



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

**“ESTUDIO DE LA INTERACCIÓN QUÍMICA DEL
COMPUESTO LQM 314 CON EL IÓN
METÁLICO CU (II).”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LICENCIADA EN QUÍMICA INDUSTRIAL**

P R E S E N T A:

ADRIANA AGUILAR HERNÁNDEZ

ASESORES:

DRA. MARÍA DEL ROSARIO MOYA HERNÁNDEZ

DR. ENRIQUE RAMÓN ÁNGELES ANGUIANO

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO DE MEX.

2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

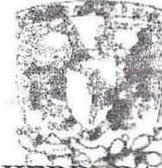


FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
 UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
 DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

DRA. SUEMI RODRÍGUEZ ROMO
 DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLÁN
 PRESENTE



ATN: L.A. ARACELI HERRERA HERNÁNDEZ
 Jefa del Departamento de Exámenes
 Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el Art. 28 del Reglamento de Exámenes Profesionales nos permitimos comunicar a usted que revisamos la: **TESIS**
 “Estudio de la interacción química del compuesto LQM 314 con el ión metálico Cu (II)”

Que presenta la pasante: **Adriana Aguilar Hernández**
 Con número de cuenta: **30411764-6** para obtener el Título de: **Licenciada en Química Industrial**

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

ATENTAMENTE
 “POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU”
 Cuautitlán Izcalli, Méx. a 21 de Marzo de 2012.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dra. Rosa Margarita Gómez Moliné	
VOCAL	M. en E. Victoria O. Hernández Palacios	
SECRETARIO	Dra. Ma. Del Rosario Moya Hernández	
1er SUPLENTE	M. en C. Brigida del C. Camacho Enriquez	
2do SUPLENTE	M. en C. Verónica Altamirano Lugo	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 120).
 HHA/pm

Todas las mareas se precipitaron
a los pilares de la gloria estática,
la que nadie desea pero se ofrece,
la que nos golpea patética la cara
y se ríe en la soledad a carcajadas,
la que colapso en témpanos de hielo.

La realidad también era helada,
pero la templan anhelos,
que solo avanzan y hierven,
los que se avivan con lágrimas
y viven certeros en silencio,
porque su glorificación
no depende de ojos ajenos.

Se posan ligeros en cada palabra
y solo podrás verlos
en las llamas de mi mirada.

Karina Aguilar Hernández

DEDICATORIAS

A mi Mamá Alejandra

Porque este logro también es tuyo; porque así como me esforcé, se que hiciste lo mismo por ver realizado este trabajo que en este momento se ha completado. A quien admiro por su valor, esfuerzo, dedicación y la fortaleza; que te hacen ser no solo una gran mujer sino la mejor madre, pero más que nada por los consejos y amor que me brindas cada día y por creer siempre en mí

¡TE QUIERO MUCHO! ♥

A mis hermanos Paty, Luis y Kary

Paty por ser el ejemplo de hermana mayor de la cual aprendí aciertos y cosas que no debo hacer, gracias por darme esos abrazos y sonrisas. **Luis** porque siempre tienes algo nuevo que contarme, por ayudarme cuando no lograba entender algo, por preocuparte y cuidarme a tu manera. **Kary** por escucharme y ayudarme, por darme la confianza de contarte mis dilemas y alegrías. A los tres que siempre tuvieron su forma peculiar de darme ánimos cada uno a su manera, a todos que a pesar de que somos muy pero muy diferentes sabemos que siempre podemos contar el uno con el otro, los Quiero Mucho!!!!

A los nuevos integrantes de la familia Jaime y Marco, cada uno por brindar un apoyo en este hogar.

A Raúl

Te dedico parte de este trabajo, porque siempre estuviste a mi lado desde que decidí iniciar este proyecto y aunque cada uno tomó un camino diferente, siempre has estado ahí para mí... para sacarme una sonrisa, darme esas palabras de aliento y motivándome cada vez que decaía.

Más aún por estar en los momentos más felices de mi vida y compartirlos conmigo ¡Gracias por todo! ¡TQM!

AGRADECIMIENTOS

Son muchas las personas especiales a las que me gustaría agradecer su amistad, apoyo, ánimo y compañía en las diferentes etapas de mi vida. Algunas están aquí conmigo y otras en mis recuerdos y en el corazón. Sin importar en donde estén o si alguna vez llegarán a leer esto, quiero darles las gracias por formar parte de mí y por todo lo que me han brindado. Sé que no podré mencionarlas a todas, aún así agradezco a cada uno el confiar en mí y darme una sonrisa para que siguiera adelante.

Jacqueline, que siempre hemos estado juntas y nos conocemos desde hace años, gracias por tu apoyo y sobre todo tu amistad. Nadia, por esos ánimos cuando los necesite y esas conversaciones que me hacen recapacitar. A ambas que son como hermanas para mí.

A mis amigas peculiares Rebeca, Laura y Sara, por darme esos consejos y seguir conmigo.

A mis amigos de la "Q", Mariana, Paty, Angeles, Adri, Miry, Juanito, Anita... y todos los miembros por apoyarme incluyéndote Lalo; que cuando nos conocimos cada uno tenía ideales, sueños y planes diferentes, ahora que nos vemos nuevamente me alegra saber que hemos conseguido a base de esfuerzo cada logro.

Por esas personas que me mostraron una parte diferente de la vida que no me había dado tiempo de conocer, y que me dieron la oportunidad de compartir a su lado, que siempre me dicen mis verdades, pero que siempre me han apoyado y han creído en mí, a ustedes Juanito, Ere, Tal, Gab.

Agradezco a los miembros del jurado Dra. Rosa Margarita Gómez Molinè, M. en E. Victoria Hernández Palacios, M. en C. Brigida del Carmen Camacho Enríquez y M. en C. Verónica Altamirano Lugo, por el tiempo dedicado y las aportaciones realizadas las cuales lograron enriquecer este trabajo.

A la UNAM, principalmente a la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, por permitirme pertenecer a una institución con valores.

Agradezco a la coordinadora de Carrera Griselda Ávila por el apoyo y orientación que me dio durante todo este proceso, gracias por permitirme conocerla.

A los miembros del Laboratorio 10 de Físicoquímica – Analítica de la UIM, así como al Laboratorio de Química Medicinal por el apoyo otorgado durante este trabajo.

- Dra. Rosario Moya, por darme la oportunidad de trabajar con usted y brindarme todo el apoyo para concluir este trabajo que se convierte en el primero de mis logros, GRACIAS.
- Dr. Enrique Ramón, que me permitió pertenecer a su gran proyecto de trabajo.
- Dr. Alberto Rojas, por darme el tiempo para guiarme durante la realización de este trabajo.
- Dra. Lupita, que me mostro solidaridad y apoyo durante mi estancia en el laboratorio, Gracias!
- A los estudiantes que estuvieron dentro del laboratorio por hacer amena la participación durante mi estancia. Gracias a todos.

Pertenecer a este laboratorio, no solo me dejó conocimientos y vivencias sino la oportunidad de conocer a dos grandes personas que se convirtieron en mis amigas Martha y Dulce, ustedes que se convirtieron en mis cómplices y confidentes, que me escuchan y me cuidan, gracias por su cariño.

A los proyectos PAPIIT IN222011: Equilibrios en Solución de Fármacos Anti-inflamatorios no Esteroidales con Cu(II) y Zn(II), así como al PACIVE GC11: Estudios Teórico Experimentales de Sistemas Reaccionantes Multicomponentes, por los apoyos brindados para este trabajo.

índice

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

Introducción	1
--------------------	---

CAPÍTULO 2: OBJETIVOS

Objetivo General	3
Objetivos Particulares	3

CAPÍTULO 3: ANTECEDENTES

3.1 Compuestos LQM	4
3.2 ¿Qué es el cáncer?	7
3.2.1 Como se desarrolla un cáncer	7
3.2.2 Tumores malignos y benignos	8
3.3. Clasificación del cáncer	9
3.4 Tratamientos para el cáncer	10
3.5 Desarrollo de nuevos fármacos	11
3.5.1 Avances en el desarrollo de antitumorales	12
3.6 Metales y compuestos metálicos en el tratamiento del cáncer	13
3.6.1 Platino	13
3.6.1.1 Farmacocinética del cis-platino	14
3.6.2 Cobre	15
3.6.3 Otros metales	16
3.7 Importancia de iones metálicos en sistemas biológicos	18
3.7.1 Cobre en sistemas biológicos	19
3.7.1.1 Funciones biológicas	20
3.8 Espectrofotometría	21

3.8.1 Radiación electromagnética	21
3.8.2 Ley de Beer-Lambert	24
3.8.3 Espectrofotometría de UV-Visible	25
3.8.4 Componentes de Espectrofotómetro	25
3.8.5 Valoraciones Espectrofotométricas	26
3.8.6 Puntos isobésticos	27
3.8.7 Ventajas del uso de la Espectrofotometría	27
3.9 Métodos para determinar constantes de equilibrio	28
3.9.1 Métodos Gráficos	30
3.9.1.1 Método de Relaciones Molares	30
3.9.1.2 Método de Variaciones Continuas (Método de Job)	32
3.9.2 Métodos computacionales	34
3.9.2.1 TRIANG	34
3.9.2.2 SQUAD	35
3.9.2.3 SIBYLA	37

CAPÍTULO 4: METODOLOGÍA Y PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

4.1 Preparación de soluciones para estudio de estabilidad y determinación de pK_a	39
4.1.1 Estudio de estabilidad	40
4.1.2 Valoración ácido -base del compuesto LQM 314 seguida espectrofotométricamente	41
4.2 Determinación de las Constantes de Complejación en medio Acuoso	42
4.2.1 Preparación de soluciones LQM y $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$	42
4.2.2 Procedimiento Experimental del Método de Variaciones Continuas	42
4.2.3 Procedimiento Experimental del Método de Relaciones Molares	44
4.3. Determinación de la relación estequiométrica en medio Acuoso	45
4.3.1 Preparación de soluciones LQM y $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$	45
4.3.2 Valoraciones ácido - base a diferentes relaciones Estequiométricas	46
4.4 Determinación de Constantes de complejación en medio DMSO	47
4.4.1 Preparación de soluciones LQM y $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$:	47

4.4.2 Procedimiento del Método de Variaciones Continuas	47
4.4.3 Procedimiento del Método de Relaciones Molares	48

CAPÍTULO 5: RESULTADOS

5.1 Determinación de pK_a 's	49
5.1.1 Estudio de Estabilidad del compuesto LQM 314	49
5.1.2 Valoración ácido - base del LQM 314 seguida Espectrofotométricamente	51
5.2. Complejos de Cu(II) con LQM 314 en Medio Acuoso	54
5.2.1 Método de Variaciones Continuas a pH_{fijo}	54
5.2.2 Método de Relaciones Molares en Medio Acuoso pH_{fijo} LQM_{fijo}	55
5.2.3 Método de Relaciones Molares en Medio Acuoso pH_{fijo} Cu_{fijo}	57
5.3 Valoraciones ácido - base a diferentes relaciones estequiométricas	58
5.3.1 Sistema Cu (II)/LQM en relación 1:1	58
5.3.2 Sistema Cu (II)/LQM en relación 1:2	59
5.4. Complejos de cobre con LQM 314 en DMSO	60
5.4.1 Método de Variaciones Continuas en DMSO	60
5.4.2 Método de Relaciones Molares Cu_{fijo} en DMSO	61
5.4.3 Método de Relaciones Molares LQM_{fijo} en DMSO	62

CAPÍTULO 6: ANÁLISIS DE RESULTADOS

6.1 Estudio de estabilidad	63
6.1.1 Estabilidad del compuesto LQM 314	63
6.2 Determinación de las constantes de acidez del compuesto LQM 314	65
6.3 Complejos de Cu (II) con LQM 314 en Medio Acuoso	71
6.3.1 Método de Variaciones Continuas a pH_{fijo}	71
6.3.2 Método de Relaciones Molares a pH_{fijo} LQM_{fijo}	73
6.3.2.1 $pH \approx 8$	73

6.3.2.2 $\text{pH} \approx 10$	76
6.3.3 Método de Relaciones Molares a pH_{fijo} Cu_{fijo}	79
6.4 Estequiometría en medio Acuoso	81
6.4.1 Sistema Cu(II)/LQM en relación 1:1	81
6.4.2 Sistema Cu(II)/LQM en relación 1:2	85
6.5 Determinación de las constantes de complejación del LQM 314 y Cu (II) en DMSO	88
6.5.1 Método de Variaciones Continuas	88
6.5.2. Método de Relaciones Molares Cu_{fijo}	91
6.5.3 Método de Relaciones Molares LQM_{fijo}	94

CAPÍTULO 7: CONCLUSIONES

Conclusiones	97
--------------------	----

BIBLIOGRAFÍA	99
---------------------------	----

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

El papel de los medicamentos ha sido determinante a lo largo de la historia. Es probablemente uno de los elementos que más ha contribuido a los cambios demográficos históricos, no sólo disminuyendo la mortalidad y aumentando la esperanza de vida, sino mejorando su calidad. Por lo tanto, cualquier intento de innovación para crear nuevos medicamentos, o bien mejorar o ampliar su utilidad, deberá repercutir en beneficios para la humanidad.

En México, la investigación en la Industria se orienta a la innovación de formulaciones, a la mejora de procesos y a la mejora de la calidad, más que a la investigación básica. Es así que la investigación y desarrollo de nuevos fármacos por vía de síntesis, comúnmente se lleva a cabo predominantemente en las universidades, como son la Universidad Nacional Autónoma de México (Instituto de Fisiología Celular, Facultad de Química-Departamento de Farmacia, Departamento de Química Inorgánica, etc.), Instituto Politécnico Nacional (IPN), Universidad Autónoma Metropolitana (UAM) y Universidad Autónoma de Yucatán, por mencionar algunas.

Una de estas instituciones es la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán (UNAM), se trata de una red multidisciplinaria de generación de nuevos fármacos encabezada por el Dr. Enrique Ramón Ángeles Anguiano en el Laboratorio de Química Medicinal, donde un grupo de investigación estudia productos de origen natural con el propósito de identificar sustancias que produzcan efectos terapéuticos ante infecciones bacterianas, enfermedades cardiovasculares así, como la síntesis de moléculas con propiedades antitumorales con la inclusión de iones metálicos, como es el Cobre (II).

Hablando de este último, el interés se genera debido a que los fármacos que se emplean para el tratamiento del cáncer presentan una serie de efectos secundarios, esto ha motivado a que se abran campos de investigación, para el diseño y desarrollo de nuevos fármacos con actividad antineoplásica, con la finalidad que sean igual o más efectivos, pero con un menor número de efectos dañinos.

El platino ocupa actualmente el primer lugar en el mercado de los antineoplásicos, este tiene varias desventajas, principalmente los efectos secundarios, pues es muy dañino para el organismo; por eso la importancia de encontrar nuevos sustituyentes metálicos menos tóxicos, uno de ellos es el ión cobre, del cual se tienen un gran número de estudios con diferentes ligantes y han mostrado ser activos como antineoplásicos.

La importancia de obtener algunas propiedades fisicoquímicas de este tipo de compuestos, es su interés biológico, pues es necesario conocer si el medicamento que se logre sintetizar puede traspasar la membrana para entrar a las células, así como el mecanismo de acción, toxicidad, etc.

Las propiedades espectrofotométricas nos ayudan a caracterizar el compuesto sintetizado, y la importancia de determinar las constantes de acidez es una aportación a la caracterización de los compuestos LQM (siglas del laboratorio donde se sintetizan las moléculas)

En el presente trabajo se realizó el estudio del compuesto LQM 314, el cual ha presentado propiedades antiarrítmicas y antihipertensivas, y se pretende que cuente con propiedades antineoplásicas con la interacción del ión metálico Cu (II), es por esto que se determinó la constante de acidez del compuesto y posteriormente, los complejos formados con Cu(II) y sus correspondientes K_{eq} .

Debido a que se trata de moléculas con propiedades farmacológicas, las experimentaciones en medio acuoso se realizaron bajo condiciones de $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5$, a una fuerza iónica de 0.15 M. Las propiedades fisicoquímicas se determinaron por valoraciones espectrofotométricas, y posteriormente empleando los métodos de variaciones continuas y relaciones molares.

Para el tratamiento de los datos se emplearon programas computacionales como son TRIANG, SIBYLA y SQUAD, con los primeros se obtienen la cantidad de especies que absorben de forma diferente en el sistema, en SQUAD se insertan diferentes modelos químicos para refinar los valores de pK_a y K_{eq} , mientras que los coeficiente de absortividad molar se obtuvieron empleando el que mejor se ajuste al experimento así como el que tenga mejor correlación estadística.

CAPÍTULO 2: OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Estudiar las propiedades ácido - base del compuesto LQM 314 y su interacción química con Cobre (II), por técnicas espectrofotométricas y programas computacionales, con el fin de determinar las especies presentes en solución y sus respectivos valores de constantes de equilibrio (K_{eq}).

OBJETIVOS PARTICULARES

- Estudiar el compuesto LQM 314 en medio acuoso, bajo condiciones $T=37^{\circ}\text{C}\pm 0.5$ y $I=0.15\text{M}$, por medio de la espectrofotometría UV-Vis y el uso de programas computacionales, para encontrar el valor de sus constantes de acidez.
- Examinar las diferentes especies formadas dentro del sistema Cu(II)-LQM, empleando como técnica la espectrofotometría UV-Vis y programas computacionales, para determinar el valor de sus constantes de equilibrio en diferentes medios (acuoso y DMSO).

CAPÍTULO 3: ANTECEDENTES

3.1 COMPUESTOS LQM

El Laboratorio de Química Medicinal de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán (FESC), pertenece a un macroproyecto de generación de nuevos fármacos dirigido por el Doctor Enrique Ramón Ángeles Anguiano, el trabajo que realizan apunta a una nueva generación de medicamentos diseñados a través de la síntesis de compuestos a partir de elementos computacionales.

El grupo de trabajo conformado por investigadores de diversas áreas, instituciones y estudiantes; investigan productos de origen natural con el propósito de identificar la estructura activa que pueda emplearse para la síntesis de moléculas que sirvan principalmente contra infecciones bacterianas, enfermedades cardiovasculares y el cáncer.

En el último caso la generación de nuevos compuestos anticancerígenos; la investigación tiene el fin de generar nuevos complejos con actividad antineoplásica. Para este proyecto de investigación se cuenta con el apoyo de diversas instituciones como son:

- Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán (UNAM)
- Universidad autónoma Metropolitana (UAM)
- Facultad de Química (UNAM)
- Facultad de Medicina (UNAM)
- Escuela Nacional de Medicina y homeopatía (IPN)
- Escuela Nacional de Ciencias Biológicas (IPN)
- Instituto Nacional de Cardiología
- Instituto Nacional de Cancerología
- Hospital Juárez

La base tecnológica de este estudio es la Changrolina figura 3.1, la cual es efectiva como agente anti-arrítmico. Esto se descubrió en 1979 por Liang Quan, cuando se realizaban pruebas clínicas contra la malaria de los derivados de la febrbugina. (Islas, 2007)

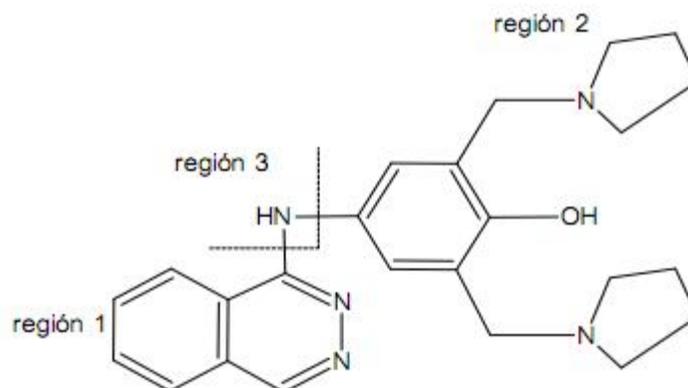


Fig 3.1. Compuesto de Changrolina, dividido en tres regiones (López, 2009)

El inicio de esta investigación comienza en el 2006 cuando el Doctor Enrique Ángeles retoma la investigación y sintetiza una nueva serie de compuestos piperidínicos, pretende que estas moléculas presenten actividad biológica antiarrítmica, cardiovascular y antihipertensiva con menor toxicidad. (Ángeles, 2006)

Para diseñar la nueva serie de compuestos de las estructuras investigadas, se realizaron algunas modificaciones a esta estructura, se cambió el anillo del pirrol por un anillo morfolínico o tiomorfolínico en la posición 4 del anillo aromático, se anexaron nuevos sustituyentes (figura 3.2). Como resultado, “se generó una lista de compuestos potencialmente activos”. (Ángeles, 2010)

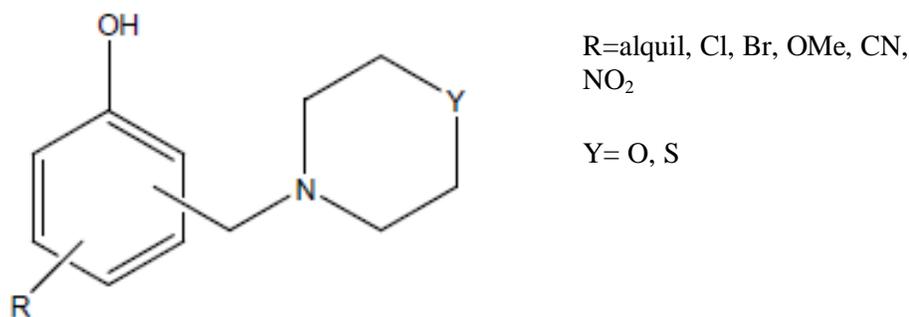


Fig 3.2. Derivados Morfolínicos y Tiomorfolínicos (López, 2009)

Además de tener propiedades fisicoquímicas similares a los antihipertensivos ya existentes, los estudios toxicológicos han demostrado excelentes resultados, pues señalan una baja toxicidad de los compuestos evaluados. (López, 2009)

El desarrollo de estos productos parte de una línea de investigación que entreteteje la química teórica y experimental, la biología y el cómputo. Parte de la red de investigación involucra:

- El modelado molecular
- Síntesis orgánica
- Actividad biológica
- Grupo de investigación de Química Analítica

Este último grupo de investigación, contribuye en la obtención de las propiedades fisicoquímicas de los compuestos sintetizados, los cuales son valiosos para alimentar la base de datos de posibles modificaciones estructurales.

Es por ello, que la investigación se ha profundizado en obtener primero propiedades fisicoquímicas hasta ahora desconocidas, una de ellas es la constante de acidez, pues es sabido que las propiedades ácido-base de los fármacos son de fundamental importancia en farmacología. Esta propiedad fisicoquímica, afecta al transporte de membranas, la solubilidad, etc. (Wagner, 1983)

Uno de los compuestos con interés, debido a que puede presentar propiedades anticancerígenas debido a las investigaciones que se han realizado a su alrededor, es el compuesto LQM 314, la figura 3.3 muestra la estructura.

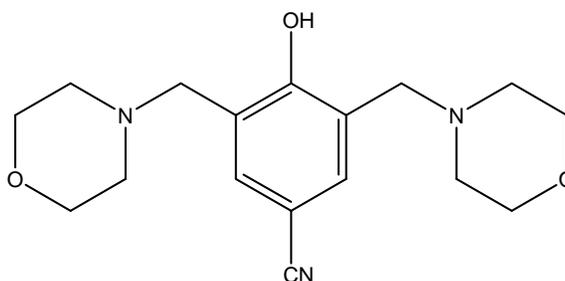


Fig 3.3. Estructura del compuesto LQM 314 (Ángeles, 2006)

3.2 ¿QUÉ ES EL CÁNCER?

El Instituto Nacional del Cáncer (NCI) por su siglas en inglés, dice que el cáncer es un término usado para enfermedades en las que células anormales se dividen sin control y pueden invadir otros tejidos y estas células cancerosas pueden propagarse a otras partes del cuerpo a través de la sangre y el sistema linfático. (NCI, 2010)

Existen varias definiciones de neoplasia, lo cual depende del autor, tomando la definición de Breña: “Una neoplasia, neoplasma, cáncer o tumor maligno, es una masa anormal de tejido cuyo crecimiento no está sincronizado con el de los tejidos normales y que persiste del mismo modo excesivo, aún cuando ya hayan cesado los estímulos que originalmente provocaron su aparición”. (Breña, 2010)

La mayoría de los cánceres se nombran por el órgano o tipo de célula en la que empiezan; por ejemplo, el cáncer que comienza en el colon se llama cáncer de colon, cáncer que comienza en las células basales de la piel es llamado carcinoma de células basales. (NCI, 2010)

3.2.1 ¿Cómo se desarrolla un cáncer?

El cuerpo está compuesto de muchos tipos de células. Estas células crecen y se dividen de forma controlada para producir más células que sean necesarias para mantener el cuerpo saludable. Cuando las células se vuelven viejas, se dañan o mueren, son reemplazadas por células nuevas. (NCI, 2010)

Sin embargo, a veces este proceso ordenado falla. El material genético (ADN) de una célula puede dañarse o ser cambiado, produciendo mutaciones; provocando el crecimiento celular descontrolado o la pérdida de la capacidad de una célula de someterse a suicidio celular mediante un proceso llamado "apoptosis". (NCI, 2010)

La apoptosis o "suicidio celular" es el mecanismo por el cual las células viejas o dañadas normalmente se autodestruyen. Cuando esto no sucede, las células no mueren cuando deberían morir y las nuevas células se forman cuando el cuerpo no las necesita. Las células adicionales pueden formar una masa de tejido llamada tumor. (NCI, 2010)

Como se muestra en la figura 3.4, el cáncer comienza con una pérdida de control del crecimiento normal. En los tejidos normales, las tasas de crecimiento de nuevas células y la muerte de células viejas se mantienen en equilibrio. (NCI, 2010)

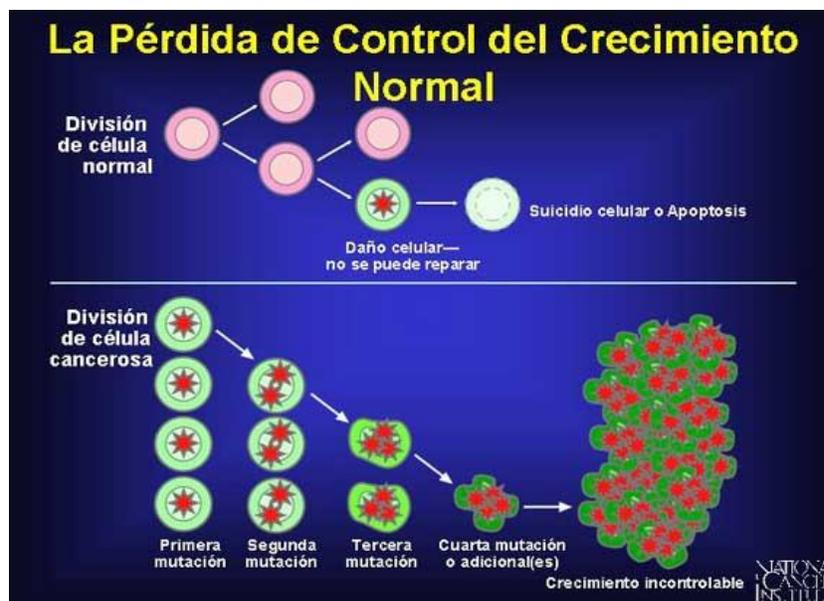


Fig. 3.4. Muestra el ciclo celular normal y la división celular del cáncer (NCI, 2010)

3.2.2 Tumores malignos y benignos

Los cánceres son capaces de extenderse por todo el cuerpo mediante dos mecanismos: invasión y metástasis. La invasión se refiere a la migración directa y la penetración de las células cancerosas en los tejidos vecinos. La metástasis se refiere a la capacidad de las células cancerosas para penetrar en los vasos sanguíneos y linfáticos, circular por el torrente sanguíneo y después invadir los tejidos normales en otras partes del cuerpo. (NCI, 2010)

Dependiendo de si o no se pueden diseminar por invasión y metástasis, los tumores se clasifican como benignos o malignos. Los tumores benignos son tumores que no se pueden diseminar por invasión o metástasis, por lo que sólo crecen localmente, se encuentran agrupadas en una masa bien delimitada y es completamente curable con la remoción del conjunto celular. Pero si las células tienen la capacidad de invadir tejidos vecinos u otros órganos distantes se dice que el tumor es maligno, es decir, un “cáncer” este término se aplica sólo a los tumores malignos. (NCI, 2010)

3.3. CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER

Hay cuatro tipos principales de cáncer según el tejido del cual se desarrollan; el primer tipo son los carcinomas, aquellos que se desarrollan a partir del epitelio, el segundo tipo son los sarcomas, cánceres que se desarrollan a partir del tejido conectivo o células musculares, el tercer tipo son los cánceres derivados del sistema nerviosos y por último se encuentran las leucemias, las cuales son cánceres que se derivan de células hematopoyéticas. Cada una de estas categorías tiene múltiples subdivisiones de acuerdo al tipo celular específico, la ubicación del cáncer tiene características que reflejan su origen, por lo cual dos cánceres distintos son 2 enfermedades diferentes. (Flood, 2006)

En la tabla 3.1 se muestra una clasificación internacional que se realiza con las letras:

- a) “T” (tumor) b) “N” (nódulo) c) “M” (metástasis)

Tabla 3.1. Clasificación Internacional de los Cánceres. (Alatorre, 2004)

CLASIFICACIÓN	DESCRIPCIÓN
La letra “T” quiere decir tumor canceroso y mientras mayor sea el numero, el cáncer será más grande :	To= no se detecta tumor Tis= tumor in situ menor de 1 cm de tamaño. T1= Tumor entre 1 y 2 cm de tamaño T2= entre 2-5 cm de tamaño T3= de más de 5 cm de tamaño T4 = cualquier tamaño por grande que sea Tx= no se puede definir el tamaño del tumor.
La letra “N” significa nódulos o ganglios (bolitas con cáncer que rodean al tumor principal. Mientras más cerca estén, su número es pequeño , y cuando más lejos el número es más grande)	No=no se detectan ganglios N1= si existen ganglios alrededor del tumor N2= hay ganglios alrededor del tumor. N3= hay ganglios alrededor, cercanos y lejanos. Nx= no se puede determinar si hay ganglios con cáncer.
La letra “M” quiere decir metástasis (cáncer extendido a algún otro lugar de donde originalmente inició	Mo= no hay metástasis M1= si hay metástasis Mx= no se puede valorar si hay metástasis

3.4 TRATAMIENTOS PARA EL CÁNCER

Es importante tener presente que no todas las células tumorales son iguales, por lo que debe pensarse en tratamiento de *los cánceres* y no del cáncer. De esta manera, puede entenderse fácilmente que un tratamiento sea muy efectivo contra un cáncer y totalmente inefectivo contra otro. (Benítez, 2000) Según el tipo de cáncer y la etapa en que se encuentre se pueden aplicar uno o varios procedimientos. (Alatorre, 2004)

1. Quirúrgico (operación)(Alatorre, 2004)

- 1.1 Cirugía curativa: Operación en la cual se puede extirpar todo el tumor canceroso.
- 1.2 Cirugía parcial: Operación en la que solo se puede eliminar parte del tumor canceroso.
- 1.3 Cirugía supresiva: Operación en la que se quitan algunas glándulas para evitar que crezca más algún tipo especial de tumor canceroso. (Ej: el hombre los testículos y la mujer los ovarios)
- 1.4 Cirugía paliativa: Operación en la cual ya no se puede eliminar el cáncer y solo se realiza para mitigar el dolor o mejorar la función de algún órgano que se afectó por la invasión del cáncer.

2. Radioterapia (rayos X) (Alatorre, 2004)

Si los rayos X eliminan más células cancerosas que sanas se establece que el tumor canceroso del paciente es radiosensible (es buena opción de tratamiento), o si matan muy pocas células cancerosas y muchas sanas se dice que es radiorresistente (es mala opción de tratamiento).Según el tipo de cáncer se determina la cantidad de sesiones (número de veces) y la intensidad de radiación.

