecosatetraenoicos y prostanoïdes) y que son directamente responsables de procesos inflamatorios (Cantú et al., 2017). Lo anterior da como resultado la disminución de concentración de algunos compuestos que estimulan los nociceptores periféricos (receptores sensoriales conocidos como “receptores del dolor”) (Societat Catalana d'Anestesiologia Reanimació i Terapèutica del Dolor [SCARTD], 2022).

En realidad, no hay datos concluyentes que indiquen cuales AINEs producen mayor efecto analgésico, pero todos poseen un cociente de inhibición entre COX-1 a COX-2, definido como la concentración del fármaco necesaria para inhibir la actividad de la enzima al 50 %. Según este cociente de inhibición, los AINEs se clasifican como *inhibidores no selectivos* de ambas enzimas cuando tienen un valor bajo, *inhibidores COX-2 preferenciales* cuando el valor es intermedio e *inhibidores selectivos* cuando el valor del cociente es alto. (Ortiz-Pereda et al., 2007). En la Tabla 1 se enlistan algunos cocientes de inhibición COX-1 entre COX-2 pertenecientes a los AINEs más utilizados y su clasificación de acuerdo con sus valores.

Los AINEs son uno de los grupos de fármacos más recurridos por su accesibilidad, precio y por no requerir receta médica para su adquisición. Esto ha disparado el número de pacientes que requieren fármacos para la prevención de problemas gastrointestinales (pantoprazol, lanzoprazol y omeprazol) (Gené et al., 2009). De acuerdo con la Figura 1, debido a la inhibición de la COX-1, los AINEs desnaturalizan glicoproteínas de la mucosa gástrica y forman radicales libres debido a su acidez, por lo que su uso constante puede provocar úlceras gástricas (Sánchez, 2004).



\* Lesión tisular refiere al dolor por estímulo de los nociceptores periféricos (receptores del dolor).

**Figura 1.** Ruta del ácido araquidónico y sitio de acción de los AINEs (Adaptado de Ortiz-Pereda et al., 2007; Cantú et al., 2017; Gené et al., 2009; Cabral, 2015; Vidal, 2020).

Según el registro de la Tabla 1, donde se debe elegir un *AINE inhibitor selectivo* (COXIB, Inhibidor de COX-2) si el paciente tiene riesgo de úlceras gástricas, se debe además suministrar en todos los casos un fármaco que prevenga problemas gastrointestinales para

cualquier paciente (Gené et al, 2009). En la literatura científica existen reportes que indican que los AINEs tienen efectos cardiovasculares por inhibición de tromboxanos (Hawkey, 2001; Batlouni, 2009), por lo que aún los *AINEs inhibidores selectivos (COXIBEs)* deben suministrarse por periodos cortos y bajas concentraciones y sobre todo es de vital importancia conocer el historial clínico de cada paciente. Por consiguiente, ante riesgo de enfermedades cardiovasculares se opta por prescribir *AINEs no selectivos y preferenciales* (Gené et al., 2009; Batlouni, 2009) de los cuales se reporta el riesgo de complicaciones en las funciones gastrointestinales en la Tabla 2.

**Tabla 1.** Clasificación de AINEs según su cociente de inhibición entre COX-1 y COX-2 (Ortiz-Pereda et al., 2007; Batlouni, 2009; Sánchez, 2016).

<b>Tipo</b>	<b>AINE</b>	<b>Inhibición <math>\frac{COX-1}{COX-2}</math></b>
<i>Inhibidores no selectivos</i>	Aspirina	0.2273
	Ketorolaco	0.0025
	Indometacina	0.1000
	Etodolaco	0.1200
	Naproxeno	0.2632
	<i>Ibuprofeno</i>	<i>0.3846</i>
<i>Inhibidores COX-2 preferenciales</i>	Nabumetona	1.6667
	Diclofenaco	3.3333
	Paracetamol	4.0000
	Piroxicam	10.0000
	Meloxicam	25.0000
	Nimesulida	26.3158
	Sulindac	-
	$\beta$ -Piroxicam	-
Cetoprofeno	-	
<i>Inhibidores selectivos (COXIBEs)</i>	Celecoxib	33.3333
	Valdecoxib	-
	Parecoxib	-
	Lumiracoxib	-
	Erotricoxib	-
Rofecoxib	200.0000	

**Tabla 2.** Riesgo de complicaciones gastrointestinales a un intervalo de confianza de 95 % (Gené et al., 2009).

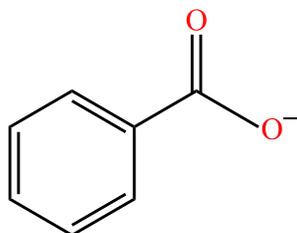
AINE	Riesgo Relativo*
Diclofenaco	2.6 (1.5-4.6)
<i>Ibuprofeno</i>	3.1 (2.3-4.2)
Naproxeno	4.1 (3.1-5.3)
Indometacina	9.0 (3.9-20.7)
Meloxicam	9.8 (4.0-23.8)
Piroxicam	12.6 (7.8-20.3)
Ketorolaco	14.4 (5.2-39.9)

\*En estadística la definición de riesgo es la probabilidad de que un evento ocurra en una población con un tiempo y lugar determinados. En este caso dado por una enfermedad gastrointestinal o un evento de interés (complicación asociada a enfermedad gastrointestinal). El riesgo relativo indica la probabilidad de que se desarrolle la enfermedad gastrointestinal o complicaciones en un grupo expuesto a AINEs respecto un grupo control que no fue expuesto a AINEs. Dado que los valores de RR (riesgo relativo) reportados son mayores a 1, se entiende que la exposición a los AINEs, sí es un factor de riesgo para sufrir alguna enfermedad o complicación gastrointestinal. El IC (índice de confianza) de 95 % indica el intervalo en el que se encuentra el valor de estudio en el 95 % de los casos, por lo que es sinónimo de nivel de certeza o precisión del estudio (Manterola, 2015).

## 4.2 Ácido benzoico

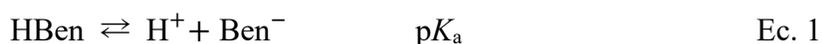
El *ácido benzoico* ( $C_6H_5COOH = HBen$ ) es un sólido blanco de peso molecular 122.12 g mol<sup>-1</sup>, tiene un valor de pK<sub>a</sub> de 4.20 (Harris, 2003; Ringbom, 1979; CRC Handbook of Chemistry and Physics Online a, 2023), 4.18 (Ayres, 1970), punto de fusión de 122.35 °C, punto de ebullición de 250.20 °C, solubilidad en agua de 3.4 g L<sup>-1</sup> a 20 °C (CRC Handbook of Chemistry and Physics Online, 2023), en etanol 58.4 g L<sup>-1</sup> a 20 °C (PubChem National Center for Biotechnology Information a, 2023) y densidad de 1.27 g cm<sup>-3</sup> (CRC Handbook of Chemistry and Physics Online a, 2023). Puede ser extraído de algunos productos naturales como la canela y el clavo, en bajas cantidades de ciruelas y otras frutas, y algunas flores

(Garza et al., 2007). Industrialmente se obtiene como subproducto de la oxidación en fase líquida del tolueno usando aire como oxidante y ácido acético como disolvente (Putri et al., 2017). Como precursor de algunos AINEs, podría ser considerado como un fármaco antiinflamatorio no esterooidal (Phetmung et al., 2019).



**Figura 2.** Estructura química de benzoato ( $\text{Ben}^-$ ). La construcción de esta y las siguientes estructuras químicas fueron construidas en KingDraw (KingAgroot, 2023)

El ácido benzoico es una especie que previene algunos cambios químicos en alimentos (conservador) e inhibe el crecimiento de hongos (Putri et al, 2017). Debido a su acción antimicrobiana ha sido ampliamente utilizado para la conservación de alimentos ácidos como jugos de frutas, encurtidos, vino y preparaciones farmacéuticas, utilizándose a concentraciones de 5 – 10 mM. El efecto inhibitor del ácido benzoico aumenta con una disminución de pH en el medio de suspensión (Krebs et al., 1983). El equilibrio de disociación ácida para el par  $\text{HBen}/\text{Ben}^-$  se muestra en la Ecuación 1:



La literatura indica que el uso de ácido benzoico como agente antifúngico funciona a partir de 0.1 % p/v (Krebs et al., 1983). La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA; Food and Drug Administration) reporta una dosis de referencia oral (cantidad de una sustancia que puede ser consumida diariamente por una persona de peso promedio de 70 kg durante 70 años sin reacciones adversas) para el ácido benzoico de  $4.4 \text{ mg kg}^{-1}$  (Garza et al., 2007).

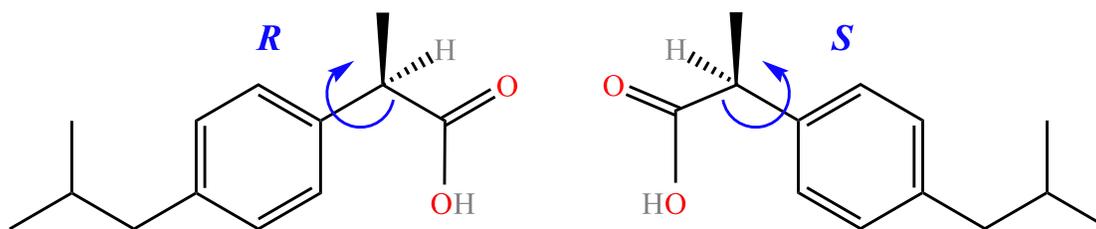
Por la baja solubilidad del ácido benzoico en agua, suelen emplearse en su lugar sus sales derivadas; como el *benzoato de sodio* ( $C_6H_5COONa = NaBen$ ), que puede ser fácilmente obtenido por reacción del ácido benzoico con hidróxido de sodio (NaOH) (León, 2017). NaBen es un compuesto sólido blanco de peso molecular  $144.10 \text{ g mol}^{-1}$ , punto de fusión de  $436 \text{ }^\circ\text{C}$  (CRC Handbook of Chemistry and Physics Online b, 2023; Supelco, 2021), solubilidad en agua de  $556 \text{ g L}^{-1}$  y de  $13.3 \text{ g L}^{-1}$  en etanol a  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  (Supelco, 2021; PubChem National Center for Biotechnology Information b, 2023). El uso de benzoato de sodio como sustituto del ácido benzoico como conservador, también se basa en los efectos que este último tiene sobre la mucosa gástrica, que se ha demostrado que son irritantes (León, 2017). Las sales del ácido benzoico se usan en medicina como primera fase del tratamiento para el desorden de los ciclos de urea (UDC; urea cycle disorder), enfermedad causada por la deficiencia en el metabolismo de enzimas requeridas en la conversión de amoníaco en urea. Esta insuficiencia de asimilación es considerada un error de nacimiento y su ocurrencia se reporta en neonatos (50% de los casos) o a edades posteriores. El NaBen es un agente recolector de amoníaco disponible como medicamento que promueve la eliminación de residuos de nitrógeno actuando como trampa de ion amoníaco a través de vías enzimáticas no pertenecientes al ciclo de la urea (Endo et al., 2023). NaBen se conjuga con la glicina (aminoácido que incorpora una molécula de amoníaco) y se excreta como ácido hipúrico o hipurato (HHip/Hip<sup>-</sup>) en la orina (Endo et al., 2023; León 2017). Esta reacción es catalizada por la enzima glicina N-aciltransferasa y es de rápida farmacocinética (Endo et al., 2023).

En este trabajo se ha elegido estudiar Ben<sup>-</sup> por ser una molécula pequeña y por contener el mismo grupo funcional que el ibuprofeno; es decir el ion carboxilato ( $-COO^-$ ).

### 4.3 Ibuprofeno

El *ibuprofeno*, ácido (RS) 2-[4-(2-metilpropil)fenil] propanoico ( $C_{12}H_{17}COOH = HIbu$ ), es un sólido incoloro y cristalino con un peso molecular de  $206.28 \text{ g mol}^{-1}$ , valores de  $pK_a$  reportados en la literatura de 4.31 (Avdeef, et al., 1999), 4.45 (ChEMBL, 2023) y 4.91 (HSDB, 2023); punto de fusión de  $75 - 77.5 \text{ }^\circ\text{C}$ , punto de ebullición de  $157 \text{ }^\circ\text{C}$ , solubilidad

de  $25 \text{ g L}^{-1}$  en etanol a  $25 \text{ }^\circ\text{C}$  (CRC Handbook of Chemistry and Physics Online c, 2023; PubChem National Center for Biotechnology Information c, 2023), densidad de  $1.18 \text{ g cm}^{-3}$  (Medikamio, 2023); y un volumen molecular teórico de  $141.60 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$  ( $235.15 \text{ \AA}^3$ ) y de  $211.19 \text{ \AA}^3$  determinado con el programa *Molinspiration* (Juárez, 2022; Cheminformatics, 2023). El ibuprofeno presenta dos isómeros debido a la existencia de un carbono quiral en su estructura (Figura 3).



**Figura 3.** Estructura química de los isómeros (*RS*) del ibuprofeno (Hibu).

En su forma comercial, el ibuprofeno se distribuye como mezcla racémica de los isómeros *R* y *S*. Esta mezcla es prácticamente insoluble en agua ( $0.046 \text{ g L}^{-1}$ ), como la mayoría de los AINEs; la solubilidad para (*R*)-Ibuprofeno es de  $0.095 \text{ g L}^{-1}$  y  $0.096 \text{ g L}^{-1}$  para (*S*)-Ibuprofeno (Sánchez, 2004; Rabines-Gastulo et al., 2014). De los dos enantiómeros del Ibuprofeno, sólo el denominado (*S*)-Ibuprofeno es el que tiene actividad farmacológica mientras que el enantiómero (*R*)-Ibuprofeno no tiene actividad antiinflamatoria en absoluto. Mediante transformaciones enzimáticas el organismo es capaz de transformar hasta un 60 % del enantiómero *R* en el enantiómero *S* activo. En una dosis del Ibuprofeno, como mezcla de sus dos enantiómeros o mezcla racémica, 50 % del enantiómero *S* y 50 % del enantiómero *R*, el cuerpo se encarga de convertir el enantiómero *R*, en el activo por lo que en realidad la carga efectiva en una dosis de 400 mg es de 320 mg de enantiómero (*S*)-Ibuprofeno (Palomas, 2012).

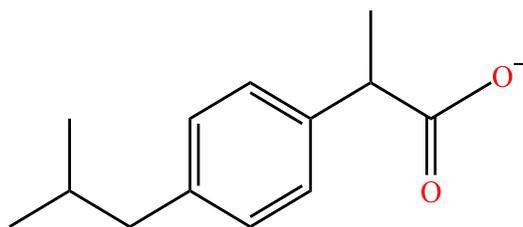
El ibuprofeno es un AINE con propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas, usado como tratamiento de artritis reumatoide, dismenorrea, entre otros trastornos. Según su

cociente de inhibición entre COX-1 y COX-2, el ibuprofeno como AINE es clasificado como *inhibidor no selectivo* (Tabla 1), lo cual implica un menor riesgo a complicaciones de enfermedades cardiovasculares y un riesgo relativamente bajo a complicaciones de enfermedades gastrointestinales (Tabla 2). Usualmente el ibuprofeno es producido a partir del isobutilbenceno sometido a la reacción Friedel-Crafts (Wei et al., 2021; Hurtado, 2013). Aunque hace algunas décadas se desarrolló una nueva ruta de síntesis parecida (Hurtado, 2013).

El equilibrio de disociación ácida para el par HIbu/Ibu<sup>-</sup> es el siguiente:



El ibuprofeno se absorbe rápidamente a través del tracto gastrointestinal al administrarlo vía oral (Información Profesional Especializada, 2001). Pasa de su forma ácida a su forma aniónica al entrar al torrente sanguíneo donde el pH oscila entre 7.35 y 7.45 (Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, 2018; Mendoza, 2008; Cruz y Figueroa, 1930). Por esta razón, en este trabajo se eligió estudiar el *ibuprofeno sódico* como fuente de Ibu<sup>-</sup> (Figura 2). El ibuprofeno sódico, 2-[4-(2-metilpropil) fenil] propanoato de sodio (C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>COONa = NaIbu), es un sólido de color blanco de peso molecular de 228.27 g mol<sup>-1</sup> punto de fusión de 110-112 °C, solubilidad de 0.02 g L<sup>-1</sup> en agua a 25 °C (DrugBank, 2023) y altamente soluble en etanol (Supelco, 2022).



**Figura 4.** Estructura química del anión de ibuprofeno (Ibu<sup>-</sup>).

El NaIbu fue usado para tratar algunas condiciones pulmonares graves (como fibrosis quística o como consecuencia de SARS-CoV-2) debido a su acción terapéutica, así como

antiinflamatoria, bactericida y viral. Durante la pandemia de COVID-19 se optó por suministrarlo vía intravenosa y por inhalación. Este tratamiento es normalmente usado para recién nacidos (Díaz y Simonetti, 2022) con un vaso sanguíneo adicional (PDA; patent ductus arteriosus) desarrollado en el embarazo como fuente de oxígeno para el feto y que suele cerrarse por sí solo después del parto. Como consecuencia más grave puede provocar un flujo excesivo de sangre hacia los pulmones (Weinberger y Barry, 2023).

#### **4.4 Cobre(II)**

El cobre con su estado de oxidación más estable II, ha demostrado tener efectos terapéuticos siendo un elemento clave en muchos procesos biológicos (López, 2016). Desde la antigüedad se ha comprobado que su actividad en el cuerpo humano se debe a sus propiedades electromagnéticas (Balboa, 2007).

En muchos organismos se encuentran presentes trazas de  $\text{Cu}^{2+}$ , el tercer elemento del bloque *d* más abundante en los seres vivos. Forma parte de proteínas (metaloproteínas) distribuidas en organismos de animales y plantas como la galactosa oxidasa, plastocianina, tirosinasa, catecol oxidasa y superóxido dimutasa (Membrillo, 2008). Es de gran importancia para enzimas involucradas en procesos de transferencia electrónica, transporte de oxígeno y funciones catalíticas de reacciones de oxidación como respiración celular, defensa frente a radicales libres y obtención de melanina, tejido conjuntivo (elastina y huesos) y tejido nervioso (Membrillo, 2008; Ruvalcaba, 2021; Solano et al., 2012). En la Tabla 3 se muestran algunas funciones biológicas que involucran metaloproteínas de  $\text{Cu}^{2+}$ . Las metaloproteínas de  $\text{Cu}^{2+}$  pueden encontrarse como mononucleares o polinucleares (Membrillo, 2008; Ruvalcaba, 2021).

El ión  $\text{Cu}^{2+}$  es absorbido en el estómago e intestino delgado (donde se encuentran aminoácidos y péptidos) dando como resultado la formación del complejo cis-bis (glicinato) cobre(II) (Solano et al., 2012). Se ha estudiado la deficiencia de  $\text{Cu}^{2+}$  con la presencia de este complejo y su relación en enfermedades cardiovasculares (DiSilvestro, 2012).

Los compuestos de  $\text{Cu}^{2+}$ :

*“...son paramagnéticos y, generalmente, de color azul o verde, si bien en alguna ocasión pueden presentar color rojo o marrón debido fundamentalmente a bandas de transferencia de carga en su espectro visible. Al igual que los demás cationes metálicos divalentes de la primera serie de transición, el  $\text{Cu}^{2+}$  forma con facilidad complejos con una amplia variedad de ligandos, predominando los números de coordinación 4, 5 y 6. Sin embargo, a diferencia de la mayoría de los iones metálicos de la serie, los complejos de  $\text{Cu}^{2+}$  se caracterizan por presentar una enorme variedad de distorsiones con respecto a las geometrías regulares” (Balboa, 2007, p. 37 y 38).*

**Tabla 3.** Metaloproteínas de  $\text{Cu}^{2+}$  y su función biológica (Membrillo, 2008; Ruvalcaba, 2021).

<b>Proteína o enzima</b>	<b>Función</b>
Citocromo oxidasa	Reducción de $\text{O}_2$ a $\text{H}_2\text{O}$
Lacasa, tirosinasa	Oxidación de fenoles
Galactosa oxidasa	Oxidación de alcoholes primarios
Ceruloplasmina	Oxidación de $\text{Fe}^{2+}$ a $\text{Fe}^{3+}$
Hemocianina	Transporte de $\text{O}_2$
Metalotioneína	Almacenamiento de $\text{Cu(I)}$
Superóxido dismutasa	Dismutación del ion superóxido
Proteínas azules	Transferencia electrónica

Los complejos de  $\text{Cu}^{2+}$  normalmente poseen actividad antiinflamatoria y se han hecho estudios evaluando la actividad al variar distintos ligantes, como acetato, antranilato y salicilato. Aunque su uso ha ido disminuyendo en los últimos años, durante la década de los 40's, se introdujeron al mercado varios compuestos de cobre con resultados favorables (Castiñeiras, 2017).

En el presente trabajo se utilizó nitrato de cobre,  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ , como fuente de cobre II ( $\text{Cu}^{2+}$ ), esta sal se comporta como un electrolito fuerte como se muestra en la siguiente ecuación.



El  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$  es un sólido color azul de peso molecular  $187.56 \text{ g mol}^{-1}$ ; es altamente higroscópico, cristaliza con 3 moléculas de agua a  $26 \text{ }^\circ\text{C}$  y es altamente soluble en agua y etanol (Laborium Discounter, 2023; PQC, 2023). Puede obtenerse al hacer reaccionar cobre metálico con óxido de nitrógeno (IV). También es posible su preparación por tratamiento de cobre metálico con ácido nítrico y nitrato de plata (Jolly, 1970). El  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$  es usado como oxidante y en síntesis orgánica para nitración de compuestos aromáticos. Es esencial en la obtención de óxido de cobre (II), colorantes y explosivos y se usa ampliamente como agente galvanizante, fertilizante e inhibidor de corrosión (Laborium Discounter, 2023; PQC, 2023).

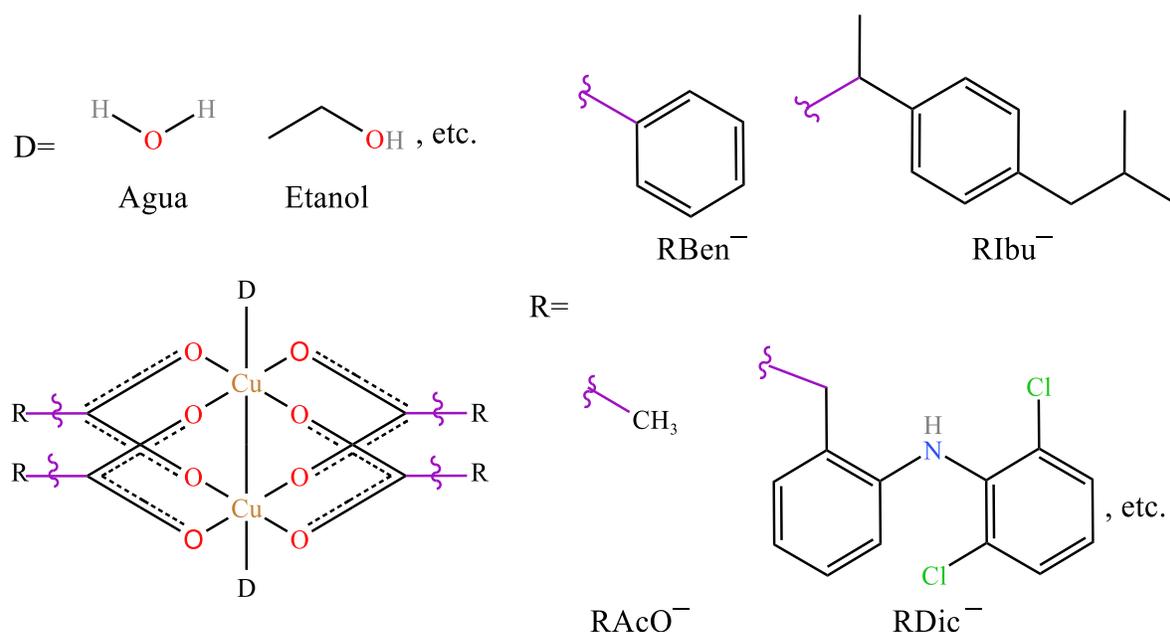
#### 4.5 Sistemas $\text{Cu}^{2+}$ /AINEs

La comparación de estudios realizados a algunos compuestos sintetizados originalmente para la determinación de parámetros estructurales de sistemas  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^-$  proporcionan datos en estado sólido, pero no así para la elucidación de parámetros fisicoquímicos en fase líquida y gas (Solera-Rojas et al., 2018; Katzsch et al., 2014; Phetmung et al., 2019; Lu et al., 2017; Li et al., 2021).

En la literatura científica se encuentran trabajos sobre el estudio de AINEs con iones metálicos en disolución; se ha estudiado el sistema  $\text{Cu}^{2+}$  con ácido benzoico y ácidos fenilacéticos (Radushev et al., 2011; Li et al., 2021),  $\text{Cu}^{2+}$  con ibuprofeno (Shahabadi y Shirir, 2017),  $\text{Cu}^{2+}$  con acetato y diclofenaco (Reyes-García et al., 2021),  $\text{Cu}^{2+}$  con indometacina (Rodríguez-Laguna et al., 2016; Hipólito-Nájera et al., 2020; Nnabuike, 2021),  $\text{Cu}^{2+}$  con naproxeno (Abuhijleh y Khalaf, 2010), entre otros.

El estudio análogo de Reyes-García et al del 2021 sobre  $\text{Cu}^{2+}$  con acetato y diclofenaco en etanol ( $\text{Cu}^{2+}/\text{AcO}^-$  y  $\text{Cu}^{2+}/\text{Dic}^-$ ), brinda un análisis bastante extenso sobre la especiación por

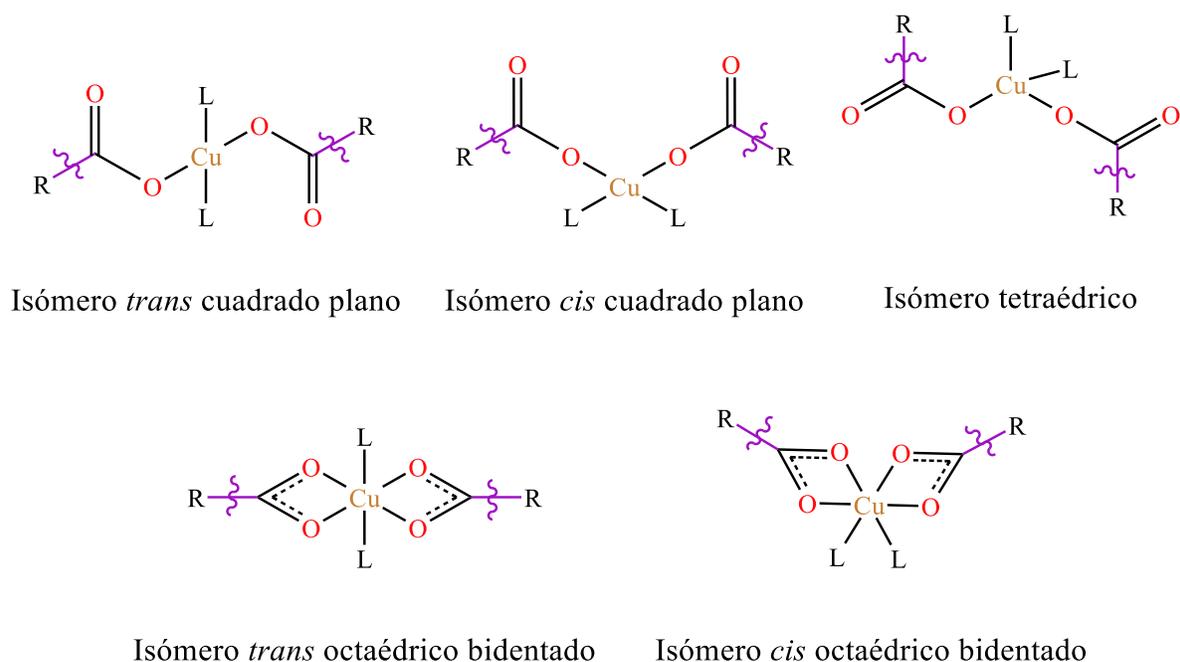
espectrofotometría UV-Vis y modelado molecular de estos sistemas. Los autores determinan que el ion  $\text{Cu}^{2+}$  tiende a formar especies dinucleares con estructuras tipo “paddle-wheel” (como se muestra en la Figura 5) característico de los sistemas  $\text{Cu}^{2+}$  con carboxilatos. Cada  $\text{Cu}^{2+}$  tiene geometría molecular pirámide de base cuadrada y número de coordinación 5, mientras que en las especies mononucleares cada  $\text{Cu}^{2+}$  tiene geometría molecular cuadrado plano y número de coordinación 4. La estructura de los complejos  $\text{Cu}^{2+}$  con fármacos es un factor importante que se analiza para conocer la actividad biológica. Por ello, la estructura mononuclear o dinuclear de los complejos de  $\text{Cu}^{2+}$  y su distribución relativa dentro del organismo son variables trascendentales que pueden revelar la efectividad y/o toxicidad del fármaco. En este trabajo también se menciona que los complejos dinucleares son más estables que los complejos mononucleares (Reyes-García et al., 2021).



**Figura 5.** Estructura “Paddle-Wheel” para sistemas dinucleares de  $\text{Cu}^{2+}$ , donde R es el radical AINE y D es el disolvente (Adaptado de Reyes-García et al., 2021; Hipólito-Nájera et al., 2020).

En la investigación de Hipólito-Nájera et al de 2020 se describen algunos modos de coordinación de metales de número de oxidación II con indometacina ( $\text{M}^{2+}/\text{Ind}^-$ ). En el caso de  $\text{Zn}^{2+}$  los autores mencionan que se ha encontrado suficiente información para asegurar

que la formación de los complejos mononucleares o polinucleares depende de los disolventes usados, ya que estos también forman parte de la esfera de coordinación. Además de referir a la estructura tipo “paddle-wheel” de los complejos dinucleares también describen de forma general las formas mononucleares de  $M^{2+}$  de coordinarse con  $Ind^-$  (Hipólito-Nájera et al., 2020). A partir de esos modelos de coordinación se realizó la Figura 6, donde se propone que la indometacina pueda ser otro AINE y  $M^{2+}$  sea específicamente  $Cu^{2+}$ .



**Figura 6.** Coordinación de sistemas mononucleares de  $Cu^{2+}$ , donde R es el radical AINE y D es el disolvente, mencionados en la figura 5 (Adaptado de Hipólito-Nájera et al., 2020).

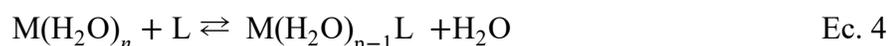
En este trabajo se llevó a cabo el estudio de la especiación de los sistemas  $Cu^{2+}/Ben^-$  y  $Cu^{2+}/Ibu^-$  en disolución a 25 °C usando espectrofotometría de UV-Visible. “La IUPAC define la especiación como la actividad analítica de identificar y medir la cantidad de una o más especies químicas individuales en una muestra; se define como la distribución de especies químicas definidas de un elemento en un sistema” (López, 2016, p. 66). Este análisis se realizó por el método de variaciones continuas, seguido del uso de métodos

computacionales para la determinación de constantes de formación de los sistemas estudiados.

#### 4.6 Reacciones de formación de complejos

Las reacciones de formación de complejos son reacciones en las que un ion simple se transforma en un ion complejo al unirse a uno o más iones o moléculas llamados ligantes, mediante un enlace covalente coordinado formando compuestos de coordinación (también llamados complejos) (Ringbom, 1974; Chang y Goldsby, 2013). Prácticamente todos los compuestos metálicos están formados por algún tipo de compuesto de coordinación (con excepción de los metales en estado de vapor, plasmas y aleaciones) (Chang y Goldsby, 2013; Petrucci et al., 2011). Los iones centrales o metálicos actúan como ácidos de Lewis (sustancia que puede aceptar uno o más pares de electrones) y los ligantes como bases de Lewis (sustancia que tiene al menos un par de electrones no compartidos que puede ceder) (Basolo y Johnson, 1964; Ayres, 1970; Ringbom, 1974; Harris, 2003; Petrucci et al., 2011; Chang y Goldsby, 2013). Una de las aplicaciones más relevantes del entendimiento de la interacción de iones complejos es el estudio de iones metálicos con fármacos, que pueden aumentar o reducir su toxicidad y/o actividad farmacológica (Rojas-Hernández et al., 2018).