3. Quimioterapia (medicamentos)

En la actualidad se emplean más de un centenar de fármacos distintos en la quimioterapia. Se eligen en función del tipo de cáncer, su localización, sus efectos antineoplásicos, sus efectos secundarios, etc. Suelen administrarse en combinación para lograr una mayor eficacia. También suelen emplearse en lo que se conoce como “ciclos” o “cursos”, es decir, se administran uno o varios fármacos durante uno o más días y se intercalan periodos de descanso entre varios ciclos de tratamiento. (Tessler, 2004)

3.5 EL DESARROLLO DE NUEVOS FÁRMACOS.

Las nuevas moléculas surgen de las modificaciones de los compuestos guía o cabeza serie, que pueden atribuirse, al menos en parte, al desarrollo en la química orgánica durante las últimas décadas. En especial al desarrollo de nuevos métodos sintéticos estereo selectivos, procesos sintéticos automatizados, etc. (Pérez, 2010)

El desarrollo de un nuevo compuesto no solo esta condicionado por lo antes mencionado, sino también debe tener otros aspectos, entre los que destacan lo económico, el interés científico y la terapéutica que justifiquen el desarrollo de un nuevo fármaco frente a otros fármacos ya existentes con la misma o parecida actividad terapéutica, así la prioridad del proyecto dentro de una línea de investigación. El tiempo en que se realiza la investigación y el desarrollo de un medicamento nuevo varía en gran medida, pero la mayoría de las etapas por las que tiene que pasar el principio activo, son las siguientes. (Pérez, 2010)

- Estudio general
- Modelaje molecular
- Síntesis orgánica
- Análisis fisicoquímico
- Actividad farmacológica
- Determinación farmacocinética y toxicológica
- Investigación clínica(fase I, II, III y IV)
- Estudio de acondicionamiento
- Registro sanitario
- Difusión y comercialización
- Farmacovigilancia

De esta manera y de acuerdo con los antecedentes mencionados, los compuestos sintetizados en el Laboratorio de Química Medicinal de la FES-Cuautitlán se encuentran en la etapa de análisis fisicoquímica y actividad farmacológica. La investigación de nuevos compuestos pretende aportar nuevas alternativas medicamentosas para patologías con un alto índice de incidencia tanto a nivel mundial como nacional. (Pérez, 2010)

3.5.1 Avances en el desarrollo de antitumorales

Los fármacos que se utilizan para el tratamiento (curativo o paliativo) de los procesos tumorales. Se pueden utilizar solos o como tratamiento coadyuvante de la cirugía o la radioterapia. Estos fármacos son citotóxicos¹, y por tanto, van a afectar también a todas aquellas células que se encuentran en proceso de división celular produciendo malestares que van de leves a graves.(Tessler, 2004)

En los últimos años, se ha intensificado el esfuerzo por desarrollar medicamentos antineoplásicos a través del diseño tanto de pruebas de selección empíricas como racionales de los nuevos compuestos de la actualidad. Para el año 2002, los avances en este campo han incluido la síntesis de péptidos y proteínas con la técnica de DNA recombinante y anticuerpos monoclonales, así como la búsqueda de nuevos medicamentos como lo es el cisplatino. (Bertram, 2002)

Actualmente se discuten ejemplos concretos de galio, rutenio y complejos para su uso en el tratamiento del cáncer. Algunos de estos complejos han demostrado marcada actividad en una serie de modelos animales. (Lovejoy, 2000, Bernard, 2004)

En otros casos, se sabe poco acerca de la eficacia contra el cáncer empleando oligoelementos² como el cobre, zinc o cobalto, por lo tanto es necesario investigar sí este tipo de metales pueden ser eficaces, contra los tumores en el hombre. Por lo tanto, el estudio de complejos metálicos como agentes antineoplásicos es de interés para su investigación. (Amarjit, 2007. Guo, 1999)

En investigaciones enfocadas al desarrollo de antineoplásicos, características como citocidad³ y selectividad, son fundamentales y son, entre otras, las que se tomaron en cuenta para el diseño de las Casiopeínas® desarrolladas en la Facultad de Química de la UNAM por el grupo de la doctora Ruiz Azuara. Se trata de quelatos con centro metálico de cobre, en los que la estructura plana de uno de sus componentes posibilitaría la intercalación interna o externa con la doble hélice. Esta afinidad por el ADN, sumada al carácter redox del cobre, propiciaría la generación de radicales oxidantes susceptibles de atacar a la molécula, lo cual conferiría a las Casiopeínas® su carácter genotóxico. (Breña, 2010)

¹Que destruye las células.

²Elementos químicos que se encuentran en pequeñas cantidades en el organismo para intervenir en su metabolismo, son esenciales para el buen funcionamiento de las células

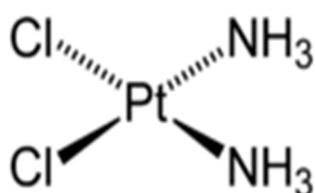
³Daño celular.

También ha habido un aumento global en la popularidad de la medicina tradicional, y un interés mayor en el desarrollo de nuevos productos farmacéuticos a partir de estos recursos. En recientes estudios, el objetivo fue explorar los beneficios de la Medicina Tradicional China (TCM, por siglas en inglés), en la síntesis de nuevos compuestos como agentes terapéuticos con actividad antitumoral. Un candidato potencial fue identificado como plumbagina (PLN), 5-hidroxi-2-metil-1,4-naftoquinona (es un producto natural extraído de *Plumbago zeylanica L.* Que se ha utilizado en China, así como otros países asiáticos para el tratamiento de la artritis reumatoide, dismenorrea, moretones, e incluso el cáncer). La selectividad de PLN con cobre (II) da la formación de un nuevo compuesto TCM-Cu(II) con menor citotoxicidad. (Zhen- Fen Chen, 2009)

3.6 METALES Y COMPUESTOS METÁLICOS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

3.6.1 Platino

El primer complejo que contenía platino para ser utilizado en el tratamiento del cáncer, fue el cisplatino. Sintetizado por primera vez en 1844 y conocido como cloruro de Peyrone. Desde entonces, alrededor de tres mil derivados del platino, se han sintetizado y probado contra las células cancerosas, pero a lo sumo, sólo treinta compuestos han llegado a ensayos clínicos y, de estos más de la mitad ya fueron rechazados. (Bernard, 2004)



El cis-platino un agente alquilante de naturaleza inorgánica (carece de carbonos en su estructura) y el isómero *cis* es el único activo, este isómero tiene ambos grupos amino a un lado del átomo de Pt (II) y los dos cloros del otro, tal como lo muestra la figura 3.5. (Tessler, 2004)

Fig 3.5. Estructura del cis-platino

Las drogas más comunes en la práctica clínica contra el cáncer son: cisplatino, paclitaxel, metotrexate, irinotecan, vinblastina y taxol; sin embargo, los medicamentos provocan efectos adversos por el grado de toxicidad para las células sanas del organismo y el desarrollo de resistencia a la quimioterapia. (Soto, 2009)

El éxito de cisplatino y sus complejos de platino relacionados como agentes contra el cáncer ha provocado una búsqueda cada vez mayor de otros complejos de metales de transición activos contra el cáncer. (Zhen- Fen Chen, 2009)

3.6.1.1 Farmacocinética del cis-platino

La eficacia de los fármacos de platino contra las células cancerosas pueden ser mediadas por la inhibición de la síntesis de ADN o de la saturación de la capacidad celular para reparar aductos en el ADN. Los aductos *trans* son más fáciles de reparar que los aductos *cis*, por esta razón, la configuración *cis* del diacuo - platino es 30 veces más tóxico que la configuración *trans*. La inhibición de la síntesis y reparación del ADN podría resultar en una modificación de la estructura tridimensional del ADN, que es inducida por los aductos de metal. Las células con mayor actividad de reparación del ADN son resistentes con cisplatino, lo que confirma la importancia de reparar la inhibición del ADN. Existe una relación directa entre la eficacia de la muerte celular y el número de átomos de platino unidos, se ha demostrado para nedaplatin⁴. (Bernard, 2004)

Las toxicidades limitantes del cisplatino son la mielosupresión⁵, la nefrotoxicidad⁶, las neuropatías periféricas⁷ y la ototoxicidad⁸. La nefrotoxicidad se puede manifestar como disminución del filtrado glomerular, daño tubular proximal, necrosis tubular aguda, hipokalemia⁹ e hipomagnesemia. La nefrotoxicidad es, al menos parcialmente reversible, pero no es seguro que la función renal se normalice en todos los pacientes. La inyección en bolo aumenta marcadamente la nefrotoxicidad. (Tessler, 2004)

⁴Compuesto de platino que se utiliza en quimioterapia. Aunque produce menos náuseas y vómitos que otros medicamentos de platino.

⁵Efecto secundario de algunos tratamientos de cáncer. Afección en la cual disminuye la actividad de la médula ósea; esto da lugar a que haya menos glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas.

⁶Venoso o dañino para el riñón.

⁷Problema nervioso que produce dolor, adormecimiento, cosquilleo, hinchazón y debilidad muscular en distintas partes del cuerpo.

⁸Efecto nocivo, reversible o irreversible, que determinadas sustancias ejercen sobre el oído.

⁹Es un [desequilibrio electrolítico](#), con un nivel bajo de potasio en la sangre.

Por ser altamente polar no es activo por vía oral. Se le administra por vía intravenosa, intra-arterial (solamente por personal experimentado) o intraperitoneal. No se metaboliza y se excreta por filtración glomerular, por lo que su farmacocinética es fuertemente dependiente de la función renal. Al inducir disfunción renal el cisplatino limita su propia eliminación. (Tessler, 2004)

El cisplatino es uno de los citostáticos¹⁰ más emetizantes (se producen vómitos casi en el 100 % de los pacientes). Otro efecto adverso no limitante del cisplatino y que se observa con frecuencia es la alopecia (perdida de cabello). (Tessler, 2004)

3.6.2 Cobre

En búsqueda de alternativas, un grupo de investigadores de la Facultad de Química, de la UNAM, encabezado por la Dra. Lena Ruíz Azuara, se han enfocado al diseño, síntesis, caracterización y posterior evaluación, de una familia de compuestos de coordinación con cobre como núcleo metálico, a los que se denominó Casiopeinas®, que en la esfera de coordinación presentan a un ligante bidentado del tipo diimina (N-N) y otro que puede ser aminoacidoato(N-O) o donadores O-O (acetilcetonato o salicilaldehidato); algunos de estos compuestos han demostrado tener actividad citostática, citotóxica, y antineoplásica en modelos tanto *in vitro* como *in vivo*. (Ruiz, 2006)

Los compuestos de coordinación sintetizados por Ruíz Azuara fueron diseñados para mostrar una actividad biológica potencial. Dichos compuestos poseen en su esfera de coordinación metales de la primera serie de transición (Mn, Fe, Co, Ni, Cu y Zn). A partir de 1980 se inician trabajos de constatación biológica *in vitro*, con base en el supuesto de que puedan tener la actividad antineoplásica. Particularmente los compuestos de Cu, con fórmula general[Cu(N-N)(N-O)]NO₃, se seleccionaron por sus prioridades estructurales como por su potencial actividad. A la fecha se han sintetizado alrededor de 100 compuestos y con base en los experimentos *in vitro* se ha procedido al desarrollo de los ensayos *in vivo* probando algunos de estos compuestos. (Ruiz, 2006)

¹⁰ Son fármacos capaces de inhibir el crecimiento desordenado de las células.

El Cobre, como un elemento bioesencial juega un papel clave en el daño del ADN endógeno oxidativo asociado con el envejecimiento y el cáncer, y sus propiedades antitumorales potenciales han llamado la atención recientemente debido a que es menos tóxico que los metales no esenciales como el platino. Un gran número de complejos de Cu (II) se han sintetizado. La mayoría de ellos presentan alta actividad antitumoral a una gran variedad de líneas celulares tumorales, incluyendo el cobre (II) con tiosemicarbazona y los derivados de quinolina. (Zhen- Fen Chen, 2009)

Por otra parte, las mezclas constituidas por la combinación de sales de cobre (II) y quelantes específicos de cobre, han demostrado suprimir la proliferación y clonogenicidad de diferentes tipos de células de cáncer humano. Y desde los años setenta, una gran variedad de complejos de cobre, incluyendo los ligandos de clases terapéuticas, como tiosemicarbazonas (TSC), imidazoles, fosfinas, etc., se han propuesto como posibles agentes contra el cáncer. (Tisato, 2010)

3.6.3 Otros metales (Flood, 2006)

Tan solo en el 2005 había 1100 compuestos metálicos con actividad anticancerígena potencial en los archivos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI, por sus siglas en inglés).

Los compuestos inorgánicos anticancerígenos pueden ser divididos en tres clases: la primera son los compuestos que tienen un centro metálico rodeado de ligantes inorgánicos (ejemplo cisplatino). La segunda clase son los compuestos organometálicos, que contiene coordinación directa entre un átomo de carbono y el centro metálico, y como tercera clase tenemos a aquellos compuestos que tienen un centro metálico rodeado por ligantes de origen orgánico. A continuación algunos compuestos que han presentado propiedad antineoplásica.

- El trióxido de arsénico (As_2O_3), fue probado en 2000 por FDA (*Food and Drug Administration*: Agencia de Alimentos y Medicamentos) Agencia de Drogas y Alimentos) para el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda (APL) en pacientes refractarios ante quimioterapia con antraciclina y retinoides. Los efectos secundarios son cardiotoxicidad e hiperglucemia.

- El rodio es otro metal cuyos compuestos han exhibido buena actividad anticancerígena, sin embargo su toxicidad ha llegado a prevenir su uso. Compuestos como el $(\text{Rh}_2\mu\text{-(CH}_3\text{CO}_2)_4(\text{H}_2\text{O})_2)$ tienen actividad contra el sarcoma 180, leucemia linfocítica P388 y el tumor de Ehrlich.
- Compuestos a base de vanadio como el vanadil sulfato y el orto-vanadato de sodio muestran actividad en la leucemia murina L1210.
- El oro(III), con compuestos como el auranofin que es utilizado como antiartrítico, tiene actividad contra leucemias linfocíticas.
- El estaño, es activo en cáncer de colon.

3.7 IMPORTANCIA DE IONES METÁLICOS EN SISTEMAS BIOLÓGICOS

La capacidad de los iones metálicos para coordinar, intercambiar ligandos, para oxidarse y reducirse fácilmente, constituye un proceso idóneo para ser utilizados por los sistemas biológicos en sus múltiples funciones. Especialmente importantes son los quelatos de las tres moléculas de relevante importancia biológica, hemoglobina, clorofila y vitamina B₁₂, en las que los metales quelantes, respectivamente hierro, magnesio y cobalto forman complejos. (Domínguez, 2008)

En la tabla 3.2 se muestra un resumen de algunos elementos de relevancia biológica.

Tabla 3.2. Resumen del papel biológico de los elementos inorgánicos (Domínguez, 2008)

Elemento	Papel
Metales Alcalinotérreos	
Na	Trasmisión del impulso eléctrico; activadores de ATP-asa Na/K
K	
Mg	Activador de ATP-asa, quinasa y otras enzimas
Ca	Componente de huesos y caparzones; mensajero de la actividad hormonal; propulsor de la concentración muscular; función estructural (en proteínas)
Metales de transición	
Fe	Centros activos de metaloenzimas para procesos redox,
Cu	oxigenación y proteínas transportadoras de O ₂
Mo	Enzimas redox y fijación de N ₂
Co	Componente de la vitamina B12
Zn	Función estructural

Una de las características de los metales de transición es su capacidad para presentarse en distintos estados de oxidación, por lo que participan con frecuencia en procesos redox. El hierro y el cobre actúan como centros activos de diversas metaloenzimas catalizando procesos de transferencia electrónica y reacciones de oxidación y oxigenación. (Ochiai Ei-Ichiro, 2003)

3.7.1 Cobre en sistemas biológicos

El cobre es el metal de transición más abundante en la naturaleza después del hierro. En los sistemas vivos se puede encontrar en dos estados: Cu (I) y Cu (II). Este par redox se puede adaptar al intervalo de potenciales redox biológicos. (Jiménez, 2003) Especialmente por su capacidad para aceptar y donar electrones (es decir, como participante en reacciones de oxidación-reducción) mientras forma un complejo con alguna proteína, de hecho los iones del cobre forman fácilmente complejos con los aminoácidos, generalmente más estables que los que éstos forman con otros iones metálicos, y son esas relaciones "proteínas-cobre/enzimas" las que están implicadas en funciones metabólicas vitales. (Ambel, 1999)

A continuación se muestra la tabla 3.3 de algunos micronutrientes recomendados para la población mexicana por la secretaria de salud pública.

Tabla 3.3. Micronutrientes de acuerdo a su recomendación, deficiencias y excesos (SSA, 2003)

Micronutriente	Recomendación Diaria /grupos de edad	Deficiencias	Excesos
Cobre	6-11 meses: 200 μ g 1-4 años: 340 μ g 5-9 años: 440 μ g 10 años en adelante: 700-900 μ g	Anemia hipocrómica, neutropenia, osteoporosis en prematuros, retardo en el crecimiento.	Dolor epigástrico, náusea, vómito, necrosis hepática
Hierro	0 – 9 años: 11 mg 10 años en adelante: 8 a 18 mg	Anemia ferropriva, Retardo en el crecimiento, susceptibilidad a infecciones,	Depósito de hierro en tejidos , generación de radicales libre
Zinc	6-11 meses 3 mg: 1 - 9 años de edad.: 5 mg 10 años en adelante: 8- 11 mg	Retraso en el crecimiento, anemia, alopecia, ceguera nocturna, trastornos de conducta y susceptibilidad a infecciones.	Debilidad general, deficiencia de cobre, gastritis, función inmunológica deprimida

3.7.1.1 Funciones biológicas

La gran importancia del cobre se pone de manifiesto cuando se consideran las enzimas que requieren el mismo. Las enzimas del cobre están extensamente distribuidas dentro del cuerpo; ellas cumplen varias y diversas funciones; el cobre está implicado en determinadas e importantes funciones a nivel biológico (Ambel, 1999), entre las que cabe destacar las siguientes de la tabla 3.4.

Tabla 3.4. Enzimas que contienen cobre y sus funciones (Ambel, 1999)

Enzimas	Función
Citocromo-c-oxidasa	Es el componente terminal de la cadena transportadora de electrones de la membrana interna de la mitocondria en todas las células de mamíferos y es requerida por las células para producir toda la energía necesaria para conducir las reacciones bioquímicas que requieren energía.
Dopamina-β-hidroxilasa	Es esencial para la conversión de dopamina noradrenalina, una hormona neural que juega un importante papel en la transmisión de impulsos nerviosos.
Lisil-oxidasa	Es necesaria para los enlaces de elastina y colágeno durante la formación, mantenimiento y reparación del tejido conectivo. Tejido conectivo: Se descubrió en 1961, que el cobre juega un papel importante en la maduración del tejido conectivo por vía de la enzima lisil-oxidasa, una enzima encontrada casi exclusivamente en este tejido. Los órganos más vulnerables en tejido conectivo son: sistema cardiovascular, huesos y pulmones
Superóxido dismutasa	Se requiere para prevenir la acumulación de radicales superóxido que causan daño celular; la enzima responsable es una metaloenzima de cobre-zinc encontrada en el citosol de todas las células.
Ceruloplasmina	Síntesis de Hemoglobina: Proteína que aloja la mayor cantidad de cobre extracelular (plasmático y del líquido intersticial), ejerce una cierta actividad oxidasa que tiene importancia en los procesos de transferencia del hierro contenido en los depósitos celulares a la molécula de transferrina, la cual transporta hierro a la médula ósea y a otros lugares del organismo que precisan del elemento. Esta función explica en parte, que las patologías de las anemias por deficiencia de hierro y por deficiencia de cobre sean muy parecidas.

Estas enzimas son conocidas por tener funciones dependientes de cobre y si disminuye la función de alguna de ellas probablemente se produzcan defectos en el metabolismo.

La relación del cobre con todo este sistema tan variado de enzimas significa que las alteraciones en el metabolismo del cobre tienen importantes efectos, en general en relación al aprovechamiento de energía y más específicamente, en el sistema nervioso y en el tejido conectivo. (Ambel, 1999)

3.8 ESPECTROFOTOMETRÍA

La espectrofotometría, es el conjunto de procedimientos que utilizan la luz para medir concentraciones químicas. Sugiere la medición de la cantidad de energía radiante que absorbe un sistema químico en función de la longitud de onda de la radiación, así como las mediciones por separado a longitudes de onda determinadas. (Sierra, 2010)

Para la determinación de constantes de equilibrio es necesario conocer los valores de las constantes de acidez. Existen diversos métodos instrumentales, por los cuales se pueden calcular dichos valores algunos tienen ventajas sobre otros, en este caso, usar espectroscopia de absorción basada en la radiación ultravioleta y visible es una de las herramientas más útiles. La espectrofotometría es una herramienta valiosa para determinar la composición de iones complejos en solución y sus constantes de formación. La capacidad de esta técnica radica en el hecho de que pueden llevar a cabo, sin alterar los equilibrios en consideración, las medidas de absorción cuantitativas.

Aunque muchos estudios espectrofotométricos de complejos tienen que ver con sistemas en los que un reactivo o producto es el que absorbe, los sistemas no absorbentes también se investigan con éxito. (Skoog, 2005)

3.8.1 Radiación electromagnética

Es conveniente describir la luz en términos de partículas como de ondas. Las ondas de la luz constan de campos eléctricos y magnéticos, que oscilan en planos perpendiculares entre sí. Por simplicidad, en la figura (3.6) se muestra una onda polarizada en el plano. (Harris, 2003)

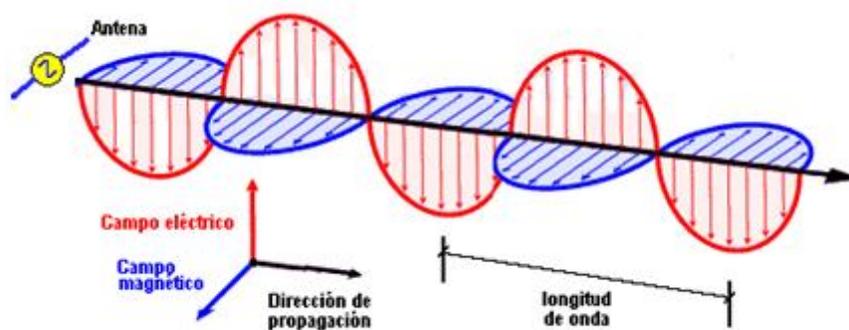


Fig 3.6. Campo eléctrico y magnético en el plano

En esta figura el campo eléctrico se encuentra en el plano xy , y el campo magnético en el plano xz . La longitud de onda- λ , es la distancia entre las crestas de dos ondas. La frecuencia- ν , es el número de oscilaciones completas de una onda en un segundo. La unidad de frecuencia es el inverso de los segundos s^{-1} . (Harris, 2003)

La relación entre la frecuencia y la longitud de onda es:

$$\nu\lambda=c \quad (\text{ec. 3.1})$$

Donde c es la velocidad de la luz (2.998×10^8 m/s en el vacío). En un medio distinto del vacío, la velocidad de la luz es c/n , donde n es el índice de refracción de ese medio. Para longitudes de onda en el visible la mayoría de las sustancias tienen $n > 1$ de modo que la luz visible se propaga más lentamente a través de la materia que en el vacío. Cuando la luz atraviesa dos medios de diferentes índices de refracción, la frecuencia permanece constante, pero varía la longitud de onda. (Harris, 2003)

Desde el punto de vista de la energía, es más conveniente concebir la luz como partículas llamadas fotones. Cada fotón transporta energía, E , dada por:

$$E=h\nu \quad (\text{ec. 3.2})$$

Relación entre energía y frecuencia, donde h es la constante de Planck (6.6256×10^{-34} J.s).

Para algunos propósitos es más conveniente pensar en la energía radiante como un movimiento de onda continuo en el cual λ representa el intervalo entre nodos en un modelo de onda. La relación entre la longitud de onda es la frecuencia es: (Harris, 2003)

$$v=c/\lambda \quad (\text{ec. 3.3})$$

En donde λ es la longitud de onda en centímetros y c es la velocidad de propagación de energía radiante en el vacío. (Willard, 1976)

Debido a la interacción de los fotones con las partículas absorbentes, la potencia del haz de radiación monocromática incidente (P_0) se atenúa hasta (P), que es la potencia de la radiación atenuada que se transmite a través de la sustancia analizada. La transmitancia T , se define como la fracción de la luz incidente que pasa a través de la muestra. (Harris, 2003)

Transmitancia:

$$T = \frac{P}{P_0} \quad (\text{ec. 3.4})$$

El por ciento de transmitancia,

$$\%T = \left(\frac{P}{P_0}\right) 100 \quad (\text{ec. 3.5})$$

También se utiliza mucho. Si

$$A = \log\left(\frac{P_0}{P}\right) \quad (\text{ec. 3.6})$$

y

$$T = \left(\frac{P}{P_0}\right) \quad (\text{ec. 3.7})$$

Entonces

$$A = \log\left(\frac{1}{T}\right) \quad (\text{ec. 3.8})$$

Entonces sabemos que la absorbancia es directamente proporcional a la concentración, es claro que la transmitancia no lo es; para obtener una gráfica lineal debemos graficar $\log T$ contra c . (Day, 2008)

3.8.2 Ley de Beer-Lambert

Es una ecuación fundamental en los métodos espectrofotométricos de análisis, ya que permite calcular la concentración de una sustancia a partir de la radiación absorbida por una disolución de la misma. (Sierra, 2010)

$$A = abc \quad (\text{ec. 3.9})$$

Donde a , es la absorptividad, b es la trayectoria del haz incidente (camino o paso óptico generalmente 1 cm) y c la concentración de la disolución. La absorptividad es la constante que relaciona a la absorbancia con la concentración de la especie absorbente y sus unidades dependerán de las unidades empleadas para la concentración. (Sierra, 2010)

Sin embargo, cuando se expresa en mol/L, la absorptividad se denomina absorptividad molar, representada por el símbolo ϵ , y tendrá unidades de L/mol cm.

$$A = \epsilon bc \quad (\text{ec. 3.10})$$

La absorptividad es característica de cada sustancia y depende de la temperatura y del disolvente. Es posible calcular experimentalmente la absorptividad a una determinada longitud de onda, generalmente en el máximo de la absorción (λ). Para ello, se representará la concentración molar de distintas disoluciones patrón de dicha sustancia frente a sus respectivos valores de absorbancia a una longitud de onda determinada (λ). (Sierra, 2010)

Después de ajustar los datos por el método de mínimos cuadrados a una línea recta, la pendiente de la ecuación de la recta obtenida será la absorptividad de dicha especie. (Sierra, 2010)

Para los sistemas en donde más de una especie absorbe, se utiliza la ley de aditividad, que se expresaría de la siguiente manera:

$$A_{\lambda} = b \sum_{i=1}^j \epsilon_{\lambda i} C_i \quad (\text{ec. 3.11})$$

Con lo que se explica que la absorción del sistema es igual a la suma de las absorbancias de cada especie. El subíndice λ significa que A y ϵ dependen de la longitud de onda a la que se trabajó. (Sierra, 2010)

3.8.3 Espectrofotometría de UV-Visible

La región ultravioleta-visible, se define como la radiación monocromática con longitud de onda en un intervalo de 200-800 nm, como se observa en la fig.3.7, para la región UV corresponde una magnitud de onda de 200-400 y para la región visible la longitud de onda corresponde de 400-780. (Harris, 2003)

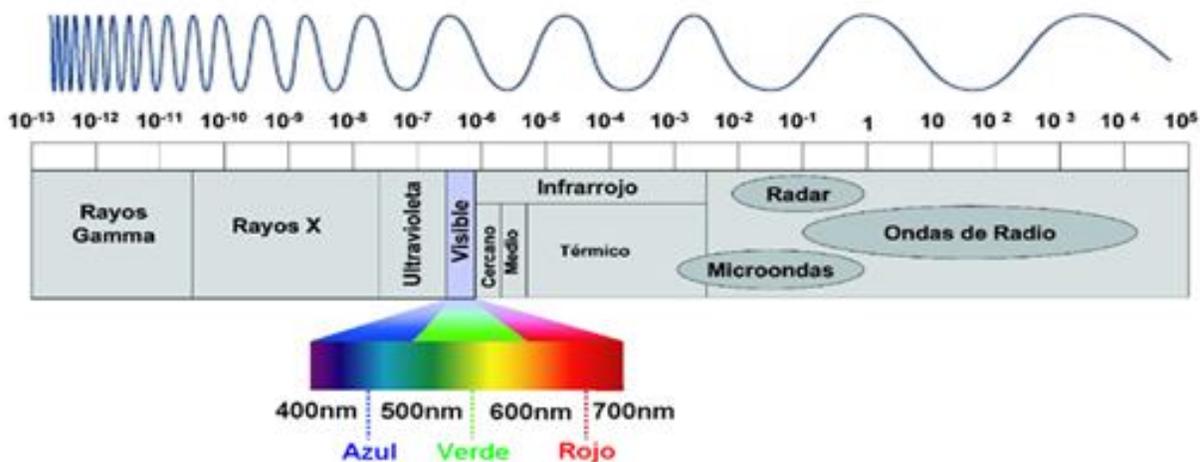


Fig 3.7. Espectro Electromagnético

La radiación visible(luz), solo representa una fracción muy pequeña del espectro electromagnético. Cuando una partícula absorbe un fotón, la energía de la partícula se incrementa, entonces se dice que la partícula pasa a un estado excitado de energía. Si una partícula emite un fotón, su energía disminuye. el estado de menor energía de una partícula se denomina estado basal o fundamental .(Harris, 2003)

3.8.4 Componentes de Espectrofotómetro

Los espectrofotómetros de doble haz fig. 3.8, hacen que la luz pase por un monocromador, después dividen el rayo luminoso en dos haces, mediante un espejo en forma de V llamado Divisor de haz. Un haz pasa a través de la solución de referencia y continúa hasta un fotodetector. En forma simultánea, el segundo rayo atraviesa la muestra hasta un segundo detector ajustado. Las 2 señales de salida se amplifican y su cociente, o bien, el logaritmo de su cociente, se determina de manera electrónica y se representa mediante un dispositivo de lectura. (Skoog, 2008)

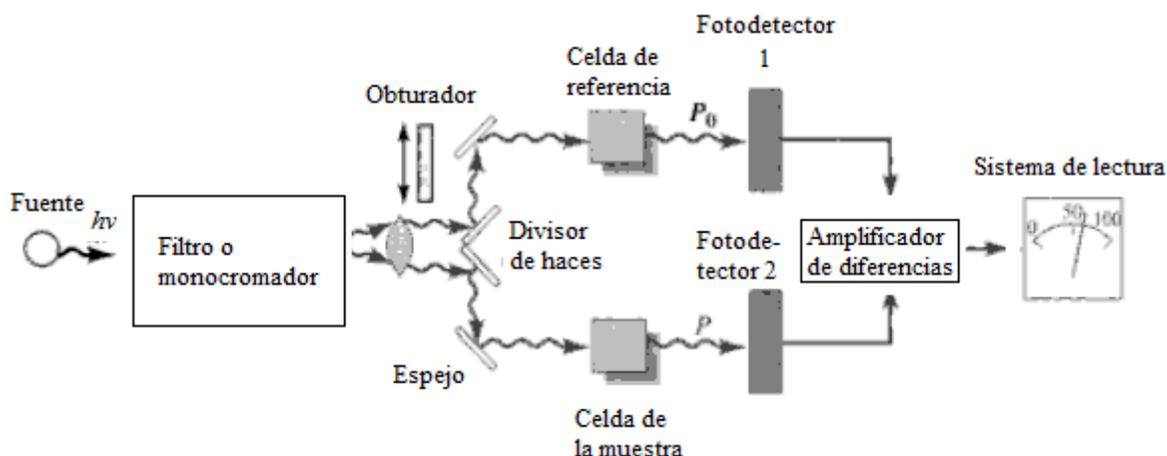


Fig. 3.8 Esquema de un espectrofotómetro de doble haz (Skoog, 2008)

El espectrofotómetro consta de: (Skoog, 2008)

- 1.-Una fuente de energía mediante: lámpara de deuterio o lámpara de filamento de tungsteno.
- 2.-Un monocromador para la selección de radiaciones de una determinada longitud de onda: filtros, prismas, redes de difracción.
- 3.-Un Detector, en espectrofotometría ultravioleta visible es el tubo fotomultiplicador.
- 4.-Un amplificador-convertidor de las señales luminosas en señales eléctricas.
- 5.- Un registrador o sistema de lectura de datos.

3.8.5 Valoraciones Espectrofotométricas

En una valoración espectrofotométrica se mide la transmitancia o la absorbancia, a una longitud de onda adecuada, después de adiciones sucesivas de volúmenes medidos de un reactivo valorante. (Pickering, 1980)

En principio, el método es utilizable siempre que sean absorbentes las sustancias reaccionantes o los productos de la reacción, pero desde un punto de vista práctico es necesario que exista una diferencia importante entre las absorptividades de las distintas especies. (Pickering, 1980)

Esta técnica permite determinar el punto de equivalencia de muchos tipos de volumetrías y es ventajosa, en aquellos casos, en que la concentración de la solución a valorar es muy pequeña (10^{-4} M o inferior). También se emplea para determinar la estequiometría de reacciones en solución. (Pickering, 1980)

3.8.6 Puntos isobésticos

Existen muchas sustancias cuyos equilibrios químicos pueden ser desplazados por efecto de la fuerza iónica o del pH, si las dos especies implicadas en el equilibrio son absorbentes, al sobreponer sus barridos espectrales, se observará un punto a determinada longitud de onda donde ambas especies poseen la misma absorbancia, a la longitud de onda donde las 2 especies absorben igual, se le denomina punto isobéstico o isoabsortivo. (Wilbert, 2006)

Si se tiene un equilibrio ácido-base, el cual varía con el cambio de pH, una especie absorbente HA se convierte en otra especie absorbente A^- a medida que el pH se vuelve más básico según: (Pérez, 2010)



La existencia de este equilibrio se corrobora experimentalmente mediante la observación de al menos un punto en el que toda la familia de espectros presenta un mismo valor de absorbancia a una longitud de onda; a este punto, donde la absorbancia molar de cada especie es idéntica, se le denomina isobéstico. La aparición de dos o más puntos máximos de absorción en un espectro, puede ser el resultado de más de una transición electrónica de una especie pura o la existencia de más de una especie. (Pérez, 2010)

3.8.7 Ventajas del uso de la Espectrofotometría

1° Aplicabilidad. Gran cantidad de especies inorgánicas, orgánicas y bioquímicas absorben radiación ultravioleta-visible y por consiguiente, se prestan así para la determinación cuantitativa directa. Muchas especies no absorbentes también se pueden determinar después de su conversión química en derivados absorbentes. (Skoog, 2005)

2° Alta sensibilidad. Los límites de detección habituales para la espectroscopia de absorción varían en el intervalo de 10^{-4} y 10^{-5} M con ciertas modificaciones del procedimiento, este intervalo se puede ampliar a 10^{-6} o inclusive 10^{-7} M. (Skoog, 2005)

3° Selectividad moderada a alta. Con frecuencia, se puede identificar una longitud de onda en la que absorbe el analíto, lo que hace innecesarias las separaciones basadas en medidas adicionales a otras longitudes de onda y eliminan en ocasiones la necesidad de un paso de separación previa. (Skoog, 2005)

3.9 MÉTODOS PARA DETERMINAR CONSTANTES DE EQUILIBRIO

Son muy numerosos los métodos que existen para determinar las constantes de formación. Unos difieren en la técnica experimental usada (potenciometría, espectrofotometría, etc.); otros por la variable independiente que determinan: (M), (L), (ML_n) ó n. Finalmente, los métodos que registra la bibliografía pueden diferir también en la forma en que se utilizan los datos experimentales para calcular el valor de las constantes de formación. Dada la ecuación del equilibrio: (Bamberger, 1986)



En un principio, cualquier propiedad intensiva o coligativa que dependa de la concentración del complejo, puede ser usada para determinar la posición del equilibrio. Por ello existe esta gran variedad de métodos experimentales. (Bamberger, 1986)

Existen clasificaciones de los métodos de cálculo de coeficientes en cuatro grupos, según la variable independiente que se mida 1) M, 2) L, 3) ML_n y 4) n, como se puede observar en la tabla 3.5: (Bamberger, 1986)

Tabla 3.5. Tabla de clasificaciones de métodos (Bamberger, 1986)

Variable independiente a medir	Técnica Experimental Empleada
(M)	Medición directa: { Potenciometría con electrodo de metal Potenciometría con electrodo de amalgama Medición indirecta: { Resinas de intercambio iónico Métodos enzimáticos Métodos fisiológicos
(L)	Directa: Espectrofotometría Indirecta: { Medición de pH Desplazamiento de un metal por otro
(ML _n)	Extracción con disolventes Espectrofotometría
n	Métodos { Job* Harvey y Manning Yoe y Jones** Kraes Schubert

*Llamado también Método de Variaciones Continúas

**También conocido como Método de Relaciones Molares

La elección de una o varias propiedades con el fin de determinar coeficientes de formación, es el aspecto crítico del problema, pero no se pueden aconsejar normas generales, pues ello depende del sistema que se quiere medir y la precisión de la medida a hacer. Es decir, que el método debe elegirse tomando en cuenta las propiedades más relevantes del sistema y los valores de las constantes, los que a su vez indicarán el método a usar en cada caso. (Bamberger, 1986)

La ecuación anterior (3.13) es para complejos mononucleares, para el caso de complejos polinucleares es necesario medir una variable más para poder calcular β_n :

$$\beta_{pn} = \frac{(M^p L^n)}{(M)^p (L)^n} \quad (\text{ec 3.14})$$

Donde las incógnitas son las mismas que en los complejos mononucleares, pero con la adición de p . (Bamberger, 1986)

La forma de procesar los datos espectrofotométricos depende de la complejidad que presente el sistema. En el caso de sistemas sencillos el proceso de datos puede simplificarse aplicando los métodos gráficos tradicionales, para el caso de sistemas con mayor número de especies formadas, el tratamiento de los datos requiere la aplicación de métodos gráficos desarrollados o bien métodos computacionales. (López, 2009) O en todo caso la combinación de los métodos para tener resultados más fiables.

3.9.1 Métodos Gráficos

3.9.1.1 Método de Relaciones Molares

Se basa en preparar una serie de disoluciones en las que la concentración analítica de un reactivo (usualmente el catión) se mantiene constante, mientras que se hace variar la del otro. Se hace luego una representación de la absorbancia de las distintas disoluciones frente a la relación molar de los reactivos. (Skoog, 2001)

Si la constante de formación es razonablemente favorable se obtienen dos líneas rectas de diferente pendiente que se cortan en la relación molar correspondiente a la relación en que están combinados en el complejo. (Skoog, 2001)

La representación de la relación molar puede poner de manifiesto la formación escalonada de 2 o más complejos cuando se dan cambios sucesivos de pendientes, para lo que es preciso que los complejos tengan diferentes absorptividades molares y que las constantes de formación sean suficientemente distintas entre sí. (Skoog, 2001)

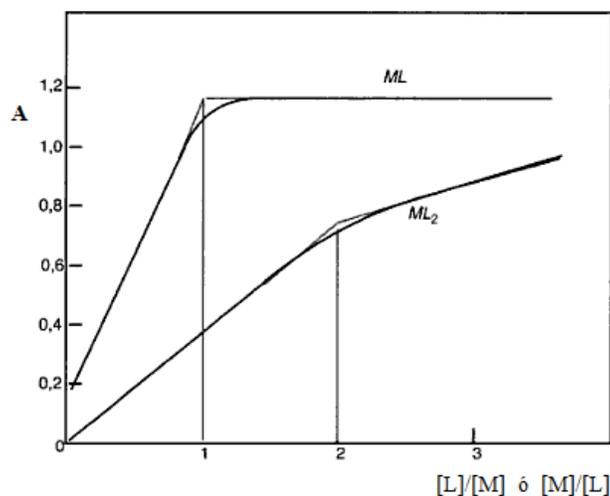


Fig 3.9. Gráfico del método de relación molar (Hernández, 2002)

Al representar la absorbancia del complejo frente a la relación en moles de los reactivos se obtienen líneas rectas de diferente pendiente, produciéndose la intersección en una relación que corresponde a la estequiometría del complejo. En el complejo ML representado en la figura 3.14, el catión metálico absorbe a la longitud de onda medida, puesto que el punto inicial tiene una absorbancia mayor que cero. Por su parte, en el complejo ML_2 el ligando absorbe a la longitud de onda a la que se midió, por lo que la pendiente del segundo tramo es mayor que cero. (Hernández, 2002)

Yoe y Col.(Yoe 1948), postulan que si el compuesto formado esta disociado de forma apreciable no aparece en la gráfica una discontinuidad aguda, sino una considerable curvatura en el entorno de la relación molar que corresponde a la formación del complejo y una aproximación asintótica a una absorbancia constante a relaciones molares altas. En este caso, la extrapolación de los tramos iniciales y finales de la curva al punto de intersección pueden definir la relación de composiciones en la reacción. (Rodríguez, 1998)

El método de relaciones molares presenta sobre el método de variaciones continuas las siguientes ventajas: en primer lugar distingue mejor entre complejos de números de coordinación altos, los datos experimentales indican claramente el exceso de reactivo necesario para que el complejamiento sea total, lo cual es muy útil en procedimientos analíticos, y esto puede considerarse una desventaja, el gran exceso de reactivo puede conducir a formar complejos de orden superior. (Hernández, 2002)

3.9.1.2 Método de Variaciones Continuas (Método de Job)

Uno de los primeros, y todavía más usados, métodos para determinar la fórmula de un complejo, en disolución, fue descrito por Job, en 1928. (Pino, 1983) Representando la formación de un complejo:



donde M representa un ion metálico y L al ligando y n es el coeficiente estequiométrico, que indica el número de ligandos que se unen al ión metálico (en disoluciones diluidas como son las que se manejan en química analítica, es raro encontrar complejos polinucleares). (Pino, 1983)

La constante de dicha reacción se denomina constante de formación del complejo K_f y puede escribirse como: (Martínez, 2009)

$$K_f = \frac{(ML_n)}{(M)(L)^n} \quad (\text{ec 3.16})$$

Para determinar n , se preparan disoluciones de M y L de la misma concentración molar mol/L, se mezclan en varias proporciones procurando que en todas las muestras la suma de M y L permanezca constante, se mide la absorbancia de las mezclas y se representa gráficamente esa absorbancia. (Pino, 1983)

El método de variaciones continuas es un método gráfico que se basa en representar la absorbancia, a la $\lambda_{máx}$ del complejo, frente a la fracción molar del ligando o del metal de una serie de disoluciones en las que la concentración total se mantiene constante. (Martínez, 2009)

$$C = C_M + C_L \quad (\text{ec 3.17})$$

En cada una de las disoluciones la relación entre las concentraciones de metal C_M y de ligando C_L es diferente. Las fracciones de metal X_M o de ligando X_L , se calculan según las expresiones siguientes: (Martínez, 2009)

$$X_M = \frac{C_M}{C_M + C_L}; \quad X_L = 1 - X_M \quad (\text{ec 3.18})$$

Este método fue propuesto inicialmente por Job para complejos 1:1, posteriormente Vosburgh y Cooper mostraron que era válido para relaciones mayores. Si se forma más de un complejo, cada uno con un espectro de absorción característico, las medidas a diferentes longitudes de onda que será el máximo de absorción o la longitud de onda analítica de cada complejo, producirán curvas de variaciones continuas para cada complejo, que permitirán hallar la composición estequiométrica de cada uno.

Si la formación del complejo no es cuantitativa cuando se emplean cantidades estequiométricas de M y L es decir, si el complejo está disociado, la representación de la absorbancia frente a la fracción molar no da un máximo agudo, sino que se presenta una curvatura y cuanto más intensa esta curvatura más extensa es la disociación del complejo.

En este caso para determinar la composición del complejo, se recurre a la extrapolación de los primeros y últimos tramos de la gráfica (donde la disociación se ha suprimido debido al gran exceso de uno de los dos reactivos) para localizar la posición que corresponde a la composición del complejo. La intersección de los dos segmentos de recta corresponde al punto estequiométrico y el valor de absorbancia correspondiente a dicho punto se designa como absorbancia máxima, A_{MAX} , valor que se utiliza para calcular el coeficiente de absorción molar del complejo.

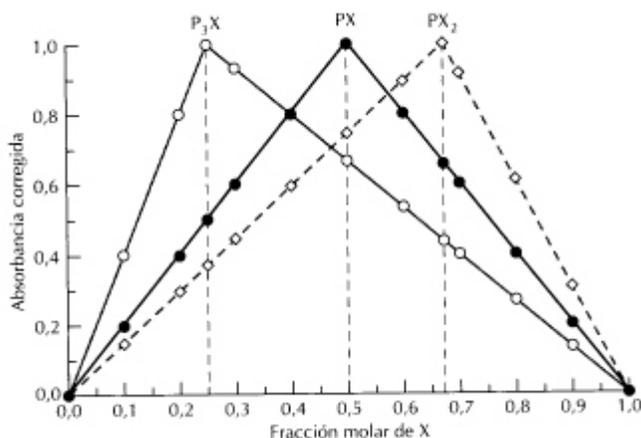


Fig 3.10. Gráfica del método de variaciones continuas (Harris, 2003)

El método de Job es aplicable cuando se forma un solo complejo entre M y L. Si el complejo es muy estable, la curva absorbancia frente a fracción molar formará dos líneas rectas que se cortan en un punto que corresponde a la estequiometría del complejo. Si los complejos no son tan estables no

hay linealidad y la curva, parecida a una parábola, presenta un máximo por debajo del anterior. (Pino, 1983)

El método de Job es sencillo pero tiene sus limitaciones. La primera es que no puede aplicarse a los complejos en los que $n > 3$. En efecto, para $n=3$ $L/L + M=0.75$; para $n=4$, $L/L + M=0.8$, para $n=5$, $L/L + M=0.833$; para $n=6$, $L/L + M =0.857$. (Pino, 1983)

1. La diferencia en la posición de los máximos va disminuyendo hasta hacerse del orden de magnitud de los errores experimentales y un error del 2% en la medida de la absorbancia puede representar una unidad en el valor de n .
2. Los cambios en los coeficientes de actividad al variar la concentración pueden influir en la razón molar a la que la concentración del complejo es un máximo. Para evitarlo se trabaja siempre a fuerza iónica constante y suficientemente alta.
3. La propiedad medida debe ser función lineal de la concentración del complejo.
4. Si el ácido conjugado del ligando es débil, la posición de los extremos de la curva depende del pH.
5. Si se forma más de un complejo los resultados no son seguros. Job había observado esta anomalía en el estudio de disoluciones de bromuro y cobre o de níquel y amoniacó, y estableció que su método no era, generalmente, aplicable cuando se forma más de un complejo entre metal y ligando. (Pino, 1983)

3.9.2 Métodos computacionales

3.9.2.1 TRIANG

TRIANG es un programa computacional escrito en lenguaje FORTRAN. Estima el número de especies que absorben radiación electromagnética en el sistema a partir de los valores de absorbancia a diferentes longitudes de onda y diferente composición química del sistema, y considerando el error en las lecturas de transmitancia (ΔT). (Moya. H. R ,2003)

Establece la existencia de una especie química que absorbe radiación electromagnética comparando entre valores de absorbancia y los errores asociados a las mismas; esto lo hace suponiendo el comportamiento de la ley de Beer y la ley de aditividades. (Moya. H. R ,2003)

Calcula los elementos de una matriz de error, considerando el valor de ΔT , la ecuación del error de absorbancia y la teoría de la propagación del error.

El error de las lecturas de transmitancia (ΔT) es igual a:

$$\Delta T = (Error^2 \text{ instrumental} + Error^2 \text{ volumetrico})^{1/2}$$

El error instrumental es igual al error que se comete en las lecturas de absorbancia y es función directa del espectrofotómetro empleado.

El error volumétrico está asociado fundamentalmente al material utilizado en los experimentos para la manipulación y medición de líquidos. Se debe tener cuidado en este valor de ΔT y considerar que la información obtenida a través de TRIANG no es concluyente. (Moya. H. R ,2003)

3.9.2.2 SQUAD

SQUAD es un programa computacional creado por Legget escrito en lenguaje FORTRAN. Está diseñado para refinar constantes de equilibrio de un modelo químico propuesto, a partir de datos de absorbancia obtenidos a diferentes longitudes de onda y a diferente composición química. (Pacheco, 1996)

El refinamiento de las constantes se realiza por medio de una minimización de la suma de los residuos de absorbancia cuadráticos - por mínimos cuadráticos no lineales - empleando el algoritmo de Gauss - Newton. En el archivo de entrada de este programa se deben especificar el tipo de especies, el valor propuesto de la constante a refinar, la concentración de cada una de ellas, así como el pH y los datos de las absorbancia experimentales. En el archivo de salida, el programa nos proporciona los valores de las constantes refinadas con sus respectivas desviaciones estándar. (Pacheco, 1996)

Este programa computacional fue escrito en FORTRAN y está diseñado para calcular los mejores valores para las constantes de estabilidad para un modelo propuesto, esto lo realiza por minimización de la suma de residuales al cuadrado de los valores de las absorbancias. (Balderas, 1998)

Este programa puede refinar constantes de complejos tales como $M_p M'_q L_r L'_s H_j$ donde $p, q, r, s, j \geq 0$ y j es positiva (para protones), negativa (para iones hidroxilo) o cero. Por esta razón este programa es una buena opción para estudios de equilibrios ácido-base para ligandos que pueden ser ácidos o bases débiles, $M_m L_n$, complejos mixtos de metales con ligandos, complejos protonados ó hidroxocomplejos. (Balderas, 1998)

Para un número i de soluciones medidas y un número k de longitudes de onda, la absorbancia A_{ik} se define por la ecuación (3.16).

$$A_{ij} = l \sum_{j=0}^{n_c} \varepsilon_{kj} c_l \quad (\text{ec 3.19})$$

Donde ε_{kj} es la absorptividad de cada una de las especies $M_p L_q H_r$ a cada longitud de onda k , l es la longitud del paso óptico y c_l es la concentración de cada especie. SQUAD calcula los valores de las constantes de formación global minimizando la suma de cuadrados que existe entre los valores de absorbancia observados experimentalmente y los valores de absorbancia calculados por el programa (ecuación 3.17) (Balderas, 1998)

$$U = \sum_{i=1}^I \sum_{k=1}^K (A_{ik}^{exp} - A_{ik}^{cal})^2 \quad (\text{ec 3.20})$$

Donde $(A_{ik}^{exp} - A_{ik}^{cal})^2$ son respectivamente la absorbancia experimental y la absorbancia calculada para cada especie a cada valor de longitud de onda. (Balderas, 1998)

Los parámetros estadísticos que emplea SQUAD para determinar si el modelo químico propuesto explica la información experimental alimentada son los siguientes: (Balderas, 1998)

- Parámetros de correlación (matriz)
- La desviación estándar sobre los datos de absorbancia (σ_{datos}) y de las constantes
- La desviación estándar por espectro
- La desviación estándar sobre los coeficientes de absorptividad molar ($\sigma_{\text{coeficientes}}$).

3.9.2.3 SIBYLA (Gómez, 2006)

Es un programa escrito en Basic que permite estimar el número de componentes en un sistema químico.

Para tal efecto se utiliza el análisis de factores FA, por sus siglas en inglés, o el análisis del componente principal (PCA) que son técnicas de estadísticas multivariante.

Las técnicas de PCA y FA se refieren al análisis de una matriz de datos de A de $m \times n$. Donde m podría ser el conjunto de espectros de absorbancia, o cualquier otra observación, para cada valor n (variable) de pH. Cada espectro puede ser entonces representado como un punto en un espacio multidimensional. Tanto FA como PCA, se ocupan de encontrar sub-espacio dimensional p ($p < n$) en el que el espectro pueda ser aproximadamente representado. La técnica provee tal sub-espacio donde se tiene el mejor ajuste por mínimos cuadrados para los datos cuando éstos se proyectan en él. La meta principal es encontrar el valor más bajo de p con el que sea posible explicar suficientemente los datos. Los eigenvectores normalizados p de la matriz $A^T A$ con los mayores eigenvalores correspondientes son tomados como vectores base y son llamados componentes principales (de aquí el nombre PCA).

Por otra parte, PCA y FA sirven para propósitos sutilmente diferentes: mientras FA intenta expresar las observaciones como combinaciones lineales de nuevas variables, pequeñas en número, denominadas factores, PCA se utiliza únicamente para encontrar los factores candidatos y para determinar su número.

Partiendo de que el rango de una matriz de absorbancias se relaciona con el número de componentes en el sistema, según ha sido demostrado en otros trabajos, entonces, suponiendo que se tiene una matriz A de valores de absorbancia para n_w longitudes de onda de n_s muestras, donde se tienen n_c componentes que absorben en el intervalo elegido, la matriz puede escribirse como (3.18) donde E es la matriz de absorptividades molares $n_w \times n_c$ y C es la matriz de concentraciones $n_c \times n_s$. (Gómez, 2006)

$$A = E C \quad (\text{ec 3.21})$$

Además se puede decir para el rango de A que:

$$\text{Rango de } (A) = \min(\text{rango}(E), \text{rango}(C)) \leq \min(n_w, n_c, n_s) \quad (\text{ec. 3.22})$$

Entonces, si se garantiza que n_w y n_s sean iguales o mayores que n_c , se tiene que

$$\text{Rango}(A) \leq n_c$$

Y dado que el rango de la matriz es el orden del mayor determinante diferente de cero formado a partir de A, o igual al número de columnas (o filas) linealmente independientes de A, uno de los objetivos consiste en encontrar dicho determinante.

Existen diferentes formas para encontrar el determinante, uno de ellos es el método descrito por Wallace y Katz que involucra diagonalizaciones tanto de la matriz A como de la matriz del error, dicha aproximación es la que se utiliza también en el programa TRIANG.

Finalmente, se menciona que en caso de SIBYLA con FA, se utilizan varios criterios para estimar el rango, en particular el propuesto por Kankare que involucra los residuales de la desviación estándar de las absorbancias.

CAPÍTULO 4: METODOLOGÍA Y PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

Materiales y Equipo

Celdas de Cuarzo (1 cm)
Espectrofotómetro Perkin Elmer UV-Vis Lambda 35
Baño termostataado Polyscience 9105
Electrodo combinado de pH Metler Toledo InLab® Expert Pro
pH-metro Metler Toledo Seven Multi 8603
Barra magnética
Agitador magnético
Micropipetas Finnpiptette 4027
Vasos de precipitados 25, 50, 100 y 250 mL
Matraz aforados 25, 50, 100 mL
Pipetas volumétricas de 5, 10, 15 y 20 mL
Balanza Analítica Metler Toledo PA214

Soluciones y Reactivos

Compuesto LQM 314
HCl 0.1 M
NaOH 0.1 M
NaCl 0.05 M
Agua desionizada
Nitrógeno molecular
Acido Perclórico 0.15 M
Buffer pH 4, 7 y 10

4.1 PREPARACIÓN DE SOLUCIONES PARA ESTUDIO DE ESTABILIDAD Y DETERMINACIÓN DE pK_a

- Solución Stock del compuesto LQM 314

Se pesan 5 mg aproximadamente del compuesto LQM 314 y se disuelve en la mínima cantidad de HCl 0.1 M, llevando a un volumen de aforo de 25 mL en agua desionizada, esta es la solución stock de concentración 6.7×10^{-4} M.

- Solución Ácida

Se toman 3.5 mL de la solución stock y se vierten a un matraz de 50 mL, a este mismo se le agrega un volumen de NaCl 0.05 M y un volumen de HCl 0.1 M, para obtener en el sistema una fuerza iónica de 0.15 M, después se lleva todo a un aforo de 50 mL con agua desionizada, dando así una concentración de 10^{-5} M del compuesto LQM 314.

- Solución Básica

Se toman 3.5 mL de la solución stock y se vierten a un matraz de 50 mL, a este mismo se le agrega un volumen de NaCl 0.05 M y un volumen de NaOH 0.1 M, para obtener en el sistema una fuerza iónica de 0.15 M, después se lleva un aforo de 50 mL con agua desionizada, dando así una concentración de 10^{-5} M del compuesto LQM 314.

Notas:

Las soluciones de HCl 0.1 M y NaOH 0.1 M fueron valoradas previamente.

Se trabajó una concentración de 10^{-5} M, para evitar la precipitación del LQM 314 en el medio, debido a que el compuesto LQM es parcialmente soluble en medio acuoso.

4.1.1 Estudio de estabilidad

Para poder comenzar a trabajar, es necesario determinar si los compuestos son estables en medio acuoso como función del pH. Además de obtener el intervalo de tiempo de trabajo durante el cual se realizaran las valoraciones ácido base.

Para el estudio de estabilidad se emplean las soluciones ácidas y básicas antes descritas. A continuación se describe la metodología desarrollada:

1. Encender y calibrar el espectrofotómetro utilizando agua desionizada como blanco.
2. Verter en vasos de precipitados diferentes una alícuota de 25 mL de la solución ácida y básica del compuesto LQM 314.
3. Mantener una atmósfera de nitrógeno en ambas soluciones
4. Se pasa parte de cada una de las soluciones a una celda de cuarzo para realizar el barrido de 200 - 900 nm. Se realizan mediciones cada 30 minutos durante 7 horas.
5. Posteriormente una medición diaria durante 7 días.

Se realizan gráficos de tiempo vs absorbancia, para observar el periodo de estabilidad en cada medio.

Estas soluciones se monitorean conforme transcurre el tiempo para ver si hay un cambio en las bandas de absorción.

Una vez realizadas las pruebas se determina el tiempo en el cual se trabajará con las soluciones, así como la concentración del compuesto, esto con el fin de tener un intervalo de concentración adecuado para llevar a cabo las valoraciones ácido-base.

4.1.2 Valoración ácido -base del compuesto LQM 314 seguida espectrofotométricamente

1. Encender y calibrar el pH-metro con una solución buffer pH= 4, así como el Espectrofotómetro UV-vis empleando agua desionizada como blanco, se seleccionan los parámetros en los cuales se realizaran las mediciones, el intervalo de longitud de onda trabajado fue de 200 - 500 nm.
2. Se enciende y se monta un sistema con un baño termostatado para imponer $T \approx 37^\circ\text{C}$.
3. Se agrega a la celda 15 mL con una pipeta volumétrica de la solución básica, se mantiene en agitación cubriéndola del ambiente, a continuación se hace burbujear nitrógeno (N_2), posteriormente se mide el pH inicial.
4. Se agregan al sistema volúmenes de la solución ácida en cantidades necesarias para bajar el pH del sistema de 0.25 en 0.25 unidades aproximadamente.
5. En cada valor de pH se lleva al espectrofotómetro para realizar el barrido, después se regresa la muestra al sistema.
6. Se registra la disminución de pH, así como los mV (para la corrección de pH que se realizará posteriormente), se repite desde el paso 4 hasta llegar a $\text{pH} \approx 1.00$.
7. Realizar el experimento por triplicado, para asegurar la reproducibilidad.

En este caso se realizaron las mediciones en todo el intervalo de pH, empezando de base hasta llegar a pH ácido, posteriormente se realizó comenzando de pH ácido hasta llegar a pH básicos

Para la corrección de pH se emplea la siguiente ecuación 4.1:

$$pH_{\text{corregido}} = pH_{\text{experimental}} + \left[\frac{pH_{\text{calibración}} - pH_{\text{experimental}}}{pH_{\text{calibración}}} \right] Ef * pH_{\text{experimental}}$$

Donde:

Ef = Eficiencia electromotriz del electrodo de vidrio

4.2 DETERMINACIÓN DE LAS CONSTANTES DE COMPLEJACIÓN EN MEDIO ACUOSO

4.2.1 Preparación de soluciones LQM y $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$:

Solución Stock del compuesto LQM 314

Se pesan 10 mg aproximadamente del compuesto LQM 314 y se disuelve en la mínima cantidad de HClO_4 0.15 M, llevando a un volumen de aforo de 50 mL en agua desionizada, esta es la solución stock de ligante (LQM) de concentración 6×10^{-4} M.

Solución Stock de Cu (II)

Se pesan 6.5 mg aproximadamente del $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$, se disuelve en agua desionizada y se lleva al aforo de 50 mL, esta es la solución stock de cobre de concentración 6×10^{-4} M.

4.2.2 Procedimiento Experimental del Método de Variaciones Continuas

El método consiste en preparar mezclas metal – ligante manteniendo la suma de concentraciones constante en el sistema. (Moya, 2003) A continuación se describe el método:

1. Encender el espectrofotómetro y calibrar con agua desionizada.
2. Se emplea la solución Stock del compuesto LQM y Cu (II). Se toman 6 mL de cada una de éstas soluciones y se vacían en un vaso de precipitados cada una, se ajusta el pH de cada solución a 2, 4, 6, 8 y 10, según se requiera con HClO_4 0.15 M* e NaOH 0.15 M, se regresan al matraz y se terminan de aforar en 50 mL con agua desionizada.

*Se emplea HClO_4 0.15 M para imponer la $I=0.15$. No se emplea HCl ni NaCl, debido a que el Cu (II) puede formar complejos con los cloruros.

3. Se mezclan las soluciones como lo indica la siguiente tabla:

Tabla 4.1.

Solución compuesta	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
LQM (mL)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Cu(II) (mL)	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0

4. Se pasa una cantidad a la celda de cuarzo y se mide el espectro en una longitud de onda de 200 – 900 nm.
5. Medir en el espectrofotómetro cada una de las soluciones de la tabla 4.1.
6. Los datos obtenidos se tratan con los programas TRIANG y SQUAD.

4.2.3 Procedimiento Experimental del Método de Relaciones Molares

Para realizar un cálculo estimado de la relación estequiométrica entre Ligante y el ión cobre (II) se utiliza primero un estudio de relaciones molares empleando datos espectrofotométricos. (Bernabé, 2009)

Se preparan soluciones con una concentración constante de metal que en este caso será Cu (II), mientras que la concentración del ligante (LQM) se va cambiando, con el fin de obtener sistemas con diferentes relaciones metal ligante.

1. Encender el espectrofotómetro y calibrar con agua desionizada, el intervalo de longitud de onda trabajado fue de 200 - 900 nm.
2. Encender y calibrar el pH-metro con una solución buffer pH= 4.
3. Se enciende y se monta un sistema con un baño termostatado para imponer $T \approx 37^\circ\text{C}$.
4. Se emplea la solución Stock del compuesto LQM y Cu (II) de 6×10^{-4} M. Se toman 6 mL de cada una de éstas soluciones, se vacían en un vaso de precipitados cada una, se agrega agua desionizada hasta cerca de 50 mL y se ajusta el pH de la solución a 2, 4, 6, 8 o 10 con HClO_4 0.15 M* ó NaOH 0.15 M, según se requiera.
5. Se aforan con agua desionizada a 50 mL, dando una concentración de 7×10^{-5} M.
6. Se toman 10 mL de esta última solución del compuesto LQM (ó Cu(II)) y se coloca en la celda del baño termostatado, se mantiene una atmósfera inerte con N_2 .
7. Se vacía parte de la solución a la celda de cuarzo y se mide el espectro, ésta se regresa en cada una de las mediciones.
8. Agregar de 1 mL en 1 mL la solución de Cu (II) hasta llegar a 30 mL.
9. Repetir la experimentación en pH \approx 4, 6, 8 y 10.
10. Realizar el mismo procedimiento pero mantener en la celda el Cobre y variar la cantidad de LQM.

*Se emplea HClO_4 0.15M para imponer la $I=0.15$. No se emplea HCl ni NaCl, debido a que el Cu (II) puede formar complejos con los cloruros.

4.3. DETERMINACIÓN DE LA RELACIÓN ESTEQUIOMÉTRICA EN MEDIO ACUOSO

4.3.1 Preparación de soluciones LQM y $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$:

- Solución Stock de Cu (II)

Se pesan 6.6 mg aproximadamente del $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$, se disuelve en agua desionizada y se lleva al aforo de 50 mL, esta es la solución stock de cobre (II) de concentración 6×10^{-4} M.

Solución Ácida de Cu (II)

Se toman 6 mL de la solución stock de cobre, se vierten a un matraz volumétrico, ahí mismo se agrega un volumen de HClO_4 0.15 M para mantener una fuerza iónica de 0.15M, se lleva al aforo de 50 mL con agua desionizada, dando una concentración aproximada de 7×10^{-5} M.

Solución Básica de Cu (II)

Se toman 6 mL de la solución stock de cobre, se vierten a un matraz volumétrico, ahí mismo se agrega un volumen de NaOH 0.15 M para mantener una fuerza iónica de 0.15M, se lleva al aforo de 50 mL con agua desionizada, dando una concentración aproximada de 7×10^{-5} M.

- Solución Stock del compuesto LQM 314

Se pesan 10 mg aproximadamente del compuesto LQM 314 y se disuelve en la mínima cantidad de HClO_4 0.15 M, llevando a un volumen de aforo de 50 mL en agua desionizada, esta es la solución stock de concentración 6×10^{-4} M.

Solución Ácida del LQM 314

Se toman 6 mL de la solución stock de LQM y se vierten al matraz, a este mismo se le agrega un volumen de HClO_4 0.15 M; para mantener una fuerza iónica de 0.15 M, después se lleva un aforo de 50 mL con agua desionizada, dando así una concentración de 7×10^{-5} M.

Solución Básica del LQM 314

Se toman 6 mL de la solución stock de LQM los cuales se vierten a un matraz, a este mismo se le agrega un volumen de NaOH 0.15 M para mantener una fuerza iónica de 0.15M, después se lleva un aforo de 50 mL con agua desionizada, dando así una concentración de 7×10^{-5} M.

4.3.2 Valoraciones ácido - base a diferentes relaciones Estequiométricas

En una primera parte del estudio se mantiene fija la concentración de las soluciones del Ligante (LQM) y se van adicionando volúmenes de soluciones del Cobre(II), y viceversa. Posteriormente se realiza el barrido en todo el intervalo de pH, a estequiometrías Cu(II)/LQM fijas 1:1, 1:2, 2:1.