Los átomos e iones metálicos (M) en fase condensada o disolución siempre están rodeados por ligantes (L). La reacción de formación de complejos es, por lo tanto, la sustitución de una o varias moléculas de disolvente por otros ligantes como se muestra en la Ecuación 4. En tal caso las moléculas de agua se irán sustituyendo hasta obtener el complejo  $ML_n$  (Ringbom, 1979; Ayres, 1970).



En este trabajo, para el análisis generalizado de la ecuación anterior se omitirán las moléculas del disolvente y L será igual a ligantes aniónicos ( $Ben^-$  e  $Ibu^-$ ), como se muestra en la Ecuación 5; donde  $x+$  es la carga del metal e  $y-$  es la carga del ligante.



El equilibrio anterior tiene asociada una constante de formación global, simbolizada como  $\beta_{ij}$ , donde  $j$  es el número total de ligantes L e  $i$  es el número total de iones metálicos M. Esta constante se puede representar en términos de la ley de acción de masas como se muestra en la Ecuación 6.

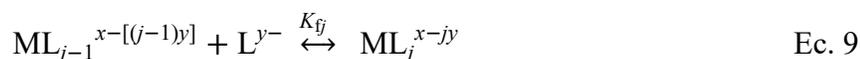
$$\beta_{ij} = \frac{[M_i L_j^{ix-jy}]}{[M^{x+}]^i [L^{y-}]^j} \quad \text{Ec. 6}$$

De las Ecuaciones 5 y 6, cuando  $i$  es igual a 1, el complejo es mononuclear, y cuando  $i$  es mayor o igual a 2 el complejo es polinuclear (dímero, trímero, etc.) (Ringbom, 1979). Cabe mencionar que en disolución los complejos  $M_i L_j^{ix-jy}$  polinucleares serán termodinámicamente favorecidos cuando la concentración del metal sea alta y por encima de la pared mononuclear (Rojas-Hernández et al., 2018). En los complejos polinucleares puede haber dos o más núcleos debido a la acumulación de varios complejos mononucleares. En disolución es más fácil la aglomeración de este tipo de complejos a altas concentraciones (Pasán, 2011; Reyes-García et al., 2022; Rodríguez, 2007; Rodríguez, 2015). En estado sólido, se diseña en forma especializada este tipo de complejos debido a su estructura cristalina. Cuando se trata de un complejo polinuclear homometálico, el ligante hace la función de puente. Los ligantes de este tipo son moléculas orgánicas y tienen al menos dos átomos donadores de electrones (Pasán, 2011).

Los complejos mononucleares contienen un solo ion central o núcleo. Por lo regular son complejos de síntesis en estado sólido con una estructura cristalina simple, sin embargo, también existen en disolución a bajas concentraciones (Reyes-García et al., 2022; Rodríguez, 2007, 2015). Parece importante indicar que el equilibrio de formación global de un complejo mononuclear (donde  $i=1$ ) es la suma de etapas de coordinación donde ocurre el aumento sucesivo de  $L^{y-}$  hasta llegar a formar la especie  $ML_j^{x-jy}$  (Ecuaciones 7-9). Y  $j$  indica el número de coordinación del metal en el equilibrio 9.



...



Las Ecuaciones 7-9 tienen asociadas constantes de formación sucesivas  $K_{f1}$ ,  $K_{f2}$ ...  $K_{fj}$  mostradas en las Ecuaciones 10-12.

$$K_{f1} = \frac{[ML^{x-y}]}{[M^{x+}][L^{y-}]} \quad \text{Ec. 10}$$

$$K_{f2} = \frac{[ML_2^{x-2y}]}{[ML^{x-y}][L^{y-}]} \quad \text{Ec. 11}$$

...

$$K_{fj} = \frac{[ML_j^{x-jy}]}{[ML_{j-1}^{x-[(j-1)y]}][L^{y-}]} \quad \text{Ec. 12}$$

Estas constantes de formación sucesivas se relacionan con la constante de formación global  $\beta_j$  del complejo mononuclear como se muestra en las Ecuaciones 13 y 14, indicando la suma de reacciones de formación sucesivas de las Ecuaciones 7-9 hasta la obtención de la reacción de formación global de la Ecuación 5, con  $i=1$  (Harris, 2003; Ayres, 1970; Housecraft y Sharpe, 2006).

$$\beta_j = K_{f1} K_{f2} \dots K_{fj} \quad \text{Ec. 13}$$

$$\log \beta_j = \log K_{f1} + \log K_{f2} + \dots + \log K_{fj} \quad \text{Ec. 14}$$

#### 4.7 Espectrofotometría UV-Vis

La espectrofotometría es un conjunto de técnicas analíticas donde se emplea la luz para medir la concentración de algunas especies, y es de gran importancia para elucidar la composición de especies que absorben en disolución y determinar sus constantes de formación (Skoog, 2008). El principio de la medición espectrofotométrica depende directamente de la absorción de luz por los enlaces moleculares. Dado que la luz es una forma de energía, esta puede ser utilizada por la molécula para elevar su energía interna, excitando los electrones que forman enlaces de manera que pueden modificar la estructura molecular. La espectrofotometría UV-Visible, mide la absorbancia de la luz ultravioleta (200 nm-400 nm) y la luz visible (400 nm-780 nm) (Harris, 2003).

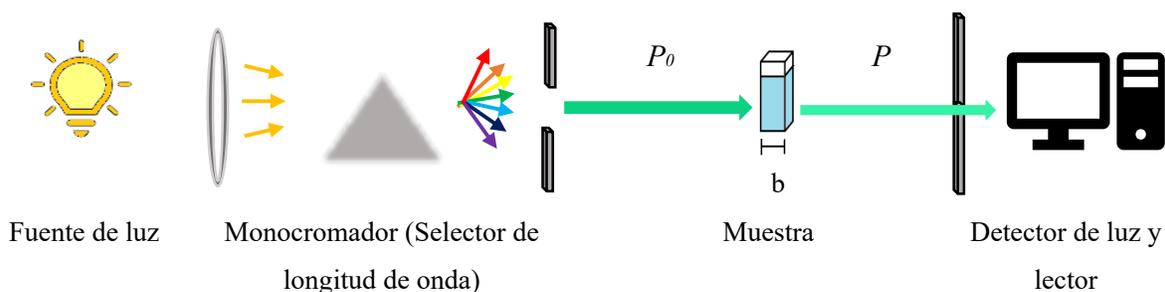
La absorbancia medida en un espectrofotómetro está relacionada con la transmitancia de acuerdo con la ecuación siguiente:

$$A = -\log T \quad \text{Ec. 15}$$

Donde T es la transmitancia que se expresa como la relación:

$$T = \frac{P_0}{P} \quad \text{Ec. 16}$$

Los términos  $P$  y  $P_0$  refieren a la potencia de radiación (cantidad de energía que atraviesa una muestra por unidad de tiempo) después de pasar a través de celdas de muestra y disolvente.



**Figura 7.** La potencia de radiación (irradiancia) del haz de luz que entra ( $P_0$ ), en una muestra de longitud de paso óptico  $b$ , y sale ( $P$ ) en un espectrofotómetro de haz simple (Adaptado de Harris, 2003).

La absorbancia se relaciona linealmente con la concentración de la especie absorbente según la ley de Beer-Lambert:

$$A = \epsilon b [\text{especie}] \quad \text{Ec. 17}$$

Donde A es la absorbancia,  $\epsilon$  es el coeficiente de absortividad (sus unidades dependen de las unidades en que se refiera la concentración, si se toma molaridad,  $\epsilon$  se denomina absortividad molar y sus unidades serán  $\text{cm}^{-1} \text{M}^{-1}$ ),  $b$  es la longitud de paso óptico en cm (la longitud de la celda generalmente es 1); y [especie] es la concentración de la especie (Harris, 2003; Skoog, 2008).

La ley de Beer- Lambert puede aplicarse a sistemas que contengan más de una especie absorbente con el principio de aditividad. Siempre que no haya interacción entre las especies del sistema, la absorbancia total ( $A_T$ ) es la suma de todas las absorbancias de las especies que absorben, considerando desde la especie 1 hasta la  $j$ -ésima especie, como se muestra en la Ecuación 18 (Harris, 2003; Skoog, 2008) .

$$A_T = A_1 + A_2 + \dots + A_j = b_1 \varepsilon_1 [\text{especie}]_1 + b_2 \varepsilon_2 [\text{especie}]_2 + \dots + b_j \varepsilon_j [\text{especie}]_j \quad \text{Ec. 18}$$

#### 4.8 Determinación de constantes de formación

Las constantes de formación global y sucesivas ( $\beta_{ij}$  y  $K_{fj}$ , respectivamente) definen la estabilidad del complejo. Esto indica que al alcanzar el estado de equilibrio entre más grande sea el valor de la constante de formación, el complejo será más estable. En termodinámica esta constante de equilibrio indica la liberación de calor y la variación de entropía durante la reacción. Cuanto mayor calor generado y mayor entropía, mayor estabilidad de los productos de reacción. Comprendiendo entonces el modelo electrostático de metales y ligantes de una reacción de formación de un complejo es posible predecir la estabilidad relativa de la constante de formación asociada ( $\beta_{ij}$  o  $K_{fj}$ ). El aumento en la estabilidad depende de la carga y tamaño de los iones involucrados. A mayor carga y menor radio del ion metálico mayor estabilidad. También es cierto que los iones metálicos con un radio pequeño pero mayor carga generan complejos más estables debido a que se acercan con mayor facilidad e intensidad a su contraión. Por lo que una pauta aceptable para comparar la capacidad de un ion metálico de formar un complejo estable es su relación carga/radio (Basolo y Johnson, 1964; Housecraft y Sharpe, 2006).

En el caso de los ligantes este criterio será más difícil de aplicar porque generalmente se trata de moléculas de varios átomos. Entonces se toma en cuenta el tamaño y carga de la molécula o en el caso de ligantes neutros, su polaridad. Resulta entonces complicado establecer una explicación amplia y contundente sobre las aproximaciones de estabilidad de las constantes de formación si a lo anterior se añade que hay que tomar en cuenta que la cantidad de calor generado de una reacción como la de la Ecuación 4, es pequeña. Además, otros efectos, como la presencia de enlaces  $\pi$ , la estabilización del campo cristalino, formaciones de anillos

quelato y el creciente carácter covalente del enlace entre el metal y el ligante proporcionan energía para alterar un comportamiento “predecible” de los complejos formados. Para iones metálicos como el  $\text{Cu}^{2+}$ , debido a su electronegatividad relativa, el carácter covalente antes mencionado es demasiado grande y por ello la teoría electrostática no puede predecir la estabilidad relativa de los complejos de cobre (Basolo y Johnson, 1964; Housecraft y Sharpe, 2006). Según la tendencia de complejos con la serie Irving-Williams (Metales divalentes:  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$  y  $\text{Zn}^{2+}$ ), la estabilidad aumenta progresivamente hasta alcanzar un máximo en el  $\text{Cu}^{2+}$  por disminución de radio iónico y aumento de potencial de ionización. Aunque este comportamiento no se cumple con todos los ligantes y en general requiere análisis adicional según el complejo que se estudie (Ringbom, 1979).

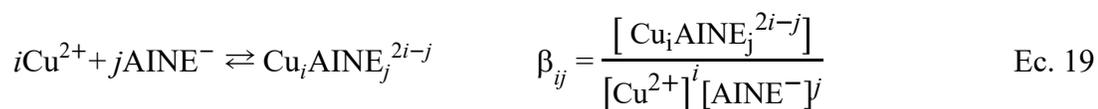
La determinación experimental de las constantes de estabilidad es difícil debido a la determinación de las especies en disolución de un sistema. La forma ideal de determinar la constante de formación será la preparación de una disolución que contenga al metal y al ligante de concentraciones conocidas y medir las concentraciones al equilibrio de reactivos y productos (Basolo y Johnson, 1964; Ringbom, 1979). Pero *“en muchos sistemas formados por iones metálicos existen en el estado de equilibrio una variedad de especies complejas. En estos casos será necesario determinar experimentalmente la concentración de más de una especie”* (Basolo, y Johnson, 1964, p.129). Otra complicación será el hecho de que las constantes de equilibrio se encuentran en función de las actividades, y que se usa la casi igualdad numérica de actividades y concentraciones solo en disoluciones muy diluidas. Ante estas dificultades se opta por determinar la concentración de especies por técnicas electroanalíticas o técnicas ópticas de análisis (como la espectrofotometría), aunque existen muchos otros métodos experimentales (Basolo y Johnson, 1964).

Los métodos más comunes para determinar la estequiometría y constantes de equilibrio en las reacciones de formación de complejos son: el método de relaciones molares y el método de variaciones continuas (Rojas-Hernández et al., 2018). En este trabajo se eligió el método de variaciones continuas para determinar las constantes de formación global para cada uno de los equilibrios seleccionados  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^-$  y  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ibu}^-$ ; este método se describe en el siguiente apartado. El análisis espectrofotométrico también puede ir enfocado al estudio de

conjuntos de datos que se tratan en programas diseñados para facilitar los cálculos matemáticos que surgen de equilibrios químicos (Legget, 1985).

#### 4.8.1 Método de variaciones continuas

El método de variaciones continuas (Método de Job) es útil para identificar la estequiometría de un complejo predominante de un sistema en el que se forman varios complejos (Harris, 2003; Skoog, 2008). En este trabajo puede proponerse el siguiente equilibrio de formación global para el sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{AINE}^-$ :



De acuerdo con la metodología de Job, se mezclan alícuotas de disoluciones equimolares de  $\text{Cu}^{2+}$  y  $\text{AINE}^-$ , de modo que la concentración total (formal) de  $\text{Cu}^{2+} + \text{AINE}^-$  sea constante. Se parte de la preparación de disoluciones de  $\text{Cu}^{2+}$  y  $\text{AINE}^-$  de la misma concentración (por ejemplo  $10^{-2}$  M). Se toman alícuotas de cada disolución que varíen de manera sistemática y den como resultado varias relaciones molares de  $\text{Cu}^{2+} : \text{AINE}^-$  como se muestra en la Tabla 4 (Harris, 2003).

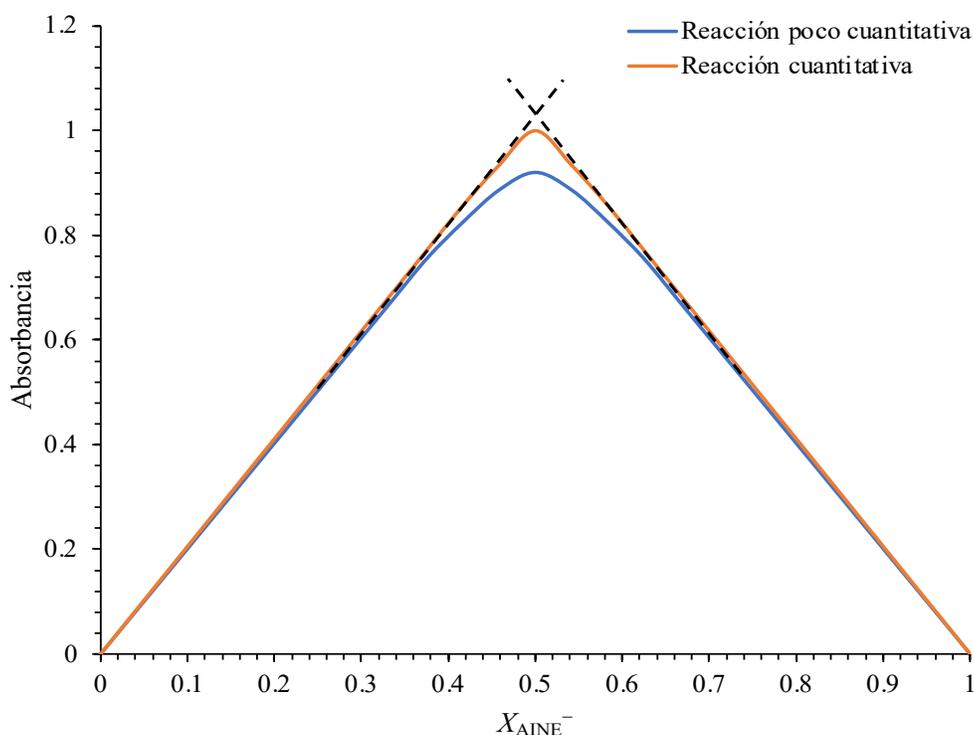
**Tabla 4.** Método de Variaciones Continuas para un sistema ejemplo  $\text{Cu}^{2+}/\text{AINE}^-$  de concentraciones independientes  $10^{-2}$  M y volumen total constante de 10 mL.

mL de $\text{Cu}^{2+}$ $10^{-2}$ M	mL de $\text{AINE}^-$ $10^{-2}$ M	Relación Molar ( $\text{Cu}^{2+} : \text{AINE}^-$ )	Fracción molar de $\text{Cu}^{2+}$ ( $X_{\text{Cu}^{2+}}$ )	Fracción molar de $\text{AINE}^-$ ( $X_{\text{AINE}^-}$ )
0	10	(0:10)	0.0	1.0
2	8	(2:8)	0.2	0.8
4	6	(4:6)	0.4	0.6
6	4	(6:4)	0.6	0.4
8	2	(8:2)	0.8	0.2
10	0	(10:0)	1.0	0.0

Se mide la absorbancia de cada disolución a una longitud de onda óptima ( $\lambda_{\text{ópt}}$ ), que suele ser el máximo de Absorbancia ( $A_{\text{máx}}$ ) del complejo formado  $\text{Cu}_i\text{AINE}_j^{2i-j}$  (Harris, 2003). Este valor de  $A_{\text{máx}}^\lambda$  se grafica en función de la fracción de ligante  $X_{\text{AINE}^-}$ , en este ejemplo la función es:

$$A_{\text{máx}}^\lambda = f(X_{\text{AINE}^-}) \quad \text{Ec. 20}$$

La curva  $A = f(X_{\text{AINE}^-})$  muestra, según su pronunciamiento, la cuantitatividad de la reacción; para ello se deben trazar rectas en los comportamientos lineales de la curva. Si cerca del cruce de estas rectas, la curva es poco aguda, la cuantitatividad es menor, mientras que, si la curva es más aguda, la cuantitatividad es mayor (Figura 8) (Ayes, 1970).

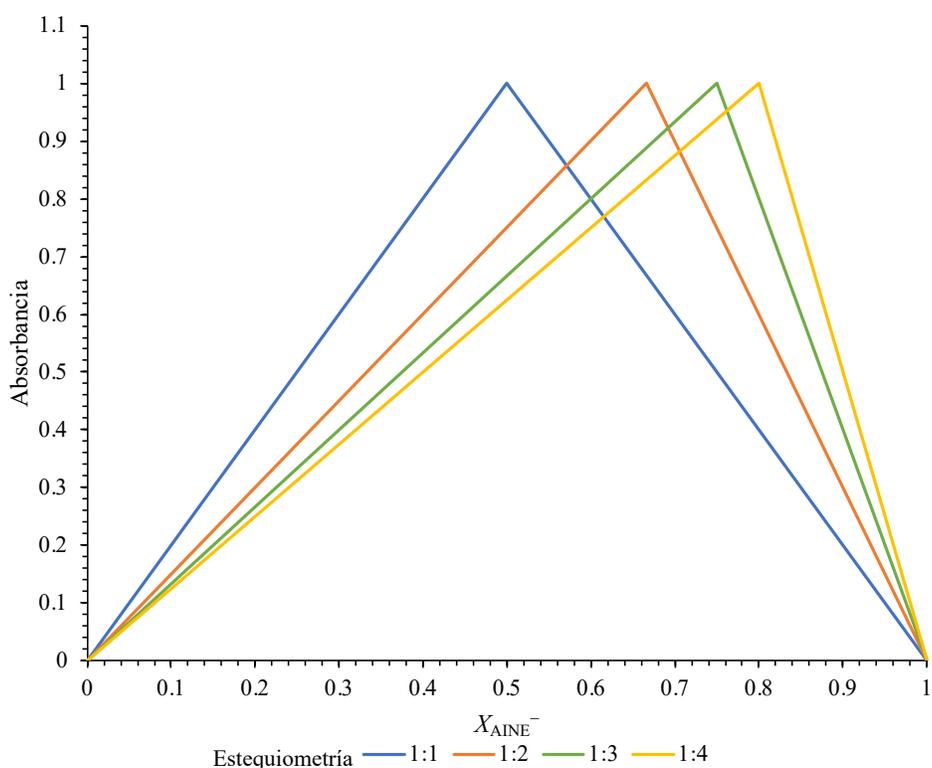


**Figura 8.** Ejemplo de un gráfico utilizando el método de variaciones continuas, de una reacción cuantitativa y otra poco cuantitativa.

En esta misma figura, la intersección de estas rectas indica el valor de  $X_{\text{AINE}^-}$  a condiciones estequiométricas ( $X_{\text{AINE}^- \text{EQ}}$ ) de la reacción según la Ecuación 21 (Rojas-Hernández et al., 2018).

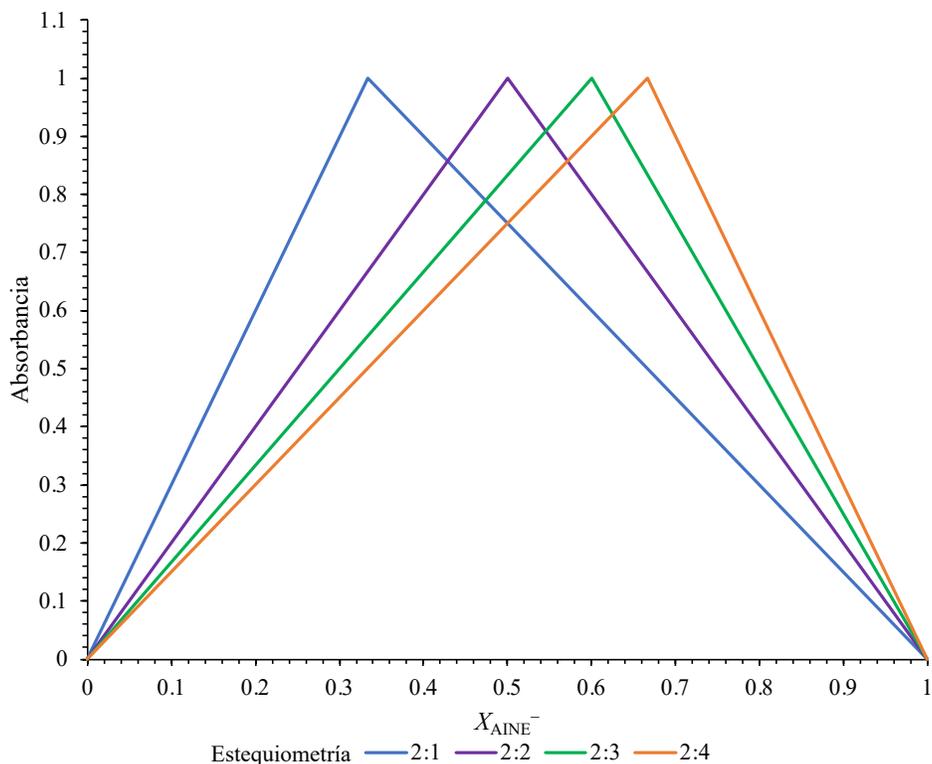
$$X_{\text{AINE}^-}_{\text{EQ}} = \frac{j}{i+j} \quad \text{Ec. 21}$$

Esta deducción tendrá un límite cuando el número de ligantes sea mayor a 4 (Ayres, 1970). Por lo que en los siguientes ejemplos se propone un sistema con especies mononucleares ( $i=1$ ) de  $j=1, 2, 3$  y 4 (de una concentración al menos 10 veces menor a  $10^{-2}$  M para asegurar que la predominancia sea en efecto de especies mononucleares (Reyes-García et al., 2021)), como se muestra en la Figura 9.



**Figura 9.** Gráfico de Job del sistema de complejos mononucleares  $\text{CuAINE}^{2-j}$  con valores de  $j=1, 2, 3$  y 4.

En comparación se propone el sistema con especies dinucleares ( $i=2$ ) con  $j=1, 2, 3$  y 4 (a la concentración propuesta al inicio de este apartado  $10^{-2}$  M) como se aprecia en la Figura 10. La relación del valor de  $X_{\text{AINE}^-}_{\text{EQ}}$  con la estequiometría (EQ) se resume en la tabla 5 para especies mononucleares y en la tabla 6 para especies dinucleares.



**Figura 10.** Gráfico de Job del sistema de complejos dinucleares  $\text{Cu}_2\text{AINE}^{4-j}$  con valores de  $j=1, 2, 3$  y  $4$ .

Como se observa en las Figuras 9 y 10, el valor de  $X_{\text{AINE}^-}_{\text{EQ}}$  no hace diferencia entre la formación de un complejo mononuclear y dinuclear; por ejemplo, si  $X_{\text{AINE}^-}_{\text{EQ}}$  es igual a 0.5, el complejo que se forma puede ser el de estequiometría 1:1 o bien, el de estequiometría 2:2. Si se graficara  $A=f(X_{\text{Cu}^{2+}})$  sería equivalente a invertir el eje  $X_{\text{AINE}^-}$ , por lo que en el ejemplo del sistema mononuclear a un valor  $X_{\text{Cu}^{2+}_{\text{EQ}}}$  igual a 0.2 el complejo formado es el de estequiometría 1:4.

**Tabla 5.** Determinación del valor de  $X_{\text{AINE}^-}_{\text{EQ}}$  por el método de variaciones continuas y su relación con la EQ de un sistema de complejos mononucleares  $10^{-3}$  M  $\text{CuAINE}^{2-j}$  con  $j=1, 2, 3$  y  $4$ .

$\text{CuAINE}_j^{2-j}$	$j=1$	$j=2$	$j=3$	$j=4$
$X_{\text{AINE}^-}_{\text{EQ}}$	$\frac{1}{1+1} = \frac{1}{2}$	$\frac{2}{1+2} = \frac{2}{3}$	$\frac{3}{1+3} = \frac{3}{4}$	$\frac{4}{1+4} = \frac{4}{5}$
EQ ( $i:j$ ) $\text{Cu}^{2+}:\text{AINE}^-$	1:1	1:2	1:3	1:4

**Tabla 6.** Determinación del valor de  $X_{\text{AINE}^- \text{EQ}}$  por el método de variaciones continuas y su relación con la EQ de un sistema de complejos dinucleares  $10^{-2}$  M  $\text{Cu}_2\text{AINE}^{4j}$  con  $j=1, 2, 3$  y  $4$ .

$\text{Cu}_2\text{AINE}^{4j}$	$j=1$	$j=2$	$j=3$	$j=4$
$X_{\text{AINE}^- \text{EQ}}$	$\frac{1}{2+1} = \frac{1}{3}$	$\frac{2}{2+2} = \frac{1}{2}$	$\frac{3}{2+3} = \frac{3}{5}$	$\frac{4}{2+4} = \frac{2}{3}$
EQ ( $i:j$ ) $\text{Cu}^{2+} : \text{AINE}^-$	2:1	2:2	2:3	2:4

## 4.8.2 Métodos computacionales

### 4.8.2.1 TRIANG

TRIANG determina, a partir de un sistema de absorbancias en diferentes longitudes de onda, el número de especies más probable que absorben en una región del espectro. Este número depende del valor del error de transmitancia ( $\Delta T$ ), el cual se evalúa aplicando la teoría de la propagación del error en los diferentes procedimientos analíticos, como la preparación de soluciones y el error de los instrumentos analíticos (Castañeda-Ovando et al., 2014).

El error de transmitancia ( $\Delta T$ ) es igual a:

$$\Delta T = \sqrt{(\text{Error}_{\text{instrumental}})^2 + (\text{Error}_{\text{volumétrico}})^2} \quad \text{Ec. 22}$$

El error instrumental es el que se comete en las lecturas de absorbancia y se relaciona directamente con el espectrofotómetro empleado. El error volumétrico se asocia al material utilizado en la manipulación y preparación de sistemas (Marroquín, 2008).

Para datos espectrofotométricos obtenidos experimentalmente el valor de  $\Delta T$  debe encontrarse en el intervalo  $0.003 \leq \Delta T \leq 0.010$  (Morales, 1995).

### 4.8.2.2 SYBILA

SYBILA usa los principios del análisis factorial en una matriz de absorbancias en donde se consideran el número de espectros registrados ( $N_i$ ) y el número de longitudes de onda en cada

uno ( $N_k$ ), además del número de componentes que absorben en la región de lectura ( $N_j$ ). Se denota a esta matriz A como:

$$A = E C \quad \text{Ec. 23}$$

donde, A, E y C representan las matrices ( $N_k \times N_i$ ), ( $N_k \times N_j$ ) y ( $N_j \times N_i$ ), respectivamente. El rango de la matriz A viene dado por:

$$\text{rango (A)} = \text{mín (rango (E), rango (C))} = \text{mín (} N_k, N_i, N_j \text{)} \quad \text{Ec. 24}$$

Por lo tanto, siempre que  $N_k$  y  $N_i$  sean iguales o mayores que  $N_j$ , entonces el rango (A)  $\leq N_j$ . Como resultado el rango de la matriz A de absorbancias da un estimado del número de especies en el sistema (Vashi et al., 2001). En este trabajo, el número de especies que absorben se determinarán cuando en el archivo de salida de SYBILA arroje un valor de  $99.999 > \%Cum.Var \geq 99.99$ .

#### 4.8.2.3 SQUAD

SQUAD está diseñado para refinar las constantes de estabilidad del modelo químico propuesto mediante el empleo de un enfoque de mínimos cuadrados no lineales. SQUAD resuelve las ecuaciones de la ley de Beer para cada valor de absorbancia  $A_{ik}$  de la ecuación:

$$A_{ik} = \sum_1^j \epsilon_{jk} b [\text{especie}]_{ij} \quad \text{Ec. 25}$$

Donde  $A_{ik}$  es la absorbancia en la disolución i (espectro) en la longitud de onda k, definida como la sumatoria desde la disolución 1 hasta la disolución i del producto de  $\epsilon_{jk}$  (absortividad molar de la especie j en la longitud de onda k), b (longitud del paso óptico) y  $[\text{especie}]_{ij}$  (concentración de la especie j en la disolución i).

SQUAD calcula los valores de las constantes de formación global que minimizan la suma de los residuales al cuadrado entre los valores de absorbancia observados y calculados:

$$U = \sum_1^k \sum_1^i (A_{ik}^{\text{obs}} - A_{ik}^{\text{calc}})^2 \quad \text{Ec. 26}$$

SQUAD también calcula una serie de parámetros estadísticos que se utilizan para validar el modelo propuesto: desviación estándar en los datos de absorbancia ( $\sigma_{\text{data}}$ ) y desviación estándar de las constantes de estabilidad ( $\sigma_{\text{const}}$ ). El valor de  $\sigma_{\text{data}}$  proporciona una medida general del ajuste del modelo a los datos; cuando se ha llegado al modelo correcto este valor debe ser de aproximadamente  $\pm 0.001$  a  $\pm 0.004$ . El valor de  $\sigma_{\text{const}}$  indica un buen ajuste de las constantes de formación global; se considera aceptable cuando represente aproximadamente el 1 % de  $\log \beta$ . (Leggett, 1985)

## 5. JUSTIFICACIÓN

Estudios de los complejos de  $\text{Cu}^{2+}$  con ácidos carboxílicos describen sus características estructurales en estado sólido, pero la información encontrada en disolución es muy poca. El estudio de los modelos de complejos de  $\text{Cu}^{2+}$  y algunos ácidos carboxílicos (como el ácido benzoico) son de gran importancia para el desarrollo de medicamentos que demuestren una disminución de efectos secundarios de AINEs tales como el ibuprofeno, sin afectar su efectividad. La determinación de las constantes de estabilidad de las especies existentes en un sistema simple como el  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^-$ , es de gran importancia para proponer una metodología adecuada en el estudio de sistemas más complejos como el  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ibu}^-$ , y predecir propiedades fisicoquímicas en sistemas similares a los de complejos con  $\text{M}^{2+}/\text{AINEs}$ .

En este trabajo se busca determinar la estequiometría y las constantes de estabilidad de sistemas  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^-$  y  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ibu}^-$  en etanol, éste disolvente se empleó debido a la baja solubilidad del ibuprofeno en soluciones acuosas. De esta manera se genera información útil para el desarrollo de nuevas formas farmacéuticas.