Tabla 4.2 Proporción de las soluciones para el barrido de pH

Relación Metal-Ligante	Solución ácida Cu(II)/ Solución ácida LQM	Solución básica Cu(II)/ Solución básica LQM
1:1	10 mL/10 mL	15 mL/15 mL
1:2	5 mL/10 mL	10 mL/20 mL
2:1	10 mL/5 mL	20 mL/10 mL

1. Encender y calibrar el pH-metro con una solución buffer pH= 4.
2. Encender el espectrofotómetro y calibrar con agua desionizada, el intervalo de longitud de onda trabajado fue de 200 - 900 nm.
3. Se enciende y se monta un sistema con un baño termostatado para imponer $T=37^{\circ}\text{C}$.
4. Para cada relación se mezclan las soluciones como lo indica la tabla 4.2. Para relación 1:1 se vierte la solución ácida (20 mL) en la celda termostatada, manteniéndola en agitación y cubriéndola del ambiente, a continuación se hace burbujear nitrógeno (N_2), posteriormente se mide el pH inicial.
5. Se agrega al sistema volúmenes de la mezcla de solución básica en cantidades necesarias para subir el pH del sistema en 0.5 unidades aproximadamente,
6. En cada valor de pH se lleva al espectrofotómetro para realizar el barrido, después se regresa la muestra al sistema.
7. Se registra el aumento de pH, así como los mV (para la corrección de pH que se realizará, ecuación 4.1), se repite desde el paso 4 hasta llegar a $\text{pH}\approx 13.00$.
8. Realizar después el barrido de medio básico ($\text{pH}\approx 13$) hacia medio ácido ($\text{pH}\approx 1$), empleando las mismas cantidades establecidas en la tabla 4.2.
9. Hacer el experimento por triplicado, para asegurar la reproducibilidad.
10. Tratar los datos obtenidos con los programas SQUAD y TRIANG.

4.4 DETERMINACIÓN DE CONSTANTES DE COMPLEJACIÓN EN MEDIO DIMETILSULFÓXIDO (DMSO)

Dada la baja solubilidad del compuesto LQM 314 en soluciones acuosas, las concentraciones de trabajo en este medio no permiten observar las bandas de absorción del ión Cu(II) en el rango visible del espectro.

En esta parte del procedimiento experimental se trabajaran los sistemas en DMSO para poder observar el efecto del LQM 314 sobre las bandas del Cu(II), en la región visible a una concentración aproximada de 10^{-3} M, por lo que no será posible observar las bandas del ligante debido a que las bandas se saturan por la concentración empleada.

4.4.1 Preparación de soluciones LQM y Cu(NO₃)₂:

Solución Stock del compuesto LQM 314

Se pesan 16 mg aproximadamente del compuesto LQM 314, se disuelve en dimetilsulfóxido llevando a un volumen de aforo de 50 mL con DMSO, esta solución tiene una concentración de 1×10^{-3} M.

Solución Stock de Cu (II)

Se pesan 10 mg aproximadamente del Cu(NO₃)₂, se disuelve en dimetilsulfóxido y se lleva al aforo de 50 mL en DMSO, esta solución tiene una concentración de 1×10^{-3} M aproximadamente.

4.4.2 Procedimiento del Método de Variaciones Continuas

1. Encender el espectrofotómetro y calibrar con DMSO.
2. Se mezclan las soluciones como lo indica la tabla 4.1, en el tema 4.2.2.
3. Se pasa una cantidad a la celda de cuarzo y se mide el espectro en una longitud de onda de 200 – 900 nm.
4. Medir en el espectrofotómetro cada una de las soluciones de la tabla 4.1.
5. Los datos obtenidos se tratan con los programas TRIANG y SQUAD.

4.4.3 Procedimiento del Método de Relaciones Molares

1. Encender el espectrofotómetro y calibrar con DMSO, el intervalo de longitud de onda trabajado fue de 200 - 900 nm.
2. Se toman 10 mL de la solución de la solución stock de Cu (II) y se vierte a la celda del baño termostatado, se mantiene una atmósfera inerte con N₂.
3. Se vacía parte de la solución a la celda de cuarzo y se mide el espectro, está se regresa en cada una de las mediciones.
4. Agregar de mL en mL la solución stock del compuesto LQM 314 hasta llegar a 30 mL.
5. Realizar el mismo procedimiento pero mantener en la celda el LQM y variar la cantidad de Cu(II).

CAPÍTULO 5: RESULTADOS

5.1 DETERMINACIÓN DE pK_a 's

5.1.1 Estudio de Estabilidad del compuesto LQM 314

Se tiene conocimiento de que el espectro de absorción es característico de cada compuesto, por consiguiente, un cambio drástico en la forma del espectro, nos indicaría un cambio en el compuesto de interés.

En este caso el análisis de los espectros de absorción con respecto al tiempo, son válidos siempre y cuando no se adicione otro compuesto a la solución de estudio.

En la figura 5.1 se muestra el espectro del LQM 314 en medio ácido, el compuesto se ve estable pues los espectros no se modifican en función del tiempo, se observa un máximo a 244 nm y parece observarse una meseta de 283 a 293 nm.

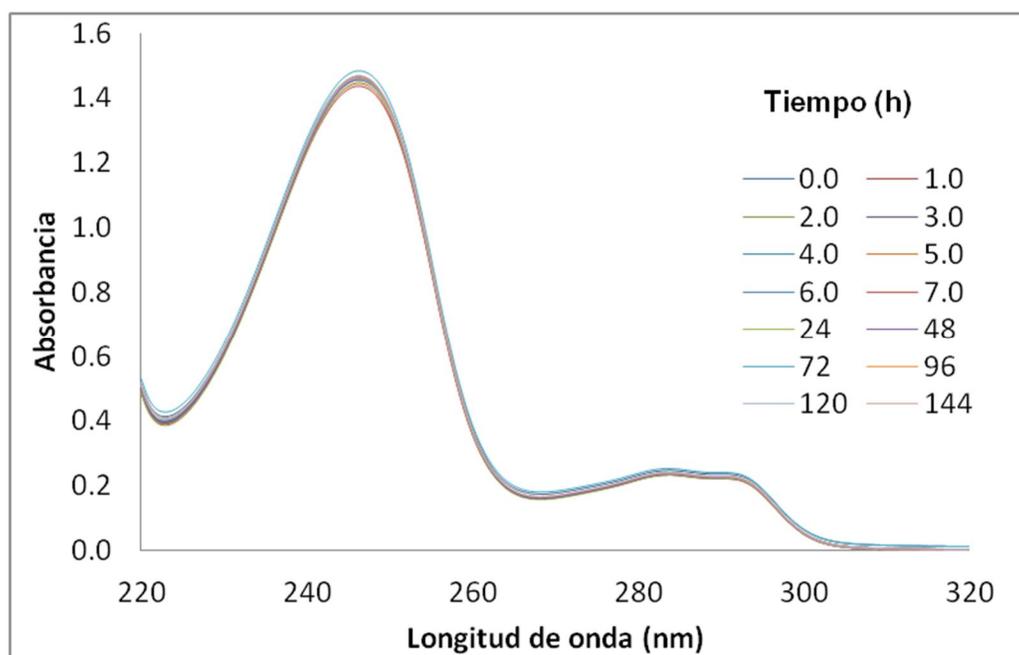


Figura 5.1 Espectros de absorción del compuesto LQM 314 en medio ácido, como función del tiempo

Mientras que la figura 5.2 muestra el LQM 314 en medio básico donde solo se observa un máximo en 282 nm en todo el intervalo, también se puede ver que es bastante estable pues las bandas de los espectros están superpuestas, indicando que se puede trabajar con el compuesto el mismo día o en días posteriores a su preparación.

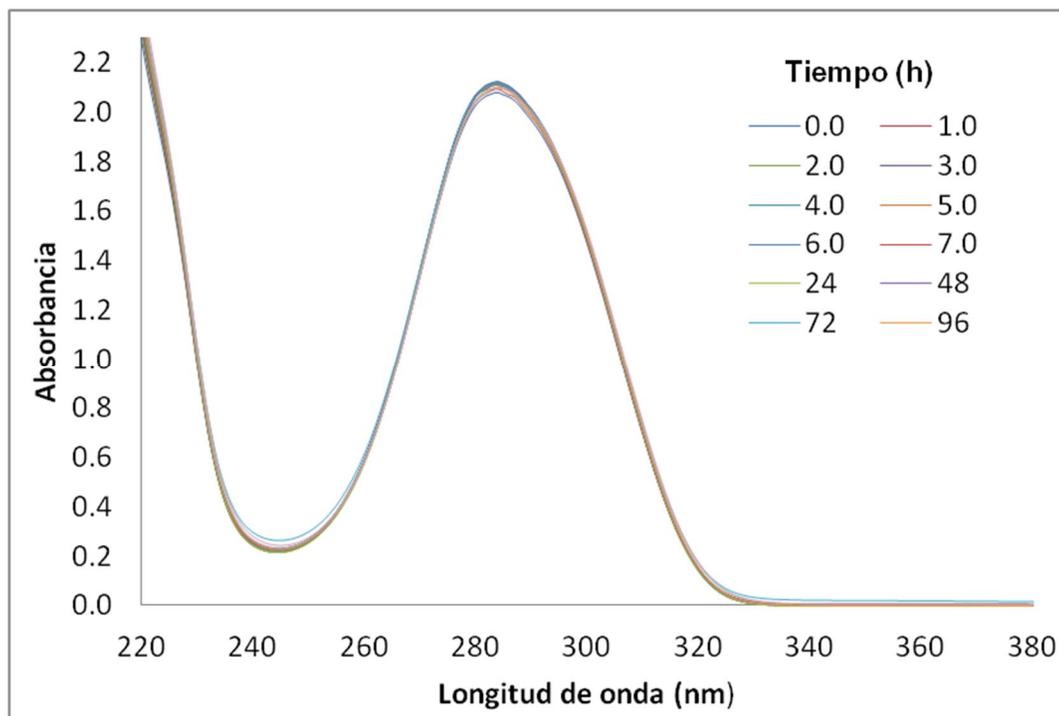


Figura 5.2 Espectros de absorción del compuesto LQM 314 en medio básico, en función del tiempo

Todas las soluciones se midieron el primer día durante 7 h cada 30 minutos, y posteriormente una medición por día.

5.1.2 Valoración ácido - base del LQM 314 seguida Espectrofotométricamente

La valoración del LQM 314 se realizó en un intervalo de $1 \leq \text{pH} \leq 13$. Por lo tanto se muestran las gráficas en cada intervalo donde se observan los cambios en las bandas de los espectros de absorción.

La figura 5.3 muestra la familia de espectros del compuesto LQM314, en el primer intervalo de la valoración que comprende de $1.344 \leq \text{pH} \leq 5.320$. Se observan dos máximos de absorción, el primero en 245 nm y el segundo a 273 nm.

Se hace notar la presencia de dos puntos isobésticos, el primero en 226 nm, mientras que el segundo más notorio a 256 nm, indicando con esto que existe al menos un equilibrio ácido base.

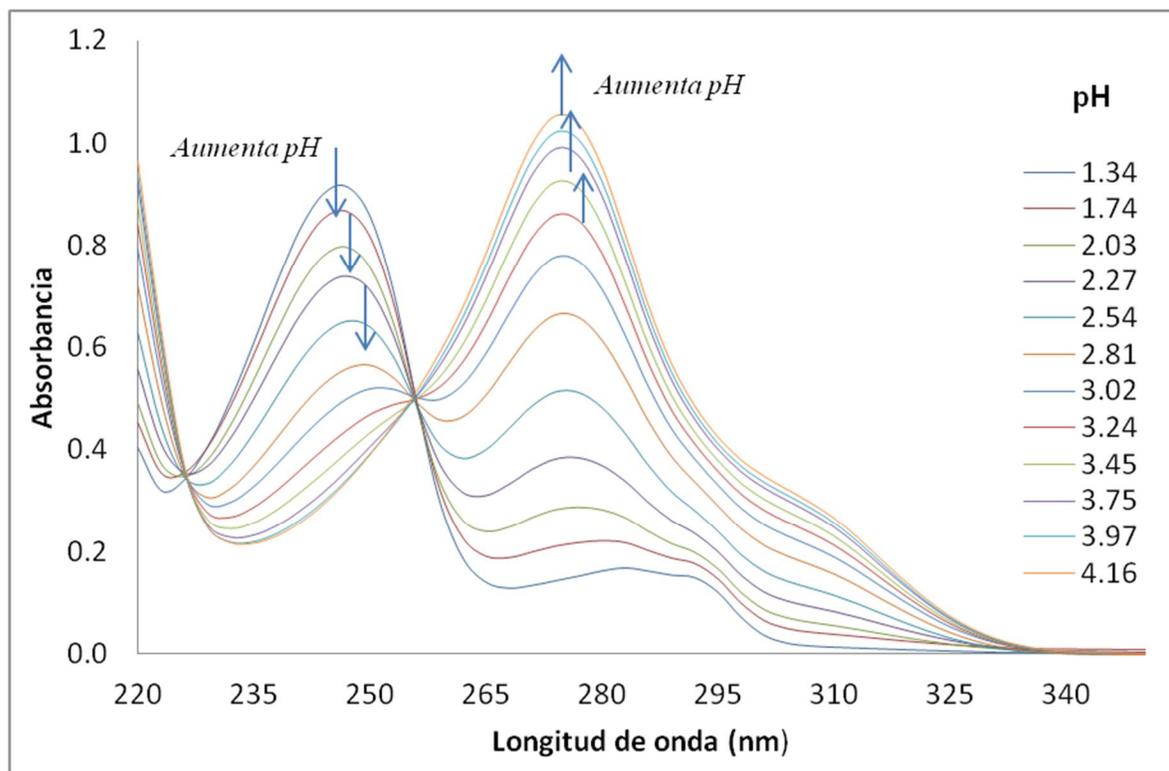


Figura 5.3. Valoración ácido-base del compuesto LQM314, intervalo de pH 1.34 - 4.16

El segundo intervalo de la valoración abarca de $5.320 \leq \text{pH} \leq 7.464$, en el cual se muestra un punto isobéptico en 258 nm, en la gráfica 5.4, también es notorio un máximo a 273 nm.

Hay un movimiento hipercrómico de las bandas de absorción antes del punto isobéptico cuando aumenta el pH, después de 258 nm, hay un movimiento hipocrómico cuando aumenta el pH.

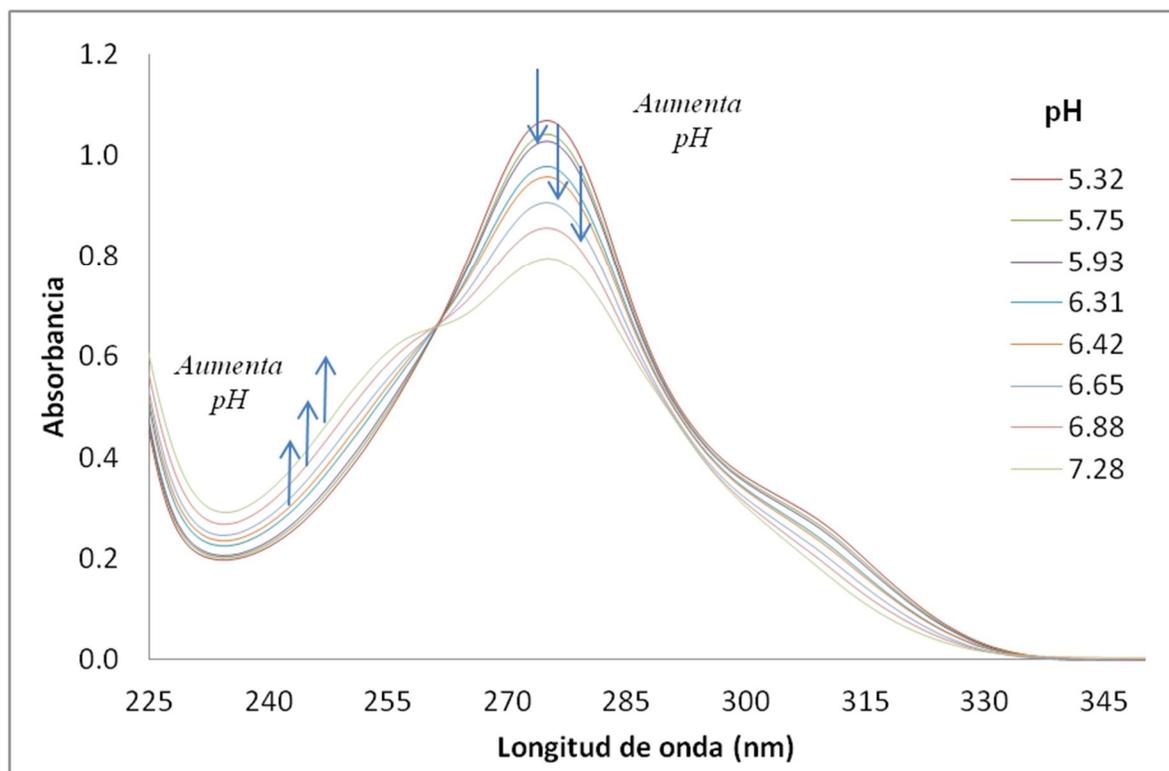


Figura 5.4 Valoración ácido-base del compuesto LQM314, intervalo de pH 5.32 - 7.28

La figura 5.5 fue obtenida en el intervalo de $7.762 \leq \text{pH} \leq 11.402$, presenta un máximo en 283 nm. Se observa la formación de 2 puntos isobécticos, el primero a 234 nm y el segundo a 268 nm, este último es más pronunciado por las bandas de los espectros, debido al efecto hipercrómico cuando se aumenta el pH a zonas básicas en una longitud de 283 nm.

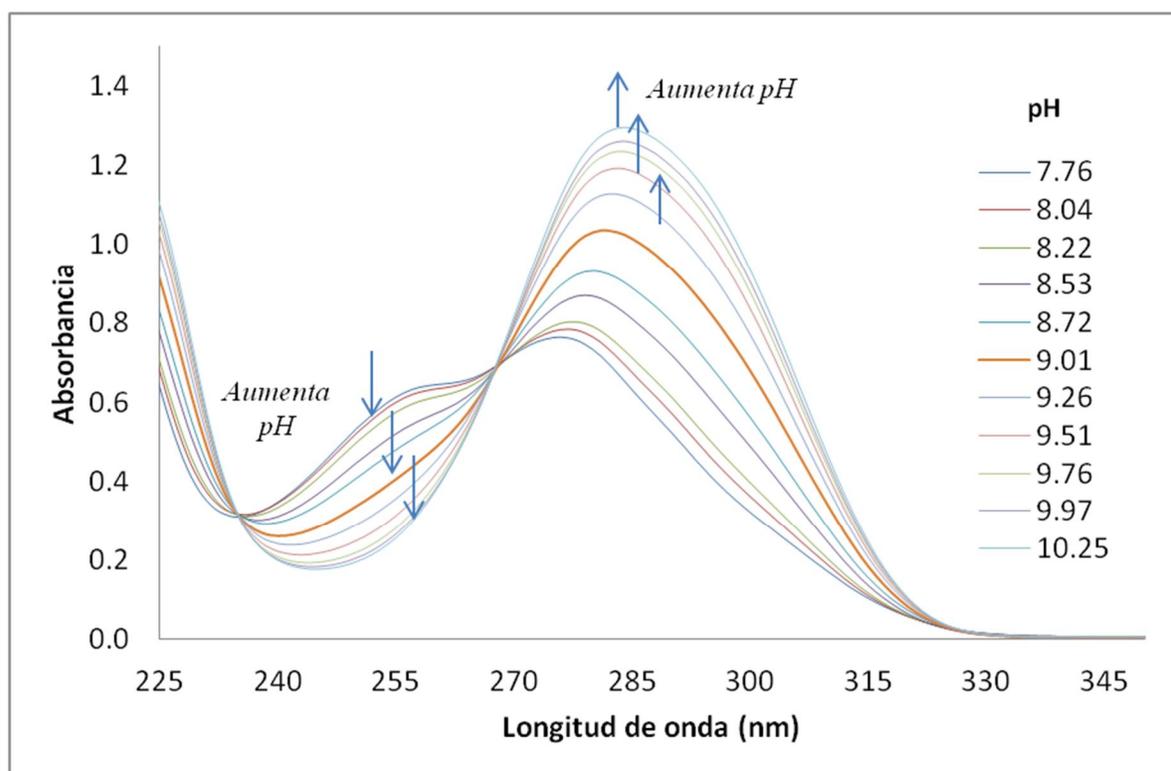


Figura 5.5. Valoración ácido-base del compuesto LQM314, intervalo de pH de 7.76 a 10.25

5.2. COMPLEJOS DE Cu(II) CON LQM 314 EN MEDIO ACUOSO

Debido a la baja solubilidad del compuesto en medio acuoso, se trabajó a concentraciones de 10^{-5} M, es por esta razón que en medio acuoso solo se observan las bandas del ligante (LQM), pues las bandas de cobre se encuentran en la región de ruido del equipo.

5.2.1 Método de Variaciones Continuas a pH_{fijo}

En el método de variaciones continuas, se obtuvieron mejores resultados a pH 's mayores de 8, en este caso la gráfica 5.6a), presenta un máximo en 281 nm, que conforme aumenta la concentración de ligante (LQM) en el medio se hace más notorio el movimiento hipercrómico de las bandas de absorbancia.

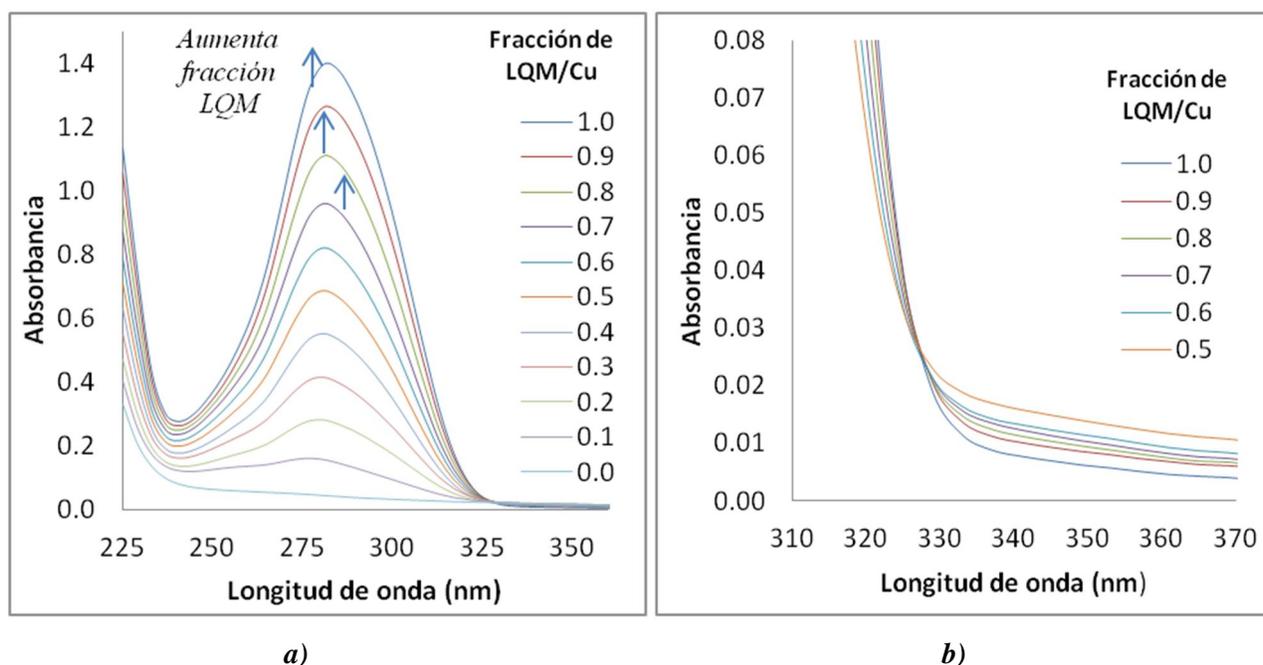


Figura 5.6. Gráficas obtenidas por el método de Variaciones Continuas, a) Absorbancia en función de la longitud de onda a pH fijo ($\text{pH} \approx 10$), b) Acercamiento del punto isobéptico

En la gráfica 5.6 de la figura b) se hace un acercamiento del punto isobéptico que se encuentra a 326 nm.

Mientras que en las gráficas de $\text{pH} = 2, 4, 6$ no es posible observar estos puntos isobésticos, por lo tanto es más posible encontrar complejos Metal-Ligante, a pH 's básicos.

5.2.2 Método de Relaciones Molares en Medio Acuoso $\text{pH}_{\text{fijo}}\text{LQM}_{\text{fijo}}$

En medio acuoso se impusieron diferentes valores de pH a las soluciones las trabajadas, fueron a 2, 4, 6, 8 y 10. El medio se impuso con HClO_4 y con NaOH . Solo se muestran las gráficas de $\text{pH} = 6$ y 10, donde es posible encontrar datos relevantes.

En el siguiente gráfico es el resultado de mantener el $\text{pH} \approx 6$, manteniendo fijo el ligante y agregando diferentes cantidades del metal, para llegar a una relación molar específica. Se observa la posible formación de un punto isobéstico, en 287 nm.

La bandas de absorción muestran un máximo de absorción en 273 nm, además de un desplazamiento hipercrómico antes del punto isobéstico conforme se aumenta la fracción de cobre.

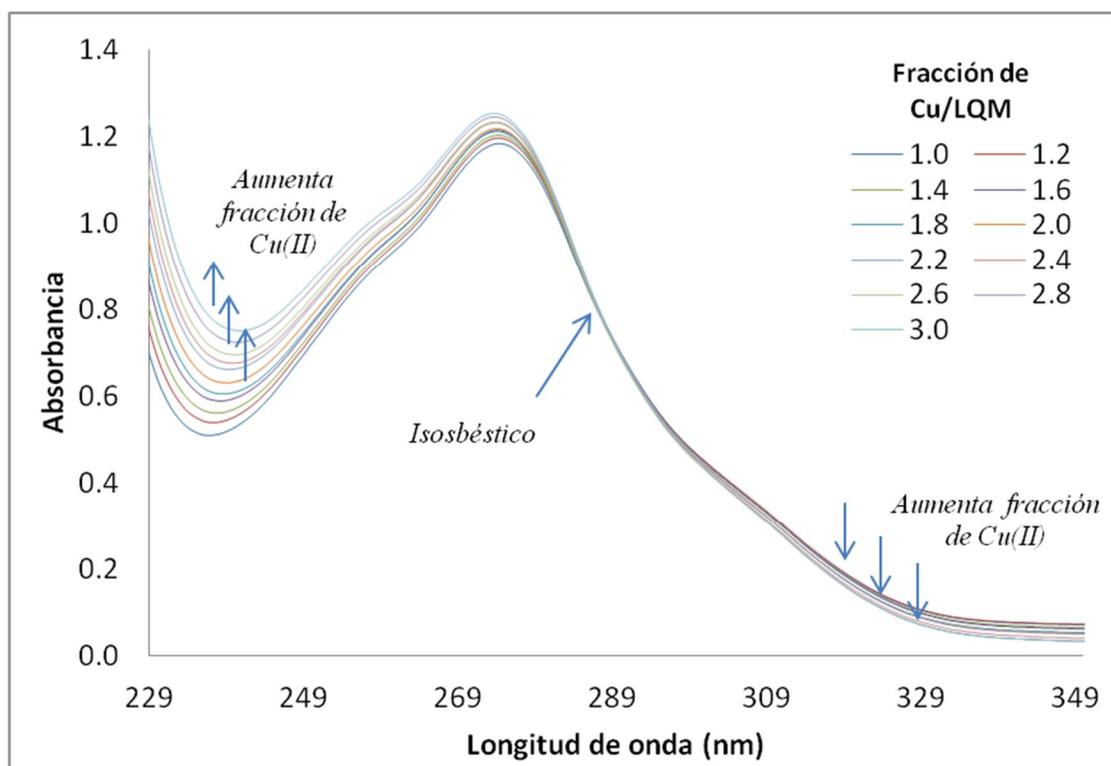


Figura 5.7. Gráfica a $\text{pH} \approx 6$, absorbancia en función de longitud de onda

En el caso de $\text{pH} \approx 10$, la figura 5.8 muestra que presenta un máximo en 281 nm el cual tiene un ligero desplazamiento hipsocrómico de 281 nm a 278 nm, así como la formación de dos puntos isobésticos.

Antes del primer punto isobéstico de 273 nm hay un movimiento hipercrómico, después un movimiento hipocrómico del máximo conforme aumenta la fracción del metal en el medio, el segundo isobéstico se presenta a 310 nm, después de éste nuevamente un movimiento hipercrómico, esto en un intervalo de 0 a 2 en fracción mol Cu (II).

Esto indica la posible formación de complejos con relación estequiométrica 1:1, 2:1 a $\text{pH} \approx 10$, respecto a Cu-LQM, esto por la fracción de Cu que se agregó en el medio.

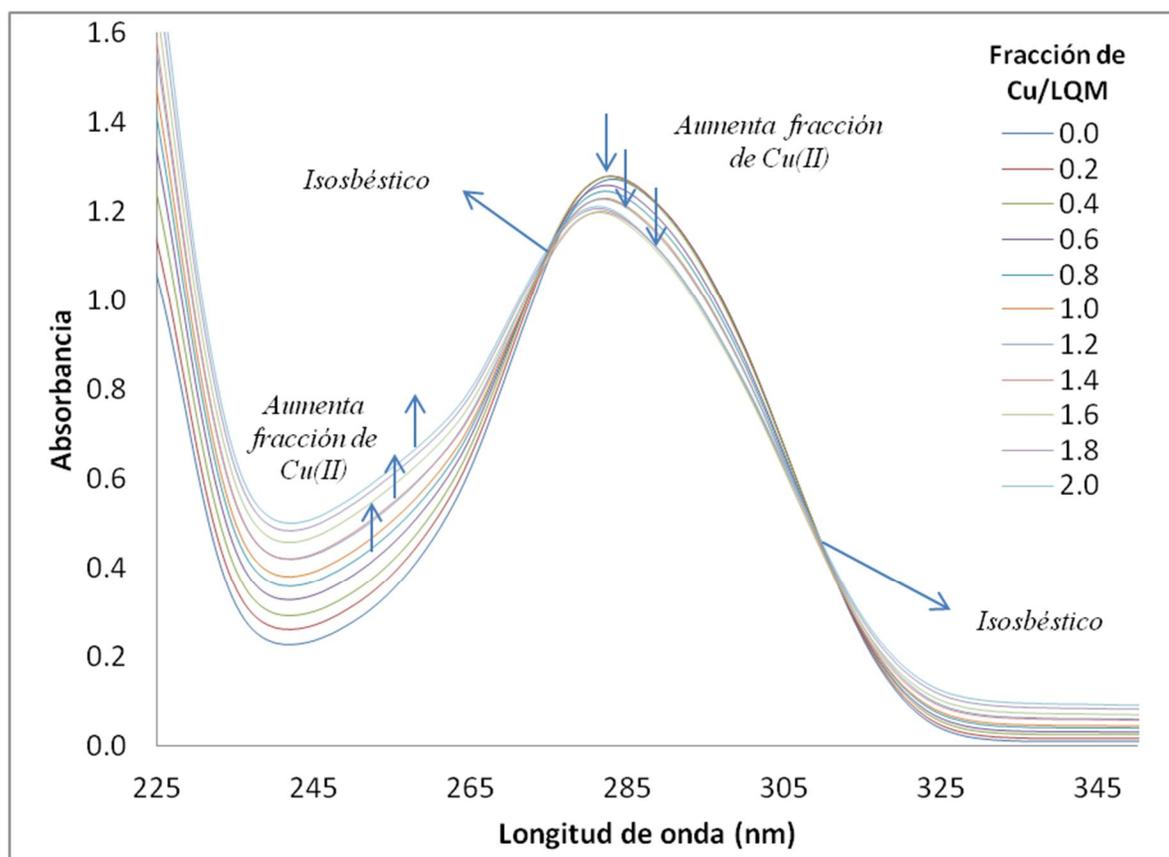


Figura 5.8. Gráfica a $\text{pH} \approx 10$, de absorbancia en función de la fracción mol de Cu(II)

5.2.3 Método de Relaciones Molares en Medio Acuoso $\text{pH}_{\text{fijo}}\text{Cu}_{\text{fijo}}$

En el caso de realizar el método de relaciones molares, pero manteniendo fijo el Cu (II) y agregando LQM, tenemos que la mayoría de las gráficas a diferentes pH's presentan movimiento hipercrómico en las bandas de absorbancia, debido a que se aumenta la cantidad de ligante, un ejemplo es la figura 5.9

En este caso no se presenta el movimiento de las bandas de cobre debido a su baja por esto que solo se muestran las del ligante. concentración, es

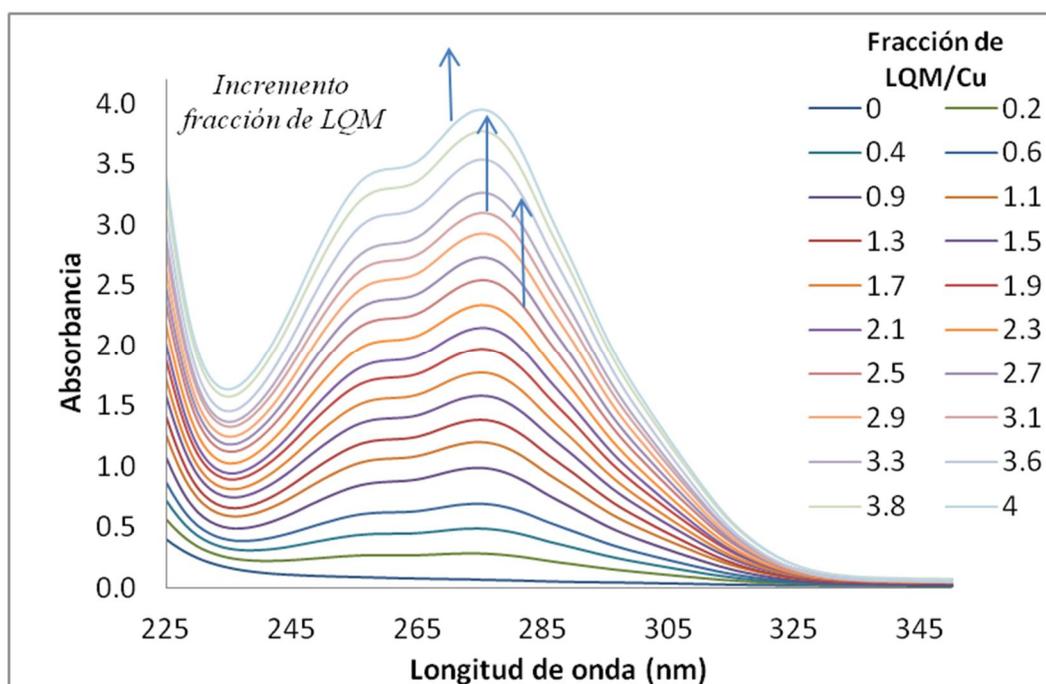


Figura 5.9 Gráfica $\text{pH} \approx 8$ de absorbancia en función de la fracción mol de LQM

5.3 VALORACIONES ÁCIDO-BASE A DIFERENTES RELACIONES ESTEQUIOMÉTRICAS

Una vez que se realizó el procedimiento de Relaciones Molares y Variaciones Continuas a pH fijo tanto del ligante como del metal, se realizó un barrido en todo el intervalo de pH, a relaciones metal ligante fijas.

5.3.1 Sistema Cu (II)/LQM en relación 1:1

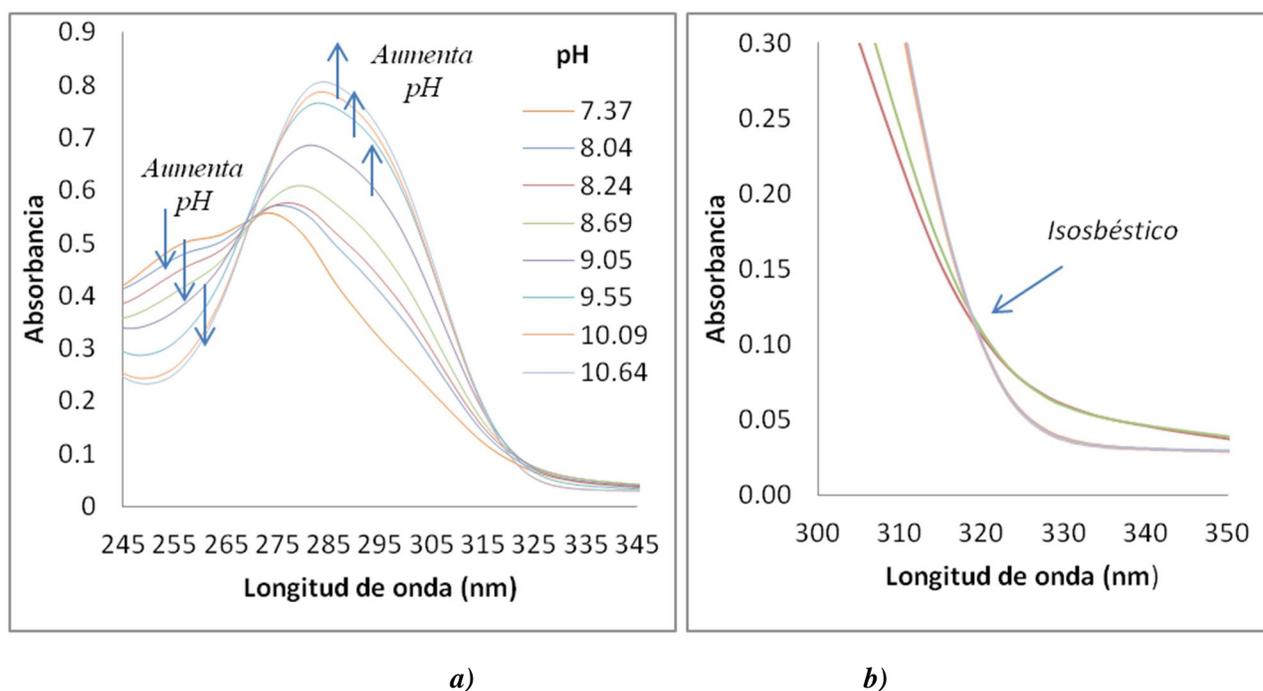


Figura 5.10. a) Barrido del sistema Cu (II)/LQM en relación 1:1, en un intervalo de pH de 7.37 - 10.64
b) Acercamiento del punto isobésico formado en el intervalo de pH de 7.37-10.64

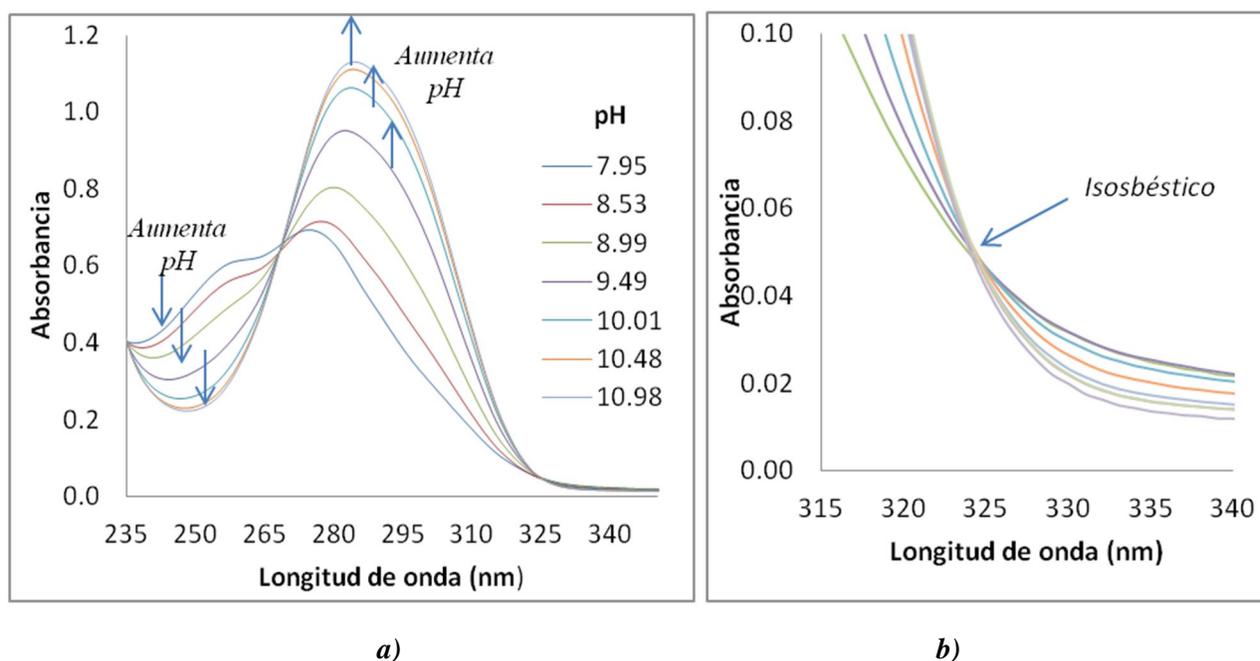
La figura 5.10 a), tiene un intervalo del barrido de pH 7.37-10.64, el cual es muy parecido a la figura 5.5, esto se debe a que son más notorios los intercambios de protones, y no es posible observar el cambio de bandas por formación de complejos.

Sin embargo al realizar un acercamiento de las bandas b), se observa que se forma un punto isobésico en 318 nm, que no se presentan para el ligante libre en la figura 5.5. El cual da el indicio de que es posible encontrar algún complejo en este intervalo de pH.

5.3.2 Sistema Cu (II)/LQM en relación 1:2

La gráfica 5.11(a) presenta un máximo 281 nm, así como un punto isobéptico en 267 nm, antes de este un desplazamiento hipocrómico y después de este un movimiento hiperocrómico esto conforme aumenta la basicidad del medio.

Si comparamos este gráfico con el 5.10, presenta el mismo punto isobéptico, y el desplazamiento hiperocrómico es mayor, pues la proporción del ligante es del doble.



**Figura 5.11. a) Barrido del sistema Cu (II)/LQM en relación 1:2, en un intervalo de pH de 7.95-10.98
b) Acercamiento del punto isobéptico formado en el intervalo de pH de 7.95-10.98**

Al realizar un acercamiento de las bandas de absorción en un intervalo de 315 a 340 nm, se observa en la figura 5.11 (b) la formación de un punto isobéptico 318 nm. El cual da el indicio de que es posible encontrar algún complejo en este intervalo de pH.

5.4. COMPLEJOS DE COBRE CON LQM 314 EN DMSO

El estudio en DMSO, se realizó debido que el medio nos permite aumentar la solubilidad del sistema y de esta forma aumentar la concentración del ligante 10^{-3} M (el cual es poco soluble en medio acuoso). De esta forma en este medio es posible observar las bandas de cobre en el intervalo de 400-900 nm.

5.4.1 Método de Variaciones Continuas en DMSO

Empleando el método de Variaciones Continuas, se obtienen los siguientes resultados en la grafica 5.12, a) la presencia de un punto isobéptico en 345 nm, el cual se encuentra cerca de las bandas donde absorbe el LQM, mientras b) es un punto isobéptico en la zona donde absorbe el cobre, a 756 nm.

Ambos puntos isobépticos se forman en relaciones cercanas a la de 0.5 [Cu/LQM], indicando que es posible encontrar complejos de estas especies en el sistema.

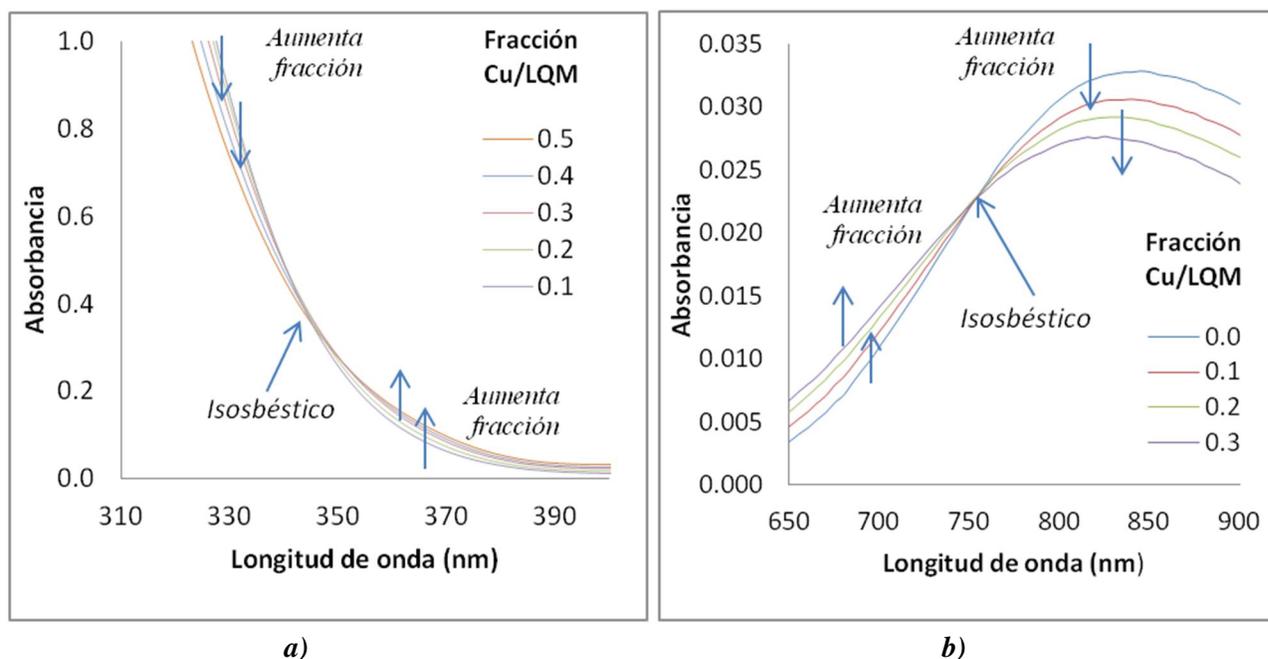


Figura 5.12. Gráficas obtenidas por el método de Variaciones Continuas. a) Punto isobéptico obtenido a 345 nm en una fracción de 0.5. b) Punto isobéptico obtenido a 756 nm

5.4.2 Método de Relaciones Molares Cu_{fijo} en DMSO

La gráfica 5.13 muestra un intervalo de 395-895 nm, debido que antes de 395 nm las bandas del ligante (LQM) saturan la señal debido a la concentración manejada ($10^{-3}M$), es posible observar un nuevo máximo en 431 nm, el cual no es visible en medio acuoso debido a la baja concentración que se maneja ($10^{-5} M$), esta banda de absorción se atribuye al complejo Cu-LQM, debido a que ni el ligante ni el cobre libre absorben en ese intervalo.

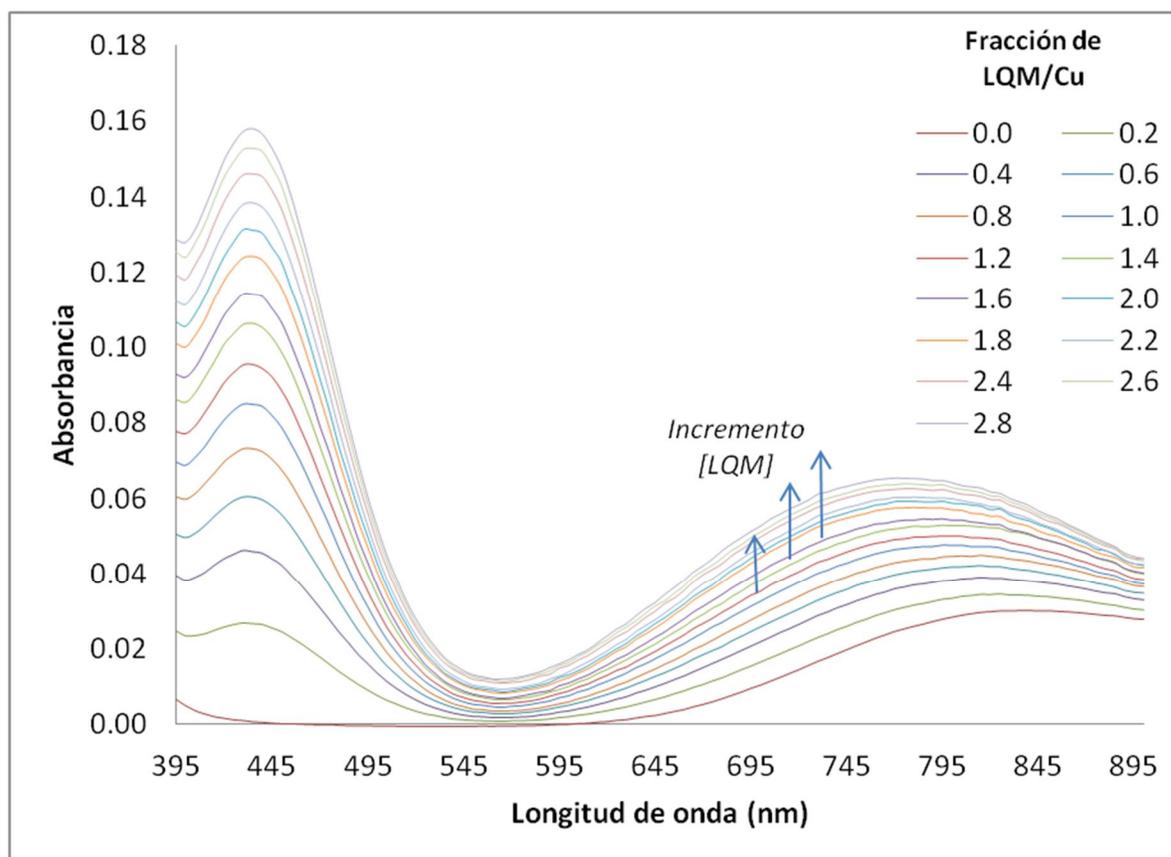


Figura 5.13. Banda obtenida del complejo Cu(II/ LQM), a Cu_{fijo}

En la experimentación se mantuvo el Cu fijo, pero se observa movimiento de las bandas de absorción de cobre, las cuales van de 600-900nm; se puede atribuir este movimiento a la formación de la nueva banda formada entre 400-550 nm, pues cabe mencionar que al realizar la experimentación la solución se tornó de color amarillo.

5.4.3 Método de Relaciones Molares LQM_{fijo} en DMSO

Como se ha mencionado las bandas del ligante no se muestran, pero el interés de realizar el experimento de manera inversa es comprobar la formación de la banda, la cual aparece nuevamente en un intervalo de 395-550 nm donde se observa el mismo máximo en 429 nm, esta banda se atribuye a la formación de un complejo de Cu(II) con LQM, como lo muestra la figura 5.14.

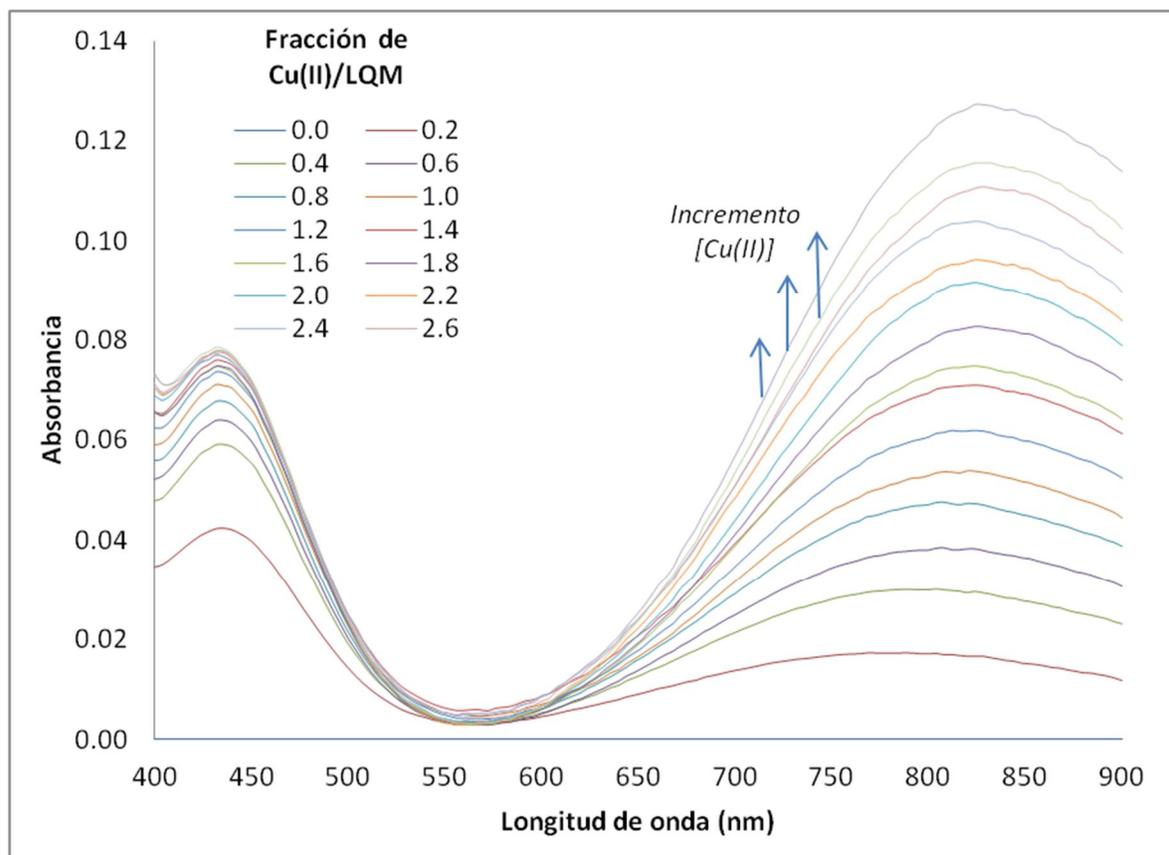


Figura 5.14. Espectro de absorción del complejo Cu(II)/LQM, a LQM_{fijo}

Hay que observar que también se aprecia el aumento de las bandas del Cu(II), esto debido a que se aumenta la relación del metal, pero una vez que este llega a la formación máxima de metal ligante ya no hay aumento de la nueva banda, solo del metal; además que cuando se agrega más solución del metal al medio la coloración disminuye.

CAPÍTULO 6: ANÁLISIS DE RESULTADOS

6.1 ESTUDIO DE ESTABILIDAD

6.1.1 Estabilidad del compuesto LQM 314

En la siguiente gráfica se muestra el comportamiento del LQM 314 en medio ácido a tres longitudes de onda diferentes, se puede observar que no hay cambios en la absorbancia, en este caso bajo una longitud de onda específica; por lo tanto, el compuesto LQM 314 es estable en la solución ácida.

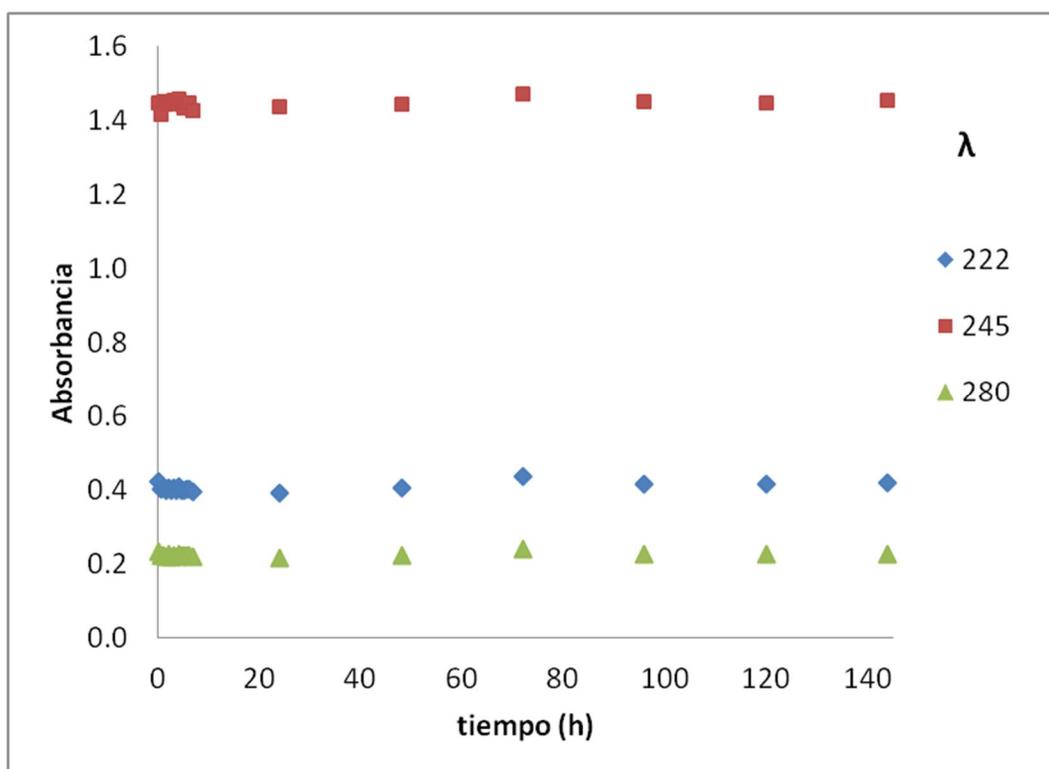


Figura 6.1. Comportamiento del compuesto LQM314 en medio ácido a distintas longitudes de onda, como función del tiempo.

La estabilidad del LQM 314 en medio básico es buena pues siguen una secuencia en las primeras 7 hr posteriormente, se nota más estable en las longitudes de onda 245 nm y 307 nm, pues la absorbancia permanece constante. En la longitud 283 nm las primeras horas hay unas ligeras variaciones, pero con el paso de tiempo la absorbancia permanece estable.

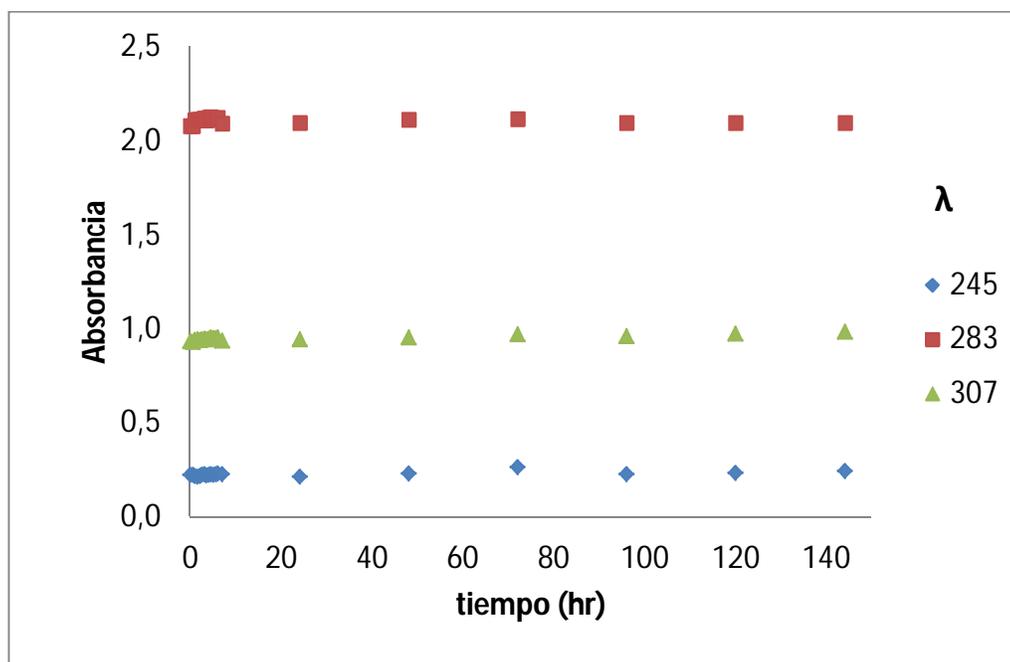


Figura 6.2 Comportamiento del compuesto LQM 314 en medio básico a distintas longitudes de onda, como función del tiempo.

La finalidad del estudio de estabilidad, es determinar las condiciones adecuadas en las cuales se trabajará con el compuesto LQM 314, pues es necesario conocer el comportamiento en el medio acuoso, ya que la experimentación se basa en equilibrios ácido base de intercambio de protones.

Con los resultados anteriores, se muestra que el compuesto LQM 314 es estable en solución, tanto en medio ácido como básico.

6.2 DETERMINACIÓN DE LAS CONSTANTES DE ACIDEZ DEL COMPUESTO LQM 314

La siguiente gráfica muestra la tendencia de la curva de valoración del LQM 314, a diferentes longitudes de onda en función del pH. Este tipo de gráficos es empleado para estimar visualmente el valor de pK_a , para posteriormente tratar los datos con programas computacionales.

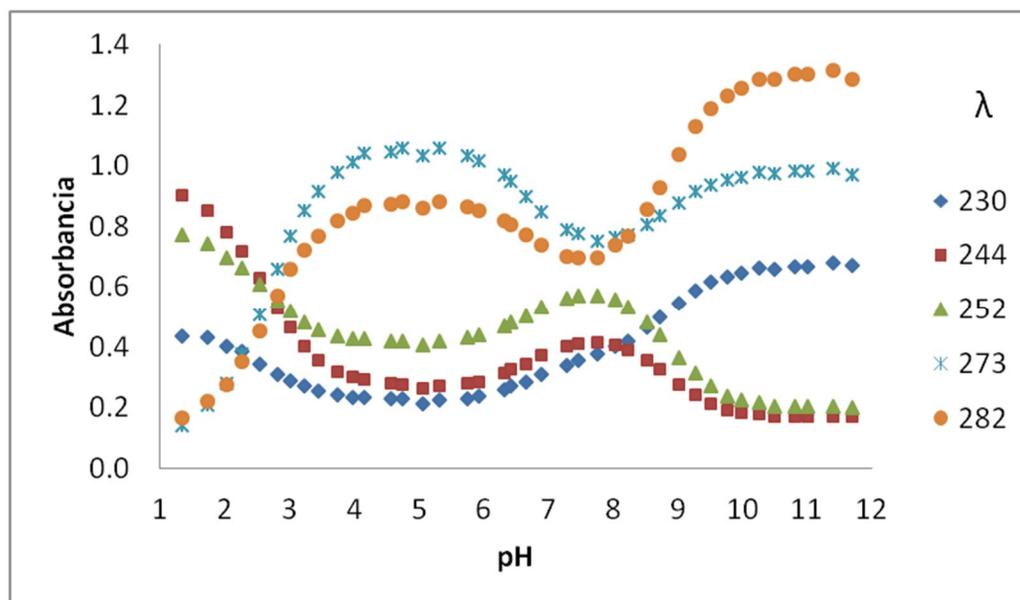


Figura 6.3. Comportamiento del compuesto LQM314 en función del pH en un intervalo de 1.344 a 11.7 a distintas longitudes de onda

Este compuesto dimorfolínico, tiene 3 cambios de pendiente, el primero se encuentra en un valor aproximado de $pH \approx 3$, mientras que los dos siguientes se encuentran más cercanos, aproximadamente en $pH \approx 7$ se encuentra el segundo cambio, después permanece constante en un intervalo muy corto y a $pH \approx 9$ se encuentra el tercer cambio de pendiente.

Una vez que se tiene un valor aproximado por estimación visual, se alimentan los datos a los programas computacionales, uno de ellos fue TRIANG el cual, indica la cantidad de especies que absorben de forma diferente dentro del sistema (Tabla 6.1), éste reporta 4 especies en un error de transmitancia de 0.006. Por lo que sería posible tener hasta 3 pK_a dentro del sistema.

Tabla 6.1 Resultados del número de especies ácido-base del compuesto LQM 314, con el programa TRIANG

Error (ΔT)	# Especies	Error (ΔT)	# Especies
0.0006	5	0.006	4
0.001	4	0.007	3
0.003	4	0.008	3
0.004	4	0.009	3
0.005	4	0.06	1

TRIANG emplea una matriz de 48 renglones (longitudes de onda) por 28 columnas (valores pH), los cuales se corrieron en un intervalo de 225 a 360 nm, cada 3 nm.

El programa SQUAD solo acepta 24 espectros, con 48 valores de absorbancia cada uno acomodado en 8 columnas por 6 filas máximo; por lo que, se eligieron los espectros con los valores más cercanos a los pK_a visuales, para cada modelo se eligió un intervalo de pH; para el modelo H_3LQM^{2+} de 2.028 a 3.746, para H_2LQM^+ 5.925 a 7.764 y para HLQM de 8.036 a 9.760.

Se utilizaron diferentes modelos químicos, considerando sus parámetros estadísticos, así como los coeficientes de absortividad molar calculados para las diferentes especies ácido-base y su congruencia con los resultados experimentales, como los mostrados en la tabla 6.2.