## 6. METODOLOGÍA

### 6.1 Reactivos

Nitrato de cobre (II) x-hidratado ( $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ ) 99.999 % Aldrich Chemistry

<b>Aspecto</b>	Cristales azules con aglomerados
<b>Peso molecular</b>	187.56 g mol <sup>-1</sup> (anhidro)
<b>Punto de fusión</b>	114.5 °C
<b>Solubilidad</b>	Alta en agua a 25 °C Alta en etanol a 25 °C

Benzoato de sodio ( $C_6H_5COONa = NaBen$ )  $\geq 99.5$  % Sigma-Aldrich

<b>Aspecto</b>	Sólido blanco
<b>Peso molecular</b>	144.10 g mol <sup>-1</sup>
<b>Punto de fusión</b>	436 °C
<b>p<i>K</i><sub>b</sub></b>	9.8
<b>pH</b>	8 en agua 100 g L <sup>-1</sup> a 20 °C
<b>Solubilidad</b>	556 g L <sup>-1</sup> en agua a 25 °C 13.3 g L <sup>-1</sup> en etanol a 25 °C

Ibuprofeno sódico ( $C_{12}H_{17}COONa = NaIbu$ )  $\geq 98$  % (GC) Sigma-Aldrich

<b>Aspecto</b>	Sólido blanco
<b>Peso molecular</b>	228.26 g mol <sup>-1</sup>
<b>Punto de fusión</b>	110-112 °C
<b>p<i>K</i><sub>b</sub></b>	9.09-9.69
<b>Solubilidad</b>	0.02 g L <sup>-1</sup> en agua a 25 °C Alta en etanol a 25 °C

Alcohol etílico absoluto anhidro ( $C_2H_5OH = EtOH$ ) 99.9 % (GC corregido por H<sub>2</sub>O)  
Mallinckrodt Baker

<b>Aspecto</b>	Líquido incoloro
<b>Peso molecular</b>	46.07 g mol <sup>-1</sup> (anhidro)
<b>Punto de ebullición</b>	78.37 °C
<b>Densidad</b>	0.789 g mL <sup>-1</sup> a 20 °C
<b>Miscibilidad</b>	Alta en agua a 25 °C Alta en algunos disolventes orgánicos a 25 °C

Ácido acético glacial ( $\text{CH}_3\text{COOH}=\text{AcOH}$ ) 99.9 % Mallinckrodt Baker

<b>Aspecto</b>	Líquido incoloro
<b>Peso molecular</b>	$60.05 \text{ g mol}^{-1}$
<b>Punto de ebullición</b>	$118 \text{ }^\circ\text{C}$
<b>p<i>K</i><sub>a</sub></b>	4.76
<b>Densidad</b>	$1.05 \text{ g mL}^{-1}$ a $20 \text{ }^\circ\text{C}$
<b>Miscibilidad</b>	Alta en agua a $25 \text{ }^\circ\text{C}$

Acetato de sodio anhidro ( $\text{CH}_3\text{COONa}=\text{AcONa}$ )  $\geq 99 \%$  Sigma-Aldrich

<b>Aspecto</b>	Sólido blanco
<b>Peso molecular</b>	$82.03 \text{ g mol}^{-1}$
<b>Punto de fusión</b>	$>300 \text{ }^\circ\text{C}$
<b>p<i>K</i><sub>b</sub></b>	9.24
<b>Solubilidad</b>	$100 \text{ g L}^{-1}$ en agua a $25 \text{ }^\circ\text{C}$

Hidróxido de sodio ( $\text{NaOH}$ ) 98.6 % Mallinckrodt Baker

<b>Aspecto</b>	Perlas blancas
<b>Peso molecular</b>	$40.00 \text{ g mol}^{-1}$
<b>Punto de fusión</b>	$323 \text{ }^\circ\text{C}$
<b>Solubilidad</b>	Alta en agua a $25 \text{ }^\circ\text{C}$

Ácido clorhídrico ( $\text{HCl}$ ) 40%

<b>Aspecto</b>	Líquido incoloro
<b>Peso molecular</b>	$36.45 \text{ g mol}^{-1}$
<b>Punto de ebullición</b>	$78.37 \text{ }^\circ\text{C}$
<b>Densidad</b>	$1.18 \text{ g mL}^{-1}$ a $25 \text{ }^\circ\text{C}$
<b>Miscibilidad</b>	Alta en agua a $25 \text{ }^\circ\text{C}$

1-(2-piridilazol)-2-naftol ( $C_{15}H_{10}N_3OH$ =PAN)

<b>Aspecto</b>	Sólido rojo anaranjado
<b>Peso molecular</b>	249.27 g mol <sup>-1</sup>
<b>Punto de fusión</b>	(138-141) °C
<b>Solubilidad</b>	Alta en disolventes orgánicos a 25 °C

Carbonato de calcio ( $CaCO_3$ ), estándar primario

<b>Aspecto</b>	Sólido blanco
<b>Peso molecular</b>	100.09 g mol <sup>-1</sup>
<b>Punto de fusión</b>	825 °C (descomposición)
<b>Solubilidad</b>	0.017 g L <sup>-1</sup> en agua a 25 °C

Ácido etilendiaminotetraacético disódico dihidratado ( $C_6H_{12}N_2(COO)_4H_2Na_2 \cdot 2H_2O$ =  
EDTA)  $\geq 99$  % Estándar Primario Vetec

<b>Aspecto</b>	Sólido blanco
<b>Peso molecular</b>	372.24 g mol <sup>-1</sup>
<b>Punto de fusión</b>	248 °C
<b>Solubilidad</b>	100 g L <sup>-1</sup> en agua a 20 °C

Azul de Hidroxinaftol  $C_{20}H_9N_2(OH)_2(SO_3)_3Na_3$

<b>Aspecto</b>	Perlas blancas
<b>Peso molecular</b>	620.47 g mol <sup>-1</sup>
<b>Punto de fusión</b>	274 °C
<b>Solubilidad</b>	340 g L <sup>-1</sup> en agua a 20 °C

## 6.2 Equipo

Espectrofotómetro Perkin-Elmer Lambda 35

Agitador magnético, marca StableTemp, Cole-Parmer

Balanza analítica, Pionner, OHAUS PA214

Desionizador ELGA PURELAB Classic

## 6.3 Programas computacionales

TRIANG (versión adaptada Galán Vidal, C. A., Morales Pérez, A., Ramírez Silva, M. T., Rojas Hernández, A., 1993)

SYBILA (versión adaptada Morales Pérez, A., Galán Vidal, C. A., Ramírez Silva, M. T., Rojas Hernández, A., 1992)

SQUAD (versión adaptada Morales Pérez, A., Galán Vidal, C. A., Ramírez Silva, M. T., Rojas Hernández, A., 1992)

## 6.4 Procedimiento experimental

Para determinar las constantes de equilibrio de los sistemas  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^-$  y  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ibu}^-$  en disolución etanólica mediante espectrofotometría UV-Visible, las mediciones de absorbancia se realizaron en un espectrómetro Lambda 35 Perkin-Elmer, en un intervalo de longitudes de onda ( $\lambda$ ) de 200-900 nm a una temperatura de 25 °C. Cada experimento fue repetido tres veces para verificar la reproducibilidad de los resultados.

### 6.4.1 Estandarización de $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$

Debido a que el reactivo analítico empleado era el  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ , fue necesario su estandarización para determinar su concentración real y, por consiguiente, estimar el número de moléculas de agua que tenía el reactivo. Para ello se llevó a cabo la siguiente metodología.

1. Se contó con el reactivo analítico  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ , grado reactivo analítico. También con una solución del indicador 1-(2-piridilazol)-2-naftol nominalmente al 1 %. Finalmente, se usó carbonato de calcio, como estándar primario de alta pureza.

2. Se prepararon las siguientes soluciones acuosas con agua desionizada.

**Solución A.** 100 mL de una solución acuosa de  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ , nominalmente 0.01 M.

**Solución B.** 50 mL de una solución acuosa de amortiguador de  $\text{pH} = 5$  de  $\text{AcOH}/\text{AcONa}$ , nominalmente 1.00 M

**Solución C.** 250 mL de sal disódica de EDTA, nominalmente 0.05 M.

**Solución D.** 50 mL de solución de  $\text{NaOH}$   $0.04 \text{ g mL}^{-1}$ .

**Solución E.** 25 mL de solución de  $\text{HCl}$  al 10 %.

3. Se siguió entonces los siguientes procedimientos, según el caso.

a) **Estandarización de EDTA.** Se pesó con exactitud una masa de aproximadamente 200 mg de  $\text{CaCO}_3$  estándar, previamente secado a  $110 \text{ }^\circ\text{C}$  en la estufa y enfriado en un desecador.

Se transfirió la masa pesada a un vaso de 400 mL al que se le añadieron 10 mL de agua desionizada, se formó un precipitado blanco con escamas. Se cubrió el recipiente con un vidrio de reloj y se agregaron 2 mL de solución de  $\text{HCl}$  diluido (al 10 %) con una pipeta por el hueco que dejan el vaso y el vidrio de reloj. Se agitó el contenido del recipiente hasta que se disolvió todo el  $\text{CaCO}_3$ . Se lavaron las paredes del recipiente, el fondo del vidrio de reloj y la pipeta con agua desionizada que se recogió en el mismo vaso de 400 mL, y se llevó aproximadamente a 100 mL con agua desionizada. Al seguir agitando esta solución, de preferencia con agitador magnético, se añadieron 30 mL de la solución de sal disódica de EDTA, nominalmente 0.05 M. Se agregaron entonces 15 mL de solución de  $\text{NaOH}$ , de concentración nominal  $0.04 \text{ g mL}^{-1}$ , así como 300 mg del indicador azul de hidroxinaftol. Continuó la titulación con la solución de EDTA hasta cambio de color de la solución de violeta a azul (libre de tonalidades rojas).

Se repitió la estandarización al menos 3 veces.

b) **Estandarización de  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ .** Se tomaron 25 mL de la solución A. Se le agregaron 2 mL de la solución B. Se añadieron de 3 a 5 gotas del indicador PAN. Se tituló

con solución de la sal disódica de EDTA, nominalmente 0.05 M, hasta vire de color de rojo a amarillo.

Se repitió la estandarización al menos 3 veces.

#### 6.4.2 Cálculo de fracciones mol

Para llevar a cabo la preparación de sistemas y su análisis de resultados es necesario calcular la fracción mol del ligante  $X_L$  y la fracción mol del metal  $X_M$ , en este caso L representa a  $\text{Ben}^-$  o  $\text{Ibu}^-$  según el sistema estudiado, y M es el metal  $\text{Cu}^{2+}$ . La fracción mol de cada componente (M y L) se calcula de acuerdo con las Ecuaciones 27 y 28.

$$X_{\text{Cu}^{2+}} = \frac{n_{\text{Cu}^{2+}}}{n_{\text{Cu}^{2+}} + n_L} \quad \text{Ec. 27}$$

$$X_L = \frac{n_L}{n_{\text{Cu}^{2+}} + n_L} \quad \text{Ec. 28}$$

Donde  $n_{\text{Cu}^{2+}}$  y  $n_L$  son el número de moles (o mmoles) de  $\text{Cu}^{2+}$  y Ligante respectivamente; los cuales se determinan de acuerdo con las Ecuaciones 29 y 30.

$$n_{\text{Cu}^{2+}} = [\text{Cu}^{2+}] V_{\text{Cu}^{2+}} \quad \text{Ec. 29}$$

$$n_L = [L] V_L \quad \text{Ec. 30}$$

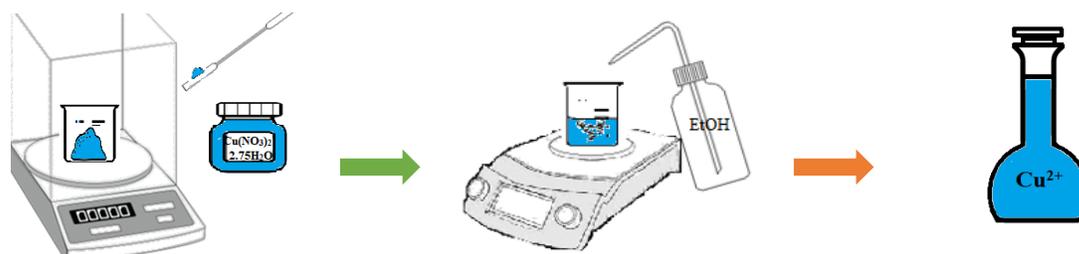
Donde  $[\text{Cu}^{2+}]$  y  $[L]$  son las concentraciones en unidades de molaridad de  $\text{Cu}^{2+}$  y L respectivamente, y  $V_{\text{Cu}^{2+}}$  y  $V_L$  son los volúmenes agregados de las disoluciones iniciales de  $\text{Cu}^{2+}$  y L para cada sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{L}$  según sea el caso.

#### 6.4.3 Preparación de sistemas $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^-$

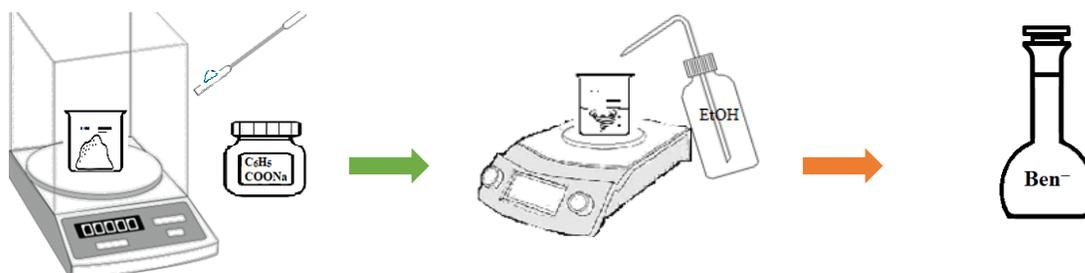
##### 6.4.3.1 Concentración baja: estudio en la región del UV

Para determinar las constantes de formación de complejos mononucleares en el sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^-$  se prepararon disoluciones de 100 mL de  $\text{Cu}^{2+}$  ( $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2.75\text{H}_2\text{O}$ ) y  $\text{Ben}^-$  ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{COONa}$ ) de concentración  $10^{-4}$  M usando etanol anhidro como disolvente a 25 °C

(Figuras 11 y 12). Esta concentración se eligió para favorecer la formación de sólo especies mononucleares (Reyes-García et al, 2021).



**Figura 11.** Preparación de la disolución  $\text{Cu}^{2+}$ .

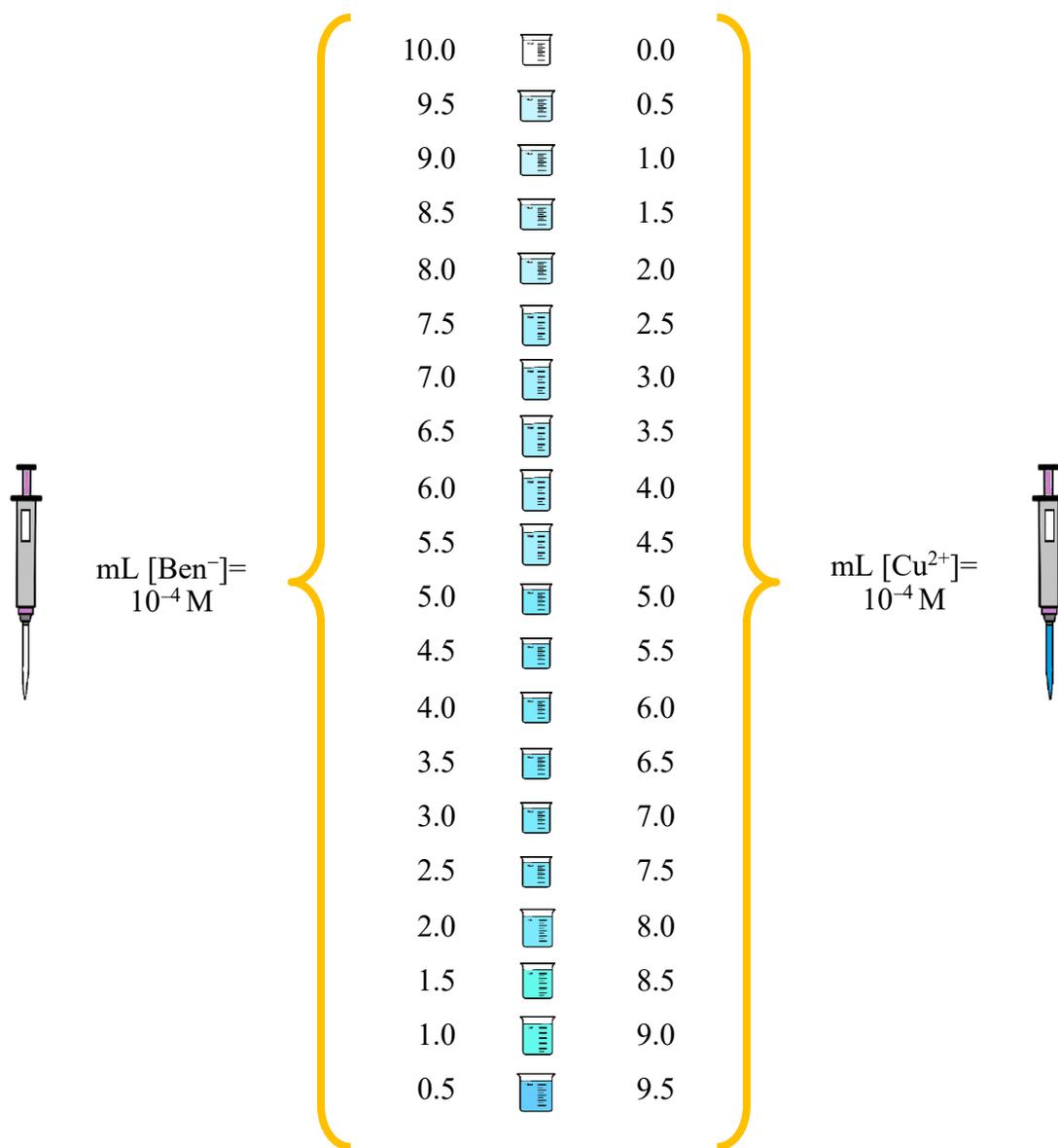


**Figura 12.** Preparación de la disolución  $\text{Ben}^-$ .

Con estas soluciones, se prepararon 20 sistemas con proporciones diferentes de  $\text{Cu}^{2+}$  y  $\text{Ben}^-$ , manteniendo un volumen total constante de 10 mL. La forma en que se prepararon estos sistemas se muestra en la Tabla 7 y se ilustran en la Figura 13; se puede ver que la relación molar cambió en forma sistemática  $\text{Cu}^{2+}:\text{Ben}^-$ . Una vez preparados los sistemas se tomó su espectro de absorción.

**Tabla 7.** Método de Variaciones Continuas para 20 sistemas  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^-$  con volumen total constante de 10 mL, usando concentraciones iniciales  $10^{-4}$  M.

<b>mL de <math>\text{Cu}^{2+}</math> <math>10^{-4}</math> M</b>	<b>mL de <math>\text{Ben}^-</math> <math>10^{-4}</math> M</b>	<b>Relación Molar (<math>\text{Cu}^{2+}:\text{Ben}^-</math>)</b>	<b>Fracción molar de <math>\text{Cu}^{2+}</math> (<math>X_{\text{Cu}^{2+}}</math>)</b>	<b>Fracción molar de <math>\text{Ben}^-</math> (<math>X_{\text{Ben}^-}</math>)</b>
9.5	0.5	(9.5:0.5)	0.95	0.05
9.0	1.0	(9.0:1.0)	0.90	0.10
8.5	1.5	(8.5:1.5)	0.85	0.15
8.0	2.0	(8.0:2.0)	0.80	0.20
7.5	2.5	(7.5:2.5)	0.75	0.25
7.0	3.0	(7.0:3.0)	0.70	0.30
6.5	3.5	(6.5:3.5)	0.65	0.35
6.0	4.0	(6.0:4.0)	0.60	0.40
5.5	4.5	(5.5:4.5)	0.55	0.45
5.0	5.0	(5.0:5.0)	0.50	0.50
4.5	5.5	(4.5:5.5)	0.45	0.55
4.0	6.0	(4.0:6.0)	0.40	0.60
3.5	6.5	(3.5:6.5)	0.35	0.65
3.0	7.0	(3.0:7.0)	0.30	0.70
2.5	7.5	(2.5:7.5)	0.25	0.75
2.0	8.0	(2.0:8.0)	0.20	0.80
1.5	8.5	(1.5:8.5)	0.15	0.85
1.0	9.0	(1.0:9.0)	0.10	0.90
0.5	9.5	(0.5:9.5)	0.05	0.95
0.0	10.0	(0.0:10.0)	0.00	1.00



**Figura 13.** Preparación de 20 disoluciones Cu<sup>2+</sup>/Ben<sup>-</sup> de diferente relación molar a partir de disoluciones independientes de Cu<sup>2+</sup> y Ben<sup>-</sup> 10<sup>-4</sup> M.

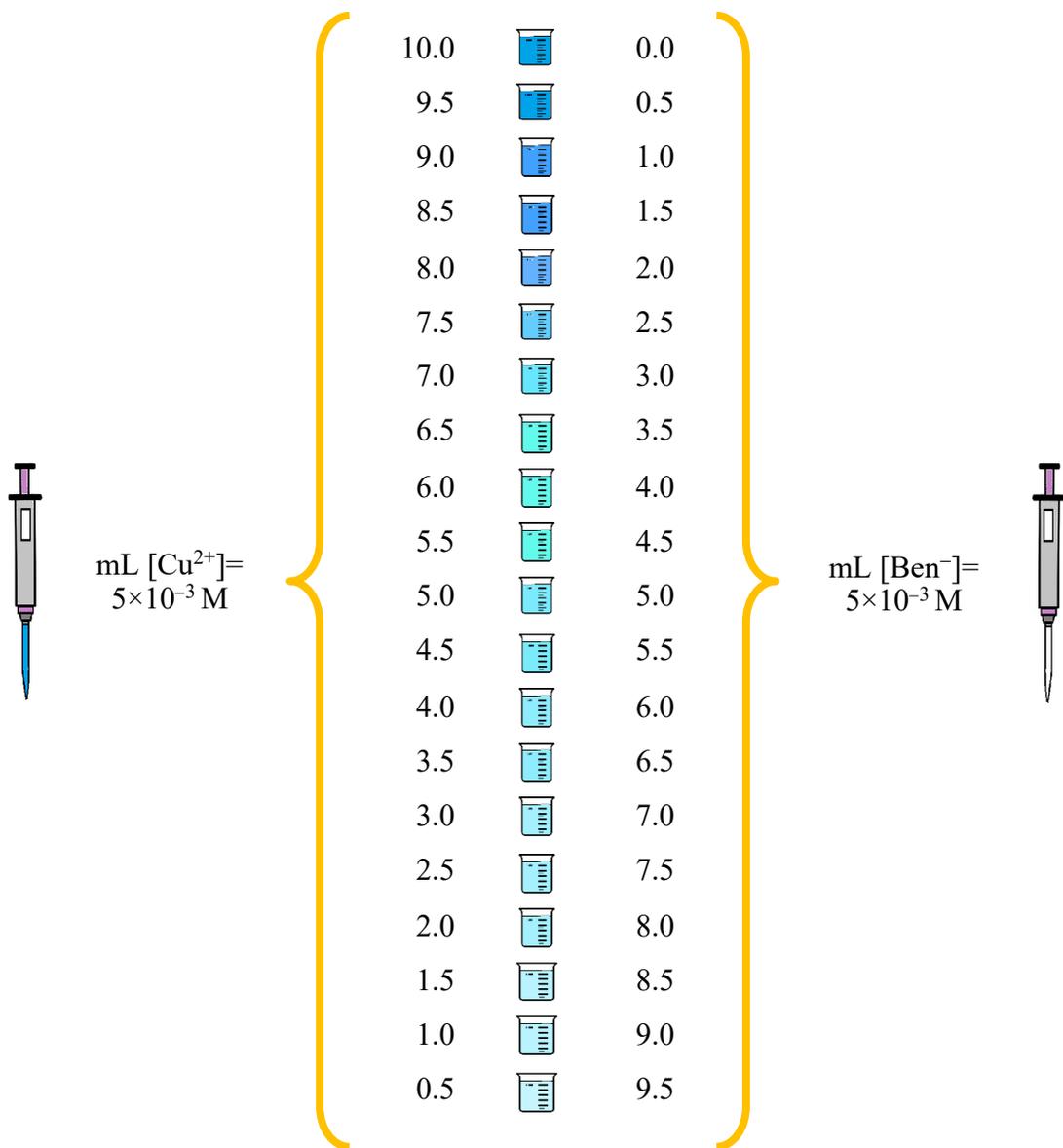
#### 6.4.3.2 Concentración alta: estudio en la región del visible

Para estudiar especies dinucleares se eligió trabajar con disoluciones independientes de Cu<sup>2+</sup> y Ben<sup>-</sup> de concentraciones 5×10<sup>-3</sup> M. Con esta concentración se evitó la formación de precipitado en los sistemas de Cu<sup>2+</sup> y Ben<sup>-</sup> y al mismo tiempo, se buscó favorecer la formación de especies dinucleares de cobre (Reyes-García et al., 2021). Se prepararon

disoluciones de 100 mL de  $\text{Cu}^{2+}$  y  $\text{Ben}^-$  como se muestra en las Figuras 11 y 12, respectivamente; las cuales se emplearon para preparar 20 sistemas de la mezcla de  $\text{Cu}^{2+}$  y  $\text{Ben}^-$  siguiendo la misma metodología que en la sección anterior. La relación molar  $\text{Cu}^{2+}:\text{Ben}^-$  varió como se muestra en la Tabla 8 y como se ilustra en la Figura 14. Se tomó el espectro de absorción a cada uno de los sistemas preparados.

**Tabla 8.** Método de Variaciones Continuas para 20 sistemas  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^-$  con volumen total constante de 10 mL, utilizando concentraciones independientes  $5 \times 10^{-3}$  M.

mL de $\text{Cu}^{2+}$ $5 \times 10^{-3}$ M	mL de $\text{Ben}^-$ $5 \times 10^{-3}$ M	Relación Molar ( $\text{Cu}^{2+}:\text{Ben}^-$ )	Fracción molar de $\text{Cu}^{2+}$ ( $X_{\text{Cu}^{2+}}$ )	Fracción molar de $\text{Ben}^-$ ( $X_{\text{Ben}^-}$ )
10.0	0.0	(10.0:0.0)	1.00	0.00
9.5	0.5	(9.5:0.5)	0.95	0.05
9.0	1.0	(9.0:1.0)	0.90	0.10
8.5	1.5	(8.5:1.5)	0.85	0.15
8.0	2.0	(8.0:2.0)	0.80	0.20
7.5	2.5	(7.5:2.5)	0.75	0.25
7.0	3.0	(7.0:3.0)	0.70	0.30
6.5	3.5	(6.5:3.5)	0.65	0.35
6.0	4.0	(6.0:4.0)	0.60	0.40
5.5	4.5	(5.5:4.5)	0.55	0.45
5.0	5.0	(5.0:5.0)	0.50	0.50
4.5	5.5	(4.5:5.5)	0.45	0.55
4.0	6.0	(4.0:6.0)	0.40	0.60
3.5	6.5	(3.5:6.5)	0.35	0.65
3.0	7.0	(3.0:7.0)	0.30	0.70
2.5	7.5	(2.5:7.5)	0.25	0.75
2.0	8.0	(2.0:8.0)	0.20	0.80
1.5	8.5	(1.5:8.5)	0.15	0.85
1.0	9.0	(1.0:9.0)	0.10	0.90
0.5	9.5	(0.5:9.5)	0.05	0.95



**Figura 14.** Preparación de 20 disoluciones de 10 mL  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^-$  de diferente relación molar a partir de disoluciones independientes  $\text{Cu}^{2+}$  y  $\text{Ben}^- 5 \times 10^{-3} \text{ M}$ .

Debido a que en el tratamiento de resultados (*sección 7.2.2*) para la experimentación de los sistemas descritos anteriormente en donde solo se prepararon 20 sistemas, fue difícil determinar los comportamientos lineales en el gráfico de Job en el intervalo de  $X_{\text{Ben}^-}$  de 0.45 a 0.70, se decidió repetir la experimentación con 38 sistemas poblando principalmente esta región de  $X_{\text{Ben}^-}$ .

La Tabla 9 muestra la preparación de los 38 sistemas con volumen total de 10 mL a partir de disoluciones de 250 mL de  $\text{Cu}^{2+}$  y  $\text{Ben}^-$   $5 \times 10^{-3}$  M. Posteriormente se leyó el espectro de absorción de cada uno de estos sistemas.

**Tabla 9.** Método de Variaciones Continuas para 38 sistemas  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^-$  de concentraciones independientes  $5 \times 10^{-3}$  M y volumen total constante de 10 mL.

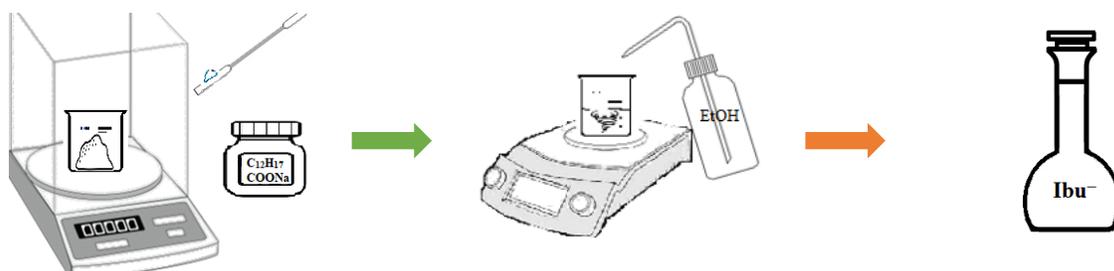
<b>mL de <math>\text{Cu}^{2+}</math> <math>5 \times 10^{-3}</math> M</b>	<b>mL de <math>\text{Ben}^-</math> <math>5 \times 10^{-3}</math> M</b>	<b>Relación Molar (<math>\text{Cu}^{2+}:\text{Ben}^-</math>)</b>	<b>Fracción molar de <math>\text{Cu}^{2+}</math> (<math>X_{\text{Cu}^{2+}}</math>)</b>	<b>Fracción molar de <math>\text{Ben}^-</math> (<math>X_{\text{Ben}^-}</math>)</b>
10.000	0.000	(10.000:0.000)	1.0000	0.0000
9.500	0.500	(9.500:0.500)	0.9500	0.0500
9.000	1.000	(9.000:1.000)	0.9000	0.1000
8.500	1.500	(8.500:1.500)	0.8500	0.1500
8.000	2.000	(8.000:2.000)	0.8000	0.2000
7.500	2.500	(7.500:2.500)	0.7500	0.2500
7.000	3.000	(7.000:3.000)	0.7000	0.3000
6.500	3.500	(6.500:3.500)	0.6500	0.3500
6.000	4.000	(6.000:4.000)	0.6000	0.4000
5.500	4.500	(5.500:4.500)	0.5500	0.4500
5.375	4.625	(5.375:4.625)	0.5375	0.4625
5.250	4.750	(5.250:4.750)	0.5250	0.4750
5.125	4.875	(5.125:4.875)	0.5125	0.5125
5.000	5.000	(5.000:5.000)	0.5000	0.5000
4.875	5.125	(4.875:5.125)	0.4875	0.5125
4.750	5.250	(4.750:5.250)	0.4750	0.5250
4.625	5.375	(4.625:5.375)	0.4625	0.5375
4.500	5.500	(4.500:5.500)	0.4500	0.5500
4.375	5.625	(4.375:5.625)	0.4375	0.5625
4.250	5.750	(4.250:5.750)	0.4250	0.5750
4.125	5.875	(4.125:5.875)	0.4125	0.5875
4.000	6.000	(4.000:6.000)	0.4000	0.6000
3.875	6.125	(3.875:6.125)	0.3875	0.6125
3.750	6.250	(3.750:6.250)	0.3750	0.6250
3.625	6.375	(3.625:6.375)	0.3625	0.6375

3.500	6.500	(3.500:6.500)	0.3500	0.6500
3.375	6.625	(3.375:6.625)	0.3750	0.6625
3.250	6.750	(3.250:6.750)	0.3250	0.6750
3.125	6.875	(3.125:6.875)	0.3125	0.6875
3.000	7.000	(3.000:7.000)	0.3000	0.7000
2.875	7.125	(2.875:7.125)	0.2875	0.7125
2.750	7.250	(2.750:7.250)	0.2750	0.7250
2.625	7.325	(2.625:7.325)	0.2625	0.7325
2.500	7.500	(2.500:7.500)	0.2500	0.7500
2.000	8.000	(2.000:8.000)	0.2000	0.8000
1.500	8.500	(1.500:8.500)	0.1500	0.8500
1.000	9.000	(1.000:9.000)	0.1000	0.9000
0.500	9.500	(0.5:9.500)	0.0500	0.9500

#### 6.4.4 Preparación de sistemas $\text{Cu}^{2+}/\text{Ibu}^-$

##### 6.4.4.1 Concentración baja: estudio en la región del UV

Para el análisis de especies mononucleares se prepararon disoluciones de 100 mL  $\text{Cu}^{2+}$  ( $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2.75\text{H}_2\text{O}$ ) e  $\text{Ibu}^-$  ( $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{COONa}$ ) de concentración  $10^{-4}$  M usando etanol anhidro como disolvente a 25 °C (Figuras 11 y 15). Se trabajó a la misma concentración que en los sistemas mononucleares de  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^-$ .