Tabla 6.2 Modelo químico refinado por el programa SQUAD para el compuesto LQM 314

Modelo		Equilibrios	
HLQM	$\log \beta (\sigma)$	$H^+ + LQM^- \rightleftharpoons HLQM$	$\log \beta_1 = 8.864 \pm 0.0028$
	pK_a	$H^+ + LQM^- \rightleftharpoons HLQM$	$pK_a = 8.864$
H ₂ LQM ⁺	$\log \beta (\sigma)$	$2H^+ + LQM^- \rightleftharpoons H_2LQM^+$	$\log \beta_2 = 15.591$ ± 0.0056
	pK_a	$\begin{array}{l} 2H^+ + LQM^- \rightleftharpoons H_2LQM^+ \\ HLQM \rightleftharpoons H^+ + LQM^- \\ \hline H^+ + HLQM \rightleftharpoons H_2LQM^+ \end{array}$	$pK_a = 6.734$
H ₃ LQM ²⁺	$\log \beta (\sigma)$	$3H^+ + LQM^- \rightleftharpoons H_3LQM^{2+}$	$\log \beta_3 = 18.271$ ± 0.0039
	pK_a	$\begin{array}{l} 3H^+ + LQM^- \rightleftharpoons H_3LQM^{2+} \\ H_2LQM^+ \rightleftharpoons 2H^+ + LQM^- \\ \hline H^+ + H_2LQM^+ \rightleftharpoons H_3LQM^{2+} \end{array}$	$pK_a = 2.680$
		σ_{Datos}	U
		3.034×10^{-3}	8.257×10^{-3}

Además considerando la figura 3.3, la estructura presenta un grupo hidroxilo del fenol, al cual se le puede atribuir el valor del $pK_a = 8.864$ del sistema, como el resto de la molécula es simétrica a los 2 nitrógenos se les atribuye los 2 valores restantes.

Además de proporcionar los valores de las constantes de equilibrio el programa SQUAD, también proporciona los valores de los coeficientes de absorptividad molar de cada una de las especies en el sistema, como se muestra en la figura 6.4.

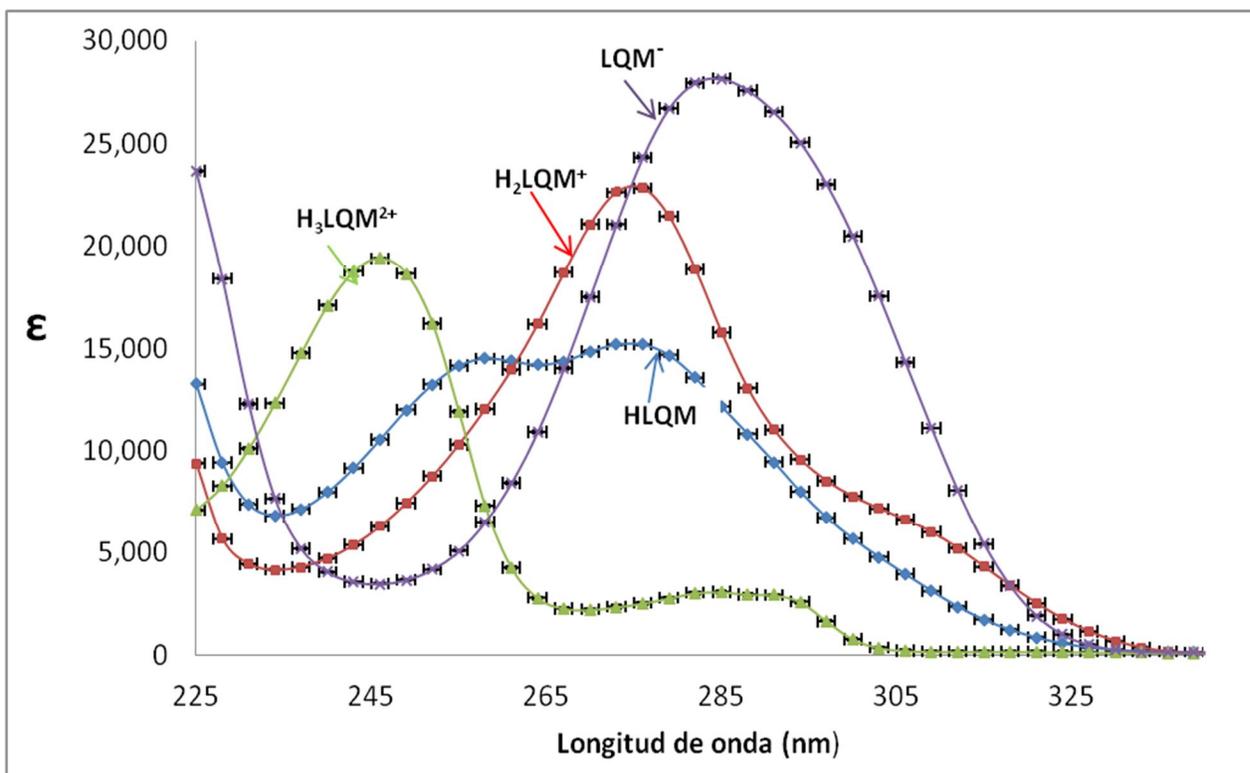


Figura 6.4. Gráfica de Coeficientes de Absortividad Molar del compuesto LQM 314.

Para confirmar un modelo adecuado, se realizó una simulación empleando los datos teóricos de la siguiente forma:

$$A = \epsilon bc$$

Cuando el programa SQUAD refina los valores, me proporciona los coeficientes de absorptividad molar de cada especie (ϵ), se conoce el ancho de la celda de cuarzo (b) y la concentración a la cual se realizó la experimentación (c), por lo que se decide encontrar los valores de absorbancia (A).

Empleando la siguiente ecuación:

$$A_T = (\epsilon_{H_3LQM^{2+}} * 1 * C_{H_3LQM^{2+}}) + (\epsilon_{H_2LQM^+} * 1 * C_{H_2LQM^+}) + (\epsilon_{H_3LQM^{2+}} * 1 * C_{HLQM}) + (\epsilon_{LQM^-} * 1 * C_{LQM^-})$$

Donde:

$$C_{H_3LQM^{2+}} = (f_{H_3LQM^{2+}}) * (C_T) \quad C_{HLQM} = (f_{HLQM}) * (C_T)$$

$$C_{H_2LQM^+} = (f_{H_2LQM^+}) * (C_T) \quad C_{LQM^-} = (f_{LQM^-}) * (C_T)$$

La figura 6.5, muestra en líneas punteadas los valores experimentales obtenidos a un pH específico, mientras que las líneas rectas muestran la simulación teórica, y se puede observar que el modelo propuesto puede predecir el comportamiento experimental del compuesto LQM 314; siendo mejor la simulación para medios ácidos.

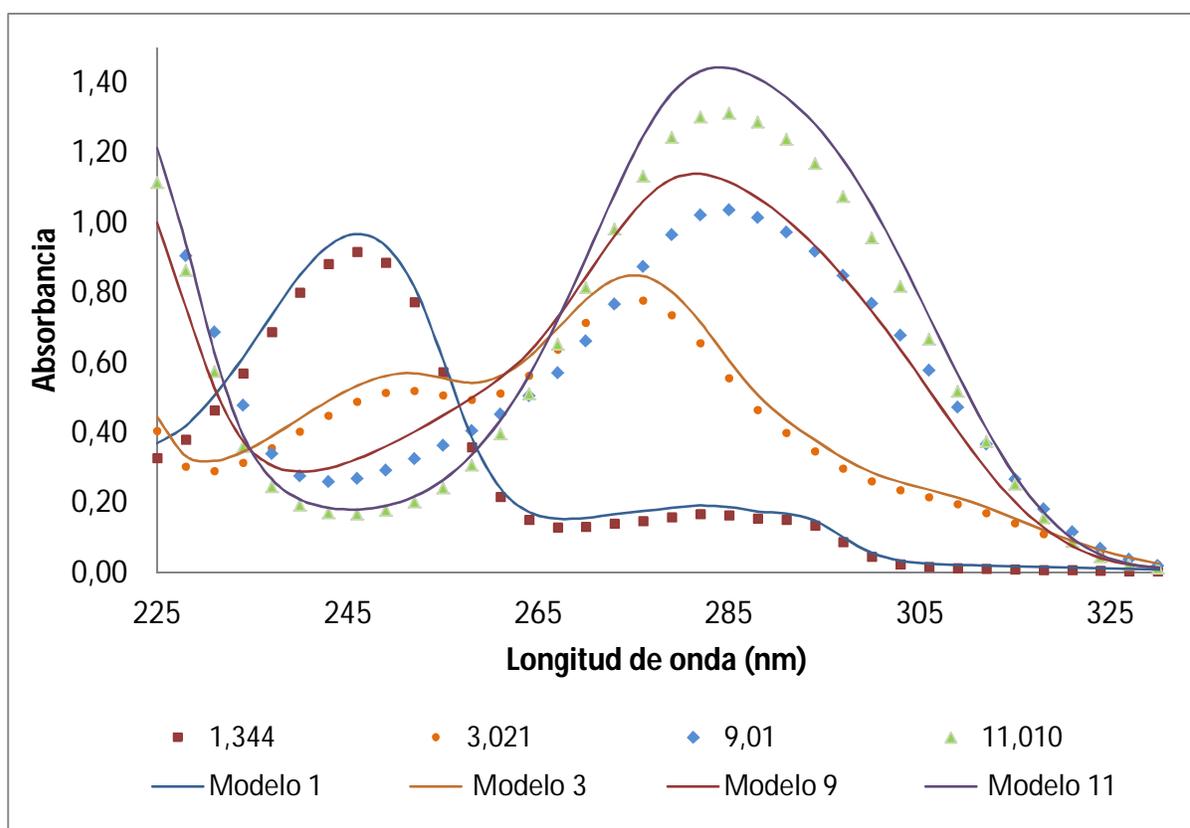


Figura 6.5 Gráfica comparativa de las bandas de absorción, entre modelo simulado y modelo teórico a diferentes pH

Empleando los valores obtenidos por el programa SQUAD, se realizó el diagrama de distribución de especies para todo el intervalo de pH del compuesto LQM 314. En este diagrama se puede observar que la especie menos estable es la HLQM, a comparación de las otras especies en un intervalo de pH determinado.

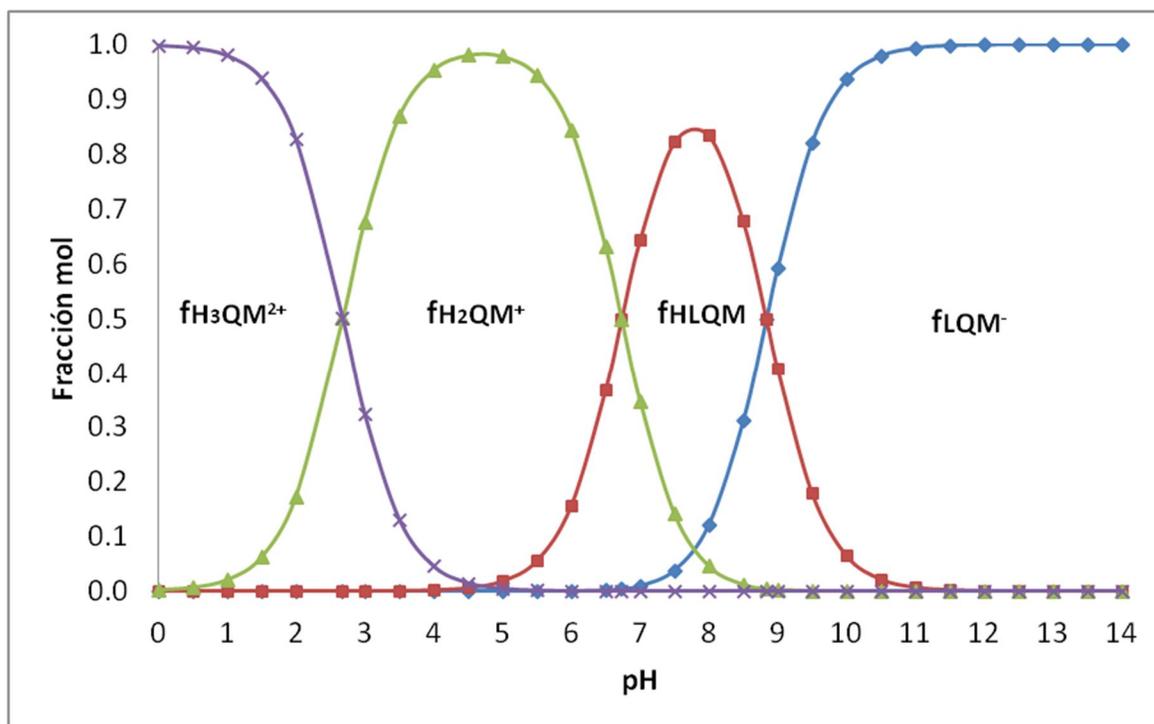


Figura 6.6. Diagrama de Distribución de Especies del Compuesto LQM 314.

La finalidad de determinar los pK_a 's del compuesto LQM 314, no solo es conocer sus propiedades ácido-base, sino también obtener los valores de coeficientes de absorción molar los cuales permitirán trabajar la especiación química con Cu(II).

6.3 COMPLEJOS DE Cu (II) CON LQM 314 EN MEDIO ACUOSO

6.3.1 Método de Variaciones Continuas a pH_{fijo}

Un método para obtener una aproximación de la relación entre metal/ligante, es el método de variaciones continuas. En la figura 5.6, se podía observar un punto isobéptico, el cual da evidencia de la formación de complejos, al graficar la absorbancia en función de una longitud de onda fija a 240 nm a $pH \approx 10$, se obtiene la figura 6.7, en la cual es posible encontrar un leve cambio de pendiente, indicando la posible formación de una especie poco cuantitativa.

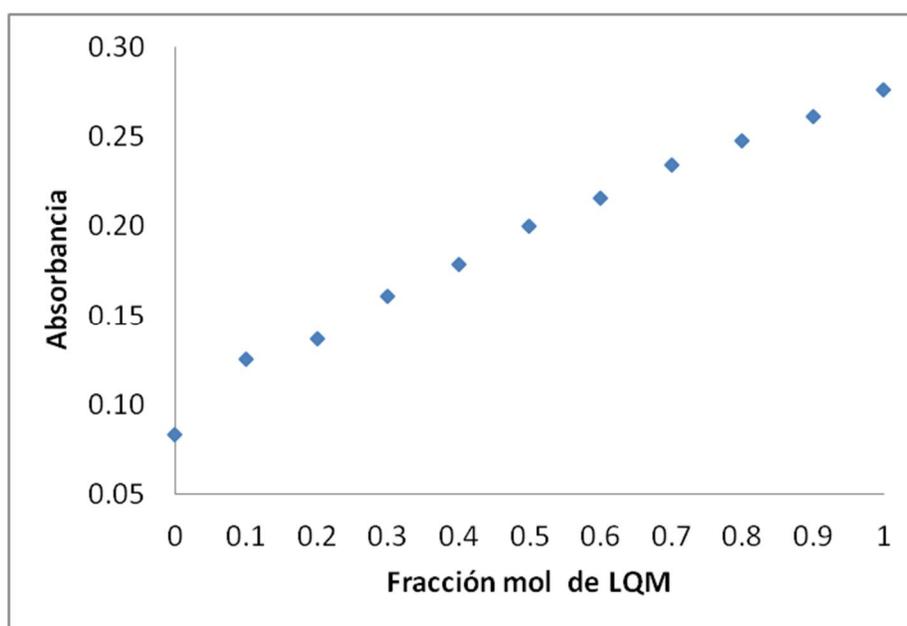


Figura 6.7. Gráfica de la Absorbancia en función de la fracción mol de LQM a una longitud de onda de 769 nm.

Para realizar la confirmación de la cantidad de complejos presentes, se emplean programas computacionales como lo es TRIANG, a continuación se muestra una tabla con la cantidad de posibles especies en el sistema.

Tabla 6.3 Número de especies de Cu (II)/LQM, después de correr TRIANG, por el Método Variaciones Continuas a pH≈10

Error (ΔT)	# Especies	Error (ΔT)	# Especies	Error (ΔT)	# Especies
0.0006	4	0.004	3	0.008	2
0.001	3	0.005	3	0.009	2
0.002	3	0.006	3	0.01	2
0.003	3	0.007	3	0.06	0

Fue posible encontrar hasta 3 especies que absorben, en un valor de transmitancia de 0.006 (el cual se refiere al error humano) en un intervalo de 225-385 nm, para tener una confirmación se usa el programa de SIBYLA, el cual emplea el porcentaje de varianza del 99.9996 % indica 3 especies, confirmando un intervalo de especies a un pH definido.

Tabla 6.4 Número de especies obtenidas por el programa SIBYLA

Cum. Var. [%]	Número de especies
99.9996	3
99.9999	4
100	5

Mientras que para conocer los valores de las constantes de formación para las especies en el sistema, se emplea SQUAD, el cual proporciona los valores de cada una de las constantes obtenidas en el pH≈10, se probaron diferentes modelos sin embargo no fue posible obtener valores con parámetros estadísticos aceptables y que fueran congruentes con los resultados experimentales.

Por lo tanto el método de variaciones continuas no proporciona datos para la obtención de los valores de constantes de equilibrio, por lo que es mejor emplear otro método.

6.3.2 Método de Relaciones Molares a pH_{fijo} LQM_{fijo}

Debido a que el LQM es poco soluble en medio acuoso, la concentración que se maneja fue de $10^{-5} M$ tanto en el ligante como en el metal, debido a esta concentración las bandas del Cu (II) se encuentran en el límite del error, por esto solo se observan las bandas del ligante, por lo que cualquier movimiento indicará un cambio en el sistema.

Para determinar un intervalo en donde se puedan encontrar algunas especies, se decidió realizarlo a diferentes pH's con la finalidad de ver especies en cada intervalo.

6.3.2.1 $pH \approx 8$

Al graficar a una longitud de onda fija en función del ligante o del metal, se obtuvieron los siguientes gráficos, en donde los cambios de pendiente, indican la presencia de complejos en este valor de pH.

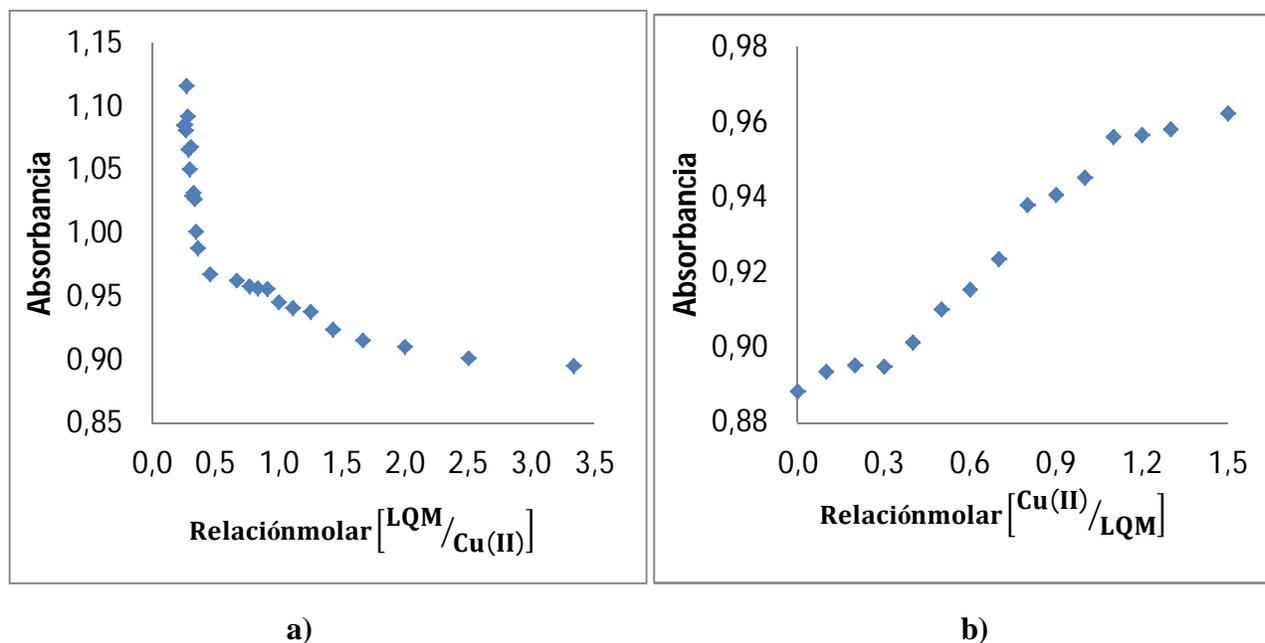


Figura 6.8. Gráfica de la Absorbancia en función de la Relación Molar a una longitud de onda de 273 nm a $pH \approx 8$

La gráfica a) tiene el cambio de pendiente más pronunciado aproximadamente en una relación de 0.5 L/M, indicando la posible relación estequiométrica 1:2 metal/ligante, mientras que en la gráfica b) no es posible indicar una estequiometría fija, esto puede deberse a la formación de diversos complejos los cuales no son cuantitativos a estas condiciones.

Por lo tanto la que nos proporciona mayor información es la gráfica a), mientras que en la tabla 6.5 nos indica la cantidad de especies posibles en este intervalo de trabajo.

Tabla 6.5 Número de especies de Cu(II)/LQM , después de correr TRIANG, por el Método Relaciones Molares

Error (ΔT)	# Especies	Error (ΔT)	# Especies	Error (ΔT)	# Especies
0.0006	3	0.004	2	0.008	2
0.001	3	0.005	2	0.009	2
0.002	2	0.006	2	0.01	2
0.003	2	0.007	2	0.06	0

Para corroborar la cantidad de especies, se emplea SIBYLA, la cual me presenta en la tabla 6.6 hasta 3 especies en 99.9996, lo cual concuerda con TRIANG, ambos me indican el número de especies que se pueden encontrar basándose en cambios en las bandas de absorción.

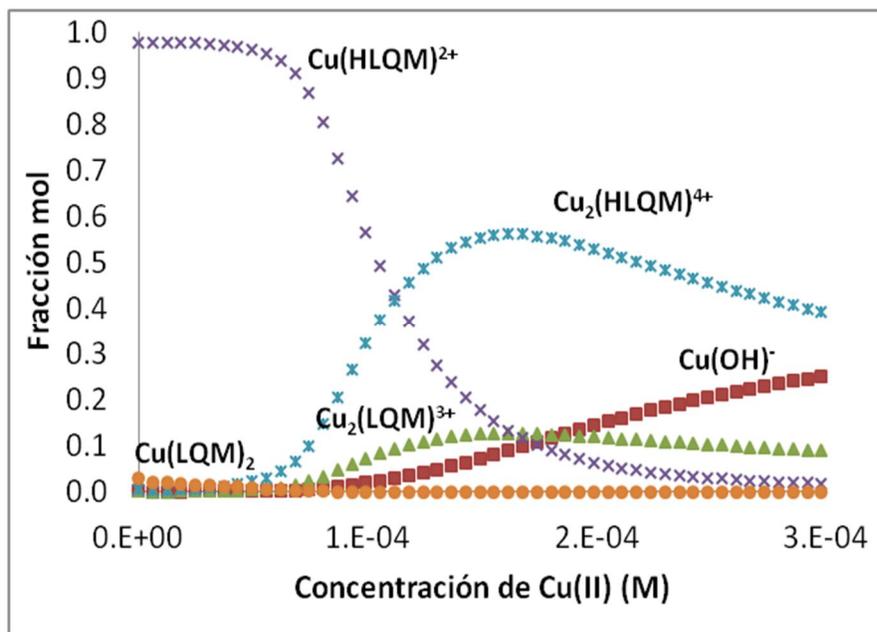
Tabla 6.6 Número de especies obtenidas por el programa SIBYLA

Cum. Var. [%]	Número de especies
99.9996	3
99.9999	4
100	5

Posteriormente se usa SQUAD, como vemos en la tabla 6.7 se obtiene especies protonadas en este rango debido a que empieza a disminuir el valor de pH.

Tabla 6.7 Valores de log β , de los complejos formados de Cu(II)/LQM por el Método de Relaciones Molares a pH=8

Modelo	Log β (σ)	Datos Estadísticos
Cu(HLQM)²⁺	16.260 \pm (0.1231)	$\sigma_{Datos} = 1.518 \times 10^{-2}$ U = 1.343 $\times 10^{-1}$
Cu₂(HLQM)⁴⁺	21.421 \pm (0.0507)	



Conocidos los valores de las constantes de equilibrio, es posible realizar por medio de MEDUSA los diagramas de distribución de especies, como lo muestra la figura 6.9.

Dependiendo de la fracción es posible encontrar a especies en función de cobre o del ligante.

Figura 6.9. Diagrama de Distribución para las Especie de Cu(II) en el sistema de Cu(II)/LQM a pH ≈ 8 en función de la concentración de Cu(II)

El siguiente diagrama de la figura 6.10, se muestra en función de la fracción del ligante, como es posible observar al disminuir el pH comienza a observarse especies del ligante libre además al aumentar la concentración de ligante comienza la formación de los complejos hasta llegar a las especies polinucleares.

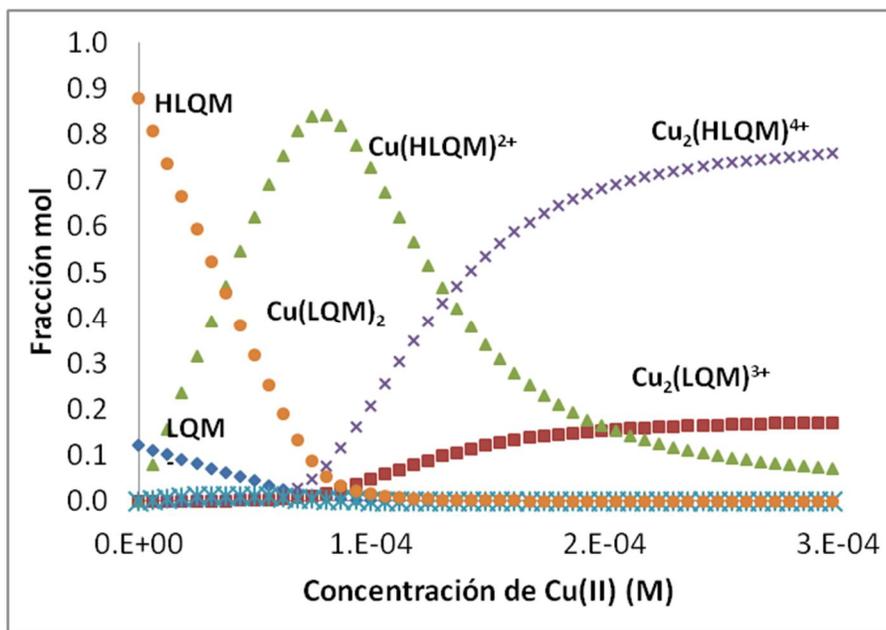


Figura 6.10. Diagrama de Distribución para las Especie de LQM en el sistema de Cu(II)/LQM a pH ≈ 8 en función de la concentración de Cu(II)

6.3.2.2 $pH \approx 10$

La figura 6.11 se obtuvo al graficar a una longitud de onda específica de 245 nm a $pH \approx 10$ de la figura 5.8, en función de la relación molar de M/L y L/M. En ambas figuras se pueden observar cambios de pendiente, a) el primero aproximadamente a una relación 1:1 M/L, y adelante se muestran otros ligeros cambios

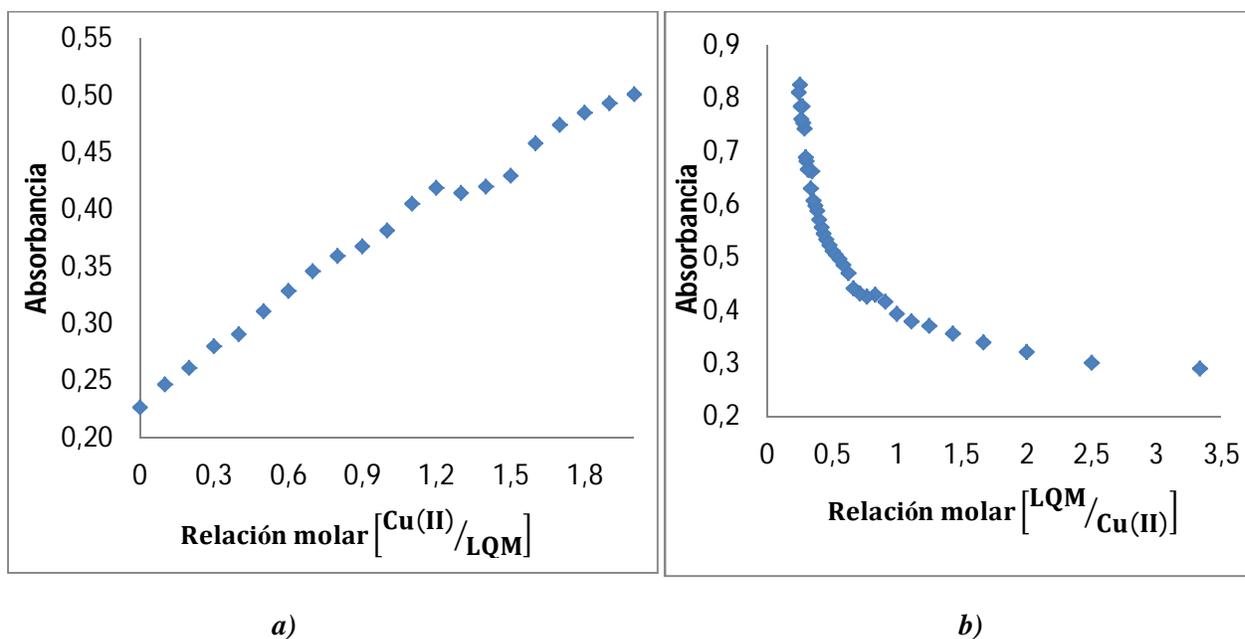


Figura 6.11. Gráficas de Absorbancia en función de la Relación Molar a una longitud de onda de 245 nm a $pH \approx 10$

Se observa el cambio de pendiente más pronunciado, en la representación de la figura b) indicando con esto la posible relación 2:1 en función de Cu/LQM, estos cambios representan la posible interacción entre el metal y el ligante.

Empleando el programa TRIANG, se encuentran aproximadamente de 2-3 especies, como se muestra en la tabla 6.8.

Tabla 6.8 Número de especies de Cu(II)/LQM , después de correr TRIANG, por el Método Relaciones Molares

Error (ΔT)	# Especies	Error (ΔT)	# Especies	Error (ΔT)	# Especies
0.0006	3	0.004	2	0.008	1
0.001	3	0.005	2	0.009	1
0.002	2	0.006	2	0.01	1
0.003	2	0.007	2	0.06	0

Tabla 6.9 Número de especies obtenidas por el programa SIBYLA

Cum. Var. [%]	Número de especies
99.9996	3
99.9999	4
100	5

La tabla 6.9 muestra que SIBYLA indica un rango de 3-5 especies en este sistema, pero el valor que nos interesa para comparar con TRIANG es a 99.9996 el cual indica 3 especies, que asemejándose con el número de especies en el método de variaciones continuas, indicando concordancia en las especies formadas en dicho pH.

En el método de relaciones molares fue posible obtener resultados con SQUAD, este refinó valores de las especies en el pH trabajo, además el valor de las constantes junto con la estadística mejora con este método, como se muestra en la tabla 6.10, pues tenemos una cantidad de datos mayor que en el método de Job.

Tabla 6.10 Valores de log β , de los complejos formados de Cu(II)/LQM en agua por el Método de Relaciones Molares a pH=10

Modelo	Log β (σ)	Datos Estadísticos
$\text{Cu}_2(\text{LQM})^{3+}$	$12.779 \pm (0.077)$	$\sigma_{\text{Datos}} = 5.893 \times 10^{-3}$ $U = 1.986 \times 10^{-2}$
$\text{Cu}(\text{LQM})_2$	$11.668 \pm (0.070)$	

Con los valores obtenidos de $\text{Log } \beta$, es posible construir los diagramas de distribución de especies, en la figura 6.12 se tiene el diagrama a pH fijo, el cual nos indica que conforme se aumenta la cantidad de Cu(II) tiende a la formación de complejos polinucleares como lo es el Cu_2LQM .

Se observa la existencia todavía de la especie $\text{Cu}(\text{OH})^-$.