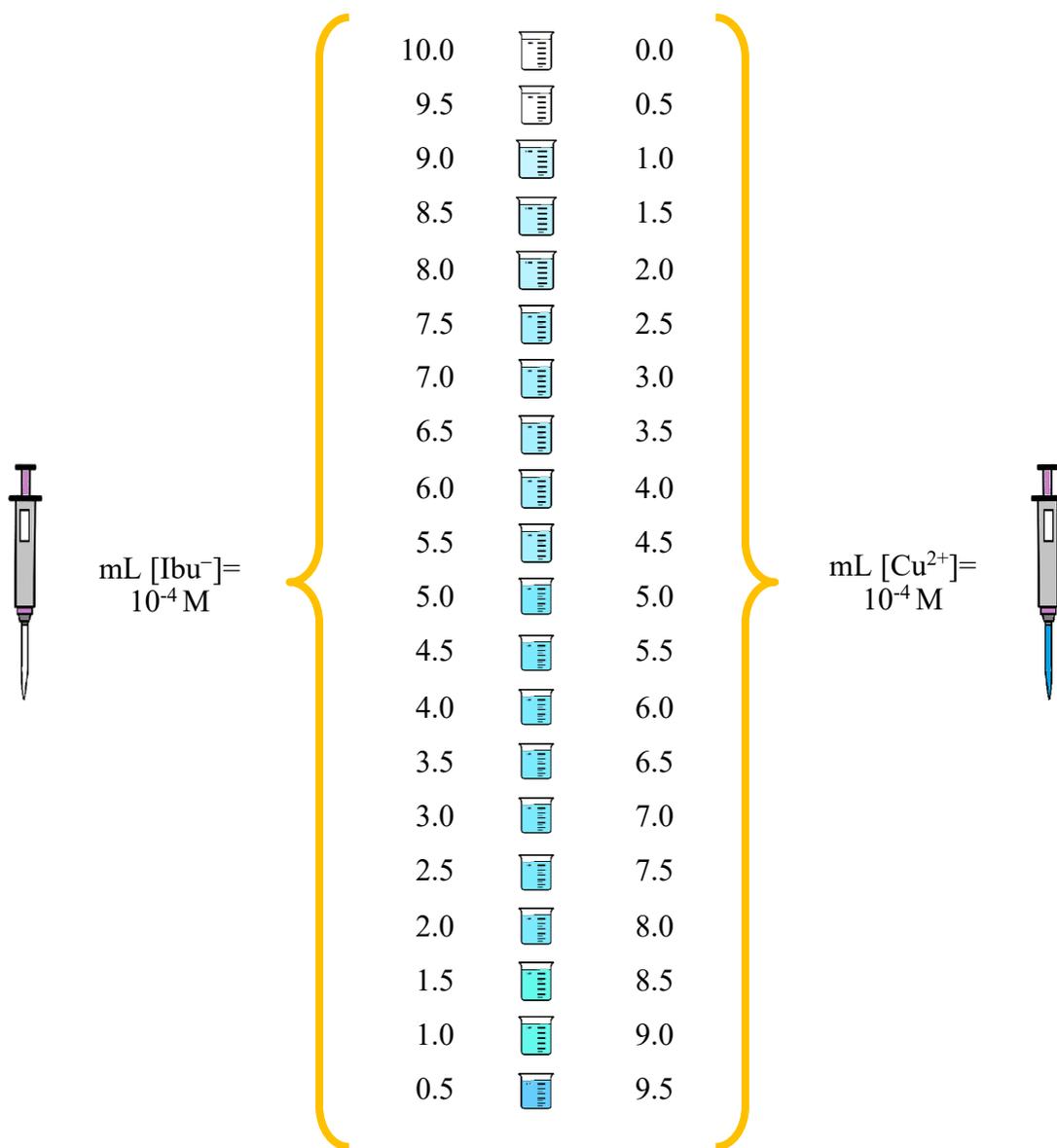


**Figura 15.** Preparación de la disolución  $\text{Ibu}^-$ .

Usando estas disoluciones, se prepararon 20 sistemas de 10 mL a partir de diferentes volúmenes de  $\text{Cu}^{2+}$  e  $\text{Ibu}^-$ . La preparación de estos sistemas se muestra a detalle en la Tabla 10 y se ilustra en la Figura 16. Al igual que en el sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^-$ , en  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ibu}^-$  la relación molar varió en forma sistemática  $\text{Cu}^{2+}:\text{Ibu}^-$ . Una vez preparados los sistemas se tomó su espectro de absorción.

**Tabla 10.** Método de Variaciones Continuas para 20 sistemas  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ibu}^-$  de concentraciones independientes  $10^{-4}$  M y volumen total constante de 10 mL.

mL de $\text{Cu}^{2+}$ $10^{-4}$ M	mL de $\text{Ibu}^-$ $10^{-4}$ M	Relación Molar ( $\text{Cu}^{2+}:\text{Ibu}^-$ )	Fracción molar de $\text{Cu}^{2+}$ ( $X_{\text{Cu}^{2+}}$ )	Fracción molar de $\text{Ibu}^-$ ( $X_{\text{Ibu}^-}$ )
9.5	0.5	(9.5:0.5)	0.95	0.05
9.0	1.0	(9.0:1.0)	0.90	0.10
8.5	1.5	(8.5:1.5)	0.85	0.15
8.0	2.0	(8.0:2.0)	0.80	0.20
7.5	2.5	(7.5:2.5)	0.75	0.25
7.0	3.0	(7.0:3.0)	0.70	0.30
6.5	3.5	(6.5:3.5)	0.65	0.35
6.0	4.0	(6.0:4.0)	0.60	0.40
5.5	4.5	(5.5:4.5)	0.55	0.45
5.0	5.0	(5.0:5.0)	0.50	0.50
4.5	5.5	(4.5:5.5)	0.45	0.55
4.0	6.0	(4.0:6.0)	0.40	0.60
3.5	6.5	(3.5:6.5)	0.35	0.65
3.0	7.0	(3.0:7.0)	0.30	0.70
2.5	7.5	(2.5:7.5)	0.25	0.75
2.0	8.0	(2.0:8.0)	0.20	0.80
1.5	8.5	(1.5:8.5)	0.15	0.85
1.0	9.0	(1.0:9.0)	0.10	0.90
0.5	9.5	(0.5:9.5)	0.05	0.95
0.0	10.0	(0.0:10.0)	0.00	1.00



**Figura 16.** Preparación de 20 disoluciones  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ibu}^-$  de diferente relación molar a partir de  $\text{Cu}^{2+}$  e  $\text{Ibu}^- 10^{-4} \text{ M}$ .

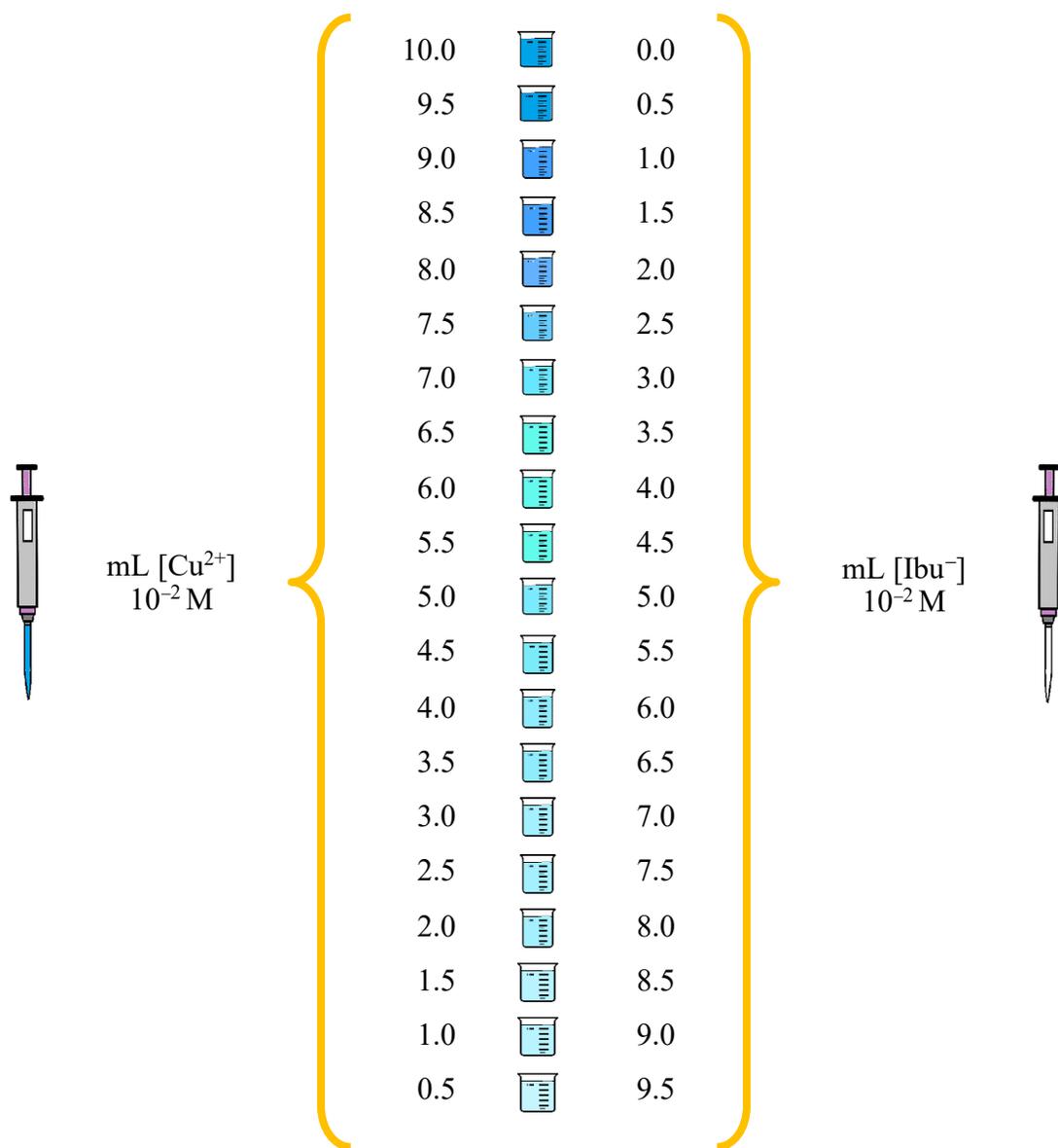
#### 6.4.4.2 Concentración alta: estudio en la región del visible

Para estudiar especies dinucleares se decidió utilizar disoluciones individuales de  $\text{Cu}^{2+}$  e  $\text{Ibu}^-$  de concentraciones  $10^{-2} \text{ M}$  para favorecer la formación de especies dinucleares (Reyes-García et al., 2021). Se prepararon disoluciones de 100 mL de  $\text{Cu}^{2+}$  e  $\text{Ibu}^-$  como se ilustra en las Figuras 11 y 15 respectivamente. Se emplearon estas disoluciones para preparar 20 sistemas de la mezcla de  $\text{Cu}^{2+}$  e  $\text{Ibu}^-$  siguiendo la misma metodología que en las secciones

anteriores. La relación molar  $\text{Cu}^{2+}:\text{Ibu}^-$  varió como se muestra en la Tabla 11 y como se ilustra en la Figura 17. A cada sistema se le tomó su espectro de absorción.

**Tabla 11.** Método de Variaciones Continuas para 20 sistemas  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ibu}^-$  de concentraciones originales  $10^{-2}$  M y volumen total constante de 10 mL.

mL de $\text{Cu}^{2+}$ $10^{-2}$ M	mL de $\text{Ibu}^-$ $10^{-2}$ M	Relación Molar ( $\text{Cu}^{2+}:\text{Ibu}^-$ )	Fracción molar de $\text{Cu}^{2+}$ ( $X_{\text{Cu}^{2+}}$ )	Fracción molar de $\text{Ibu}^-$ ( $X_{\text{Ibu}^-}$ )
10.0	0.0	(10.0:0.0)	1.00	0.00
9.5	0.5	(9.5:0.5)	0.95	0.05
9.0	1.0	(9.0:1.0)	0.90	0.10
8.5	1.5	(8.5:1.5)	0.85	0.15
8.0	2.0	(8.0:2.0)	0.80	0.20
7.5	2.5	(7.5:2.5)	0.75	0.25
7.0	3.0	(7.0:3.0)	0.70	0.30
6.5	3.5	(6.5:3.5)	0.65	0.35
6.0	4.0	(6.0:4.0)	0.60	0.40
5.5	4.5	(5.5:4.5)	0.55	0.45
5.0	5.0	(5.0:5.0)	0.50	0.50
4.5	5.5	(4.5:5.5)	0.45	0.55
4.0	6.0	(4.0:6.0)	0.40	0.60
3.5	6.5	(3.5:6.5)	0.35	0.65
3.0	7.0	(3.0:7.0)	0.30	0.70
2.5	7.5	(2.5:7.5)	0.25	0.75
2.0	8.0	(2.0:8.0)	0.20	0.80
1.5	8.5	(1.5:8.5)	0.15	0.85
1.0	9.0	(1.0:9.0)	0.10	0.90
0.5	9.5	(0.5:9.5)	0.05	0.95



**Figura 17.** Preparación de 20 disoluciones de 10 mL Cu<sup>2+</sup>/Ibu<sup>-</sup> de diferente relación molar a partir de Cu<sup>2+</sup> e Ibu<sup>-</sup> 10<sup>-2</sup> M.

Con el propósito de obtener comportamientos lineales más definidos en los gráficos de Job, (sección 7.3.3), se repitió el experimento anterior con más sistemas poblando principalmente la región de  $X_{\text{Ibu}^-}$  de 0.45 a 0.70. Se prepararon 38 sistemas de volumen constante de 10 mL a partir de disoluciones de 250 mL de Cu<sup>2+</sup> e Ibu<sup>-</sup> 10<sup>-2</sup> M como se muestra en la Tabla 12. De igual forma, a cada sistema se le tomó su espectro de absorción.

**Tabla 12.** Método de Variaciones Continuas para 38 sistemas  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ibu}^-$  de concentraciones independientes  $10^{-2}$  M y volumen total constante de 10 mL.

<b>mL de <math>\text{Cu}^{2+}</math> <math>10^{-2}</math> M</b>	<b>mL de <math>\text{Ibu}^-</math> <math>10^{-2}</math> M</b>	<b>Relación Molar (<math>\text{Cu}^{2+}</math>: <math>\text{Ibu}^-</math>)</b>	<b>Fracción molar de <math>\text{Cu}^{2+}</math> (<math>X_{\text{Cu}^{2+}}</math>)</b>	<b>Fracción molar de <math>\text{Ibu}^-</math> (<math>X_{\text{Ibu}^-}</math>)</b>
10.000	0.000	(10.000:0.000)	1.0000	0.0000
9.500	0.500	(9.500:0.500)	0.9500	0.0500
9.000	1.000	(9.000:1.000)	0.9000	0.1000
8.500	1.500	(8.500:1.500)	0.8500	0.1500
8.000	2.000	(8.000:2.000)	0.8000	0.2000
7.500	2.500	(7.500:2.500)	0.7500	0.2500
7.000	3.000	(7.000:3.000)	0.7000	0.3000
6.500	3.500	(6.500:3.500)	0.6500	0.3500
6.000	4.000	(6.000:4.000)	0.6000	0.4000
5.500	4.500	(5.500:4.500)	0.5500	0.4500
5.375	4.625	(5.375:4.625)	0.5375	0.4625
5.250	4.750	(5.250:4.750)	0.5250	0.4750
5.125	4.875	(5.125:4.875)	0.5125	0.5125
5.000	5.000	(5.000:5.000)	0.5000	0.5000
4.875	5.125	(4.875:5.125)	0.4875	0.5125
4.750	5.250	(4.750:5.250)	0.4750	0.5250
4.625	5.375	(4.625:5.375)	0.4625	0.5375
4.500	5.500	(4.500:5.500)	0.4500	0.5500
4.375	5.625	(4.375:5.625)	0.4375	0.5625
4.250	5.750	(4.250:5.750)	0.4250	0.5750
4.125	5.875	(4.125:5.875)	0.4125	0.5875
4.000	6.000	(4.000:6.000)	0.4000	0.6000
3.875	6.125	(3.875:6.125)	0.3875	0.6125
3.750	6.250	(3.750:6.250)	0.3750	0.6250
3.625	6.375	(3.625:6.375)	0.3625	0.6375
3.500	6.500	(3.500:6.500)	0.3500	0.6500
3.375	6.625	(3.375:6.625)	0.3750	0.6625
3.250	6.750	(3.250:6.750)	0.3250	0.6750
3.125	6.875	(3.125:6.875)	0.3125	0.6875
3.000	7.000	(3.000:7.000)	0.3000	0.7000

2.875	7.125	(2.875:7.125)	0.2875	0.7125
2.750	7.250	(2.750:7.250)	0.2750	0.7250
2.625	7.325	(2.625:7.325)	0.2625	0.7325
2.500	7.500	(2.500:7.500)	0.2500	0.7500
2.000	8.000	(2.000:8.000)	0.2000	0.8000
1.500	8.500	(1.500:8.500)	0.1500	0.8500
1.000	9.000	(1.000:9.000)	0.1000	0.9000
0.500	9.500	(0.5:9.500)	0.0500	0.9500

## 7. RESULTADOS Y ANÁLISIS

### 7.1 Estandarización de $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$

Para la estandarización del EDTA (Solución C), los resultados son los siguientes.

**Tabla 13.** Masa de  $\text{CaCO}_3$  utilizada en cada estandarización y volumen de vire del EDTA.

No. Estandarización	$m_{\text{CaCO}_3}$ (g)	$V_{\text{vire}}$ (mL)*
1	0.2000	18.5
2	0.2005	16
3	0.2002	18

\*Considerar que ya se habían agregado 30 mL de EDTA.

Los gramos de  $\text{CaCO}_3$  se transformaron a mmol, y posteriormente se dividieron entre el volumen de vire determinado, obteniendo los siguientes resultados:

**Tabla 14.** Concentración real del EDTA en molaridad.

No. Estandarización		[EDTA] <sub>real</sub> (M)
1	$\frac{1.9982 \text{ mmol CaCO}_3}{48.5 \text{ mL}} =$	0.0415
2	$\frac{2.0032 \text{ mmol CaCO}_3}{46 \text{ mL}} =$	0.0435
3	$\frac{2.0002 \text{ mmol CaCO}_3}{48 \text{ mL}} =$	0.0417
	<b>[EDTA]<sub>real</sub> =</b>	<b>0.0422 M</b>

Para la estandarización del  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  (solución A), se obtuvo lo siguiente.

**Tabla 15.** Volumen de vire del EDTA ( $V_{\text{vire}}$ ) y estandarización de  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ .

No. Estandarización	$V_{\text{vire}}$ (mL)	$\frac{[\text{EDTA}]_{\text{real}} V_{\text{vire}}}{V_o}$	$[\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}]$ (M)
1	5.05	$\frac{(0.0422 \text{ M}) (5.05 \text{ mL})}{25 \text{ mL}} =$	0.00852
2	5.2	$\frac{(0.0422 \text{ M}) (5.2 \text{ mL})}{25 \text{ mL}} =$	0.00878
3	5.05	$\frac{(0.0422 \text{ M}) (5.05 \text{ mL})}{25 \text{ mL}} =$	0.00852
$[\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}]_{\text{real}} =$			<b>0.00861 M</b>

$V_o$  es la alícuota de 25 mL de la solución de  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ .

Para preparar la Solución A (100 mL de una solución acuosa de nitrato de  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ , nominalmente 0.01M) se pesó una masa de este reactivo igual a 0.2055 g (suponiendo sólo una molécula de  $\text{H}_2\text{O}$ ). Por lo tanto, es posible decir que 0.2055 g de  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  están contenidos en 100 mL y que la concentración real es de 0.008606 M.

Ahora, se hace el cálculo que se muestra en la Tabla 16 para estimar el número de moléculas de agua que tiene el reactivo.

**Tabla 16.** Estimación del número de moléculas de agua que contiene el reactivo analítico de  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ .

$x\text{H}_2\text{O}$	Calculando la $[\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}]$ variando el peso molecular según la hidratación
—	$[\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}] = \left(\frac{0.2055 \text{ g}}{100 \text{ mL}}\right) \left(\frac{1 \text{ mol}}{187.560 \text{ g}}\right) \left(\frac{1000 \text{ mL}}{1 \text{ L}}\right) = 0.0110 \text{ M}$
$\text{H}_2\text{O}$	$[\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}] = \left(\frac{0.2055 \text{ g}}{100 \text{ mL}}\right) \left(\frac{1 \text{ mol}}{205.514 \text{ g}}\right) \left(\frac{1000 \text{ mL}}{1 \text{ L}}\right) = 0.0100 \text{ M}$
$2\text{H}_2\text{O}$	$[\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}] = \left(\frac{0.2055 \text{ g}}{100 \text{ mL}}\right) \left(\frac{1 \text{ mol}}{223.468 \text{ g}}\right) \left(\frac{1000 \text{ mL}}{1 \text{ L}}\right) = 0.0092 \text{ M}$
$2.5\text{H}_2\text{O}$	$[\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}] = \left(\frac{0.2055 \text{ g}}{100 \text{ mL}}\right) \left(\frac{1 \text{ mol}}{232.59 \text{ g}}\right) \left(\frac{1000 \text{ mL}}{1 \text{ L}}\right) = 0.0088 \text{ M}$
$2.75\text{H}_2\text{O}$	$[\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}] = \left(\frac{0.2055 \text{ g}}{100 \text{ mL}}\right) \left(\frac{1 \text{ mol}}{237.06 \text{ g}}\right) \left(\frac{1000 \text{ mL}}{1 \text{ L}}\right) = \mathbf{0.00867 \text{ M}}$
$3\text{H}_2\text{O}$	$[\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}] = \left(\frac{0.2055 \text{ g}}{100 \text{ mL}}\right) \left(\frac{1 \text{ mol}}{241.60 \text{ g}}\right) \left(\frac{1000 \text{ mL}}{1 \text{ L}}\right) = 0.0085 \text{ M}$

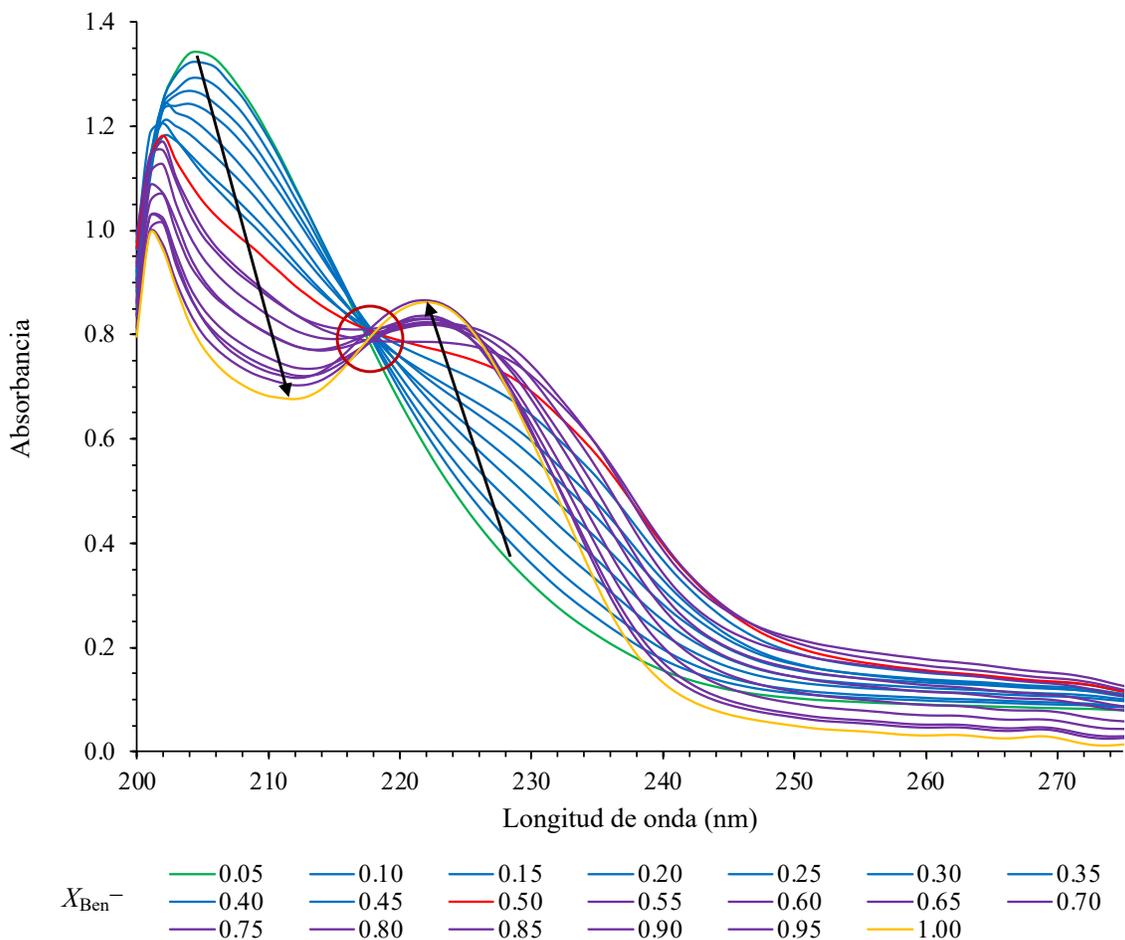
De acuerdo con la Tabla 16, la concentración real de  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  igual a 0.00861 M, se alcanza cuando se consideran aproximadamente 2.75 moléculas de agua. A partir de esta determinación se estima que el peso molecular del reactivo analítico de  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  es de  $237.06 \text{ g mol}^{-1}$ .

## 7.2 Sistemas $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^-$

### 7.2.1 Concentración baja: estudio en la región del UV

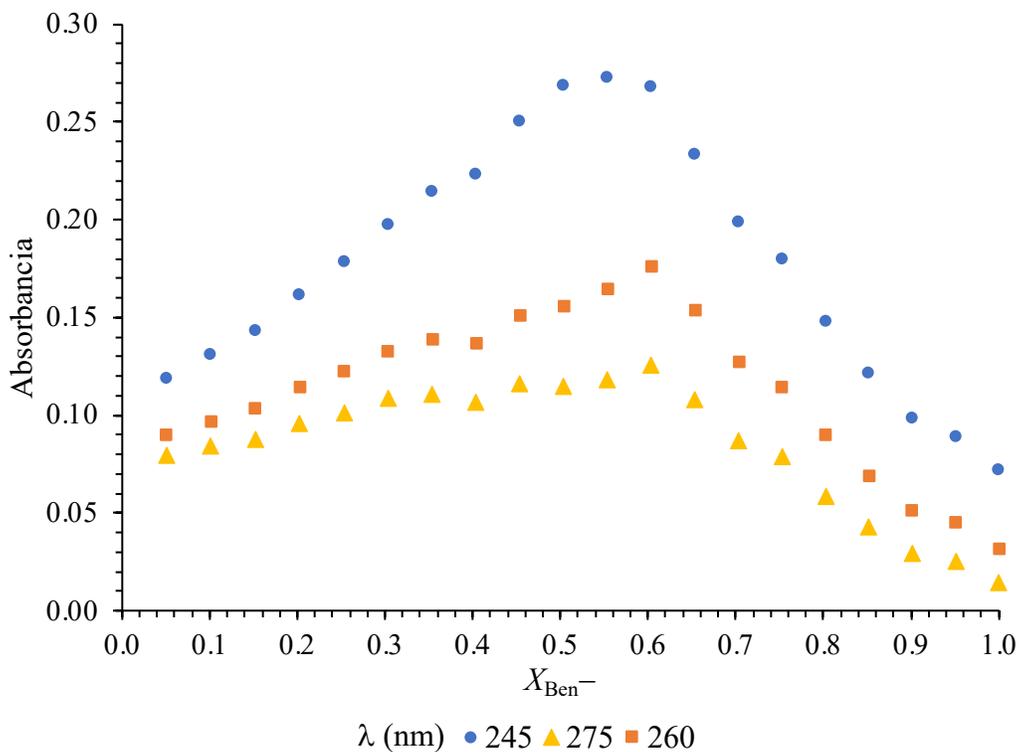
Utilizando el método de variaciones continuas, la familia de espectros de absorción del sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^-$  a concentraciones iniciales de ambos componentes  $10^{-4} \text{ M}$  obtenida en la región del UV, se muestra en la Figura 18. El intervalo de longitudes de onda estudiado es de 200-280 nm, debido a que en esta región los espectros presentan valores de absorbancias adecuadas ( $A \leq 1.5$ ). Se observa que a  $\lambda \approx 205 \text{ nm}$ , conforme aumenta la  $X_{\text{Ben}^-}$ , el máximo de absorbancia tiene un comportamiento hipocrómico hasta formarse un mínimo en 212 nm (flecha izquierda); mientras que a una  $\lambda \approx 223 \text{ nm}$  se forma gradualmente un máximo de absorbancia (flecha derecha). Además, se aprecia un punto isobéptico a  $\lambda \approx 218 \text{ nm}$  (círculo rojo); esto indica la existencia de al menos un equilibrio químico. En esta región del espectro electromagnético las transiciones responsables de las bandas de absorción son del tipo  $\pi \rightarrow \pi^*$  del ligante  $\text{Ben}^-$ .

A esta concentración de trabajo el estudio se centra en la elucidación de especies mononucleares, tales como los complejos de estequiometría 1:1 y 1:2; es decir  $\text{CuBen}^+$  y  $\text{CuBen}_2$ . Una vez obtenidos los espectros de absorción se realizaron gráficos de Job ( $A=f(X_{\text{Ben}^-})$ ) a diferentes longitudes de onda, entre ellas donde existieran máximos y mínimos en la absorbancia, en el punto isobéptico, entre otras. Con estos gráficos se estima la estequiometría de los complejos formados en el sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^-$  trazando líneas rectas en los comportamientos lineales, como se revisó en la *sección 4.8.1*.

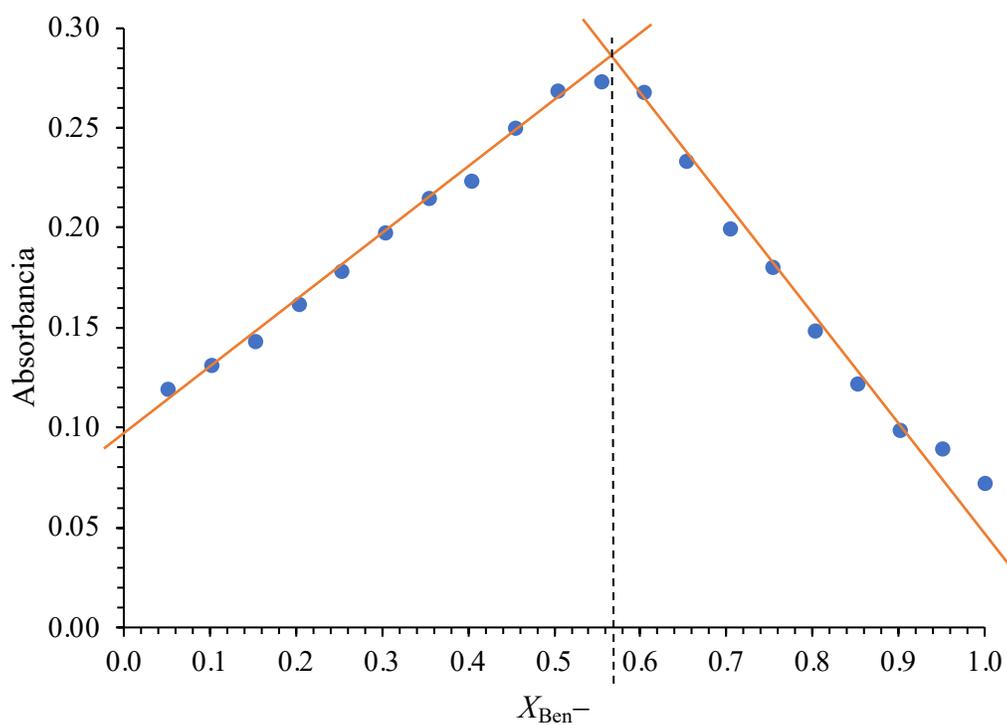


**Figura 18.** Espectros de absorción para los sistemas  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^- 10^{-4} \text{ M}$  obtenidos por el método de variaciones continuas.