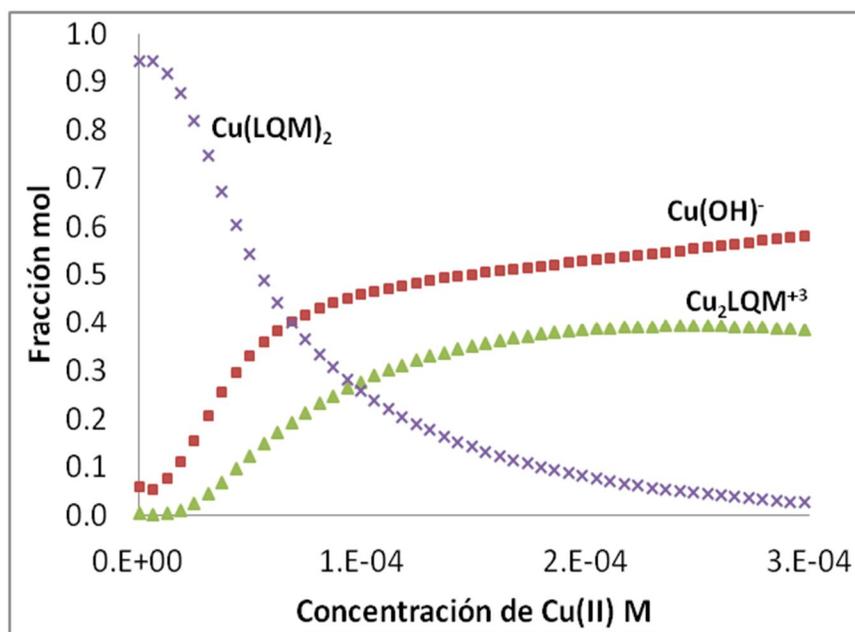


Figura 6.12. Diagrama de Distribución para las Especie de Cu(II) en el sistema de Cu(II)/LQM a pH ≈10 en función de la concentración de Cu(II)

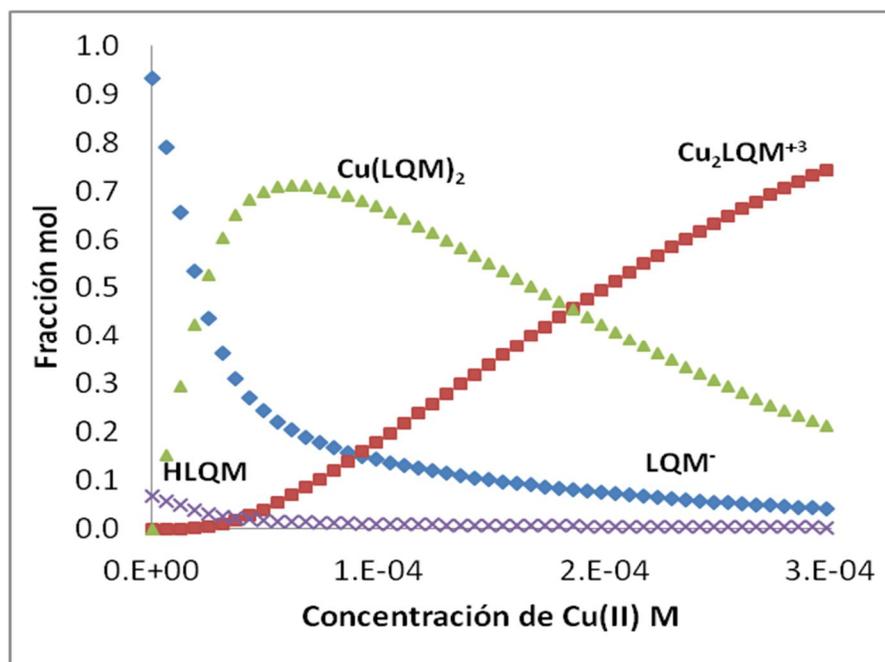
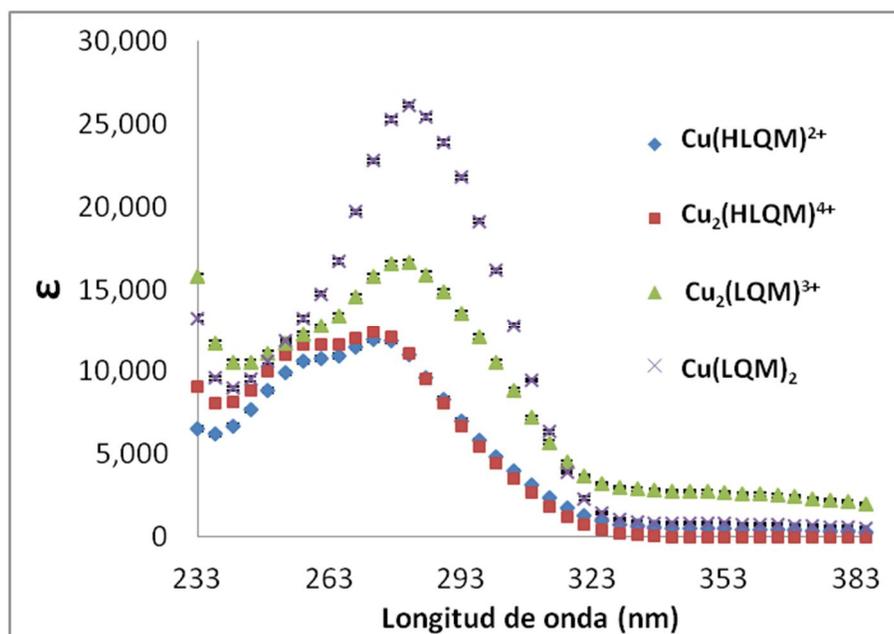


Figura 6.13. Diagrama de Distribución para las Especie de LQM en el sistema de Cu(II)/LQM a pH ≈10 en función de la concentración de Cu(II)

Mientras que al realizar el gráfico en función de las especies del ligante figura 6.13, se observa que hay ligante libre en el medio, además disminuye la cantidad del complejo $\text{Cu}(\text{LQM})_2$ mientras comienza la formación del complejo Cu_2LQM y al final predomina éste ultimo.



Como se muestra en la figura 6.14, es posible obtener los Coeficientes de Absortividad por el programa SQUAD, de los complejos refinados en ambos pH's.

Las especies protonadas corresponden a $\text{pH} \approx 8$ mientras que las otras 2 a $\text{pH} \approx 10$.

Figura 6.14. Coeficientes de Absortividad Molar de las especies obtenidas en $\text{pH} 10$ y 8

Debido a que los sistemas se complican conforme se avanza en el intervalo de pH , solo se lograron refinar los valores de constantes para $\text{pH} \approx 8$ y 10 , pues en el primero solo tenemos una especie del ligante (LQM^-) en el sistema, además la probabilidad de que el cobre compleje al ligante es mayor a pH 's básicos.

6.3.3 Método de Relaciones Molares a pH_{fijo} Cu_{fijo}

La figura 6.15 se obtuvo al graficar a una longitud de onda de 273 nm a $\text{pH} \approx 8$. En a), no fue posible observar las bandas de cobre (por la baja concentración), por lo tanto, al agregar el ligante no hay cambio en la pendiente que indique alguna relación estequiométrica entre el metal y el ligante, mientras que en b) se observa el cambio de pendiente muy pronunciado, indicando con esto la formación de un complejo en el sistema.

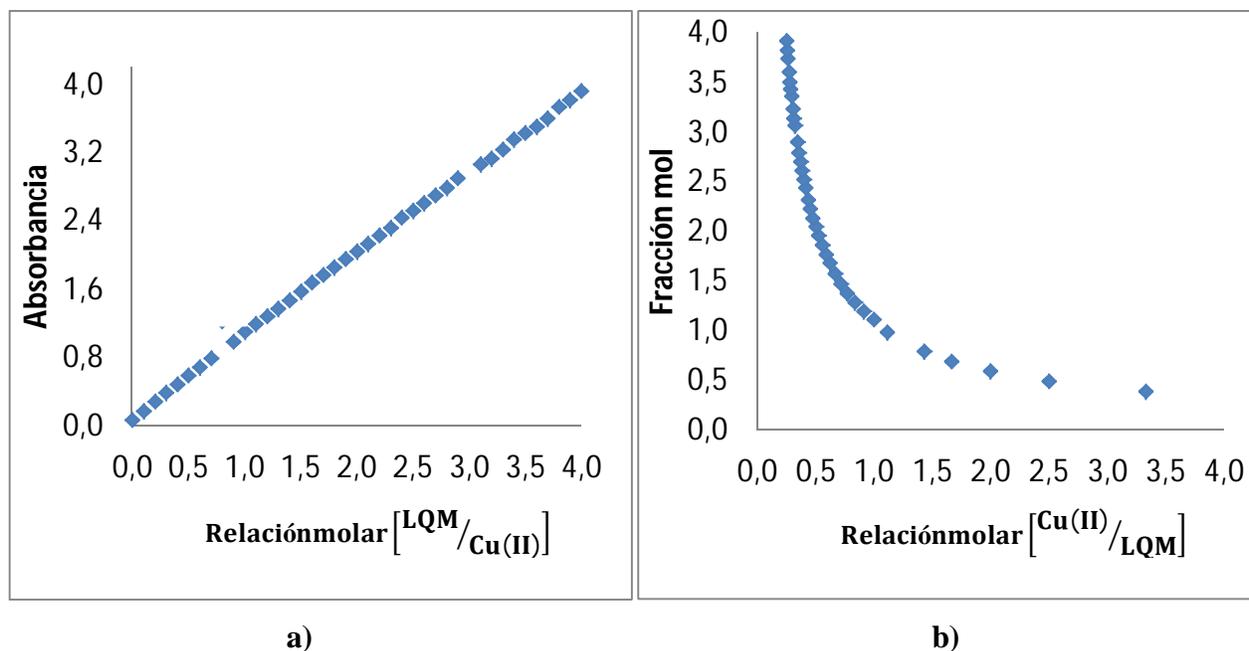


Figura 6.15. Absorbancia en función de la fracción mol a determinada longitud de onda de 273 nm a $pH \approx 8$

Al ver la gráfica 6.15 (b) se observa muy bien el cambio de pendiente, pero al refinar los modelos, empleando los programas computacionales solo hay aumento en las bandas de absorción, por lo que no es posible refinar un modelo adecuado con estos datos.

En el método de Relaciones Molares, cuando se mantiene el LQM_{fijo} y se agrega el Cu (II), es el experimento que nos proporciona mayor información, esto se debe a que al agregar el cobre las bandas del ligante se mueven y dan respuesta indicando la formación de al menos un complejo, esto en comparación de Cu fijo moviendo LQM, pues los programas computacionales registran mejor esos cambios en los espectros de absorción.

6.4 ESTEQUIOMETRÍA EN MEDIO ACUOSO

Una vez determinadas las constantes en cada intervalo de pH, se realiza un barrido en todo el intervalo de pH, al agregar soluciones en proporciones estequiométricas, se espera que se favorezca la estequiometría deseada, y de esta forma encontrar a todas las especies que intervienen en el sistema.

6.4.1 Sistema Cu(II)/LQM en relación 1:1

La estequiometría 1:1 metal /Ligante no pudo ser refinada en el método de relaciones molares a pH fijo, se realizó en todo el intervalo de pH debido a que los resultados que esperábamos encontrar eran complejos sencillos y no polinucleares debido a la concentración trabajada y el medio.

El primer sistema que se pretende tener es el siguiente:

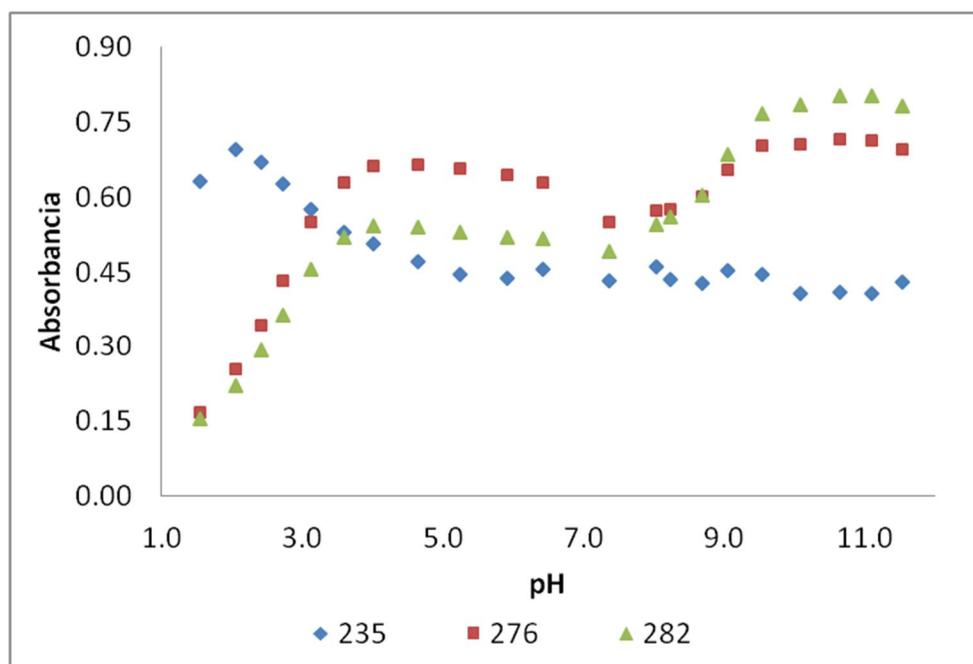


Figura 6.16 Comportamiento del compuesto LQM 314 en función del pH en un intervalo de 1.344 a 11.7 a distintas longitudes de onda a una relación estequiométrica fija 1 Cu(II) : 1 LQM

En este caso la gráfica 6.16 es similar a la 6.3 obtenida en la determinación de constantes de acidez, en este caso no hay un cambio notable donde se observan los cambios de pendiente, los cuales se deben a la protonación, sin embargo debido a que el cobre tiene carga (+), puede deberse los cambios a la protonación y al mismo tiempo al complejo.

Debido a que no hay cambios significativos, se emplearan programas computacionales los cuales me indicaran la cantidad de especies y el valor de estas especies en el medio, y me arrojaran mayores datos que los gráficos.

La siguiente tabla muestra el número de especies que fue capaz de encontrar el programa en la relación estequimétrica de 1:1, el error se encuentra en el ΔT de 0.006, el cual me indica que puedo tener 5 especies, se atribuyen 4 a las especies del ligante que puedan estar en el medio y una más que puede ser la del complejo formado.

En este caso el intervalo en el cual se corrió el programa fue de 241- 401nm,

Tabla 6.11 Resultados de Cu (II) / LQM , después de correr TRIANG

Error (ΔT)	# Especies	Error (ΔT)	# Especies	Error (ΔT)	# Especies
0.0006	8	0.004	5	0.008	3
0.001	8	0.005	5	0.009	3
0.002	5	0.006	5	0.01	3
0.003	5	0.007	5	0.06	2

Como se revisó anteriormente en el método de relaciones molares se refinaron 2 complejos por cada valor de pH, por lo que se empleó otro programa que detecta más variaciones en las bandas, como lo es SIBYLA, en donde indica que puede encontrar entre 6-8 especies en el sistema proporcionado.

Tabla 6.12 Número de especies obtenidas por el programa SIBYLA

Cum. Var. [%]	Número de especies
99.9996	6
99.9999	7
100	8

Como TRIANG y SIBYLA solo me indica la cantidad de especies, se empleo SQUAD, como se conoce que en el sistema hay especies protonadas y se conocen sus constantes y valores, estas se mantuvieron fijas dentro del programa así como la constante de CuOH (a pH's básicos el cobre se hidroxila). Se introdujeron una serie de espectros.

Al final se eligieron los modelos químicos considerando los datos estadísticos, los coeficientes de absorptividad que arrojaba SQUAD y que fueran concordantes con los resultados, con todo lo anterior se muestra la siguiente tabla de resultados.

Tabla 6.13 Resultados de Cu(II)/LQM, después de correr SQUAD

ESTEQUIMETRIA 1:1			
MODELO	LOG β (σ)	σ_{Datos}	U
Cu(LQM) ⁺	11.688 ± (0.177)	3.85X10 ⁻²	9.72X10 ⁻¹
Cu(HLQM) ²⁺	20.120 ± (0.176)		

El programa también me proporciona los coeficientes de absorptividad molar de las especies encontradas en el sistema, las cuales se muestran en la siguiente gráfica.

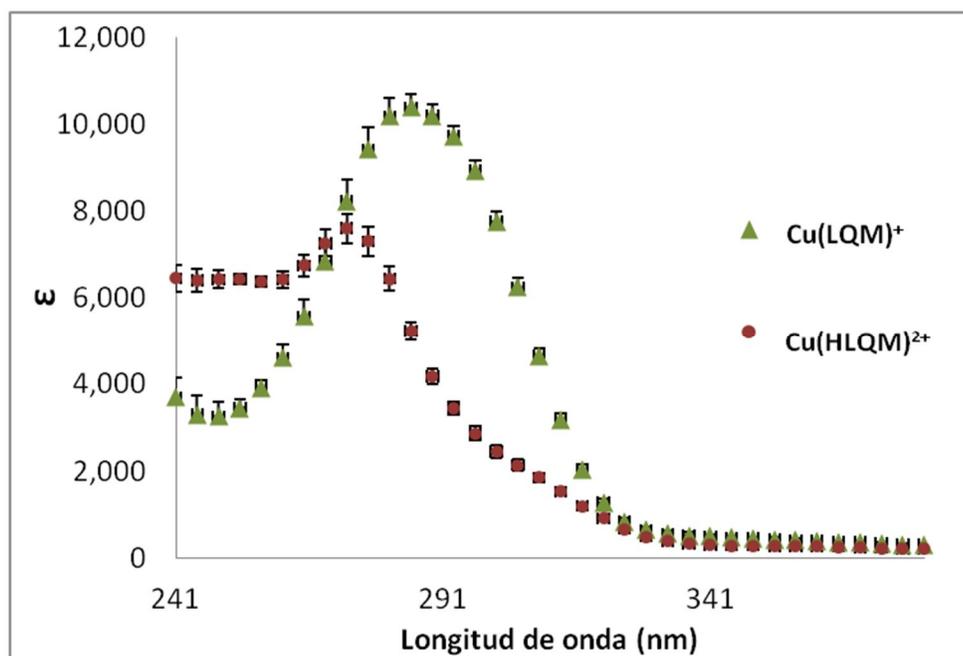


Figura 6.17 Coeficientes de absorptividad de los complejos Cu(II)-LQM con relación 1:1

Los datos obtenidos solo reflejarían a las especies más predominantes, pero no muestra gráficamente la cantidad total de especies existentes en todo el intervalo de pH, aunque estas no sean estables.

6.4.2 Sistema Cu(II)/LQM en relación 1:2

La siguiente reacción muestra la posible formación del complejo 1:2



Mientras que la gráfica muestra 3 cambios de pendiente, los cuales son atribuidos especialmente a las especies protonadas del sistema y no específicamente a la formación de los complejos, es por esta razón que se espera que los datos computacionales muestren mejores resultados, que los métodos gráficos.

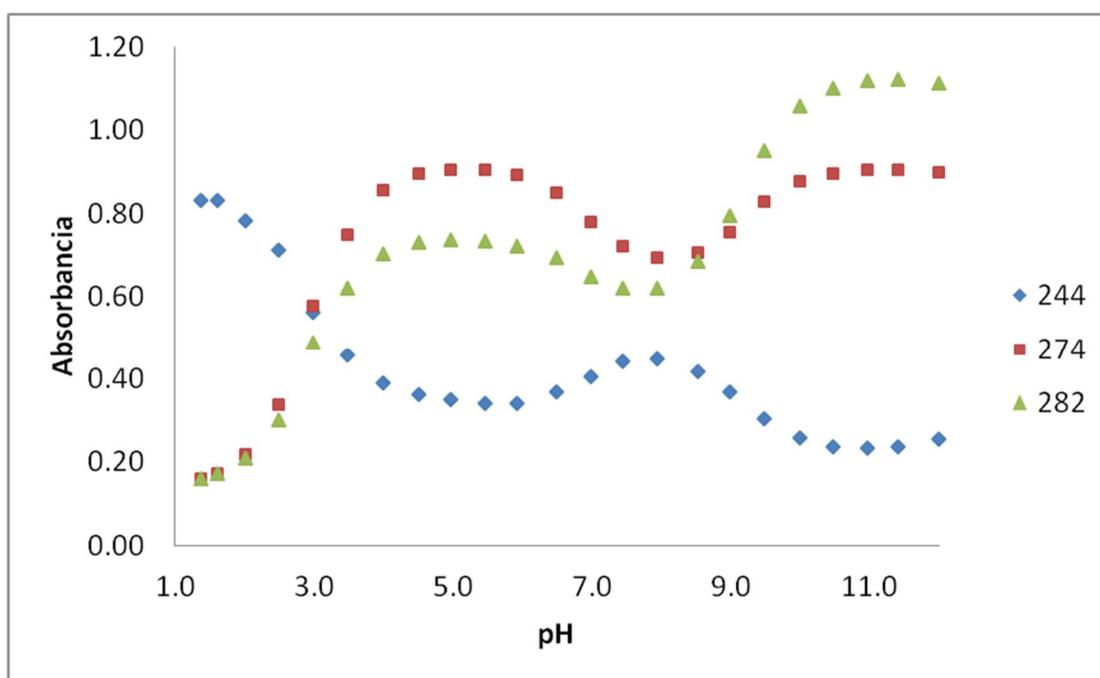


Figura 6.18 Comportamiento del compuesto LQM 314 en función del pH en un intervalo de 1.344 a 11.7 a distintas longitudes de onda a una relación estequiométrica 1 Cu(II):2 LQM

En comparación con la figura 6.16, la única diferencia es el aumento en la absorbancia, mientras que los inflexiones permanecen en los mismos lugares, además esta gráfica también tiene mucha similitud con la gráfica 6.3, la cual se obtiene por las constantes de acidez.

En este caso TRIANG solo detecta 4 posibles especies dentro del sistema 1:2 M/L como lo muestra la tabla 6.14, se empleó una matriz de 41 filas por 23 columnas que abarcan todo el intervalo de pH.

Sin embargo, no es posible atribuirle una especie al complejo, pues al determinar las constantes de acidez se encontraron 4 especies, por lo tanto se esperaría más de 4 especies.

Tabla 6.14 Resultados de Cu(II)/LQM , después de correr TRIANG

Error (ΔT)	# Especies	Error (ΔT)	# Especies	Error (ΔT)	# Especies
0.0006	6	0.004	4	0.008	4
0.001	6	0.005	4	0.009	4
0.002	5	0.006	4	0.01	3
0.003	4	0.007	4	0.06	1

Tabla 6.15 Número de especies obtenidas por el programa SIBYLA

Cum. Var. [%]	Número de especies
99.9996	4
99.9999	5
100	6

SIBYLA, detecta ligeros cambios en el movimiento de la absorbancia y se los atribuye a una especie diferente, es por esto que me indica de 4-6 especies en todo el intervalo de pH, pero la cantidad sigue siendo menor en comparación de las encontradas por el método de relaciones molares.

Al refinar los datos con el programa SQUAD, se obtuvieron 3 especies en el sistema donde los valores estadísticos eran buenos comparándolos con los demás obtenidos, en este caso predominan las especies protonadas.

Tabla 6.16 Resultados de Cu(II)/LQM, después de correr SQUAD

ESTEQUIMETRIA 1:2			
MODELO	Log β (σ)	σ_{Datos}	U
Cu(HLQM) ₂ ²⁺	36.673 \pm (0.117)	7.38X10 ⁻²	3.12X10 ⁻¹
Cu(LQM) ₂	40.627 \pm (0.077)	6.76X10 ⁻²	2.62X10 ⁻¹

La figura 6.19 muestra los Coeficientes de Absortividad Molar de los complejos de Cu(II)/LQM con estequiometría 1:2 respectivamente.

Esta figura es muy similar a la 6.17 solo que los valores de absorptividad son casi el doble esto se debe a la estequiometría.

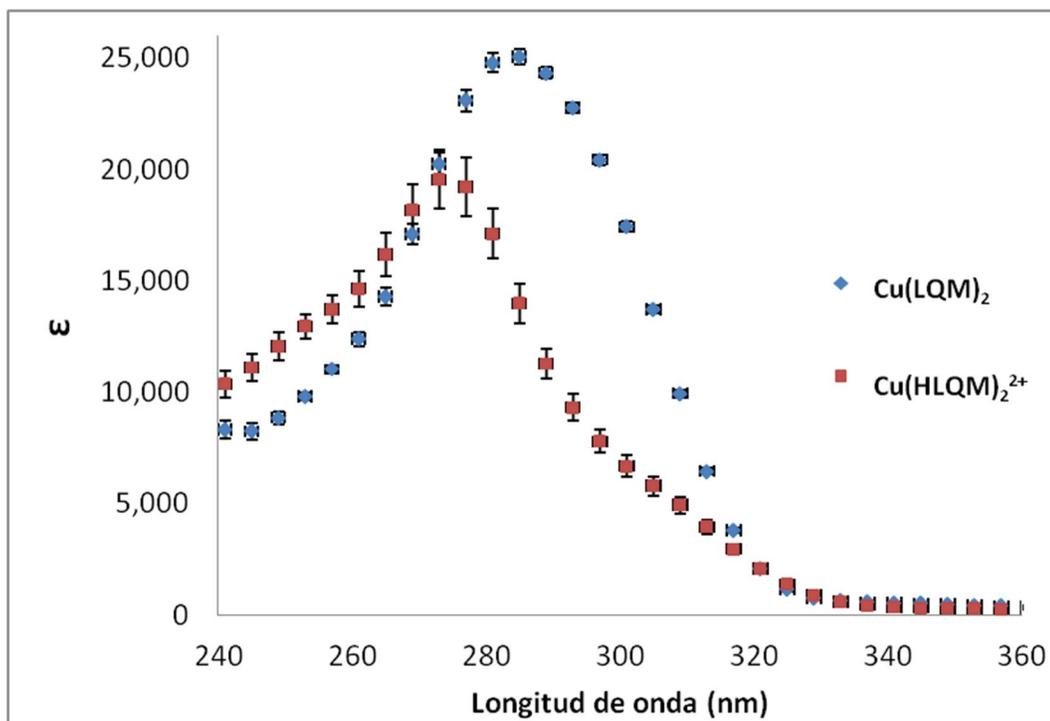


Figura 6.19 Coeficientes de Absortividad Molar de los complejos formados Cu(II)/LQM, con estequiometría 1:2

Debido a la complejidad del sistema no es posible obtener los diagramas de distribución de especies en todo el intervalo de pH.

6.5 DETERMINACIÓN DE LAS CONSTANTES DE COMPLEJACIÓN DEL LQM 314 Y Cu (II) EN DMSO

El dimetilsulfóxido (CH_3SOCH_3) es un reactivo incoloro, el cual no absorbe en las regiones del espectro estudiada, lo cual no causa interferencia en las bandas de los reactivos empleados. En este caso aumenta la solubilidad del ligante (LQM), pues éste en medio acuoso es muy poco soluble.

El propósito de emplear un medio diferente al acuoso, es para poder aumentar la concentración de los reactantes y así poder determinar si es posible obtener una banda exclusiva del complejo.

6.5.1 Método de Variaciones Continuas

Se gráfico a una longitud de onda específica, cercana a donde se encontró un punto isobéptico. Además se graficó en el máximo de 431 nm donde se encontró la nueva banda del ligante, y se obtiene una cresta inclinada hacia la proporción del ligante, así como el máximo tiene un valor aproximado de 0.66, indicando así la posible formación del complejo 2:1 Cu(II)/LQM

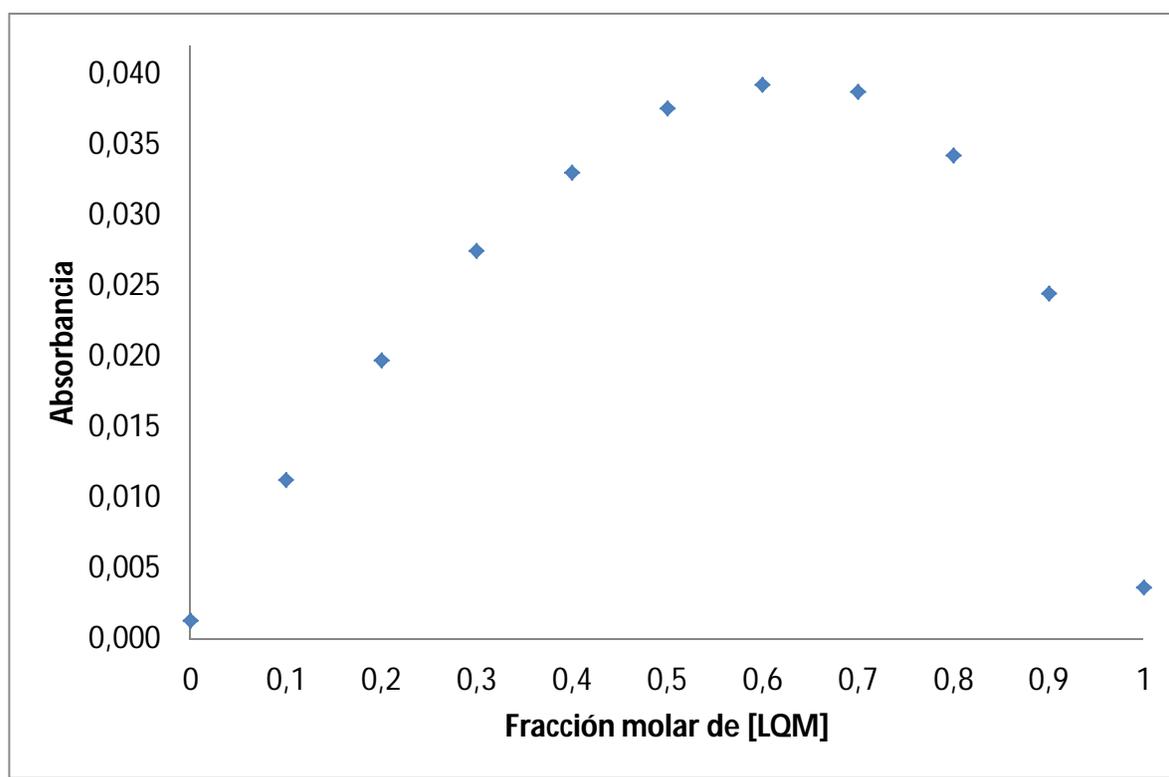


Figura 6.20. Gráfica de Absorbancia en función de la fracción molar de [LQM] a una longitud de onda fija 431 nm

En el método de Variaciones Continuas la forma de la curva depende de la constante del complejo. Si la constante es muy alta, es decir que, todo el metal se encuentra formando complejo la forma de la curva sería un triángulo. Sin embargo, a medida que las constantes de formación disminuyen se observa que el vértice de las curvas experimentales se redondea y el punto máximo que da la estequiometría del complejo debe obtenerse por extrapolación.

Sin embargo en la figura 6.20, la gráfica muestra una curvatura, por consecuencia no es posible determinar un complejo con estequiometría fija, pero nos indica que se puede ver favorecida la formación de complejos con más cantidad de ligante. Los datos gráficos sirven de referencia para comparar con los datos computacionales, en este caso el programa TRIANG muestra una cantidad de especies formadas en un intervalo de 400-895 nm en intervalos de 11 en 11 nm.

Tabla 6.17 Número de especies de Cu(II)/LQM , después de correr TRIANG en un intervalo de 395-900 nm, por el Método Variaciones Continuas

Error (ΔT)	# Especies	Error (ΔT)	# Especies	Error (ΔT)	# Especies
0.0006	4	0.004	2	0.008	2
0.001	3	0.005	2	0.009	2
0.002	2	0.006	2	0.01	2
0.003	2	0.007	2	0.06	0

Para este sistemas se alimentaron diferentes modelos químicos y los mejores relaciones estequiométricas son 1:2 y 2:1 Cu(II)/LQM, dentro de este sistema.

Tabla 6.18 Valores de $\log \beta$, de los complejos formados de Cu(II)/LQM en DMSO por el Método de Variaciones Continuas

Modelo	Log β (σ)	σ_{Datos}	U
Cu(LQM)₂	6.833 \pm (0.131)	1.112 X10 ⁻³	5.107 X10 ⁻⁴
Cu₂(LQM)³⁺	8.977 \pm (0.937)	5.616 X10 ⁻³	1.303 X10 ⁻²

Además se pueden obtener los coeficientes de absorción molar de los modelos propuestos, como se muestra en la gráfica 6.21. Es posible observar el cruce de los coeficientes de absorción de los complejos $\text{Cu}_2(\text{LQM})^{3+}$ y $\text{Cu}(\text{LQM})_2$

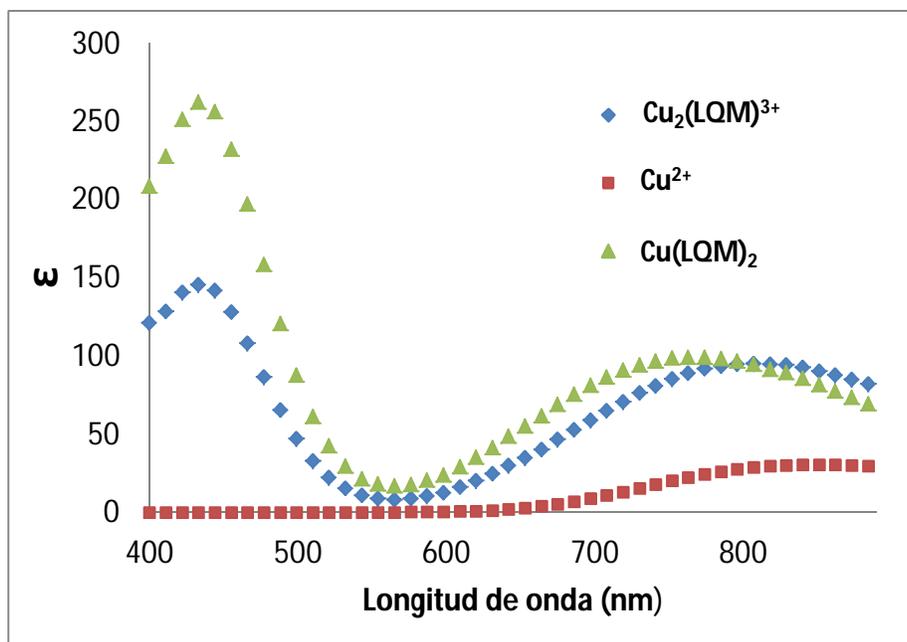


Figura 6.21 Coeficientes de Absortividad Molar de los complejos formados Cu(II)/LQM, por el método de variaciones continuas en DMSO

Para los modelos propuestos en DMSO no fue necesario emplear el programa de SIBYLA, pues el medio, es menos complejo comparado con el acuoso.