Entre las diferentes longitudes de onda elegidas en los gráficos de Job, en la Figura 19 sólo se muestran las curvas de  $A=f(X_{\text{Ben}^-})$  a  $\lambda$  igual a 240, 245 y 275 nm por presentar mayores cambios en las pendientes; de las cuales se decide trabajar a la longitud de onda de 245 nm (Figura 20), para estimar la estequiometría del complejo formado en este sistema. Los cruces de rectas esperados para los complejos de estequiometría 1:1 y 1:2 ( $\text{CuBen}^+$  y  $\text{CuBen}_2$ ) deben darse a valores de  $X_{\text{Ben}^-}$  igual a 0.50 y 0.66; sin embargo, se observa que la intersección se da a un valor de  $X_{\text{Ben}^-} = 0.58$ , lo cual indica la coexistencia entre ambos complejos.



**Figura 19.** Curvas  $A=f(X_{\text{Ben}^-})$  del sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^- 10^{-4}$  M a  $\lambda=240, 245$  y  $275$ .



**Figura 20.** Curva  $A=f(X_{\text{Ben}^-})$  a  $\lambda=245$  nm para el sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^- 10^{-4}$  M.

Con la información obtenida hasta este momento se utilizaron los programas TRIANG y SYBILA para corroborar el número de especies que absorben en el sistema. Para correr TRIANG se utilizaron 20 espectros con 48 longitudes de onda en el intervalo del espectro electromagnético de 200 a 280 nm. En la Tabla 17 se muestran los resultados obtenidos por TRIANG usando valores de error de transmitancia ( $\Delta T$ ) de 0.001 a 0.006. Se observa que el número que más se repite es 3, por lo que se propuso que las 3 especies que absorben son  $\text{Ben}^-$ ,  $\text{CuBen}^+$  y  $\text{CuBen}_2$ .

**Tabla 17.** Estimación del número de especies que absorben en el sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^- 10^{-4}$  M en la región UV usando TRIANG.

$\Delta T$	No. de Especies
0.0010	4
0.0020	3
0.0030	3
0.0040	3
0.0050	3
0.0060	3

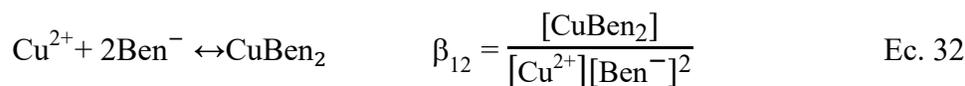
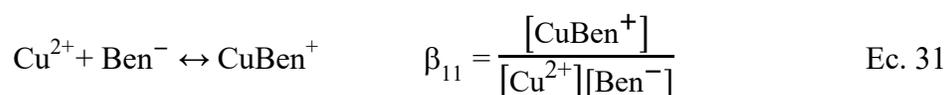
El archivo de entrada de SYBILA se construyó con 18 espectros y 40 longitudes de onda considerando un intervalo de 200 a 317 nm. En la Figura 21 se muestran los resultados obtenidos por SYBILA, en donde se considera que el número de especies que absorben en el sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^- 10^{-4}$  M se encuentra entre los valores de % Cum. Var. de 99.9902 y 99.9961. En este caso, el archivo de salida arroja un valor de 3 y 4 especies; sin embargo, de acuerdo con los resultados de TRIANG, se toma en cuenta que el número de especies absorbentes son 3.

TRACE\*1000 =10716.336397  
 FOR SECOND MOMENT OF ABSORBANCE MATRIX (SQUARE MATRIX)  
 of N= 40 COLUMNS AND 18 ROWS

RANK	E.V. *1000	SUM OF EV. *1000	Tr- *1000	S.EV. Variance [%]	Cum.Var. [%]	D.F.	RESID. IND S.D.*1000 Malinowski
1	*****	*****	204.101776	98.0954	98.0954	39	72.3421 .4756E-04
2	176.130377*****	*****	27.971398	1.6436	99.7390	38	27.1310 .1879E-04
3	26.915506*****	*****	1.055892	.2512	99.9902	37	5.3421 .3902E-05
4	.641193*****	*****	.414699	.0060	99.9961	36	3.3940 .2619E-05
5	.351092*****	*****	.063607	.0033	99.9994	35	1.3481 .1100E-05
6	.044346*****	*****	.019260	.0004	99.9998	34	.7526 .6511E-06
7	.013762*****	*****	.005498	.0001	99.9999	33	.4082 .3748E-06
8	.002741*****	*****	.002757	.0000100.0000	32	.2935 .2867E-06	
9	.001501*****	*****	.001256	.0000100.0000	31	.2013 .2095E-06	
10	.000753*****	*****	.000503	.0000100.0000	30	.1295 .1439E-06	
11	.000091*****	*****	.000411	.0000100.0000	29	.1191 .1416E-06	
12	.000030*****	*****	.000382	.0000100.0000	28	.1168 .1490E-06	
13	.000028*****	*****	.000354	.0000100.0000	27	.1145 .1571E-06	
14	.000025*****	*****	.000329	.0000100.0000	26	.1125 .1665E-06	
15	.000025*****	*****	.000305	.0000100.0000	25	.1104 .1767E-06	
16	.000024*****	*****	.000281	.0000100.0000	24	.1082 .1878E-06	
17	.000023*****	*****	.000258	.0000100.0000	23	.1059 .2003E-06	
18	.000022*****	*****	.000236	.0000100.0000	22	.1035 .2139E-06	
19	.000022*****	*****	.000214	.0000100.0000	21	.1009 .2289E-06	
20	.000019*****	*****	.000195	.0000100.0000	20	.0987 .2468E-06	
21	.000019*****	*****	.000176	.0000100.0000	19	.0963 .2668E-06	
22	.000016*****	*****	.000160	.0000100.0000	18	.0942 .2909E-06	
23	.000016*****	*****	.000144	.0000100.0000	17	.0921 .3186E-06	
24	.000014*****	*****	.000130	.0000100.0000	16	.0902 .3525E-06	
25	.000011*****	*****	.000119	.0000100.0000	15	.0891 .3959E-06	

**Figura 21.** Estimación del número de especies (marcado en recuadros rojos) en el sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^- 10^{-4} \text{ M}$  en la región UV usando SYBILA.

Con esta información fue posible alimentar al programa SQUAD utilizando dos modelos de equilibrio (corridas independientes) para la formación de los complejos mononucleares  $\text{CuBen}^+$  y  $\text{CuBen}_2$  como se muestra en las Ecuaciones 31 y 32.



Para el archivo de entrada de SQUAD se construyó para cada espectro, una matriz de 8x8 datos de absorbancia en 64 longitudes de onda; se consideraron 20 espectros en un intervalo

de 200 a 326 nm haciendo cortes cada 2 nm. La Tabla 18 muestra los valores de los logaritmos de las constantes de formación global ( $\log \beta_{1j}$ ) de los complejos  $\text{CuBen}^+$  y  $\text{CuBen}_2$ , la desviación estándar de cada constante ( $\sigma_{\text{const}}$ ), la desviación estándar de los datos de absorbancia ( $\sigma_{\text{data}}$ ) y la suma de los residuales al cuadrado (U) obtenidos por el programa SQUAD. En este modelo,  $j \in \{1, 2\}$ .

**Tabla 18.** Logaritmos de las constantes de formación global ( $\log \beta_{1j}$ ) de los complejos mononucleares, desviación estándar de las constantes ( $\sigma_{\text{const}}$ ), desviación estándar de los datos de absorbancia ( $\sigma_{\text{data}}$ ) y la suma de los residuales al cuadrado (U) en el sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^-$ , donde  $j$  es el coeficiente estequiométrico de  $\text{Ben}^-$ .

Estequiometría	$\text{CuBen}_j^{(2-j)}$	$\log \beta_{1j} \pm \sigma_{\text{const}}$	$\sigma_{\text{data}}$	U
1:1	$\text{CuBen}^+$	4.9705±0.1183	1.2270×10 <sup>-02</sup>	1.6334×10 <sup>-01</sup>
1:2	$\text{CuBen}_2$	9.2869±0.0345	3.0054×10 <sup>-03</sup>	1.7315×10 <sup>-02</sup>

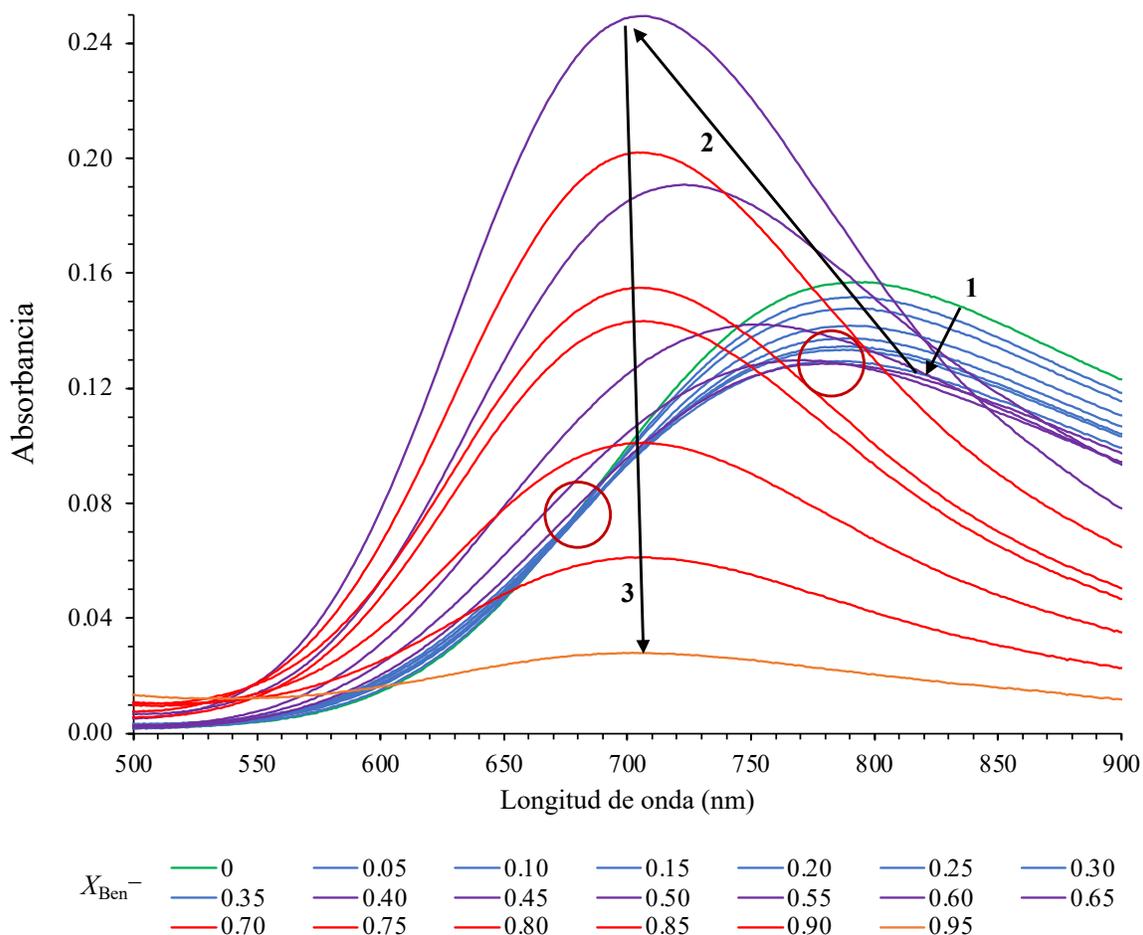
A partir de estos resultados, se concluye que el complejo que se forma en el sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^-$   $10^{-4}$  M, es el complejo  $\text{CuBen}_2$ , debido a que la estadística obtenida por SQUAD es más aceptable.

## 7.2.2 Concentración alta: estudio en la región del visible

### 7.2.2.1 Concentración alta: 20 sistemas

La familia de espectros de absorción del sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^-$  a concentraciones iniciales de ambos componentes  $5 \times 10^{-3}$  M en la región del espectro visible, se muestra en la Figura 22. Se eligió estudiar esta región del espectro ( $\lambda=500-900$  nm) debido a que en este intervalo los espectros de absorción presentan valores de absorbancias adecuadas. El máximo de absorbancia registrado en este intervalo para cada disolución fue variando en función de la cantidad de  $\text{Cu}^{2+}$  y  $\text{Ben}^-$  presentes en cada sistema. En esta región las transiciones responsables de las bandas de absorción son del tipo  $d-d$ . La banda verde corresponde a la disolución de  $\text{Cu}^{2+}$   $5 \times 10^{-3}$  M (sistema inicial), la cual presenta un máximo de absorbancia a

una  $\lambda \approx 800$  nm. Conforme la concentración de  $\text{Cu}^{2+}$  disminuye y la concentración de  $\text{Ben}^-$  aumenta en los diferentes sistemas preparados, se observan 3 comportamientos en los espectros de absorción, lo cual refiere a la formación de al menos un complejo entre  $\text{Cu}^{2+}$  y  $\text{Ben}^-$ . De lo contrario solo se esperaría observar una disminución en el máximo de absorbancia del espectro que corresponde al sistema de  $\text{Cu}^{2+}$ , manteniéndose este máximo a la misma longitud de onda y con la misma forma del espectro.



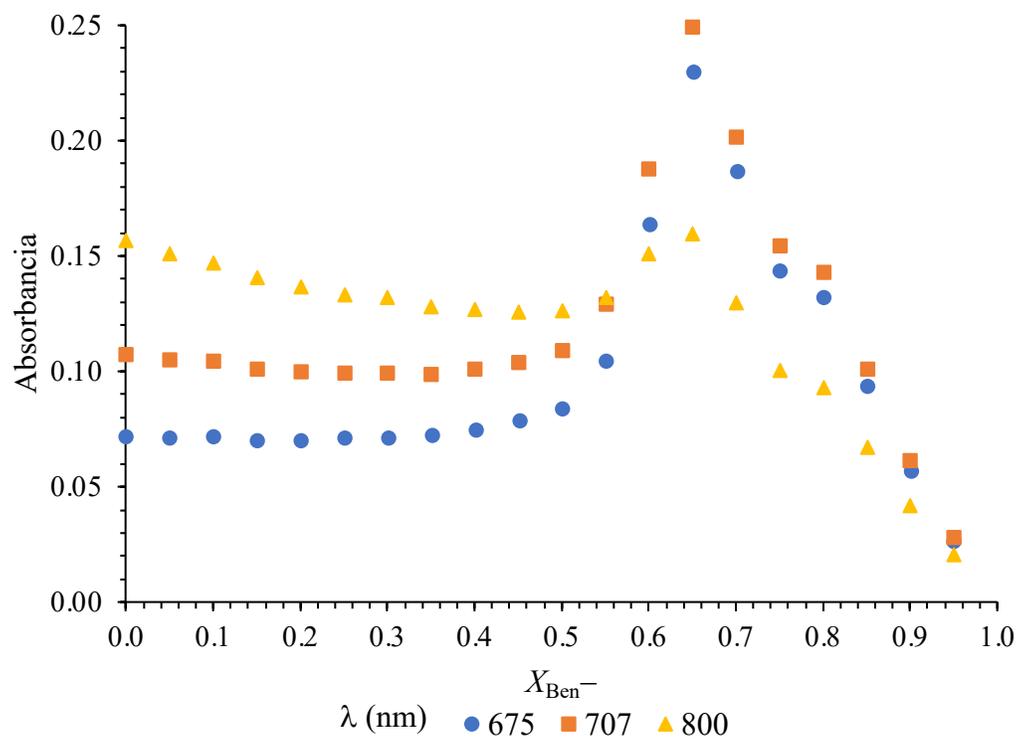
**Figura 22.** Familia de espectros de absorción para los sistemas  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^- 5 \times 10^{-3}$  M obtenidos por el método de variaciones continuas.

El primer comportamiento (flecha 1) comienza en la banda verde observándose un comportamiento hipocromico e hipsocromico en el máximo de absorbancia,  $A_{\text{máx}}$ , siendo los

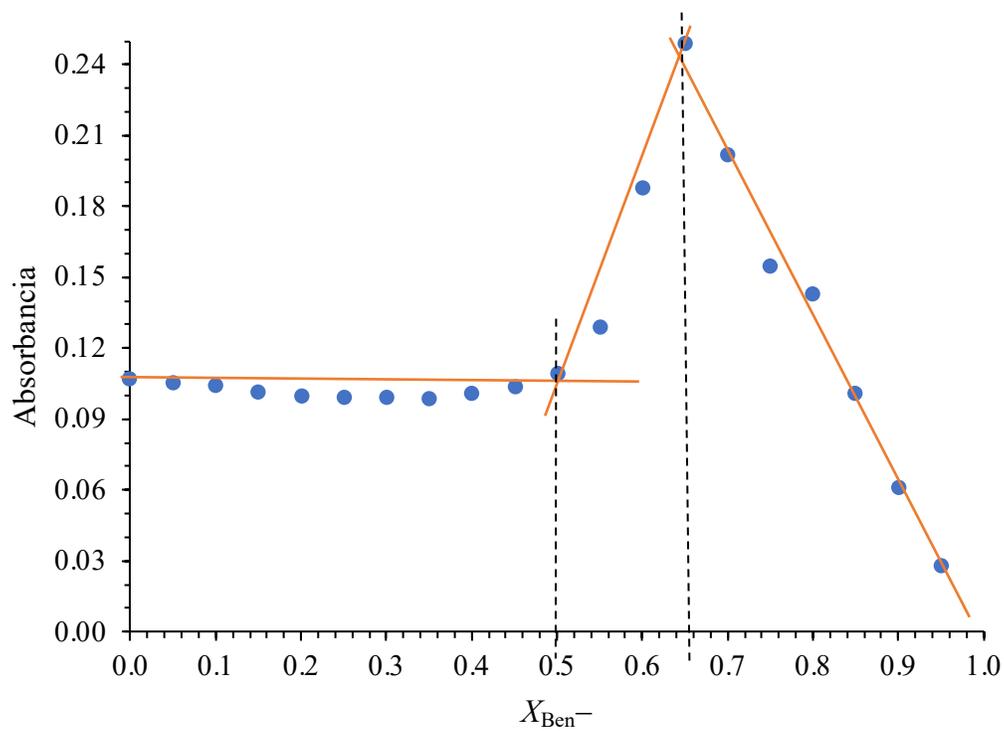
sistemas involucrados en este comportamiento los que presentan fracciones mol de  $\text{Ben}^-$ ,  $X_{\text{Ben}^-}$ , de 0.05 a 0.35. La flecha 2 indica que la  $A_{\text{máx}}$  tiene un comportamiento hiperocrómico e hipsocrómico, con  $X_{\text{Ben}^-}$  con valores de 0.40 a 0.65. Finalmente, la flecha 3 con  $X_{\text{Ben}^-}$  de 0.65 a 0.95, presenta bandas hipocrómicas donde la  $A_{\text{máx}}$  se mantiene a  $\lambda \approx 707$  nm; esto se debe a la formación de un complejo y a la disminución de la concentración del  $\text{Cu}^{2+}$  libre. Análogo a los sistemas estudiados en disolución  $\text{Cu}^{2+}$ /Diclofenaco,  $\text{Cu}^{2+}$ /Acetato y  $\text{Cu}^{2+}$ /Indometacina (Reyes-García, *et al.*, 2021; Rodríguez-Laguna, *et al.*, 2016; Hipólito-Nájera, *et al.*, 2020) hay un punto isobéptico a una  $\lambda \approx 675$  nm en las  $X_{\text{Ben}^-}$  de 0.00 a 0.40 aproximadamente. También se observa otro punto isobéptico a una  $\lambda \approx 784$  nm formado por tres espectros, estos corresponden a las  $X_{\text{Ben}^-}$  de 0.35 a 0.50. La formación de estos puntos isobépticos (señalados en círculos rojos) indican la existencia de al menos un equilibrio químico.

Se ha reportado que el máximo de absorción para las especies diméricas es aproximadamente el doble que el de las especies monoméricas (Reyes-García, *et al.*, 2021; Rodríguez-Laguna, *et al.*, 2016; Hipólito-Nájera, *et al.*, 2020), por lo tanto, al observar la Figura 22, es posible confirmar la presencia de especies dinucleares por la magnitud de la absorbancia.

Se construyeron diferentes gráficos de Job  $A=f(X_{\text{Ben}^-})$  a las longitudes de onda donde existen máximos en la absorbancia y en puntos isobépticos. De los cuales, en la Figura 23 se muestran los obtenidos a las longitudes de onda igual a 675, 707 y 800 nm. Se decidió hacer el análisis de la estimación de la estequiometría a una  $\lambda=707$  nm por mostrar comportamientos lineales con pendientes más pronunciadas como se observa en la Figura 24. En este gráfico se trazaron rectas para cada comportamiento lineal observándose que la intersección entre ellas se da en  $X_{\text{Ben}^-}$  de 0.50 y 0.66. A estas fracciones mol las especies predominantes del sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^-$  tienen estequiometrías Cu:Ben de 2:2 y 2:4; siendo estos complejos  $\text{Cu}_2\text{Ben}_2^{2+}$  y  $\text{Cu}_2\text{Ben}_4$ . Cabe notar que la pendiente trazada en  $X_{\text{Ben}^-}$  de 0.50 a 0.66 (segunda pendiente) está construida por solo 4 puntos (o sistemas) que a su vez presentan dispersión. Por esta razón se decidió poblar más sistemas en esta región de  $X_{\text{Ben}^-}$  para explorar la posibilidad de un cruce de rectas en 0.60, ya que a este valor podría formarse el complejo  $\text{Cu}_2\text{Ben}_3^+$ . Los resultados de esta experimentación se verán más adelante.



**Figura 23.** Curvas  $A=f(X_{\text{Ben}^-})$  del sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^- 5 \times 10^{-3}$  M a  $\lambda=675, 707$  y  $800$  nm.



**Figura 24.** Curva de  $A=f(X_{\text{Ben}^-})$  a  $\lambda=707$  nm para el sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^- 5 \times 10^{-3}$  M.

Con estos resultados se utilizaron los programas TRIANG y SYBILA para determinar el número de especies que absorben en el sistema. Para ejecutar TRIANG se usó un archivo de entrada similar al de la sección anterior, pero en el intervalo de longitudes de onda de 520 a 900 nm. En la Tabla 19 se muestran los resultados obtenidos por TRIANG considerando el mismo intervalo de valores de error de transmitancia ( $\Delta T$ ) que en el apartado anterior. Se aprecia que el número de especies más incidente es 3, por lo que se planteó que las 3 especies que absorben son  $\text{Cu}^{2+}$ , y 2 de las siguientes especies:  $\text{Cu}_2\text{Ben}_2^{2+}$ ,  $\text{Cu}_2\text{Ben}_3^+$  y  $\text{Cu}_2\text{Ben}_4$ .

**Tabla 19.** Estimación del número de especies que absorben en el sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^- 5 \times 10^{-3} \text{ M}$  en la región del Visible usando TRIANG.

$\Delta T$	No. de Especies
0.0010	4
0.0020	3
0.0030	3
0.0040	3
0.0050	3
0.0060	3

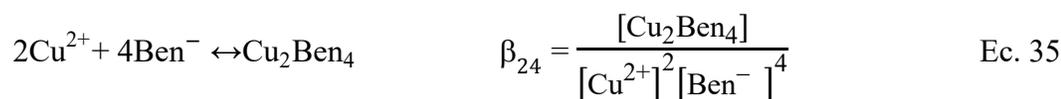
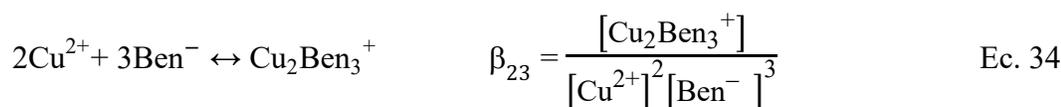
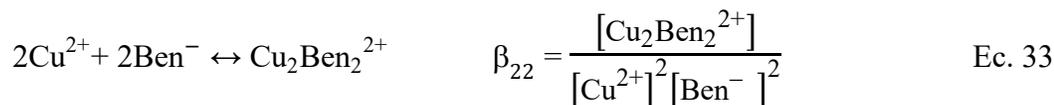
Para correr SYBILA se usó un archivo de entrada construido de forma similar al de la sección anterior, utilizando 20 espectros y en un intervalo de 580 a 892 nm. En la Figura 25 se muestran los resultados obtenidos por SYBILA, en donde se observa que el número de especies que absorben en el sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^- 5 \times 10^{-3} \text{ M}$ , se da en un valor de % Cum. Var. igual a 99.9992 y 99.9999. Esto indica que el número probable de especies es entre 3 y 4.

| TRACE\*1000 = 459.661104  
 FOR SECOND MOMENT OF ABSORBANCE MATRIX (SQUARE MATRIX)  
 of N= 40 COLUMNS AND 20 ROWS

RANK	E.V. *1000	SUM OF EV. *1000	Tr- S.EV. *1000	Variance [%]	Cum.Var. [%]	D.F.	RESID. IND S.D.*1000 Malinowski
1	439.512225	439.512200	20.148878	95.6166	95.6166	39	22.7297 .1494E-04
2	20.099414	459.611600	.049464	4.3727	99.9892	38	1.1409 .7901E-06
3	.045813	459.657400	.003650	.0100	99.9992	37	.3141 .2294E-06
4	.003216	459.660600	.000434	.0007	99.9999	36	.1098 .8472E-07
5	.000270	459.660900	.000164	.0001100	.0000	35	.0684 .5585E-07
6	.000032	459.660900	.000131	.0000100	.0000	34	.0622 .5378E-07
7	.000012	459.660900	.000119	.0000100	.0000	33	.0601 .5523E-07
8	.000007	459.660900	.000113	.0000100	.0000	32	.0594 .5796E-07
9	.000006	459.660900	.000107	.0000100	.0000	31	.0586 .6102E-07
10	.000006	459.660900	.000101	.0000100	.0000	30	.0579 .6434E-07
11	.000006	459.660900	.000095	.0000100	.0000	29	.0573 .6809E-07
12	.000005	459.660900	.000090	.0000100	.0000	28	.0566 .7222E-07
13	.000005	459.660900	.000085	.0000100	.0000	27	.0560 .7684E-07
14	.000005	459.660900	.000080	.0000100	.0000	26	.0554 .8191E-07
15	.000005	459.660900	.000075	.0000100	.0000	25	.0547 .8749E-07
16	.000005	459.660900	.000070	.0000100	.0000	24	.0539 .9366E-07
17	.000005	459.660900	.000065	.0000100	.0000	23	.0532 .1005E-06
18	.000005	459.660900	.000060	.0000100	.0000	22	.0524 .1082E-06
19	.000005	459.660900	.000056	.0000100	.0000	21	.0514 .1166E-06
20	.000005	459.660900	.000051	.0000100	.0000	20	.0505 .1262E-06
21	.000004	459.660900	.000046	.0000100	.0000	19	.0495 .1370E-06
22	.000004	459.660900	.000043	.0000100	.0000	18	.0487 .1502E-06
23	.000004	459.660900	.000039	.0000100	.0000	17	.0478 .1654E-06
24	.000003	459.660900	.000036	.0000100	.0000	16	.0471 .1841E-06
25	.000003	459.660900	.000032	.0000100	.0000	15	.0465 .2065E-06

**Figura 25.** Estimación del número de especies (marcado en recuadros rojos) en el sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^- 5 \times 10^{-3} \text{M}$  en la región del Visible usando SYBILA.

Debido al análisis previo con TRIANG y SYBILA, se propuso trabajar con SQUAD utilizando un modelo de tres equilibrios para la formación de los complejos dinucleares  $\text{Cu}_2\text{Ben}_2^{2+}$ ,  $\text{Cu}_2\text{Ben}_3^+$  y  $\text{Cu}_2\text{Ben}_4$  con la finalidad de comprobar que el programa refinaba las constantes de equilibrio  $\beta_{22}$ ,  $\beta_{23}$  y  $\beta_{24}$  de acuerdo con las Ecuaciones 33, 34 y 35.



El archivo de entrada de SQUAD se preparó de forma similar al del apartado anterior usando el intervalo de longitudes de onda de 520 a 896 nm, seccionando cada 6 nm. La Tabla 20 muestra los resultados de los valores de los logaritmos de las constantes de formación global ( $\log \beta_{2j}$ ) de los complejos  $\text{Cu}_2\text{Ben}_2^{2+}$ ,  $\text{Cu}_2\text{Ben}_3^+$  y  $\text{Cu}_2\text{Ben}_4$ , la desviación estándar de cada constante ( $\sigma_{\text{const}}$ ), la desviación estándar de los datos de absorbancia ( $\sigma_{\text{data}}$ ) y la suma de los residuales al cuadrado (U) obtenidos por el programa SQUAD; en este caso,  $j \in \{1, 2, 3\}$ .

**Tabla 20.** Logaritmos de las constantes de formación global ( $\log \beta_{2j}$ ) de los complejos dinucleares, desviación estándar de las constantes ( $\sigma_{\text{const}}$ ), desviación estándar de los datos de absorbancia ( $\sigma_{\text{data}}$ ) y la suma de los residuales al cuadrado (U) en el sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^-$ , donde  $j$  es el coeficiente estequiométrico de  $\text{Ben}^-$ .

Estequiometría	$\text{Cu}_2\text{Ben}_j^{(4-j)}$	$\log \beta_{2j} \pm \sigma_{\text{const}}$	$\sigma_{\text{data}}$	U
<b>2:2</b>	$\text{Cu}_2\text{Ben}_2^{2+}$	12.4507±0.0249	$7.7563 \times 10^{-2}$	$4.8970 \times 10^{00}$
<b>2:3</b>	$\text{Cu}_2\text{Ben}_3^+$	16.6610±0.0392	$6.6165 \times 10^{-3}$	$5.5598 \times 10^{-3}$
<b>2:4</b>	$\text{Cu}_2\text{Ben}_4$	20.7754±0.0853	$8.1888 \times 10^{-3}$	$5.4640 \times 10^{-2}$

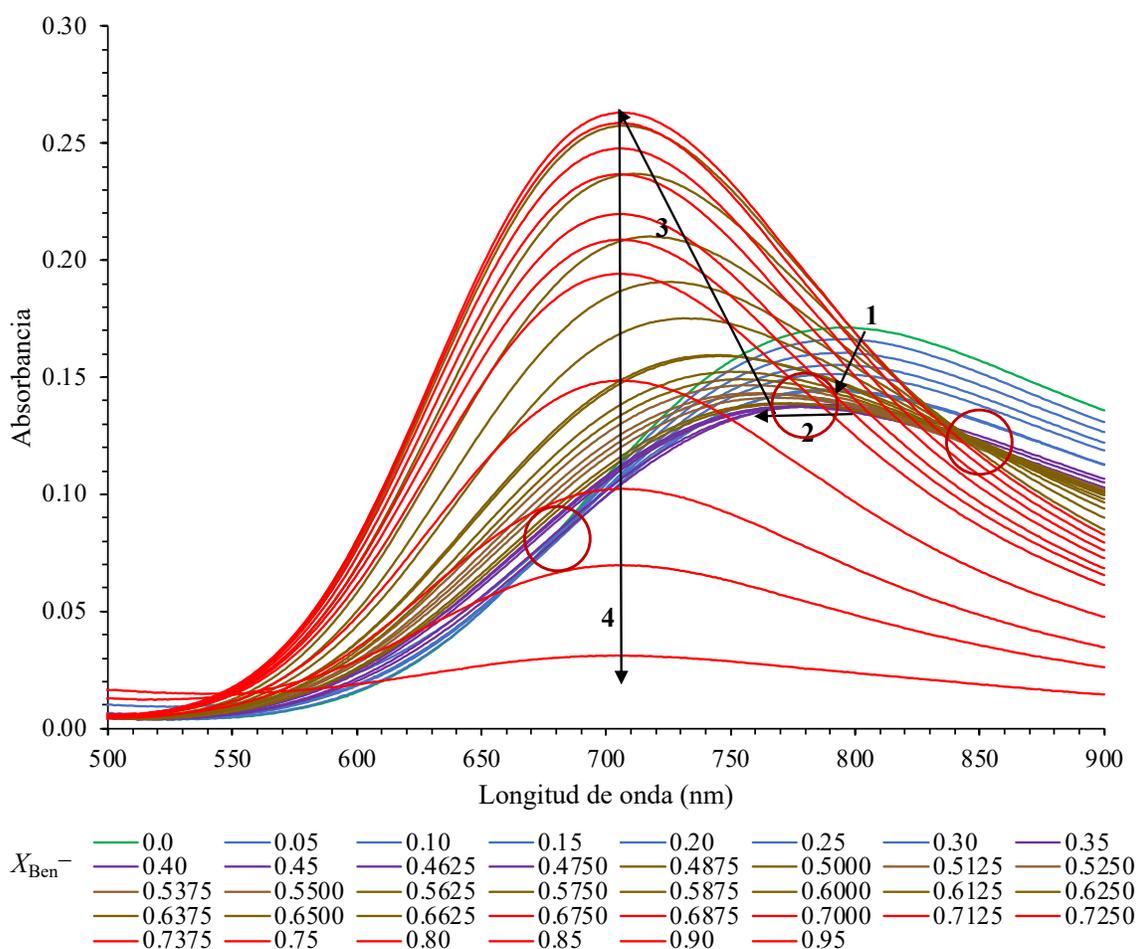
Estos resultados de  $\log \beta_{2j}$  obtenidos en corridas independientes de SQUAD, fueron comparados con los resultados de la experimentación utilizando 38 sistemas (*apartado 7.2.2.2*).

#### **7.2.2.2 Concentración alta: 38 sistemas**

Con el objetivo de analizar a detalle la región de  $X_{\text{Ben}^-}$  de 0.50 a 0.66 de la curva  $A=f(X_{\text{Ben}^-})$  construida a  $\lambda=707$  nm, se decidió replicar el ensayo poblando principalmente esta región con más sistemas y verificar el número de comportamientos lineales.

La familia de espectros de absorción del sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^-$  con 38 sistemas, a concentraciones iniciales de ambos componentes  $5 \times 10^{-3}$  M en la región del visible, se muestra en la Figura 26. A diferencia de la Figura 22 (construida con 20 sistemas), ahora se observan 2 comportamientos en la región de  $X_{\text{Ben}^-}$  de 0.350 a 0.675. De esta manera, en la Figura 26 se distinguen 4 comportamientos en los espectros de absorción conforme la

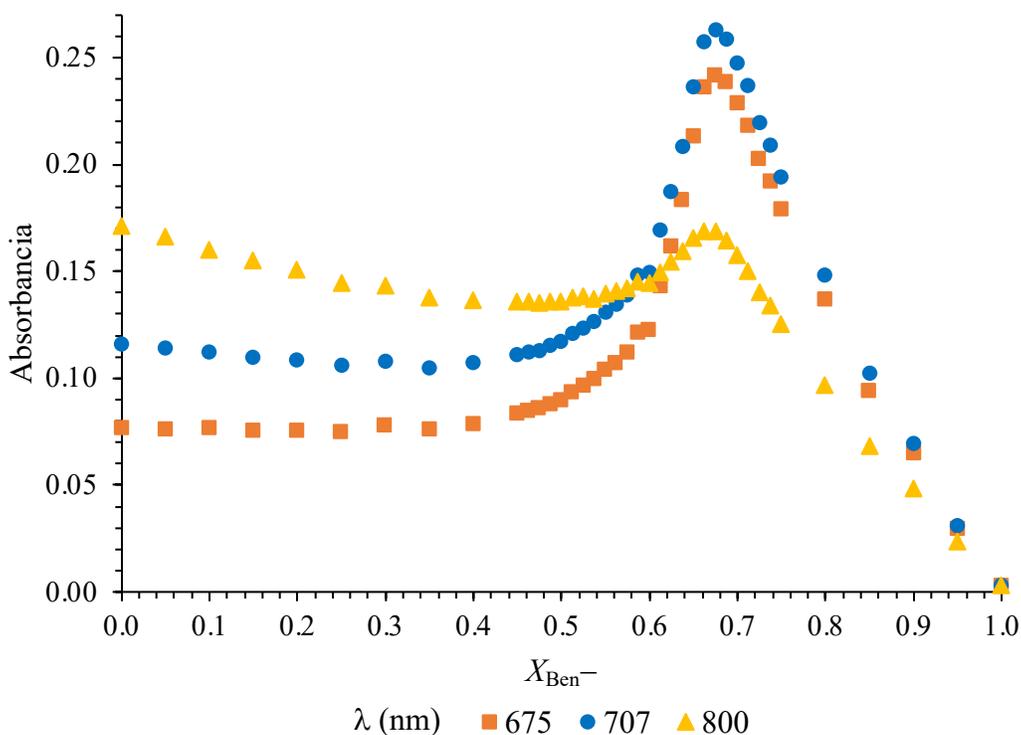
concentración de  $\text{Cu}^{2+}$  disminuye y la de  $\text{Ben}^-$  aumenta. El primer comportamiento (flecha 1) involucra el intervalo de  $X_{\text{Ben}^-}$  de 0.0500 a 0.3000, éste comienza en la banda verde observándose un comportamiento hipocrómico e hipsocrómico en el máximo de absorbancia,  $A_{\text{máx}}$ . La flecha 2 indica que la  $A_{\text{máx}}$  tiene un comportamiento hipsocrómico, con  $X_{\text{Ben}^-}$  de 0.3500 a 0.4750. El tercer comportamiento es hiperocrómico e hipsocrómico y ocurre en  $X_{\text{Ben}^-}$  con valores de 0.4875 a 0.6625. Por último, la flecha 4 con  $X_{\text{Ben}^-}$  de 0.6750 a 1.0000, presenta bandas hipocrómicas donde el valor de  $A_{\text{máx}}$  se mantiene a una  $\lambda \approx 700$  nm. También se aprecian los mismos puntos isobésticos en  $\lambda \approx 675$  nm y  $\lambda \approx 770$  nm como en la Figura 22. Sin embargo, en este experimento se forma un tercer punto isobéstico en  $\lambda \approx 870$  nm. Los puntos isobésticos están señalados en círculos rojos.



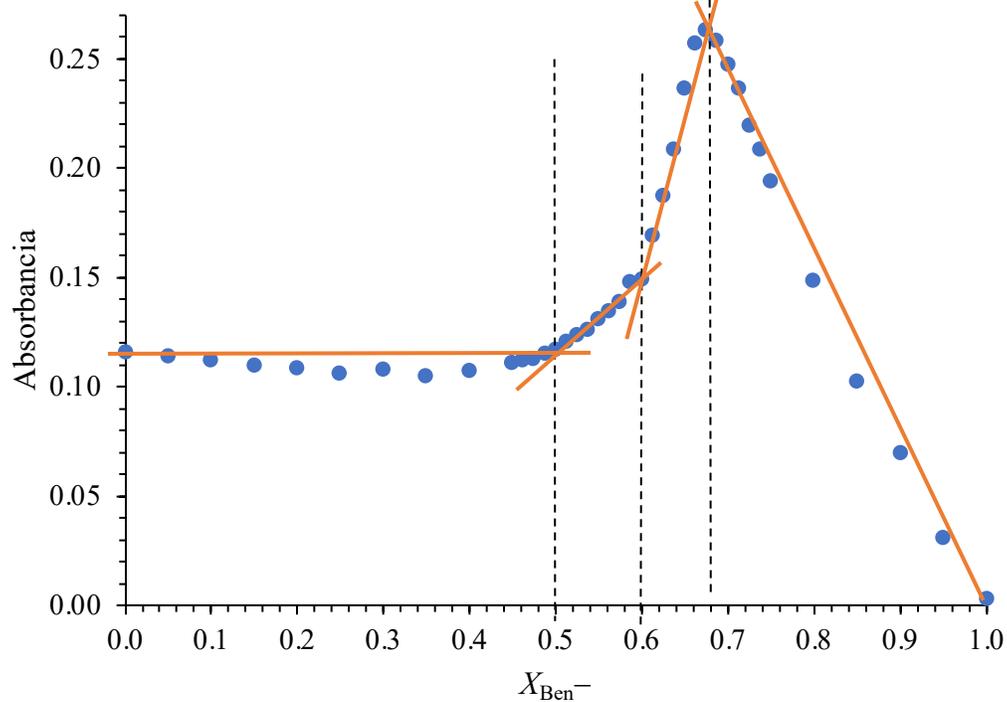
**Figura 26.** Espectros de absorción  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^- 5 \times 10^{-3}$  M de los 38 sistemas preparados usando el método de variaciones continuas.

Posteriormente, se graficaron las curvas  $A=f(X_{\text{Ben}^-})$  para corroborar los comportamientos a las longitudes de onda de 675, 707 y 800 nm (Figura 27). En este caso, también se decidió trabajar con la curva construida a 707 nm así como se hizo en la Figura 24. En la Figura 28 se presentan las rectas trazadas en los comportamientos lineales, las cuales se intersectan en  $X_{\text{Ben}^-}$  de 0.50, 0.60 y 0.68. Cabe notar que en la región de  $X_{\text{Ben}^-}$  de 0.50 a 0.66 se presentaron dos comportamientos lineales en vez de uno, al haber poblado con más sistemas. Se confirma la existencia en los puntos estequiométricos de  $X_{\text{Ben}^-}$  de las especies  $\text{Cu}_2\text{Ben}_2^{2+}$ ,  $\text{Cu}_2\text{Ben}_3^+$  y  $\text{Cu}_2\text{Ben}_4$ .

Con el análisis anterior, se decidió ampliar el intervalo de  $\Delta T$  de 0.0008 a 0.0060 al correr TRIANG para corroborar los resultados obtenidos al considerar solo 20 sistemas. En la Tabla 21 se muestran los resultados obtenidos por TRIANG, se observa que el número de especies que absorben es entre 3 y 4 especies, siendo éstas  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Cu}_2\text{Ben}_2^{2+}$ ,  $\text{Cu}_2\text{Ben}_3^+$  y/o  $\text{Cu}_2\text{Ben}_4$ . Esto también coincide con los resultados obtenidos anteriormente por SYBILA, por lo que ahora se concluye que el número de especies que absorbe en el sistema son 4.



**Figura 27.** Curvas  $A=f(X_{\text{Ben}^-})$  a  $\lambda=675, 707$  y  $800$  nm considerando 38 sistemas del sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^- 5 \times 10^{-3}$  M.



**Figura 28.** Curva de  $A=f(X_{\text{Ben}^-})$  a  $\lambda=707$  nm de 38 sistemas de  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^- 5 \times 10^{-3}$  M.

**Tabla 21.** Estimación del número de especies que absorben en  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^- 5 \times 10^{-3}$  M en la región del Visible usando TRIANG.

$\Delta T$	No. de Especies
0.0008	4
0.0009	4
0.0010	4
0.0020	3
0.0030	3
0.0040	3
0.0050	3
0.0060	3

Por lo tanto, se volvieron a proponer los equilibrios de las Ecuaciones 33, 34 y 35 a SQUAD. La Tabla 22 muestra los resultados de los valores de los logaritmos de las constantes de formación global ( $\log \beta_{2j}$ ) de los complejos  $\text{Cu}_2\text{Ben}_2^{2+}$ ,  $\text{Cu}_2\text{Ben}_3^+$  y  $\text{Cu}_2\text{Ben}_4$ , la desviación

estándar de cada constante ( $\sigma_{\text{const}}$ ), la desviación estándar de los datos de absorbancia ( $\sigma_{\text{data}}$ ) y la suma de los residuales al cuadrado (U).

**Tabla 22.** Logaritmos de las constantes de formación global ( $\log \beta_{2j}$ ) de los complejos dinucleares, desviación estándar de las constantes ( $\sigma_{\text{const}}$ ), desviación estándar de los datos de absorbancia ( $\sigma_{\text{data}}$ ) y la suma de los residuales al cuadrado (U) en el sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^-$  con más sistemas, donde  $j$  es el coeficiente estequiométrico de  $\text{Ben}^-$ .

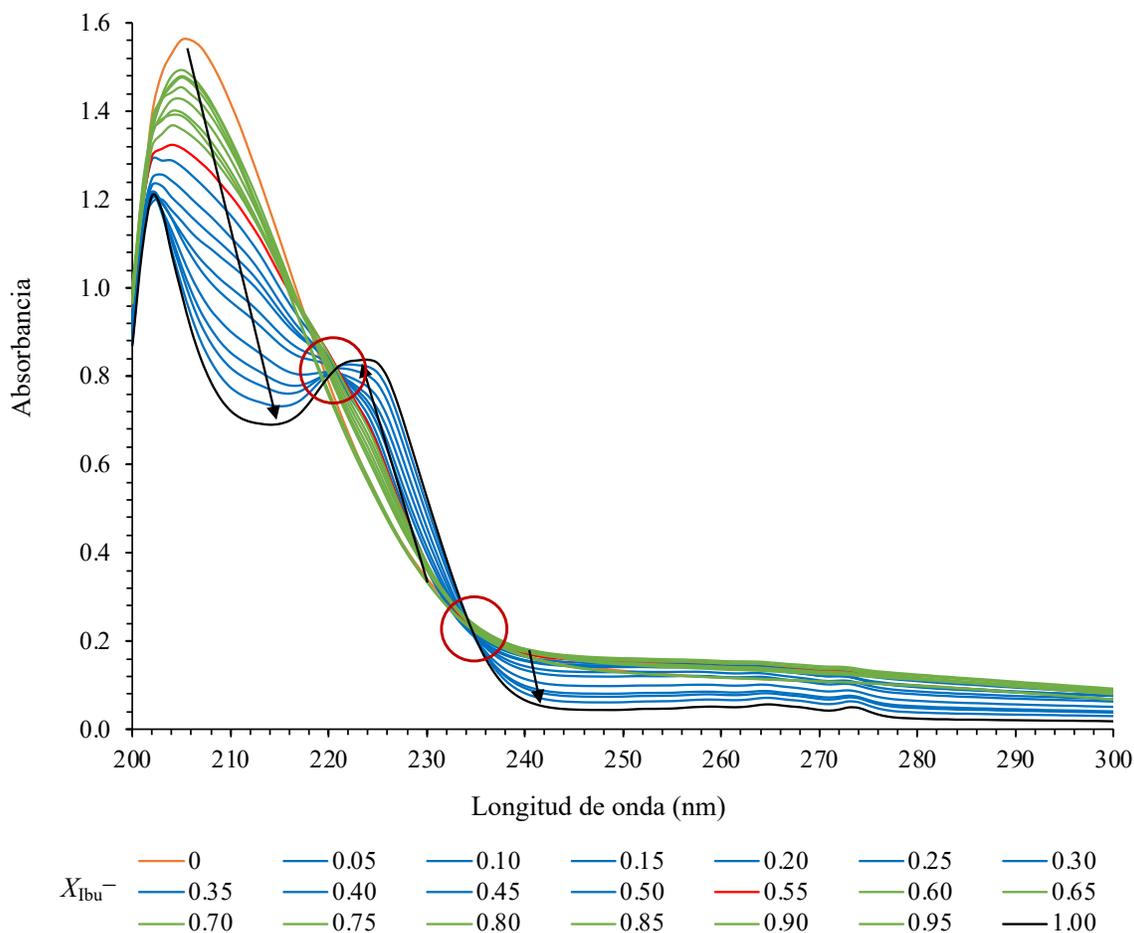
Estequiometría	$\text{Cu}_2\text{Ben}_j^{(4-j)}$	$\log \beta_{2j} \pm \sigma_{\text{const}}$	$\sigma_{\text{data}}$	U
2:2	$\text{Cu}_2\text{Ben}_2^{2+}$	12.4576±0.0298		
2:3	$\text{Cu}_2\text{Ben}_3^+$	17.0718±0.0164	$3.0054 \times 10^{-3}$	$1.7315 \times 10^{-2}$
2:4	$\text{Cu}_2\text{Ben}_4$	21.1792±0.0248		

Comparando estos resultados con los obtenidos en la Tabla 20, se observa que la estadística aquí obtenida se mejora considerablemente para cada parámetro, a pesar de que los valores de  $\log \beta_{2j}$  para cada complejo son similares en ambas Tablas.

### 7.3 Sistemas $\text{Cu}^{2+}/\text{Ibu}^-$

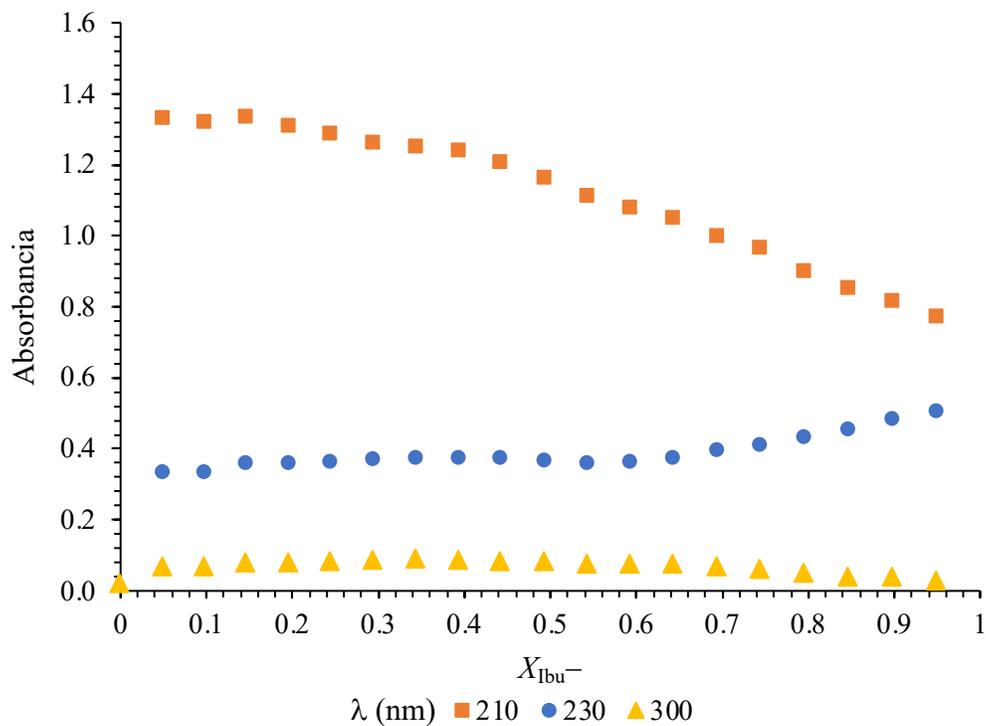
#### 7.3.1 Concentración baja: complejos mononucleares

En la Figura 29 se muestra la familia de espectros de absorción de  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ibu}^-$  a una concentración inicial de ambos componentes de  $10^{-4}$  M, medida en la región UV (concentrando el análisis en 200–300 nm), usando el método de variaciones continuas. Pueden observarse dos puntos isobésticos, uno a  $\lambda \approx 221$  nm y otro a  $\lambda \approx 234$  nm, éstos se señalan con círculos rojos en la Figura 29. Las flechas indican los espectros de acuerdo al avance en la preparación de los sistemas; es decir, al ir disminuyendo la cantidad de sustancia de  $\text{Cu}^{2+}$  y al aumentar la de  $\text{Ibu}^-$ . Al igual que en los sistemas a concentración baja de  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^-$ , se decrece progresivamente el máximo de absorbancia observado a una  $\lambda \approx 206$  nm, mientras que a una  $\lambda \approx 225$  nm, se forma progresivamente un máximo. En esta región las transiciones responsables de las bandas de absorción son del tipo  $\pi \rightarrow \pi^*$  asociadas al ligante  $\text{Ibu}^-$ .

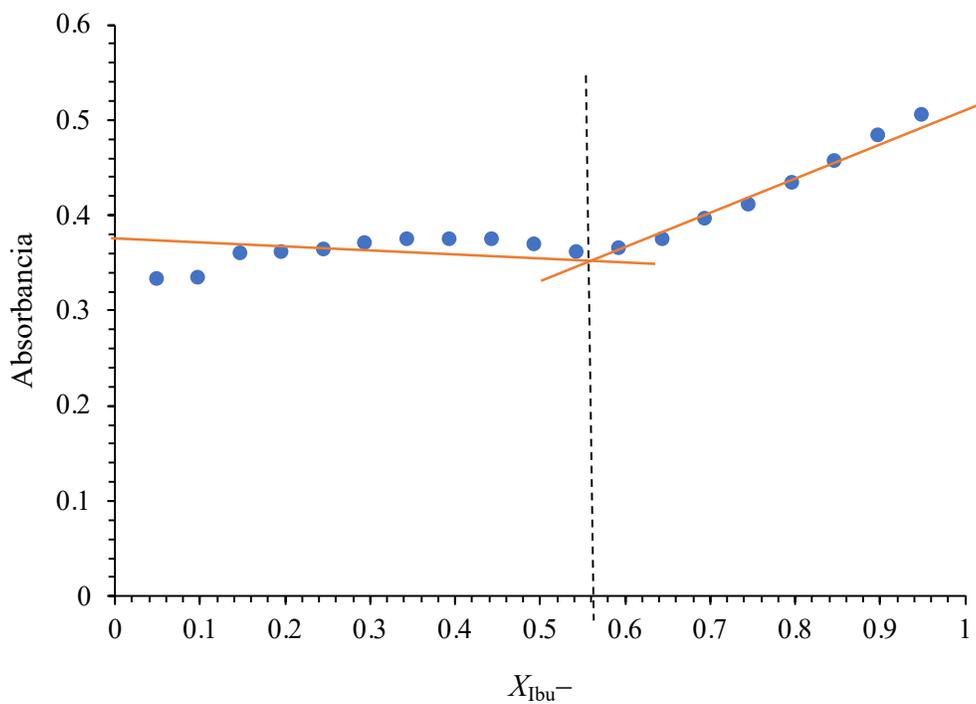


**Figura 29.** Espectros de absorción para los sistemas  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ibu}^-$  obtenidos por el método de variaciones continuas a una concentración  $10^{-4}$  M.

Para evaluar la estequiometría de los complejos del sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ibu}^-$ , la metodología y el análisis de resultados se hacen de forma similar a la *sección 7.2.1*; es decir, se construyeron gráficos de Job ( $A=f(X_{\text{Ibu}^-})$ ) a diferentes longitudes de onda, de las cuales en la Figura 30, sólo se presentan las construidas a  $\lambda$  igual a 210, 230 y 300 nm por presentar mayores cambios entre sus pendientes. Sin embargo, se elige realizar el análisis de la estequiometría con la gráfica construida a  $\lambda=230$  nm (Figura 31) debido a que en ella, las pendientes son más pronunciadas. El cruce entre las rectas se da en  $X_{\text{Ibu}^-}$  de 0.56 lo que indica, que coexisten los complejos con estequiometría 1:1 y 1:2, siendo éstos  $\text{CuIbu}^+$  y  $\text{CuIbu}_2$ . Esta estequiometría es la misma que se obtuvo con el sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^-$  (*sección 7.2.1*).



**Figura 30.** Curvas  $A=f(X_{\text{Ibu}^-})$  del sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ibu}^- 10^{-4}$  M a  $\lambda=210, 230$  y  $300$  nm.



**Figura 31.** Curva  $A=f(X_{\text{Ibu}^-})$  a  $\lambda=230$  nm para el sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ibu}^- 10^{-4}$  M.

Después de esta estimación estequiométrica se usaron los programas TRIANG y SYBILA para confirmar el número de especies que absorben en el sistema. Se corrió TRIANG de la misma forma al del *apartado 7.2.1*, también se consideró el mismo intervalo de  $\Delta T$  (Tabla 23). En este caso se observa que el número de especies que absorben es 3 mayoritariamente, considerando que éstas especies son  $\text{Ibu}^-$ ,  $\text{CuIbu}^+$  y  $\text{CuIbu}_2$ .

**Tabla 23.** Estimación del número de especies que absorben en el sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ibu}^- 10^{-4}$  M en la región UV usando TRIANG.

$\Delta T$	No. de Especies
0.0010	4
0.0020	3
0.0030	3
0.0040	3
0.0050	2
0.0060	2

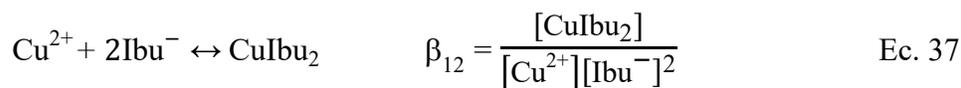
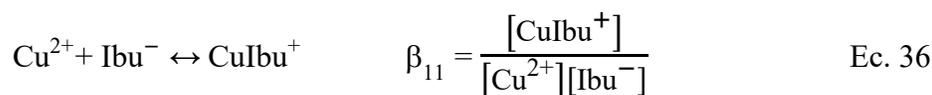
Posteriormente, al utilizar SYBILA con un archivo de entrada análogo al del *apartado 7.2.1*, salvo que ahora se consideran 21 espectros. Los resultados del % Cum. Var igual a 99.9939 y 99.9974 indican que en el sistema absorben entre 3 y 4 especies. Comparando con los resultados obtenidos por TRIANG, se determina que efectivamente son 3 especies las que absorben en el sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ibu}^- 10^{-4}$  M.

TRACE\*1000 =10312.15559  
 FOR SECOND MOMENT OF ABSORBANCE MATRIX (SQUARE MATRIX)  
 of N= 40 COLUMNS AND 21 ROWS

RANK	E.V. *1000	SUM OF EV. *1000	Tr- *1000	S.EV. [%]	Variance [%]	Cum.Var. [%]	D.F.	RESID. S.D.*1000	IND Malinowski
1	*****	*****	99.656174	99.0336	99.0336	99.0336	39	50.5498	.3323E-04
2	90.356780	*****	9.299394	.8762	99.9098	99.9098	38	15.6436	.1083E-04
3	8.675641	*****	.623754	.0841	99.9939	99.9939	37	4.1059	.2999E-05
4	.355053	*****	.268700	.0034	99.9974	99.9974	36	2.7320	.2108E-05
5	.199281	*****	.069419	.0019	99.9993	99.9993	35	1.4083	.1150E-05
6	.045539	*****	.023880	.0004	99.9998	99.9998	34	.8381	.7250E-06
7	.019414	*****	.004466	.0002	100.0000	100.0000	33	.3679	.3378E-06
8	.003085	*****	.001381	.0000	100.0000	100.0000	32	.2077	.2029E-06
9	.000113	*****	.001268	.0000	100.0000	100.0000	31	.2023	.2105E-06
10	.000095	*****	.001173	.0000	100.0000	100.0000	30	.1977	.2197E-06
11	.000089	*****	.001084	.0000	100.0000	100.0000	29	.1933	.2299E-06
12	.000089	*****	.000995	.0000	100.0000	100.0000	28	.1886	.2405E-06
13	.000088	*****	.000907	.0000	100.0000	100.0000	27	.1833	.2515E-06
14	.000086	*****	.000822	.0000	100.0000	100.0000	26	.1778	.2630E-06
15	.000081	*****	.000741	.0000	100.0000	100.0000	25	.1721	.2754E-06
16	.000077	*****	.000663	.0000	100.0000	100.0000	24	.1663	.2886E-06
17	.000059	*****	.000604	.0000	100.0000	100.0000	23	.1621	.3064E-06
18	.000057	*****	.000547	.0000	100.0000	100.0000	22	.1577	.3258E-06
19	.000055	*****	.000492	.0000	100.0000	100.0000	21	.1530	.3470E-06
20	.000045	*****	.000447	.0000	100.0000	100.0000	20	.1495	.3739E-06
21	.000037	*****	.000410	.0000	100.0000	100.0000	19	.1469	.4069E-06
22	.000037	*****	.000373	.0000	100.0000	100.0000	18	.1439	.4442E-06
23	.000032	*****	.000341	.0000	100.0000	100.0000	17	.1416	.4899E-06
24	.000028	*****	.000312	.0000	100.0000	100.0000	16	.1397	.5458E-06
25	.000027	*****	.000286	.0000	100.0000	100.0000	15	.1380	.6133E-06

**Figura 32.** Estimación del número de especies que absorben (marcado en recuadros rojos) en el sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ibu}^{-}$   $10^{-4}$  M en la región UV usando SYBILA.

Considerando estos resultados se utilizó SQUAD considerando 2 modelos de un equilibrio químico para la formación de los complejos mononucleares  $\text{CuIbu}^{+}$  y  $\text{CuIbu}_2$ , respectivamente (Ecuaciones 36 y 37).



Para correr SQUAD, se construyó un archivo de entrada equivalente al del *apartado 7.2.1*; es decir, una matriz de 8x8 datos de absorbancia en 64 longitudes de onda, considerando 20

espectros y utilizando un intervalo de 200 a 300 nm con cortes de cada 2 nm. En la Tabla 24 se observan los resultados obtenidos por SQUAD, entre ellos los valores los logaritmos de las constantes de formación global ( $\log \beta_{1j}$ ) de los complejos  $\text{CuIbu}^+$  y  $\text{CuIbu}_2$ , la desviación estándar de cada constante ( $\sigma_{\text{const}}$ ), la desviación estándar de los datos de absorbancia ( $\sigma_{\text{data}}$ ) y la suma de los residuales al cuadrado (U).

**Tabla 24.** Logaritmos de las constantes de formación global ( $\log \beta_{1j}$ ) de los complejos mononucleares, desviación estándar de las constantes ( $\sigma_{\text{const}}$ ), desviación estándar de los datos de absorbancia ( $\sigma_{\text{data}}$ ) y la suma de los residuales al cuadrado (U) en el sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ibu}^-$ , donde  $j$  es el coeficiente estequiométrico de  $\text{Ibu}^-$ .

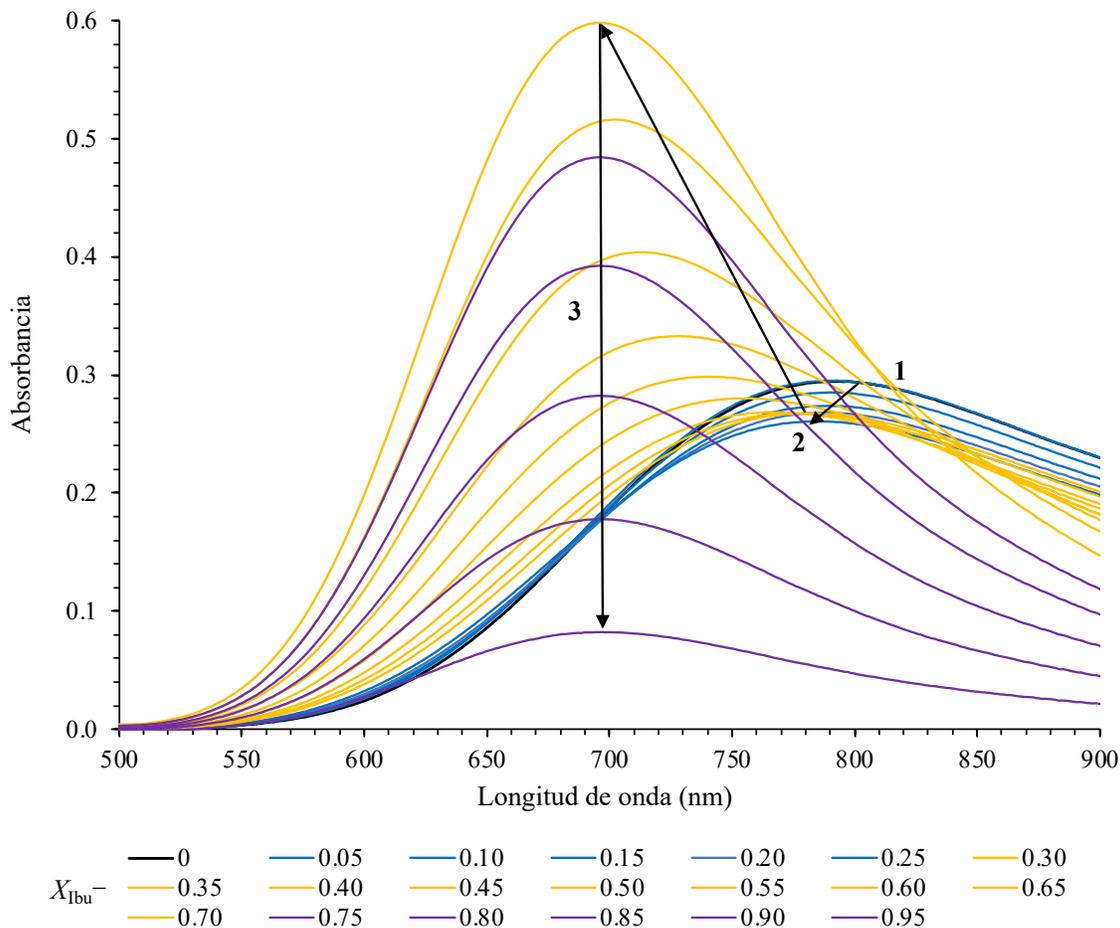
Estequiometría	$\text{CuIbu}_j^{(2-j)}$	$\log \beta_{1j} \pm \sigma_{\text{const}}$	$\sigma_{\text{data}}$	U
1:1	$\text{CuIbu}^+$	$4.7088 \pm 0.0514$	$1.4437 \times 10^{-01}$	$2.3990 \times 10^{-01}$
1:2	$\text{CuIbu}_2$	$8.5819 \pm 0.0501$	$8.6230 \times 10^{-03}$	$1.4730 \times 10^{-02}$

De acuerdo con la tabla anterior es posible concluir que el complejo que se forma en el sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ibu}^- 10^{-4}$  M, es el de estequiometría 1:2 ( $\text{CuIbu}_2$ ), ya que los resultados de SQUAD presentan mejor estadística.