Hay que considerar que los valores obtenidos en el refinamiento de las constantes solo aplican en el medio de DMSO.

6.5.2. Método de Relaciones Molares Cu_{fijo}

El método de Relaciones Molares indica que a la curva formada, se le puede trazar una serie de rectas tangentes, las rectas se cruzarían en el valor de concentración en este caso del ligante, correspondiente a la estequiometría del complejo. La forma de la gráfica muestra que no se puede definir una estequiometría precisa, pues el cambio de pendiente no es tan drástico.

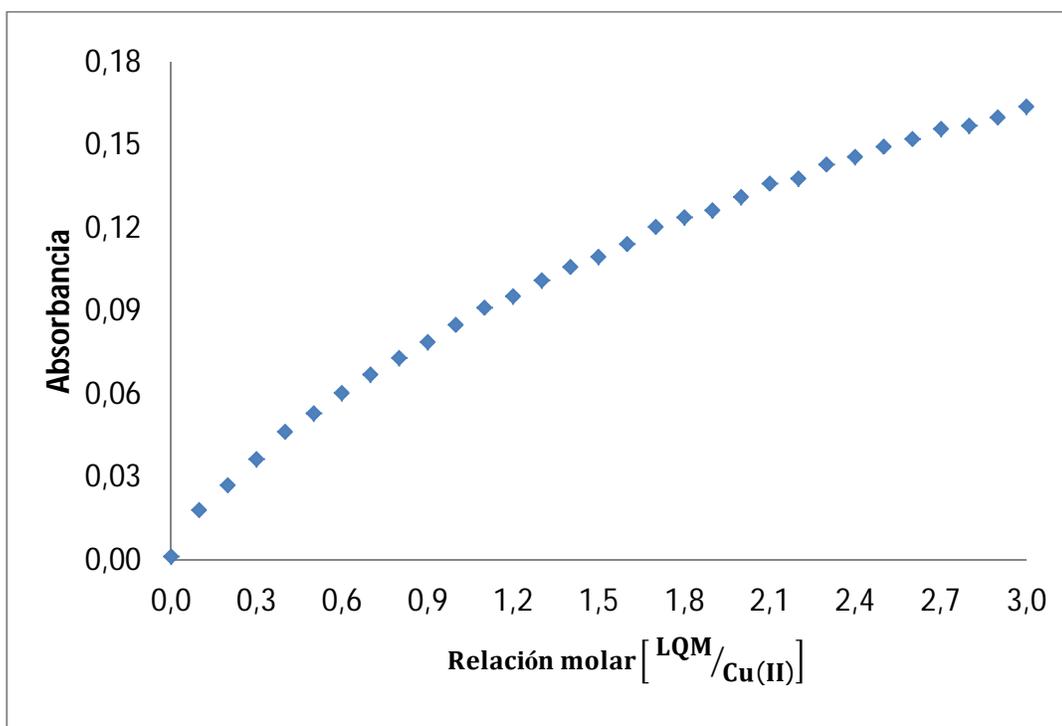


Figura 6.22 Gráfica de la Absorbancia en función de la fracción LQM a una longitud de onda de 431 nm

En la figura 6.22 se graficó la absorbancia en función de la fracción a una longitud de onda de 431 nm, se eligió esta longitud de onda debido a que es el máximo de la nueva banda de absorción (gráfica 5.6), se puede observar que hay una inclinación indicando la posible relación 1:1 metal/ligante.

Se sabe que cuando existen cambios de pendiente en los gráficos de relaciones molares, se atribuyen a la formación de algún complejo y este cambio se presenta en el valor de la relación molar del complejo, aunque el cambio de pendiente no está bien definido en estos casos, la línea tiende a formar una curvatura, lo que puede indicar que el complejo que se forma es débil.

Los cambios de pendiente indican la posible relación estequiométrica, para poder definir la cantidad de especies presentes en el medio, se empleo el programa TRIANG. Como lo muestra la tabla 6.19 se muestran los resultados del sistema Cu(II)/LQM en el método de Relaciones Molares.

Tabla 6.19 Número de especies de Cu(II)/LQM , después de correr TRIANG en un intervalo de 395-900 nm, por el Método de Relaciones Molares

Error (ΔT)	# Especies	Error (ΔT)	# Especies	Error (ΔT)	# Especies
0.0006	4	0.004	2	0.008	2
0.001	4	0.005	2	0.009	2
0.002	2	0.006	2	0.01	1
0.003	2	0.007	2	0.06	1

El programa solo identifica 2 especies en este intervalo de longitud de onda, por lo que se atribuyen al Cu(II) el cual absorbe de 700-900 nm, mientras que la segunda especie al complejo Cu(II)/LQM donde se observa la nueva banda de 400-550 nm.

Como TRIANG solo me indica la cantidad de especies, se empleó el programa SQUAD el cual refina los valores de $\log \beta$ de los complejos propuestos; debido a que el medio no es acuoso no se introdujeron los datos de las constantes de acidez ni el hidroxocomplejo de cobre.

La siguiente tabla 6.20 muestra los datos obtenidos por SQUAD, los cuales se obtuvieron en un intervalo de 395 a 895 nm. Al programa se le introdujeron diferentes modelos químicos, considerando las posibles relaciones estequiométricas obtenidas por los métodos gráficos y que tiene mayor posibilidad de formarse.

Tabla 6.20 Valores de $\log \beta$, de los complejos formados de Cu(II)/LQM en DMSO por el Método de Relaciones Molares Cu_{fijo}

Relación Cu(II)/LQM	Log β (σ)	σ_{Datos}	U
Cu(LQM)₂	6.604 \pm (0.098)	4.974 X10 ⁻⁴	2.385 X10 ⁻⁴
Cu₂(LQM)³⁺	5.964 \pm (0.045)		

En la figura 6.23 se obtienen los coeficientes de absorptividad molar de los complejos formados entre el ligante y el Cu(II).

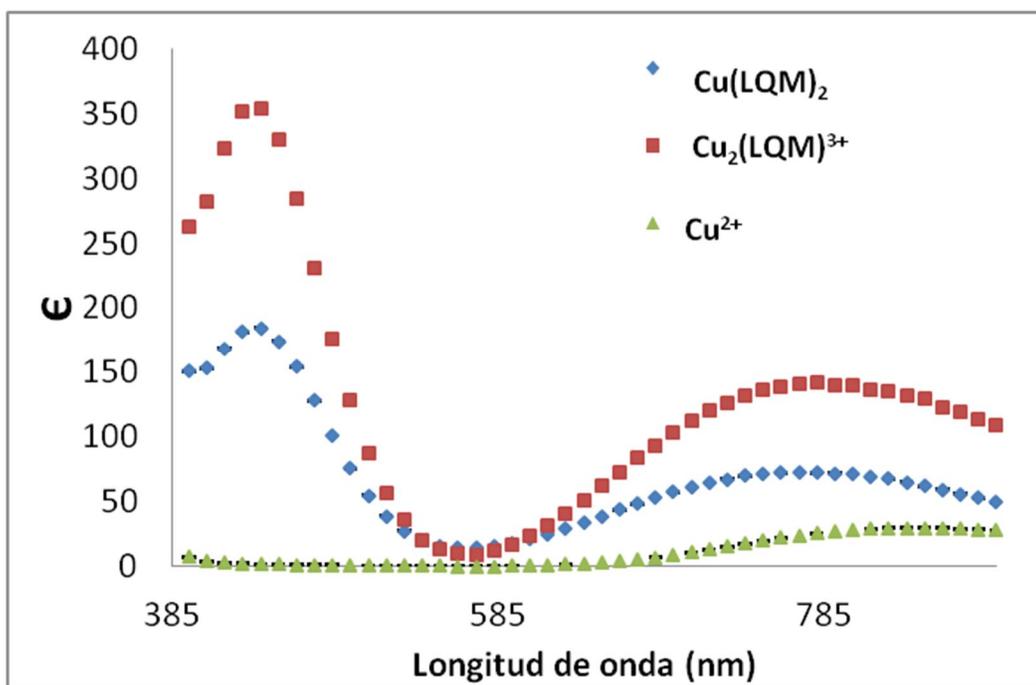


Figura 6.23 Coeficientes de Absortividad Molar de los complejos formados Cu(II)/LQM, por el método de relaciones molares a Cu_{fijo} en DMSO

6.5.3 Método de Relaciones Molares LQM_{fijo}

Se realizó el Método de Relaciones Molares en este caso manteniendo constante la cantidad de ligante y agregando cantidades del metal. Se observó la formación de una nueva banda de absorción, tomando el máximo de 430 nm se obtiene la gráfica 6.24 similar, donde es posible observar más cambios de pendiente aproximadamente en 1.

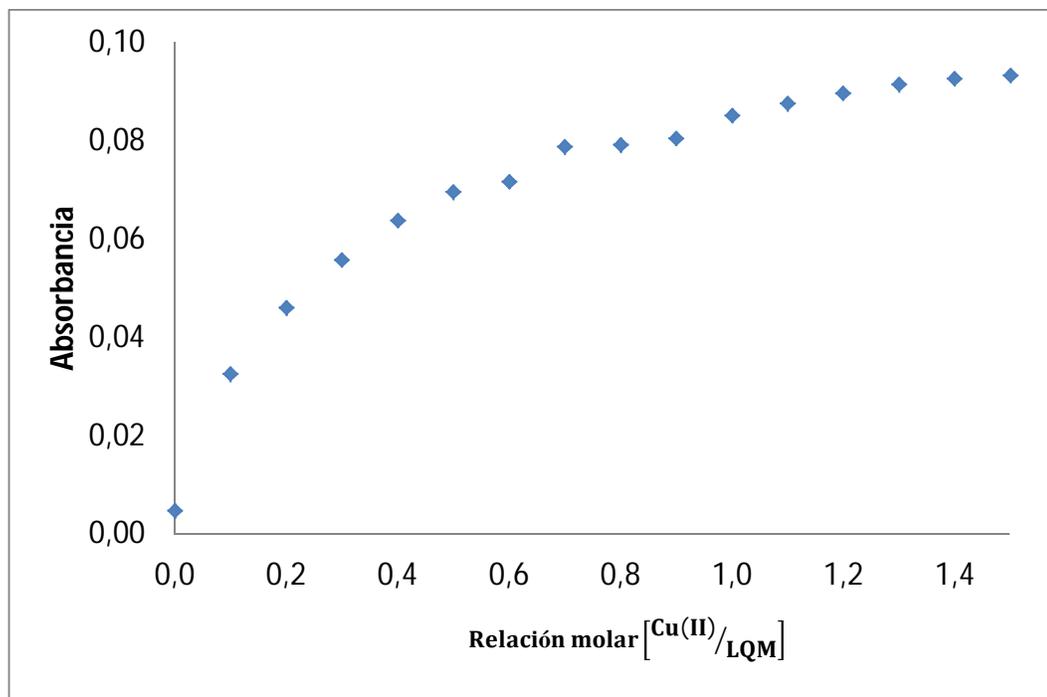


Figura 6.24 Gráfica de la Absorbancia en función de la Relación Molar a una longitud de onda de 430 nm.

Los cambios de pendiente indican la posible relación estequiométrica, para poder definir la cantidad de especies presentes en el medio, se empleó el programa TRIANG. Como lo muestra la tabla 6.21 se muestran los resultados del sistema Cu(II)/LQM en el método de Relaciones Molares.

Por lo tanto la cantidad de especies en un intervalo de longitud de onda que va de 400-900 nm, es 2 especies absorbentes, una se atribuye al cobre pues este absorbe en este rango, mientras que la otra especie puede deberse al complejo entre metal ligante, pues es más posible su formación debido a que la concentración en este medio es mayor.

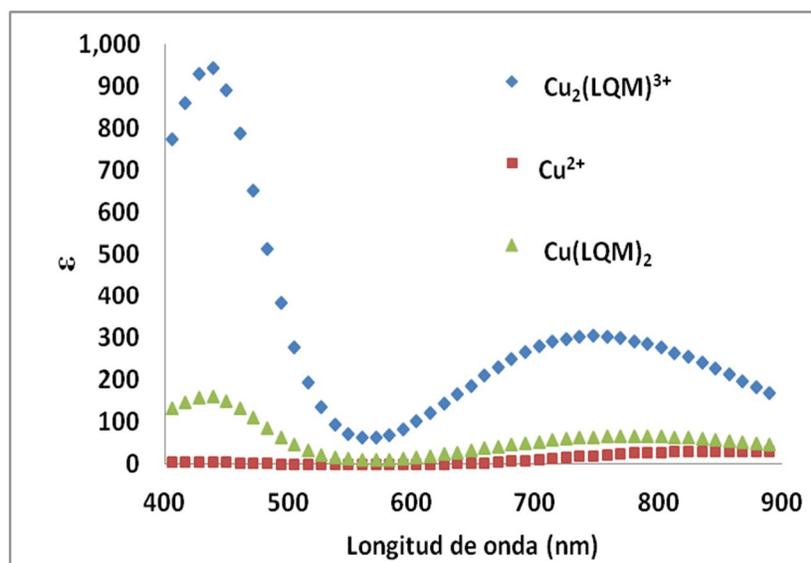
Tabla 6.21 Número de especies de Cu(II)/LQM , después de correr TRIANG en un intervalo de 395-900 nm, por el Método de Relaciones Molares

Error (ΔT)	# Especies	Error (ΔT)	# Especies	Error (ΔT)	# Especies
0.0006	5	0.004	2	0.008	2
0.001	5	0.005	2	0.009	2
0.002	3	0.006	2	0.01	2
0.003	3	0.007	2	0.06	1

Mientras que el programa SQUAD tabla 6.22, refina 2 complejos en un intervalo de longitud de onda de 395-895 nm, los cuales se obtuvieron al probar diferentes modelos químicos y contrastarlos con los datos experimentales obtenidos.

Tabla 6.22 Valores de $\log \beta$, de los complejos formados de Cu(II)/LQM en DMSO por el Método de Relaciones Molares LQM_{fijo}

Modelo	Log β (σ)	σ_{Datos}	U
$Cu_2(LQM)^{3+}$	4.733 \pm (0.349)	6.865X10 ⁻³	4.543X10 ⁻²
$Cu(LQM)_2$	5.208 \pm (0.063)		



La figura 6.25, proporciona los coeficientes de absorptividad molar de las especies formadas, cuando se mueve la concentración del cobre.

Para determinar el método adecuado, para definir los valores de las constantes de equilibrio en DMSO de los métodos propuestos es necesario considerar diferentes aspectos.

Figura 6.25 Coeficientes de Absorptividad Molar de los complejos formados Cu(II)/LQM, por el método de relaciones molares a LQM_{fijo} en DMSO

Como son los valores de las β proporcionadas por SQUAD, los coeficientes de absorptividad molar y considerar la distribución de las especies en función de la concentración del cobre o del ligante como lo muestran las figuras 6.26 y 6.27, en la primera solo se observan las especies del ligante en función de la concentración de cobre.

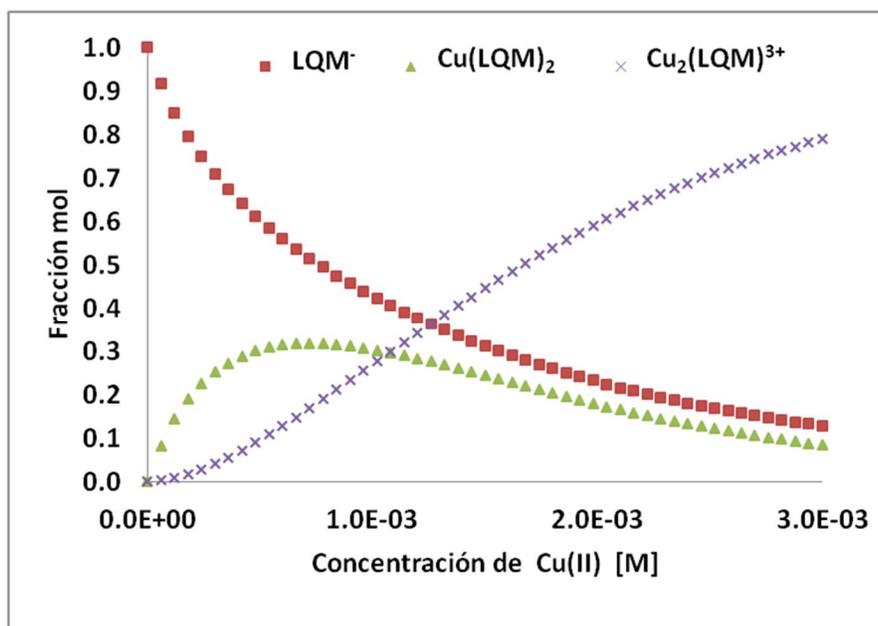


Figura 6.26. Diagrama de Distribución para las Especie de LQM en el sistema de Cu(II)/LQM en DMSO en función de la concentración de Cu(II)

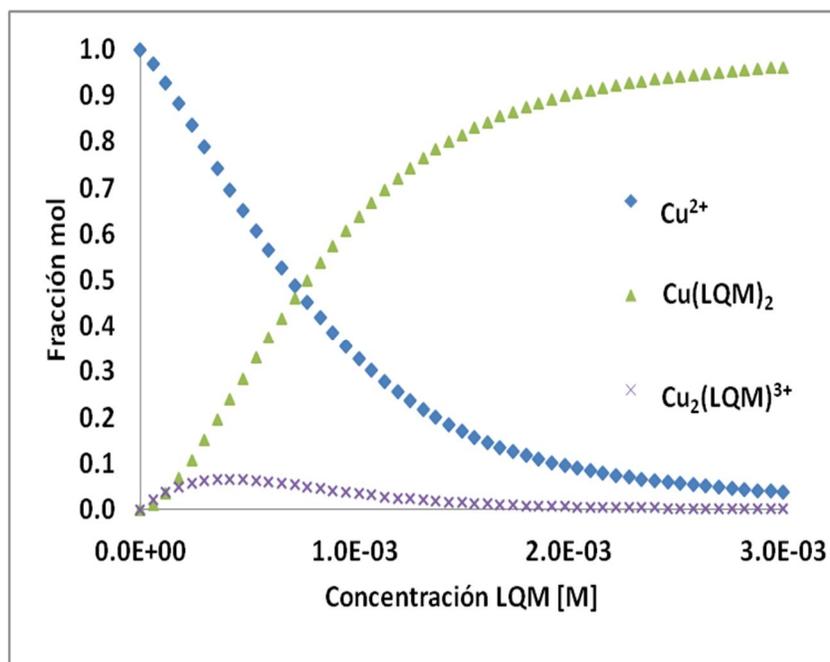


Figura 6.27. Diagrama de Distribución para las Especie de Cu(II) en el sistema de Cu(II)/LQM en DMSO en función de la concentración de LQM

La figura 6.26, muestra las especies de Cobre en función de la concentración del ligante.

Estos diagramas fueron obtenidos con las constantes refinadas en el método de Cu_{fijo} . A pesar que se pudieron refinar diferentes valores de constantes en 3 métodos con buena estadística en DMSO, esté modelo es el que proporciona la mejor distribución de las especies en el sistema

CAPÍTULO 7: CONCLUSIONES

- Se estudiaron las propiedades ácido - base del compuesto LQM 314, una vez realizadas las valoraciones espectrofotométricas del compuesto, los datos fueron tratados por el programa TRIANG, el cual identificó 4 posibles especies que se encuentran en el sistema, que se propone que sean: H_3LQM^{2+} , H_2LQM^+ , $HLQM$, LQM^- .
- Se determinaron los valores de sus constantes de acidez con el programa SQUAD, el cual refinó el valor de las constantes de formación de cada uno de los equilibrios donde hay intercambio de protones, para el LQM 314 se encontraron 3 valores de β (los cuales se muestran en la tabla 7.1) y se refinaron también sus coeficientes de absortividad molar.
- La segunda parte de este trabajo fue el estudio de la interacción del compuesto LQM 314 con el ión metálico Cu(II). En medio acuoso empleando los métodos de relaciones molares y variaciones continuas, se determinaron con TRIANG y SIBYLA a $pH \approx 10$ y 8, entre 4 y 8 especies en cada sistema, pero SQUAD solo refinó 2 complejos estables en cada uno, mencionados en la tabla 7.1, además de sus respectivos coeficientes de absortividad molar.
- Se realizó la especiación química del sistema Cu(II)/LQM en DMSO, con la finalidad de aumentar la concentración de los reactantes y poder seguir las bandas de absorción de Cu(II) en este medio; se refinaron las constantes de los complejos formados los cuales aparecen en la tabla 7.1, siendo las estequiometrías Cu(II)/LQM 1:2 y 2:1 refinadas por SQUAD.
- Con el desarrollo del presente trabajo, se da una aportación al grupo de investigación de desarrollo de fármacos dirigido por del Dr. Enrique Ángeles, en el área de propiedades fisicoquímicas de nuevas moléculas con propiedades farmacológicas desarrolladas en el Laboratorio de Química Medicinal de la FES-Cuautitlán. Pues es sabido que las propiedades ácido-base de los fármacos son de fundamental importancia en farmacología, dejando en claro la importancia de la caracterización de estos compuestos que a la larga podrán conllevar a la elaboración de fármacos antineoplásicos desarrollados en México.

Tabla 7.1 Resumen los valores de $\log \beta$ obtenidos del compuesto LQM 314 y su interacción con Cu(II)

Determinación de constantes de acidez			
<i>Modelo</i>	<i>log β (σ)</i>	<i>pK_a</i>	<i>Datos Estadísticos</i>
HLQM	8.864 ± (0.0028)	8.864	$\sigma_{\text{Datos}} = 3.034 \times 10^{-3}$ $U = 8.257 \times 10^{-3}$
H₂LQM⁺	15.591 ± (0.0056)	6.734	
H₃LQM²⁺	18.271 ± (0.0039)	2.680	
Determinación de K_{eq} en medio acuoso			
	<i>Modelo</i>	<i>log β (σ)</i>	<i>Datos Estadísticos</i>
pH=8	Cu(HLQM) ²⁺	16.260 ± (0.1231)	$\sigma_{\text{Datos}} = 1.518 \times 10^{-2}$ $U = 1.343 \times 10^{-1}$
	Cu ₂ (HLQM) ⁴⁺	21.421 ± (0.0507)	
pH=10	Cu(LQM) ₂	11.668 ± (0.070)	$\sigma_{\text{Datos}} = 5.893 \times 10^{-3}$ $U = 1.986 \times 10^{-2}$
	Cu ₂ (LQM) ³⁺	12.779 ± (0.077)	
Determinación de K_{eq} en medio DMSO			
<i>Método</i>	<i>Modelo</i>	<i>log β (σ)</i>	<i>Datos Estadísticos</i>
Relaciones Molares Cu_{fijo}	Cu(LQM) ₂	6.604 ± (0.098)	$\sigma_{\text{Datos}} = 4.974 \times 10^{-4}$ $U = 2.385 \times 10^{-4}$
	Cu ₂ (LQM) ³⁺	5.964 ± (0.045)	

BIBLIOGRAFÍA

1. Alatorre, Alfredo. (2004) ¿Qué es el cáncer? Ed. Selector, México DF. 38-49.
2. Amarjit S. N., Natwar R. K., Raj S. y Sharma R. (2007). Anticancer effects Hexaammincobalto chloride (III) in mice initiated with diethyl nitrosamine. *Journal of Cancer Research and Treatment*, 119 (2), 147-165.
3. Ambel, Carracedo Ma. del Pilar (1999). Desarrollo de Técnicas electroanalíticas aplicables a metales en fluidos biológicos de interés Biosanitario. Determinación de Cu en LCR (líquido cefaloraquídeo). Tesis Doctoral, Universidad de Extremadura, España, 7-10.
4. Angeles E, et al. (2006). A novel one pot, solvent-free Mannich synthesis of methylpiperidinyl phenols, methylphenylmorpholinyl phenols and methylthiophenylmorpholinyl phenols using infrared light irradiation *ARKIVOC*, 150-161.
5. Balderas Patricia, (1998), Métodos Físicoquímicos para el estudio de azul de timol en solución. Tesis Maestría, UAM, México, 10-12.
6. Bamberger Carlos, Suñer, Antonio, (1966). Determinación de coeficientes de formación de complejos. Parte General. Ed. Comisión Nacional de energía, Republica Argentina(CNEA), Buenos Aires, 12-16.
7. Benítez del Rosario, Salinas Martín.(2000). Cuidados paliativos y atención primaria. Barcelona, España: Ed. Springer, 6-8.
8. Bernabé, M. (2009). Estudio de especiación química de los compuestos orgánicos diisopropiliminodiacetoamida y curcumina con iones de interés farmacéutico y clínico. Tesis Doctoral. UAM. México. 27-29.
9. Bernard, D. (2004). Metals and Metal Compounds in Cancer Treatment. *Journal of Cancer Research and Treatment*, 24, 1529-1544.
10. Bertram G. Katzung, (2002), Farmacología básica y clínica.(8^{va} ed), México, El Manual Moderno, 1035-1043.
11. Breña. M, Serment, G. J. (2010). Edición Conmemorativa. Mecanismos de acción de antineoplásicos de nuevas síntesis y su posible uso en terapia combinado con radiación. Contribuciones del ININ al avance de la Ciencia y la Tecnología en México, México, 53-55.

12. Domínguez R. Miguel, (2008), “Química: la Ciencia Básica”,(2º impresión, de la 1ª ed), España: Ed. Thomson.
13. Flood, Garibay, Jessica Andrea.(2006). Síntesis y Evaluación biológica *in vitro* de compuestos de coordinación [Cu(4,7-dimetil-1, 10-fenantrolina)(N-O)] NO₃ (Casiopeinas®) en diferentes líneas tumorales humanas. Tesis Licenciatura. Química, Universidad de las Américas Puebla. Puebla. 20-22.
14. Gómez, Zaleta Berenice (2006), Determinación de las constantes de acidez de la Mangiferina y su interacción con algunos iones metálicos en medio acuoso. Tesis doctorado, UAM, México. 112-114.
15. Guo Z., Sadler J. (1999) Metals in Medicine. *Angew Chem. Int.*, 38, 1512-1531
16. Harris, Daniel,2003. Análisis cuantitativo. (2^{da} ed.). Barcelona, España: Reverté. 23,537-539.
17. Hernández Hernández Lucas, González Pérez Claudio.(2002) Introducción al Análisis Instrumental. Barcelona, España: Ed. Ariel, 85-87.
18. Islas, José Manuel, (2007), Determinación de las constantes de acidez de compuestos Piperidínicos de interés biológico, Tesis de Maestría, UAM, México. 23, 28-35.
19. Lovejoy, B. D, Richardson D. (2000).Complexes of gallium (III) and other metal ions and their potential in the treatment of neoplasiae, *Journal of Cancer Research and Treatmen.* 9 (6). 1257-1270.
20. López, Hilda. (2009). Determinación de las constantes de acidez de la serie de compuestos LQM: 318,326 y 328 por espectrofotometría UV-VIS, Tesis Licenciatura, UNAM, 5-8.
21. Martínez Urreaga Joaquín, Narros sierra Adolfo,(2009), Experimentación en Química General.(5^{ta} reimpresión de la 1ª ed). Madrid, España: Ed. Paraninfo, 180-181.
22. Moya. H. R (2003). Estudio de la Especiación Química de los fármacos antiinflamatorios Tenoxicam y Piroxicam con cationes metálicos de interés biológico. Tesis Doctoral, Universidad Autónoma Metropolitana, México. 32-33.
23. Ochiai, Ei-Ichiro (2003), "Química Bio-inorgánica", (1ª reimpresión). España Ed. Revert. 387- 400.

24. Pacheco, Ma. Lourdes, (1996), Determinación de constantes de acidez en medio acuoso para 1-10-fenantrolinas sustituidas, Tesis de licenciatura, UAM, México. 8-12.
25. Pérez. P. Laura. (2010). Determinación de las constantes de acidez de los compuestos LQM: 344, 45 y 351 por electroforesis capilar y Espectrofotometría de UV-Vis. Tesis de Licenciatura, UAM, México. 22-28, 41.
26. Pino, Pérez F., Pérez Bendito Dolores.(1983). "Análisis de Elementos traza por espectrofotometría de absorción molecular UV-Visible". Sevilla, España: Ed. Publicaciones de La Universidad de Sevilla. 187-191.
27. Rodríguez Martín, María Antonia. (1998). "Estudio cinético de las reacciones de oxidación de 1-propanol y 2-propanol por hexacianoferrato (III) alcalino catalizadas por Ru(III) y Ru(VI)". Tesis Doctoral, Ed. Universidad de Castilla- La Mancha, España.
28. Ruiz, Lena Azuara (2006). Casipeínas®, Compuestos de Novo con actividad antineoplásica: un ejemplo de desarrollo de medicamentos en Química Médica. Presentado en el 2do Congreso Nacional de Química Médica, Querétaro. México.
29. Skoog, Douglas A. Donald M. West, F. James Holler. (2001), Fundamentos de Química Analítica.(2^{da} Reimpresión, Vol.2). Barcelona, España: Ed. Reverté. 582-584.
30. Skoog Douglas, (2005). Fundamentos de Química Analítica, (8^{va} ed.), México: Ed. THOMSON. 23-25.
31. Skoog Douglas A, Stanley R. Crouch, F. (2008). Principios de Análisis Instrumental. (6^{ta} ed.), México DF: Ed Cengage Learning, 348-352.
32. Sierra, Isabel. (2010). Análisis Instrumental, España: Ed. Netbiblo, 33-47.
33. Soto, A. K., Barbosa, S. K., Flores, et al. (2009).Complejos de Cu (II): Alternativas en la terapia antineoplásica. *Redalyc Acta Universitaria*, Vol. 19. 28-32.
34. Tisato Francesco, Cristina Marzano, Marina Porchia, Maura Pellei, and Carlo Santini, (2010). "Copper in Diseases and Treatments, and Copper-Based Anticancer Strategies", *Medicinal Research Reviews*, Vol. 30, No. 4, 708-749.
35. Tessler Jose, Varela Mirta, Rosso Diego, (2004) Quimioterápicos, Antineoplásicos e Inmunosupresores. Recuperado el día 31 de octubre del 2011 en <http://farmacomedia.files.wordpress.com/2010/06/digestivo.pdf>

36. Wilbert, Adolfo, Villegas Casares, Vargas Quiñonez. (2006). Análisis Ultravioleta-visible. La Teoría y la Práctica en el Ejercicio Profesional. Ediciones de la Universidad Autónoma de Yucatán. Mérida Yucatán. Cap. 4, 16-17.
37. Pickering, William (1980), Química Analítica Moderna. Barcelona España: Ed Reverté. 173.
38. Zhen-Feng Chen, Ming-Xiong Tan, Li-Min Liu, Yan-Cheng Liu, Heng-Shan Wang, Bin Yang, et al. (2009), "Cytotoxicity of the traditional Chinese medicine (TCM) plumbagin in its copper chemistry, *Dalton Trans*, 10824-10833.
39. Medicina (2009), ¿Qué es la quimioterapia? Recuperado el día 22 junio 2011 <http://www.medicina21.com/doc.php?op=especialidad3&id=1411>
40. National Cancer Institute NCI. (2010).El cáncer. ¿Qué es el Cáncer? Recuperado el día 20 de junio 2011 en <http://www.cancer.gov/cancertopics/understandingcancer/cancer/page4>
41. National Cancer Institute NCI. (2010). Definición de Cáncer. Recuperado el día 20 de junio de 2011 en <http://www.cancer.gov/cancertopics/cancerlibrary/what-is-cancer>
42. Secretaria de Salud, SSA (2003). Bases técnicas para la implementación con vitaminas y minerales en la infancia y adolescencia. Recuperado el día 22 abril 2012. <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/documentos/DOCSAL7235.pdf>