### 7.3.2 Concentración alta: complejos dinucleares

#### 7.3.2.1 Concentración alta: 20 sistemas

Para los sistemas preparados usando el método de variaciones continuas a concentraciones iniciales de  $\text{Cu}^{2+}$  e  $\text{Ibu}^- 10^{-2}$  M, se obtuvo la familia de espectros de absorción en el intervalo de longitudes de onda de 500-900 nm que se muestra en la Figura 33. El máximo de absorbancia registrado en este intervalo para cada disolución fue variando en función de la cantidad de  $\text{Cu}^{2+}$  e  $\text{Ibu}^-$  presentes en cada sistema. En esta región las transiciones responsables de las bandas de absorción son del tipo  $d-d$  del ion metálico  $\text{Cu}^{2+}$ .

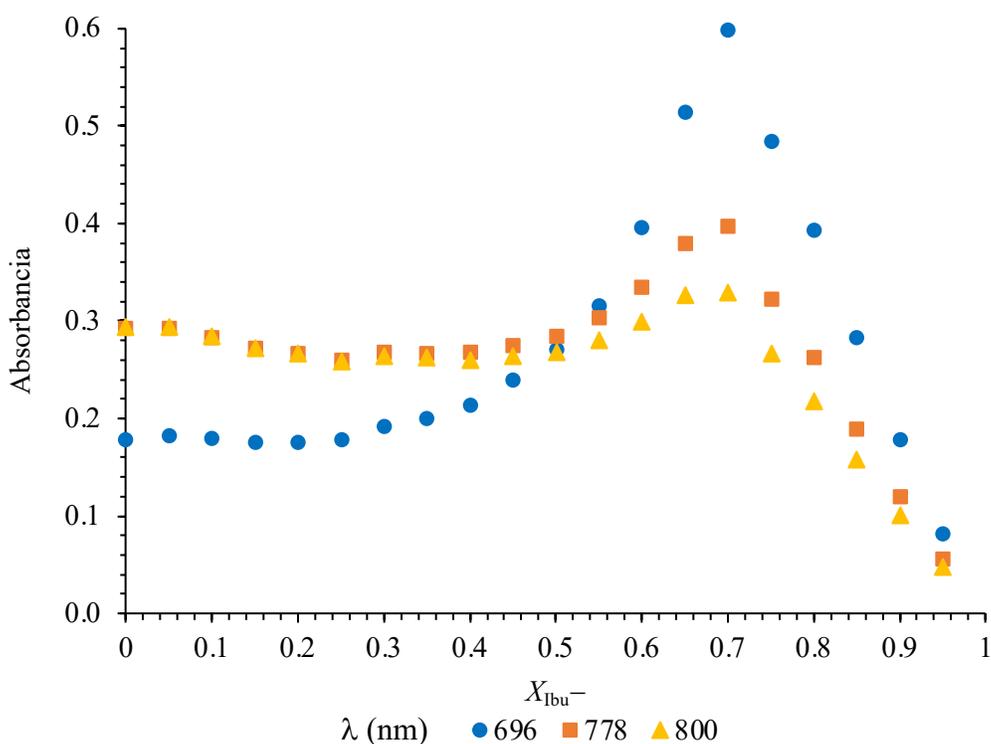


**Figura 33.** Familia de espectros de absorción para los sistemas  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ibu}^{-} 10^{-2} \text{ M}$  obtenidos por el método de variaciones continuas.

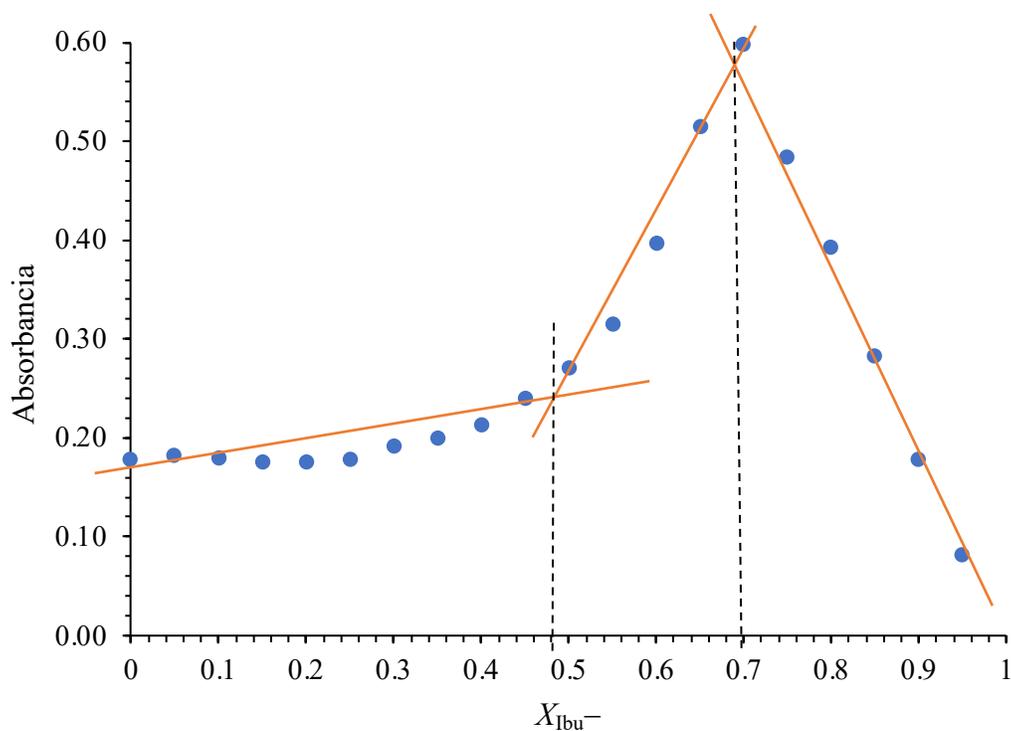
En la Figura 33, la banda negra corresponde a  $\text{Cu}^{2+} 10^{-2} \text{ M}$  y tiene un máximo de absorbancia a una  $\lambda \approx 800 \text{ nm}$ . Conforme la concentración de  $\text{Cu}^{2+}$  disminuye y la concentración de  $\text{Ibu}^{-}$  aumenta en los diferentes sistemas, se observan 3 comportamientos en el máximo de absorbancia; el primero (flecha 1) comienza en la banda negra observándose un comportamiento hipocrómico e hipsocrómico en el máximo de absorbancia, siendo los sistemas involucrados los que presentan fracciones mol de  $\text{Ibu}^{-}$ ,  $X_{\text{Ibu}^{-}}$ , de 0.05 a 0.25. La flecha 2 indica que la  $A_{\text{máx}}$  tiene un comportamiento hipercrómico e hipsocrómico, con  $X_{\text{Ibu}^{-}}$  con valores de 0.30 a 0.70. La flecha 3 con  $X_{\text{Ibu}^{-}}$  de 0.70 a 0.95, presenta bandas hipocrómicas, el valor de  $A_{\text{máx}}$  en estas bandas se encuentra a un valor de  $\lambda \approx 696 \text{ nm}$  debido a la disminución de la concentración del complejo formado. Como se observa, estos

comportamientos son muy similares a los del sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^-$  a concentración alta, al igual que la existencia del punto isobéptico a una  $\lambda \approx 685$  nm en las  $X_{\text{Ibu}^-}$  de 0.00 a 0.25 aproximadamente. Puede observarse también otro punto isobéptico a una  $\lambda \approx 778$  nm el cual se forma con los sistemas que tienen  $X_{\text{Ibu}^-}$  de 0.20 a 0.40; lo que confirma la existencia de al menos un equilibrio químico.

En la Figura 34 se observan las curvas de Job,  $A=f(X_{\text{Ibu}^-})$ , a las longitudes de onda de 685, 696 y 800 nm, de forma similar al sistema de  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^-$  a altas concentraciones. Se elige trabajar la curva construida a  $\lambda=696$  nm para predecir la estequiometría de los complejos formados (Figura 35). En este gráfico se trazaron rectas para cada comportamiento lineal observándose que las intersecciones entre ellas se dan en  $X_{\text{Ibu}^-}$  igual a 0.48 y 0.70. A estas fracciones mol las especies existentes del sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ibu}^-$  tienen estequiometrías Cu:Ibu de 2:2, y 2:4; siendo estos complejos  $\text{Cu}_2\text{Ibu}_2^{2+}$  y  $\text{Cu}_2\text{Ibu}_4$ .



**Figura 34.** Curvas  $A=f(X_{\text{Ibu}^-})$  del sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ibu}^-$   $10^{-2}$  M a  $\lambda=685, 696$  y  $800$  nm.



**Figura 35.** Curva de  $A=f(X_{Ibu^-})$  a  $\lambda=696$  nm para el sistema  $Cu^{2+}/Ibu^- 10^{-2}$  M.

Como se puede ver, se presenta un escenario similar al del sistema  $Cu^{2+}/Ben^-$  en donde una de las pendientes está formada por solo 5 puntos o sistemas, en el intervalo de  $X_{Ibu^-}$  de 0.50 a 0.70, por lo que también se decidió poblar más sistemas en dicha región (los resultados de esta experimentación se analizan en el *apartado 7.3.2.2*).

Tomando en cuenta estas deducciones se usaron los programas TRIANG y SYBILA, útiles para ratificar el número de especies que absorben en el sistema. Se construyó un archivo de entrada con las mismas características que el requerido para la *sección 7.2.2.1*.

En la Tabla 25 se exponen los resultados obtenidos por TRIANG considerando el mismo intervalo  $\Delta T$  que en el *apartado 7.2.2.1*. Se observa que el número de especies más repetitivo es 3, al igual que en el sistema  $Cu^{2+}/Ben^-$  estudiado en el visible con 20 sistemas. Por ello se plantea de manera análoga que las especies que absorben son  $Cu^{2+}$ , y 2 de las siguientes especies:  $Cu_2Ibu_2^{2+}$ ,  $Cu_2Ibu_3^+$  y  $Cu_2Ibu_4$ .

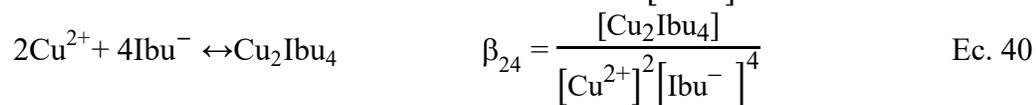
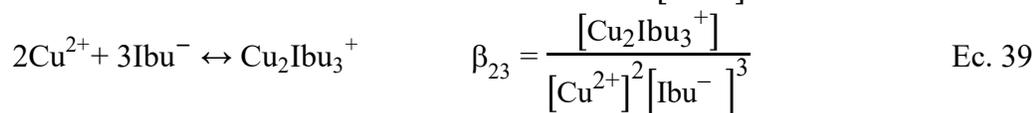
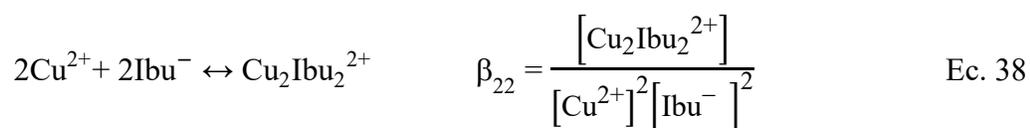
**Tabla 25.** Estimación del número de especies que absorben en el sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ibu}^- 10^{-2} \text{ M}$  en la región del Visible usando TRIANG.

$\Delta T$	No. de Especies
0.0010	4
0.0020	3
0.0030	3
0.0040	3
0.0050	3
0.0060	3

Para este sistema bajo estudio, se construyó un archivo de entrada para SYBILA de forma similar al de la *sección 7.2.2.1*; en este caso los resultados obtenidos se muestran en la Figura 36, los cuales indican que en el sistema hay 2 especies que absorben de acuerdo con el valor de % Cum. Var igual a 99.9953.

Cabe notar que, hay una cierta variación en el número de especies que absorben entre TRIANG y SYBILA; sin embargo, se decide tomar como base los resultados ya obtenidos en el sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^-$  para correr SQUAD usando un modelo de tres equilibrios para la formación de los complejos dinucleares  $\text{Cu}_2\text{Ibu}_2^{2+}$ ,  $\text{Cu}_2\text{Ibu}_3^+$  y  $\text{Cu}_2\text{Ibu}_4$ . Se preparó el archivo de entrada de SQUAD de la misma manera que en el *apartado 7.2.2.1*.

Como era de esperarse, SQUAD refinó las constantes de equilibrio  $\beta_{22}$ ,  $\beta_{23}$  y  $\beta_{24}$  (Ecuaciones 38, 39 y 40, respectivamente) para el sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ibu}^- 10^{-2} \text{ M}$ .



La Tabla 26 muestra los resultados de los valores de los logaritmos de las constantes de formación global ( $\log \beta_{2j}$ ) de los complejos  $\text{Cu}_2\text{Ibu}_2^{2+}$ ,  $\text{Cu}_2\text{Ibu}_3^+$  y  $\text{Cu}_2\text{Ibu}_4$ , la desviación estándar de cada constante ( $\sigma_{\text{const}}$ ), la desviación estándar de los datos de absorbancia ( $\sigma_{\text{data}}$ ) y la suma de los residuales al cuadrado (U).

```
TRACE*1000 = 1936.576429
FOR SECOND MOMENT OF ABSORBANCE MATRIX (SQUARE MATRIX)
of N= 40 COLUMNS AND 21 ROWS
```

RANK	E.V. *1000	SUM OF EV. *1000	Tr- *1000	S.EV. [%]	Variance [%]	Cum.Var. [%]	D.F.	RESID. IND S.D.*1000	Malinowski
1	11837.590032	11837.590000	98.986397	94.8886	94.8886	39	50.3797	.3312E-04	
2	98.895115	98.895000	.091282	5.1067	99.9953	38	1.5499	.1073E-05	
3	.086224	.086100	.005058	.0045	99.9997	37	.3697	.2701E-06	
4	.003683	.003600	.001375	.0002	99.9999	36	.1954	.1508E-06	
5	.000875	.000800	.000500	.0000100	.0000	35	.1195	.9753E-07	
6	.000165	.000100	.000335	.0000100	.0000	34	.0992	.8585E-07	
7	.000085	.000050	.000250	.0000100	.0000	33	.0871	.7995E-07	
8	.000015	.000010	.000235	.0000100	.0000	32	.0857	.8370E-07	
9	.000014	.000010	.000221	.0000100	.0000	31	.0844	.8778E-07	
10	.000013	.000010	.000208	.0000100	.0000	30	.0833	.9250E-07	
11	.000011	.000010	.000197	.0000100	.0000	29	.0824	.9795E-07	
12	.000010	.000010	.000186	.0000100	.0000	28	.0816	.1041E-06	
13	.000010	.000010	.000177	.0000100	.0000	27	.0809	.1110E-06	
14	.000010	.000010	.000167	.0000100	.0000	26	.0802	.1186E-06	
15	.000010	.000010	.000158	.0000100	.0000	25	.0794	.1270E-06	
16	.000008	.000005	.000149	.0000100	.0000	24	.0788	.1368E-06	
17	.000008	.000005	.000141	.0000100	.0000	23	.0783	.1480E-06	
18	.000008	.000005	.000133	.0000100	.0000	22	.0777	.1606E-06	
19	.000008	.000005	.000125	.0000100	.0000	21	.0771	.1749E-06	
20	.000008	.000005	.000117	.0000100	.0000	20	.0765	.1913E-06	
21	.000008	.000005	.000110	.0000100	.0000	19	.0759	.2104E-06	
22	.000007	.000005	.000102	.0000100	.0000	18	.0754	.2327E-06	
23	.000007	.000005	.000095	.0000100	.0000	17	.0748	.2587E-06	
24	.000007	.000005	.000088	.0000100	.0000	16	.0741	.2894E-06	
25	.000007	.000005	.000081	.0000100	.0000	15	.0733	.3258E-06	

**Figura 36.** Estimación del número de especies (marcado en recuadros rojos) en el sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ibu}^-$   $10^{-2}$  M en la región del Visible usando SYBILA.

**Tabla 26.** Logaritmos de las constantes de formación global ( $\log \beta_{2j}$ ) de los complejos dinucleares, desviación estándar de las constantes ( $\sigma_{\text{const}}$ ), desviación estándar de los datos de absorbancia ( $\sigma_{\text{data}}$ ) y la suma de los residuales al cuadrado (U) en el sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ibu}^-$ , donde  $j$  es el coeficiente estequiométrico de  $\text{Ibu}^-$ .

Estequiometría	$\text{Cu}_2\text{Ibu}_j^{(4-j)}$	$\log \beta_{2j} \pm \sigma_{\text{const}}$	$\sigma_{\text{data}}$	U
2:2	$\text{Cu}_2\text{Ibu}_2^{2+}$	11.9183±0.1263	$1.1635 \times 10^{-2}$	$1.1019 \times 10^{-1}$
2:3	$\text{Cu}_2\text{Ibu}_3^+$	16.0327±0.0124	$2.1075 \times 10^{-1}$	$4.8281 \times 10^{00}$
2:4	$\text{Cu}_2\text{Ibu}_4$	21.3875±0.0131	$1.9825 \times 10^{-1}$	$4.2272 \times 10^{00}$

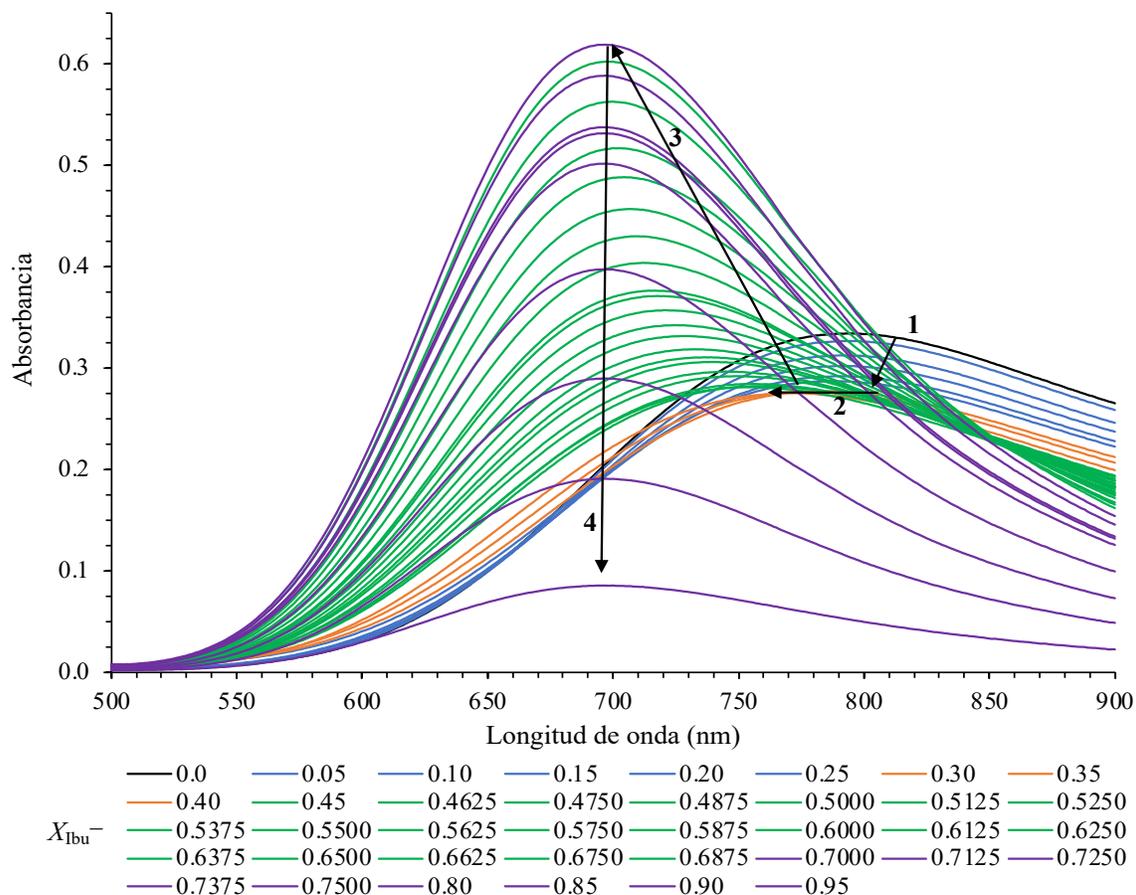
Antes de descartar o aceptar la existencia de cualquiera de las especies de la tabla anterior se propone seguir con el análisis según lo propuesto en la metodología, y de esta forma comparar estos resultados con los que se presentarán en la siguiente sección.

### 7.3.2.2 Concentración alta: 38 sistemas

Como se propuso en el apartado anterior, se estudió el mismo sistema detallando la región de  $X_{\text{Ibu}^-}$  de 0.50 a 0.70, para ello se pobló principalmente esta región con más sistemas de  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ibu}^-$ , con el objetivo de corroborar el número de comportamientos lineales en la curva de  $A=f(X_{\text{Ibu}^-})$ .

En la Figura 37 se muestra la familia de espectros de absorción del sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ibu}^-$  con 38 sistemas, a concentraciones iniciales de ambos componentes  $10^{-2}$  M en la región del visible. Así como en el sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ibu}^-$  con 38 sistemas, para este sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ibu}^-$  también se observan 2 comportamientos en la región de  $X_{\text{Ibu}^-}$  de 0.300 a 0.6875. En la Figura 37 se distinguen 4 comportamientos en los espectros de absorción conforme la concentración de  $\text{Cu}^{2+}$  disminuye y la de  $\text{Ibu}^-$  aumenta. El primer comportamiento (flecha 1) involucra el intervalo de  $X_{\text{Ibu}^-}$  de 0.0000 a 0.2500, éste comienza en la banda negra observándose un comportamiento hipocrómico e hipsocrómico en el máximo de absorbancia,  $A_{\text{máx}}$ . La flecha 2 indica que la  $A_{\text{máx}}$  tiene un comportamiento hipsocrómico, con  $X_{\text{Ibu}^-}$  de 0.3000 a 0.4000. El tercer comportamiento es hipercrómico e hipsocrómico y ocurre a  $X_{\text{Ibu}^-}$  con valores de

0.4500 a 0.6875. Por último, la flecha 4 con  $X_{\text{Ibu}^-}$  de 0.6875 a 0.9500, presenta bandas hipocrómicas donde el valor de  $A_{\text{máx}}$  se mantiene a una  $\lambda \approx 696$  nm. También se aprecian los mismos puntos isobésticos en  $\lambda \approx 685$  nm y  $\lambda \approx 778$  nm como en el sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ibu}^-$  con 20 sistemas. Sin embargo, en este experimento se aprecia mejor un tercer punto isobéstico en  $\lambda \approx 850$  nm.

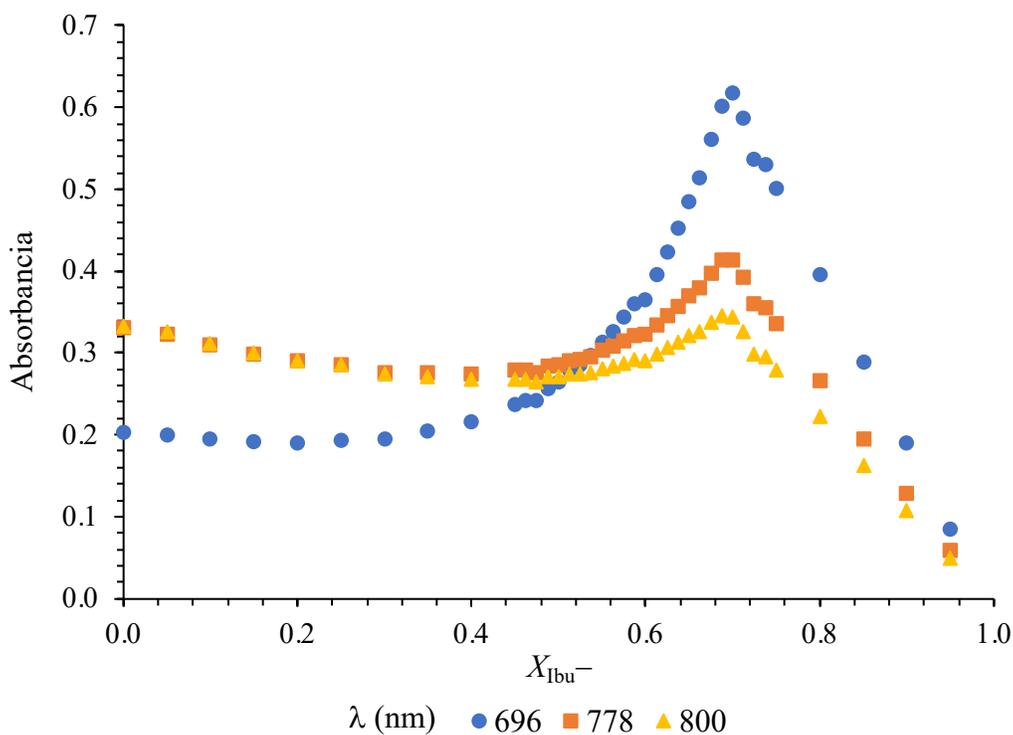


**Figura 37.** Espectros de absorción  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ibu}^- 10^{-2}$  M de los 38 sistemas preparados usando el método de variaciones continuas.

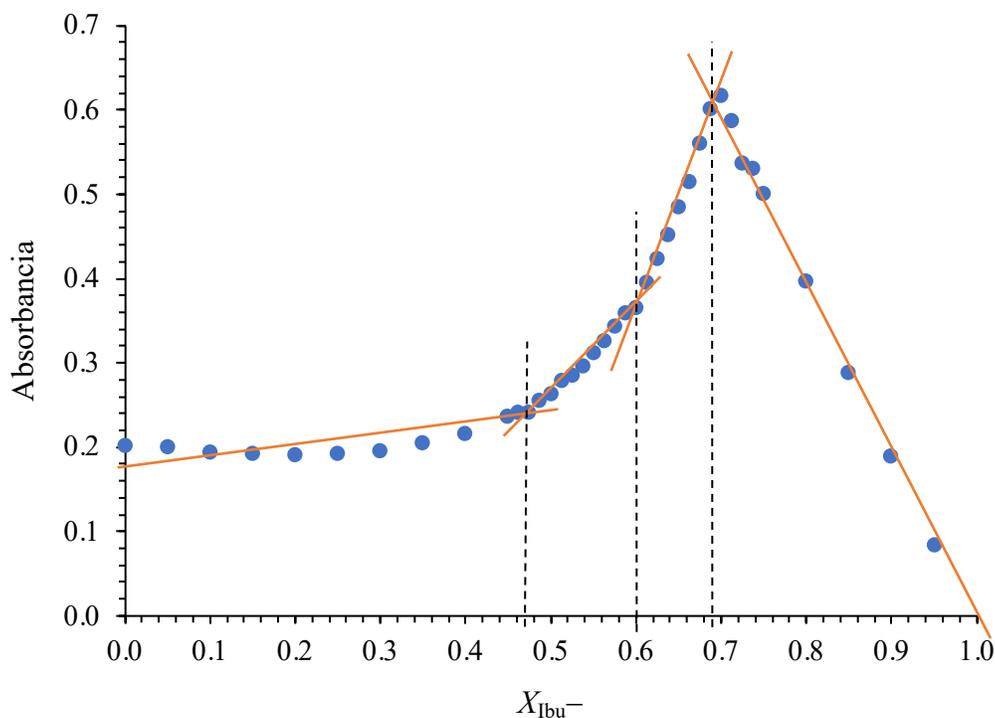
Posteriormente, se construyeron las curvas  $A=f(X_{\text{Ibu}^-})$  a las longitudes de onda de 685, 696 y 800 nm, para ratificar las intersecciones entre los comportamientos lineales y así estimar las estequiometrías posibles de los complejos formados en el sistema (Figura 38). En este caso, también se decidió trabajar con la curva construida a 696 nm así como se hizo en la Figura 34. En la Figura 39 se presentan las rectas trazadas en los comportamientos lineales de la

curva de  $A=f(X_{\text{Ibu}^-})$  a 696 nm; la intersección de estas rectas se da en  $X_{\text{Ibu}^-}$  de 0.47, 0.60 y 0.69. Vale la pena recalcar que en la región de  $X_{\text{Ibu}^-}$  de 0.50 a 0.70 se presentaron dos comportamientos lineales en vez de uno como en el caso anterior  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^- 5 \times 10^{-3} \text{ M}$ . Las intersecciones de las rectas son cercanos a los valores de  $X_{\text{Ibu}^- \text{EQ}} \approx 0.48, 0.6$  y  $0.66$  por lo que se confirma la existencia de las especies  $\text{Cu}_2\text{Ibu}_2^{2+}$ ,  $\text{Cu}_2\text{Ibu}_3^+$  y  $\text{Cu}_2\text{Ibu}_4$ , respectivamente.

Con esta estimación de la existencia de los complejos mencionados, también se decidió ampliar el intervalo de  $\Delta T$  de 0.0008 a 0.0060 al correr TRIANG para corroborar los resultados obtenidos en el experimento de sólo 20 sistemas. En la Tabla 27 se muestran los resultados obtenidos por TRIANG, se observa que el número de especies que absorben es entre 3 y 4 especies, y al igual que en el caso del sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^- 5 \times 10^{-3} \text{ M}$  se propone que estas especies son  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Cu}_2\text{Ibu}_2^{2+}$ ,  $\text{Cu}_2\text{Ibu}_3^+$  y/o  $\text{Cu}_2\text{Ibu}_4$ .



**Figura 38.** Curvas  $A=f(X_{\text{Ibu}^-})$  a  $\lambda=685, 696$  y  $800$  nm considerando 38 sistemas del sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ibu}^- 10^{-2} \text{ M}$ .



**Figura 39.** Curva de  $A=f(X_{Ibu^-})$  a  $\lambda=696$  nm de 38 sistemas de  $Cu^{2+}/Ibu^- 10^{-2}$  M.

**Tabla 27.** Estimación del número de especies que absorben en  $Cu^{2+}/Ibu^- 10^{-2}$  M en la región del Visible usando TRIANG.

$\Delta T$	No. de Especies
0.0008	4
0.0009	4
0.0010	4
0.0020	3
0.0030	3
0.0040	3
0.0050	3
0.0060	3

El programa SQUAD también fue alimentado con los equilibrios de las Ecuaciones 38, 39 y 40. La Tabla 28 muestra los resultados de los valores de los logaritmos de las constantes de formación global ( $\log \beta_{2j}$ ) de los complejos  $Cu_2Ibu_2^{2+}$ ,  $Cu_2Ibu_3^+$  y  $Cu_2Ibu_4$ , la desviación

estándar de cada constante ( $\sigma_{\text{const}}$ ), la desviación estándar de los datos de absorbancia ( $\sigma_{\text{data}}$ ) y la suma de los residuales al cuadrado (U).

**Tabla 28.** Logaritmos de las constantes de formación global ( $\log \beta_{2j}$ ) de los complejos dinucleares, desviación estándar de las constantes ( $\sigma_{\text{const}}$ ), desviación estándar de los datos de absorbancia ( $\sigma_{\text{data}}$ ) y la suma de los residuales al cuadrado (U) en el sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ibu}^-$  con más sistemas, donde  $j$  es el coeficiente estequiométrico de  $\text{Ibu}^-$ .

Estequiometría	$\text{Cu}_2\text{Ibu}_j^{(4-j)}$	$\log \beta_{2j} \pm \sigma_{\text{const}}$	$\sigma_{\text{data}}$	U
2:2	$\text{Cu}_2\text{Ibu}_2^{2+}$	10.5217±0.0819		
2:3	$\text{Cu}_2\text{Ibu}_3^+$	16.1527±0.0216	$9.6584 \times 10^{-3}$	$1.8480 \times 10^{-1}$
2:4	$\text{Cu}_2\text{Ibu}_4$	20.1624±0.0742		

Para este último experimento, la estadística también mejoró considerablemente al compararlo con cada parámetro de la Tabla 26. Además, los valores de  $\log \beta_{2j}$  aquí obtenidos son muy parecidos a los de la sección anterior.

Finalmente, al haber determinado el valor de las constantes de formación global ( $\beta_{ij}$ ) de los complejos  $\text{CuBen}^+$ ,  $\text{CuBen}_2$ ,  $\text{Cu}_2\text{Ben}_2^{2+}$ ,  $\text{Cu}_2\text{Ben}_3^+$ , y  $\text{Cu}_2\text{Ben}_4$  para el sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^-$ ; así como las constantes de los complejos  $\text{CuIbu}^+$ ,  $\text{CuIbu}_2$ ,  $\text{Cu}_2\text{Ibu}_2^{2+}$ ,  $\text{Cu}_2\text{Ibu}_3^+$ , y  $\text{Cu}_2\text{Ibu}_4$  para el sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ibu}^-$ ; es posible confirmar que a mayor valor de  $\log \beta$ , más estable es el complejo. En este caso, el sistema en el cual sólo se formen especies mononucleares, el complejo de estequiometría 1:2 es más estable que el complejo 1:1 (éste último se descarta por la mala estadística de SQUAD); mientras que para un sistema en solución donde exista la formación de especies dinucleares, el complejo 2:4 será más estable que el complejo de estequiometría 2:2 y 2:3 y el complejo 2:3 más estable que el 2:2.

Por otro lado, la estadística arrojada por SQUAD es buena de acuerdo con lo reportado sobre el programa, lo cual ratifica que los resultados del refinamiento de las constantes de equilibrio son confiables.

## 8. CONCLUSIONES

Con la realización de este trabajo experimental aunado al uso de programas computacionales tales como TRIANG, SYBILA y SQUAD, fue posible determinar el valor de las constantes de formación global de los complejos existentes en los sistemas Cobre(II)/Benzoato y Cobre(II)/Ibuprofeno ( $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^-$  y  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ibu}^-$ ) en solución etanólica por espectrofotometría UV-Vis a 25 °C. Al haber estudiado los sistemas a concentraciones bajas ( $10^{-4}$  M) y altas ( $5 \times 10^{-3}$  y  $10^{-2}$  M), se favorecieron la formación de complejos mononucleares y dinucleares, respectivamente.

Específicamente, el estudio del ion Benzoato con cobre, al haberlo explorado como sistema modelo por ser una molécula pequeña y por tener el mismo grupo funcional que el Ibuprofeno, permitió establecer una metodología bien fundamentada que sirvió para la determinación de las constantes de formación global de complejos para el sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ibu}^-$ .

Para el sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^-$  utilizando una concentración de ambos componentes antes de mezclar de  $10^{-4}$  M, se encontró que el complejo que se forma es el de estequiometría Cu:Ben es de 1:2; es decir  $\text{CuBen}_2$ , con un valor del logaritmo de la constante de formación global de:  $\log \beta_{12} = 9.2869 \pm 0.0345$ . Cuando se trabajó a la concentración de  $5 \times 10^{-3}$  M para ambos componentes, los complejos formados presentaron estequiometría de 2:2, 2:3 y 2:4 ( $\text{Cu}_2\text{Ben}_2^{2+}$ ,  $\text{Cu}_2\text{Ben}_3^+$  y  $\text{Cu}_2\text{Ben}_4$ ), con valores de  $\log \beta_{22} = 12.4507 \pm 0.0249$ ,  $\log \beta_{23} = 16.6610 \pm 0.0392$  y  $\log \beta_{24} = 20.7754 \pm 0.0853$ , respectivamente.

Por otro lado, al estudiar el sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ibu}^-$  a una concentración de cada componente antes de mezclar de  $10^{-4}$  M, se determinó que el complejo formado presentó una estequiometría Cu:Ibu de 1:2; siendo este el complejo  $\text{CuIbu}_2$ , con un valor del logaritmo de la constante de formación de:  $\log \beta_{12} = 8.5819 \pm 0.0501$ . A concentración inicial de ambos componentes de  $10^{-2}$  M, los complejos formados en el sistema  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ibu}^-$  son de estequiometrías 2:2, 2:3 y 2:4 ( $\text{Cu}_2\text{Ibu}_2^{2+}$ ,  $\text{Cu}_2\text{Ibu}_3^+$  y  $\text{Cu}_2\text{Ibu}_4$ ); estos complejos presentaron valores de los logaritmos de las constantes de formación global de:  $\log \beta_{22} = 10.5217 \pm 0.0819$ ,  $\log \beta_{23} = 16.1527 \pm 0.0216$  y  $\log \beta_{24} = 20.1624 \pm 0.0742$ , respectivamente.

Con los resultados mencionados anteriormente, se puede observar que los valores de los logaritmos de las constantes de formación global ( $\log \beta_{ij}$ ) para los sistemas  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ben}^-$  y  $\text{Cu}^{2+}/\text{Ibu}^-$  obtenidos por SQUAD, son muy similares para complejos de igual estequiometría. Cabe notar en los valores de los  $\log \beta_{ij}$ , que los complejos más estables son los dinucleares; es decir, a mayor estequiometría, mayor estabilidad.

La realización de este trabajo de tesis contribuye a la industria farmacéutica y al sector salud, al generar información química básica útil para el posible diseño de nuevos fármacos antiinflamatorios más eficaces y con menos efectos secundarios, como se reporta en la literatura científica actual.

## 9. REFERENCIAS

1. Abuhijleh, A. L., Khalaf, J. (2010). Copper (II) complexes of the anti-inflammatory drug naproxen and 3-pyridylmethanol as auxiliary ligand. Characterization, superoxide dismutase and catecholase — mimetic activities. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(9), 3811–3817. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.05.031>
2. Ayres, G. H. (1970) *Análisis Químico Cuantitativo* (2ª ed.) Ed. HARLA. New York.
3. Advanced Chemistry Development (ACD/Labs)(1994-2023) Software V11.02.
4. Avdeef A., Box K.J., Comer J.E.A., Gilges M., Hadley M., Hibbert C., Patterson W., Tam K.Y., (1999) PH-metric log *P* 11. pKa determination of water-insoluble drugs in organic solvent–water mixtures, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 20 (1999) 631–641.
5. Balboa, B. S. (2007) *Química de coordinación de iones metálicos en estado de oxidación II derivados de  $\alpha$ - hidroxicarboxilatos* [Tesis de doctorado]. Universidad de Santiago de Compostela.
6. Basolo, F., Johnson, R. (1964) *Química de los compuestos de coordinación* Ed. Reverté. Illinois.
7. Batlouni, M. (2009) Antiinflamatorios No Esteroides: Efectos Cardiovasculares, Cerebrovasculares y Renales. *Arquivos Brasileiros De Cardiologia*, 94(4), 556–563. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2010000400019>
8. Cabral Salvadores, M. (2016) *Papel de la cascada del ácido araquidónico en el control de la proliferación de las células epiteliales intestinales humanas* [Tesis de doctorado] Universidad de Barcelona.
9. Cantú, S. M., Hyun, J. L., Donoso, A., Puyó, A. M., Peredo, H. A., (2017) El ácido araquidónico y sus derivados. Generalidades de los prostanoides en relación con los procesos antiinflamatorios. *Revista de Ciencia e Investigación (CeI)*, 67(4), 5-12. <https://aargentinapciencias.org/publicaciones/revista-resenas/revista-cei-tomo-67-no-4-2017/>
10. Castañeda-Ovando, A., Galán-Vidal, C. A., Contreras-López, E., Páez-Hernández, M. E., Purification of anthocyanins with o-dihydroxy arrangement by sorption in cationic resins charged with Fe(III). *Journal of Chemistry*, 2014, 367236.
11. Castiñeiras Campos, A. (2017). *Los compuestos inorgánicos en farmacia y medicina* [Tesis de ingreso como académico] Academia de Farmacia de Galicia
12. Chang, R., Goldsby, K. A. (2011) *Química* 11ª ed. Ed. McGraw Hill Education, New York.

13. ChEMBL, National Center for Biotechnology Information (2023). *PubChem Bioassay Record for Bioactivity AID 781326 - SID 103174500, Bioactivity for AID 781326 - SID 103174500*, Recuperado el 19 de abril de 2023 en:  
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/bioassay/781326#sid=103174500>.
14. Cheminformatics (2023). *Molinspiration*. [software online]: <https://www.molinspiration.com/>
15. CRC Handbook of Chemistry and Physics Online a (2023) *Search Chemicals Benzoic acid*. Recuperado el 12 de abril de 2023 en:  
<https://hbcpc.chemnetbase.com/faces/chemical/ChemicalSearchResults.xhtml>
16. CRC Handbook of Chemistry and Physics Online b (2023) *Search Chemicals Sodium Benzoate*. Recuperado el 12 de abril de 2023 en:  
<https://hbcpc.chemnetbase.com/faces/chemical/ChemicalSearchResults.xhtml>
17. CRC Handbook of Chemistry and Physics Online c (2023) *Search Chemicals Ibuprofen*. Recuperado el 12 de abril de 2023 en:  
<https://hbcpc.chemnetbase.com/faces/chemical/ChemicalSearchResults.xhtml>
18. CRC Handbook of Chemistry and Physics Online d (2023) *Search Chemicals Sodium Ibuprofen*. Recuperado el 12 de abril de 2023 en:  
<https://hbcpc.chemnetbase.com/faces/chemical/ChemicalSearchResults.xhtml>
19. Cruz y Figueroa, B. (1930). *Determinación de la capacidad de la sangre para fijar CO<sub>2</sub> como medida de los alcalis de reserva y determinación del pH sanguíneo para la Ciudad de México*. [Tesis de licenciatura] Universidad Nacional Autónoma de México.
20. Díaz Compañy, A., Simonetti, S. (2022) DFT study of the chemical reaction and physical properties of ibuprofen sodium. *Tetrahedron* 120 (2022) 132899  
<https://doi.org/10.1016/j.tet.2022.132899>
21. DiSilvestro, R. A., Joseph, E. L., Zhang, W., Raimo, A. E., Kim, Y. M. (2012). A randomized trial of copper supplementation effects on blood copper enzyme activities and parameters related to cardiovascular health. *Metabolism*, 61(9), 1242–1246. <https://10.1016/j.metabol.2012.02.002>
22. DrugBank (2023) *Ibuprofen sodium*. Recuperado el 4 de mayo de 2023 en:  
<https://go.drugbank.com/salts/DBSALT001483>
23. Endo, F., Nakamura, K., Sano, Y., Dote, N., Shimizu, K., Koumura, E. (2023) Pharmacokinetics, safety, and tolerability of sodium phenylacetate and sodium benzoate in healthy Japanese volunteers: A phase I, single-center, open-label study. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 48 (2023) 100474 <https://doi.org/10.1016/j.dmpk.2022.100474>
24. Esquivel González, S. (2016) *Determinación de Constantes de Acidez y Estudio de la Estabilidad del (4-bromofenil) carbamato de etilo en Medio Acuoso Mediante*

- Espectrofotometría UV-Vis.* [Tesis de Licenciatura] Universidad Nacional Autónoma de México.
25. Formulario Terapéutico Nacional (2017) *Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) de uso sistémico*. Recuperado el 13 de septiembre de 2022 en:  
<http://medicamentosauunclic.gov.co/Consultas/frmSearchIfrmGrupo.aspx?idGrupo=140>
  26. Galán Vidal C. A., Morales Pérez A., Ramírez Silva M. T., Rojas Hernández A., (1993) *Versión adaptada TRIANG* [software]
  27. Garza, A. J., Naccha, L. R., Heyer, L., Waksman, N., Cavazos, N. C. (2007) Validación de un método para la determinación de ácido benzoico en productos lácteos. *Revista salud pública y nutrición* 8(3)
  28. Gené, E., Calvet, X., Morón, A., Iglesias, M. L., (2008) Recomendaciones en la prescripción de antiinflamatorios e indicaciones de gastroprotección en urgencias. *Revista Científica de la Sociedad Español de Medicina de Urgencias y Emergencias*, (2009 21), 295-300.
  29. Harris, D. C. (2003) *Análisis químico cuantitativo* (6ª ed.) Editorial Reverté, Nueva York.
  30. Hawkey, C. J. (2001). COX-1 and COX-2 inhibitors. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 15(5), 801–820. <https://10.1053/bega.2001.0236>
  31. Hazardous Substances Data Bank (HSDB), National Center for Biotechnology Information (2023). *PubChem Annotation Record for IBUPROFEN*, Recuperado el 19 de abril de 2023 en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>.
  32. Hipólito-Nájera, R. A., Rodríguez-Laguna, N., Reyes-García, L. I., Gómez-Vidales, V., Rojas-Hernández, A., Gómez-Balderas, R., Moya-Hernández, R. (2020). Thermodynamics of inclusion within cyclodextrins and structural evidence of Cu(indomethacin)<sub>2</sub> and Zn(indomethacin)<sub>2</sub> complexes in aqueous solutions. *New J. Chem* (2020 44 20222), 1-13. <https://doi.org/10.1039/D0NJ03335A>.
  33. Housecraft, C.E., Sharpe, A.G. (2006) *Química Inorgánica* 2ª ed. Ed. Pearson, London.
  34. Hurtado Ruiz, M. A. (2013) Síntesis del ibuprofeno: ejemplo histórico de la economía atómica industrial. *MoleQla Revista de Química de la Universidad de Pablo Olavide* 9 (2013): 133-136
  35. Información Profesional Especializada (IPE) (2001) *Vademecum Farmaceutico IPE* 10ª ed. Ed. Rezza, D.F.
  36. Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE) (2018) *El equilibrio del pH en el organismo*. Recuperado el 16 de abril de 2023 en:  
<https://www.gob.mx/issste/articulos/el-equilibrio-del-ph-en-el-organismo?idiom=es>
  37. Jolly, W. L. (1970) *The synthesis and characterization of inorganic compounds*. Ed. Prentice Hall, London.

38. Juárez Islas M. A. (2022) *Termodinámica de la inclusión de ibuprofeno en ciclodextrinas en disolución acuosa*. [Tesis de Licenciatura] Universidad Nacional Autónoma de México.
39. Katzsch, F., Münch, A. S., Mertens, F. O. R. L., Weber, E. (2014) Copper 2+ benzoate dimers coordinated by different linear alcohols – A systematic study of crystal structures, *Journal of Molecular Structure* (1064 2014), 122–129. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molstruc.2014.01.080>
40. KingAgroot (2023) *KingDraw* [software]: <http://www.kingdraw.cn/en/index.html>
41. Krebs, H. A., Stubbs, M., Wiggins, D. (1983). Studies on the mechanism of the antifungal action of benzoate, *Biochemical Journal* (214), 657pp.
42. Laboratorium Discounter (2023) *Nitrato de cobre (II)* recuperado el 11 de mayo de 2023 en: <https://www.laboratoriumdiscounter.nl/es/quimicos/a-z/k/nitrato-de-cobre-ii/>
43. Leggett, D. J. (1985). SQUAD. *Computational Methods for the Determination of Formation Constants*. (159–220). Springer, Boston.
44. León Moreno, M. E. (2017) *Evaluación de eficiencia de dos marcas diferentes de benzoato de sodio en zumo de naranja sobre pruebas microbiológicas* [Tesis de licenciatura] Universidad Ricardo Palma.
45. López Tévez. L. L. (2016) *Estudio de complejos metálicos con ligandos de interés biológico* [Tesis de doctorado] Universidad Nacional de la Plata.
46. Li, X., Niu, M., Wang, A., Lu, L., Englert, U., Feng, S., Zhang, L., & Yuan, C. (2021). Synthesis, structure and in vitro biological properties of a new copper (II) complex with 4-{{3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl}methyl}benzoic acid. *Acta Crystallographica: Section C, Structural Chemistry*, 77(10), 641–648. <https://doi.org/10.1107/S2053229621009748>
47. Lu, W., Yang, S.-L., Xu, L., Chi, X.-W., Xu, Y.-Y., Sun, H.-J. (2017). Crystal structure, electrochemical and magnetic properties of a new binuclear copper(II) complex with benzoic acid as a ligand. *Journal of Structural Chemistry*, 58(1), 188-193–193. <https://doi.org/10.1134/S0022476617010267>
48. Manterola, D. C., Otzen, H. T. (2015) Valoración Clínica del Riesgo, Interpretación y Utilidad Práctica. *International Journal of Morphology*, 33(3):842-849, 2015. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022015000300006>
49. Marroquín Pascual, J. L. (2008) *Determinación de las constantes de acidez de la serie de compuestos LQM: 301, 305, y 337 por espectrofotometría UV-Vis*. [Tesis de Licenciatura] Universidad Nacional Autónoma de México.
50. Medikamio (2023) *Ibuprofeno*. Recuperado el 1 de mayo de 2023 en: <https://medikamio.com/es-es/sustancias/ibuprofeno>

51. Membrillo Solís, I. A. (2008). *Síntesis y caracterización cinética y electroquímica de complejos mononucleares de cobre (II) análogos a sistemas dinucleares*. [Tesis de maestría] Universidad Nacional Autónoma de México
52. Mendoza Medellín, A. (2008). Funcionamiento e importancia del sistema bicarbonato/CO<sub>2</sub> en la regulación del pH sanguíneo. *CIENCIA ergo-sum, Revista Científica Multidisciplinaria de Prospectiva*, 15(2), 155-160. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=10415206>
53. Morales Pérez A. (1993) *Estudios de Sistemas Químicos Multireaccionantes en Soluciones Acuosas por Métodos Espectrofotométricos con el Programa SQUAD y Otros Métodos Computacionales*. [Tesis de Maestría] Universidad Nacional Autónoma de México.
54. Morales Pérez A., Galán Vidal C. A., Ramírez Silva M. T., Rojas Hernández A., (1993) *Versión adaptada SYBILA* [software]
55. Morales Pérez A., Galán Vidal C. A., Ramírez Silva M. T., Rojas Hernández A., (1993) *Versión adaptada SQUAD* [software]
56. Nnabuike, G. G., Salunke-Gawali, S., Patil, A. S., Butcher, R. J., Lawal, M., Bamigboye, M. O., Obaleye, J. A. (2021). Copper (II) and Nickel(II) complexes of the non-steroidal anti-inflammatory drug indomethacin containing aromatic chelating N,N-donor ligand: Synthesis and structural studies. *Journal of Molecular Structure*, 1224. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129069>
57. Ortiz-Pereda, V., López, M., Arroita, A., Aguilera, L., Azkue, J., Torre-Mollinedo, F., Isla-Baranda, A. (2007). Antiinflamatorios no esteroideos y paracetamol en el tratamiento del dolor. *Gaceta Médica de Bilbao*, 104(4), 148–155. [https://10.1016/s0304-4858\(07\)74595-x](https://10.1016/s0304-4858(07)74595-x)
58. Palomas, D. (2012) *El enantiómero bueno, feo y malo*. Dciencia. Recuperado el 20 de abril de 2023 en: <https://www.dciencia.es/el-enantiomero-bueno-el-feo-y-el-malo/>
59. Pasán J. (2011) Ingeniería cristalina de complejos polinucleares: construcción de nuevos materiales moleculares. *An. Quím.* 2011, 107(4), 327–334. <http://dialnet.unirioja.es/servlet/oaiart?codigo=3793981>
60. Petrucci, R. H., Herring, G. F., Madura, J. D., Bissonnette, C. (1979) *Química General. Principios y aplicaciones modernas*. 10ª ed. Ed. Pearson, New Jersey.
61. Phetmung, H., Nucharoen, A. (2019) Synthesis, structure, spectroscopy, thermal analysis and electron spin resonance of classical paddle–wheel binuclear and unusual polynuclear copper 2+ compounds with benzoate and salicylamide. *Polyhedron* (173 2019 114121), 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2019.114121>
62. Productos Químicos Chile (PQC)(2023) *Nitrato de cobre (II)*. Recuperado el 11 de mayo de 2023 en: <https://productosquimicoschile.cl/productos/nitrato-de-cobre/>

63. PubChem National Center for Biotechnology Information a (2023). *PubChem Compound Summary for CID 243, Benzoic Acid*. Recuperado el 2 de mayo de 2023 en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Benzoic-Acid>.
64. PubChem National Center for Biotechnology Information b (2023). *PubChem Compound Summary for CID 517055, Sodium Benzoate*. Recuperado el 2 de mayo de 2023 en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sodium-Benzoate>.
65. PubChem National Center for Biotechnology Information c (2023). *PubChem Compound Summary for CID 3672, Ibuprofen*. Recuperado el 2 de abril 8 de 2023 en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ibuprofen>.
66. Putri, D., Aristiawan, Y., Aryana N., Styarini, D. (2018) Método Rápido E Simples Para a Determinação Simultânea Do Ácido Benzóico E Acesulfame-K Em Bebidas Não Alcoólicas Por Descrição Do Array De Cromatografia-Diodo Líquido De Alto Desempenho: Validação De Métodos E Avaliação De Incerteza. *Periódico Tchê Química* 15 (29): 96–105.
67. Rabines-Gastulo, J., Achata-Espinoza, M. E., Díaz-Koo, C. J., Becerra-Gutiérrez, L. (2014) Comparación In Vivo de los efectos antiinflamatorios del Óxido Nítrico obtenido a partir de L-arginina frente a Ibuprofeno y Aspirina en ratones Mus Musculus. *Revista Del Cuerpo Médico Del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo* (7 4 2014), 11–14.
68. Radushev, A., Gusev, V., Vaulina, V. (2011). Extraction of Copper (II) with N',N'-Dialkylhydrazides of Benzoic and Phenylacetic Acids. *Separation Science and Technology*, 46(10), 1665–1672. <https://doi:10.1080/01496395.2011.57542>
69. Reyes-García, L. I., Moya-Hernández, R., Rojas-Hernández, A., Rodríguez-Laguna, N., Gómez-Balderas, R. (2021). Stability constants and molecular modeling of Cu 2+/AcO and Cu 2+/diclofenac complexes in ethanol. *Polyhedron* (209 2021 115486), 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.poly.2021.115486>
70. Ringbom, A. (1979) *Formación de complejos en Química analítica*. Ed. Alhambra, New York.
71. Rodríguez Laguna N. (2007) *Diseño de un método general para el estudio de las valoraciones ácido-base*. [Tesis de Licenciatura] Universidad Nacional Autónoma de México.
72. Rodríguez Laguna N. (2015) *Contribuciones teóricas al concepto de capacidad buffer considerando especies insolubles y especies polinucleares en el sistema* [Tesis de Doctorado] Universidad Autónoma Metropolitana.
73. Rodríguez-Laguna, N., Reyes-García, L. I., Moya-Hernandez, R., Rojas-Hernandez, A., Gómez-Balderas, R. (2016). Chemical Speciation of the System Cu 2+-Indomethacin in Ethanol and Water by UV-Vis Spectrophotometry. *Journal of Chemistry* (2016 9804162), 1-12. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/9804162>

74. Rojas-Hernández, A., Rodríguez-Laguna, N., Moya-Hernández, R., Ramírez, S. M. T. (2018) Distribution diagrams and graphical methods to determine or to use the stoichiometric coefficients of acid-base and complexation reactions. En Innocenti, A. *Stoichiometry and research – the importance of quantity in biomedicine*, (pp. 287-310) Ed. InTech, Croacia.
75. Ruvalcaba Juárez, J. (2021) *Actividad catalítica de complejos mononucleares de Cu(II) con ligantes tridentados (NNN) conteniendo grupos imidazol*. [Tesis de licenciatura] Universidad Nacional Autónoma de México
76. Sánchez González, E. G. (2004) *Interacción del extracto metanólico de amphipteryum adstringens sobre las propiedades analgésicas, antiinflamatorias y farmacocinéticas del ibuprofeno* [Tesis de maestría] Universidad Nacional Autónoma de México.
77. Sánchez Serrano, J. L. (2016) *Riesgo Cardiovascular Asociado al Consumo de Antiinflamatorios No Esteroideos* [Tesis de doctorado] Universidad de Granada.
78. Shahabadi, N., Shiri, F. (2017). Multispectroscopic studies on the interaction of a copper(ii) complex of ibuprofen drug with calf thymus DNA. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, 36(2), 83–106. <https://dx.doi.org/10.1080/15257770.2016.1223305>
79. Sigma-Aldrich (2022) *Ficha de datos de Seguridad Nitrato de cobre 2+ hidratado*. Recuperado el 14 de septiembre de 2022 en: <https://www.sigmaaldrich.com/MX/es/sds/aldrich/229636>
80. Skoog, D. A., Holler F. J., Crouch S. R., (2008) *Principios de análisis instrumental* (6ª ed.) Editorial CENGAGE Learning, Michigan.
81. Societat Catalana d'Anestesiologia, Reanimació i Terapèutica del Dolor, (2022) *Mecanismos de la transmisión dolorosa: anatomía y neurobiología del dolor*. <http://www.scartd.org/arxiu/anatodolor>
82. Solera- Rojas, J. A., Krause, L., Montero, M. L., Stalke, D., Pineda, L. W. (2018) Synthesis and Crystal Structure of a Copper 2+ Benzoate Complex Bearing a Bis-2,2'-Tetrahydrofuryl Peroxide Moiety. *Journal of Chemical Crystallography*, (48 2018), 138–144. <https://doi.org/10.1007/s10870-018-0721-7>
83. Supelco (2021) *Ficha de datos de seguridad Benzoato de sodio*. Recuperado el 15 de septiembre de 2022 en: <https://www.sigmaaldrich.com/MX/es/sds/sial/phr1231>
84. Supelco (2022) *Ficha de datos de seguridad Ibuprofeno sódico*. Recuperado el 15 de septiembre de 2022 en: <https://www.sigmaaldrich.com/MX/es/sds/sial/i1892>
85. Vashi, P. R., Cukrowski, I., Havel, J. (2001) Stability Constants of the Inclusion Complexes of  $\beta$ -Cyclodextrin with Various Adamantane Derivatives. A UV-Vis Study. *South African Journal of Chemistry*, (1 54), 84-101. <https://journals.co.za/doi/10.10520/EJC21941>

86. Vidal, F. J. (2020) Versión actualizada de la definición de dolor de la IASP: un paso adelante o un paso atrás. *Revista de la Sociedad Española del Dolor (RESED)* 27(4) <https://10.20986/resed.2020.3839/2020>
87. Wei, D., Li, G., Kong, L., Tan, X. (2021) Energy-saving investigation and techno-economic analysis of separation of ibuprofen sodium mother liquor using thermally coupled distillation. *Journal of Environmental Chemical Engineering* 9 (2021) 105442 <https://doi.org/10.1016/j.jece.2021.105442>
88. Weinberger, S. M., Barry, D. (2022) *Patent ductus arteriosus (PDA)* Recuperado el 2 de mayo de 2023 en: <https://kidshealth.org/en/parents/patent-ductus-arteriosus.html>

## 10. ANEXOS

### A. Constancia

Constancia de participación en el Primer Congreso Iberoamericano de Ciencia, Educación y Tecnología, 2021.

**1<sup>ER</sup>** CONGRESO IBEROAMERICANO DE CIENCIA, EDUCACIÓN Y TECNOLOGÍA  
(durante 6 años consecutivos Congreso de Ciencia, Educación y Tecnología)

**3<sup>ER</sup>** ENCUENTRO DE BUENAS PRÁCTICAS DOCENTES  
en ciencia, humanidades y tecnología

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTILÁN

Otorga la presente

**CONSTANCIA** a:

**Adrián Hernández Méndez, Gabriela Tejeda Juárez, Luis Ignacio Reyes García, Norma Rodríguez Laguna, Rosario Moya Hernández, Rodolfo Gómez Balderas.**

Por su participación con el trabajo titulado: **Determinación de constantes de formación de complejos Cu(II) benzoato por UV-VIS**, en modalidad de cartel y que fue presentado el 8 de diciembre de 2021

*Alma L. Revilla V.*  
**Dra. Alma Luisa Revilla Vázquez**  
Jefa de la División de Ciencias Químico-Biológicas  
Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán

## B. Libro de resúmenes

El trabajo con el que se participó en el congreso fue publicado en las Memorias de Congreso.

<http://masam.cuautitlan.unam.mx/CongresoCET/wp-content/uploads/2021/12/libro-resumenes2021.pdf>



07 a 10 de diciembre de 2021, FES-Cuautitlán, UNAM

### DETERMINACIÓN DE CONSTANTES DE FORMACIÓN DE COMPLEJOS Cu(II)/BENZOATO POR UV-VIS

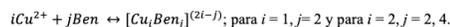
Adrián Hernández Méndez<sup>1</sup>, Gabriela Tejeda Juárez<sup>1</sup>, Luis Ignacio Reyes García<sup>1</sup>, Norma Rodríguez Laguna<sup>\*1</sup>, Rosario Moya Hernández<sup>1</sup>, Rodolfo Gómez Balderas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Físicoquímica Analítica, Unidad de Investigación Multidisciplinaria, FESC, UNAM, [adheme@comunidad.unam.mx](mailto:adheme@comunidad.unam.mx), [normarola@cuautitlan.unam.mx](mailto:normarola@cuautitlan.unam.mx)

#### Resumen

En este proyecto se estudia la especiación de complejos formados entre cobre (Cu(II)) y benzoato (Ben) en soluciones etanólicas, con la finalidad de contar con un sistema modelo para el estudio de complejación de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) con iones metálicos. Se establece una metodología general en la cual se utiliza el método de Job para la obtención de la estequiometría y las constantes de equilibrio de los complejos formados en el sistema Cu(II)/Ben por espectrofotometría UV-Vis a 25°C. Los experimentos en etanol proporcionan información útil para discutir la naturaleza de complejos Cu(II)/(AINEs) como agentes terapéuticos debido a la baja solubilidad de estos en soluciones acuosas. A partir de las estequiometrías obtenidas se proponen modelos químicos en el programa SQUAD para refinar las constantes de complejación. Para sustentar este análisis, se utilizaron los programas TRIANG y SYBILA, los cuales emplean un sistema de absorbancias en diferentes longitudes de onda, determinan el mayor número probable de especies que absorben en esa región.

En este estudio las estequiometrías obtenidas para el sistema Cu(II)/Ben son 1:2, 2:2, y 2:4. Cabe mencionar que la estadística obtenida por SQUAD debe ser adecuada en cada modelo químico empleado. Además de obtener buenas estadísticas, se debe probar la consistencia interna del modelo, ya que los coeficientes de absorptividad calculados para cada especie deben ser consistentes con su comportamiento experimental, revelando el predominio de especies bajo ciertas condiciones experimentales dadas. SQUAD es un programa que permite calcular los valores para las constantes de estabilidad del modelo propuesto mediante un enfoque de mínimos cuadrados no lineales. Las constantes de formación que se reportan para los equilibrios de complejación siguen el equilibrio:



$$\beta_{ij} = \frac{[Cu_iBen_j]^{(2i-j)}}{[Cu^{2+}]^i [Ben]^j}$$

donde  $\beta_{ij}$  es la constante de formación global del complejo  $[Cu_iBen_j]^{(2i-j)}$  con carga  $2i-j$ . Por otro lado, es necesario construir gráficos de los coeficientes de absorptividad molar en función de la longitud de onda ( $\lambda$ ), analizar que su comportamiento sea similar a los espectros de absorción y verificar que sus incertidumbres sean mínimas. Las constantes de complejación obtenidas para los complejos mencionados son  $9.29 \pm 0.03$ ,  $12.45 \pm 0.02$  y  $20.77 \pm 0.08$ . Para comprobar que el resultado arrojado por SQUAD fuera correcto se analizaron los gráficos. además de la congruencia en los valores de los coeficientes de absorptividad molar.

Leggett, D.J. (1985). SQUAD. *Computational Methods for the Determination of Formation Constants*, 159–220.

Job, P. (1928) *Formation and stability of inorganic complexes in solution*, Annales de Chimie Paris. 9, pp. 113–203.