

ESTUDIO DE COMPLEJOS DE N-CARBOXIMETIL-L-FENILALANINA
CON CATIONES DIVALENTES DE TRANSICION Y POST-TRANSICION

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE QUIMICA INORGANICA

ESTUDIO DE COMPLEJOS DE N-CARBOXIMETIL-L-FENILALANINA
CON CATIONES DIVALENTES DE TRANSICION Y POST-TRANSICION

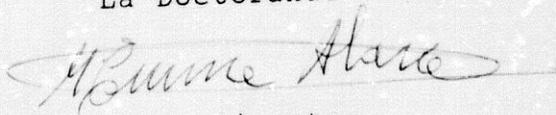
MEMORIA DE TESIS DOCTORAL presen-
tada por la Lda. M. Emma ABARCA
GARCIA para optar al Grado de
Doctora en Farmacia por la Univer-
sidad de Granada.

Director



Salvador González García

La Doctorando



Co-Director



Juan Nicolás Gutiérrez

Granada, Julio de 1990

UNIVERSIDAD DE GRANADA

ACTA DEL GRADO DE DOCTOR EN FARMACIA

Curso de 1989 a 1990

Folio

Número

Reunido en el día de la fecha el Tribunal nombrado para el Grado de Doctor de D.^{ña} EMMA
ABARCA GARCIA, el aspirante leyó un discurso sobre el siguiente
tema, que libremente había elegido: ESTUDIO DE COMPLEJOS DE N-CAR-
BOXIMETIL-L-FENILALANINA CON CATIONES DIVALEN-
TES DE TRANSICION Y POST-TRANSICION

Terminada la lectura y contestadas las objeciones formuladas por los Jueces del Tribunal, éste le
calificó de Opto "Cum Laude"

Granada, 28 de Septiembre de 1990

EL PRESIDENTE,

El Secretario del Tribunal,

El Vocal,

El Vocal,

El Vocal,

Firma del Graduado,

INVESTIDURA . . .) En el día de la fecha se ha conferido a D. _____
_____ el Grado de Doctor en la Facultad de _____,
conforme a lo prevenido en las disposiciones vigentes.

Granada, de _____ de 19 _____

EL DECANO,

CERTIFICO: Que el Acta que antecede concuerda con la del expediente del interesado remitida a la
Secretaría de la Universidad.

Granada, de _____ de 19 _____

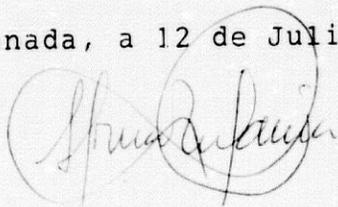
El Catedrático Secretario,

V.º B.º
EL DECANO,

SALVADOR GONZALEZ GARCIA, CATEDRATICO DEL DEPARTAMENTO DE QUIMICA INORGANICA EN LA FACULTAD DE FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA.

CERTIFICO: Que Dña. M. Emma Abarca García ha realizado en este Departamento de Química Inorgánica, bajo mi dirección y la Co-dirección del Profesor Dr. D. Juan --- Niclós Gutiérrez, el trabajo que, con el título de "ESTUDIO DE COMPLEJOS DE N-CARBOXIMETIL-L-FENILALANINA CON CATIONES DIVALENTES DE TRANSICION Y POST-TRANSICION", -- presenta para optar al Grado de Doctora en Farmacia por la Universidad de Granada.

En Granada, a 12 de Julio de 1990



Fdo.: Salvador González García

A mis padres
A mi marido
A mis hijos

Mi agradecimiento al Prof. Dr. D. Salvador González García, quien quiso acogerme entre sus colaboradores, por su comprensión y estímulo en esta primera etapa de mi formación investigadora. Sus orientaciones y consejos han sido determinantes en el desarrollo de esta Tesis Doctoral, animándome sobre todo en los momentos más delicados de su realización.

Al Prof. Dr. D. Juan Niclós le agradezco su optimismo, que le hace merecedor de mi confianza para seguir con la labor de cada día. Con él he compartido muchos momentos de inquietud y de ilusión, que me han animado a reempender una investigación tantas veces como sea necesario, -- con serenidad y rigor científico.

A los Profesores Bernard Viossat de la Université de Poitiers y Nguyen-Huy Dung de la Université de Caen les - agradezco su generosa y entusiasta colaboración en el estudio cristalográfico. A la Prof. Annie Busnot de la Université de Caen le manifiesto también mi gratitud por facilitarme la obtención de espectros de RSE y de reflectancia difusa en los Laboratorios del Prof. J. F. Hemidy, -- que asimismo merece mi reconocimiento. Los datos magnéticos en función de la temperatura se obtuvieron con la colaboración de Mme. M. F. Gardette, en la Université de Paris V (Faculté de Pharmacie).

Mis compañeros y amigos, los Profesores Josefa María González Pérez y Antonio Matilla Hernández ocupan también un lugar destacado, por su disposición, en el clima de entendimiento y de afecto que convivimos los discípulos del Profesor González García. A ellos y a cuantos colaboran - en este sentido, me complace expresarles mi reconocimiento.

La realización de esta Tesis Doctoral ha generado -- situaciones de alegría y de preocupación que, como tales, he compartido con Pedro, mi marido, y con nuestros cinco hijos. A ellos les hago partícipes de este agradecimiento y de la alegría que aporta el dar un paso en firme sobre el camino 'nvestigador.

INDICE

	<u>Páginas</u>
<u>INTRODUCCION</u>	9
<u>PARTE I: ANTECEDENTES</u>	17
I.1. N-CARBOXIMETIL- α -AMINOACIDOS	18
I.2. COMPLEJOS DE IONES N-CARBOXIMETIL- α - AMINOACIDATO (2-) CON CATIONES META- LICOS: ESTUDIOS EN DISOLUCION	37
I.3. ESTRUCTURA DE QUELATOS DE COBRE(II) CON LIGANDOS AMINODICARBOXILATO (2-) EN ESTADO SOLIDO	42
I.4. INTERES DEL PRESENTE ESTUDIO	58
 <u>PARTE II: MATERIALES Y METODOS</u>	 61
II.1. PREPARACION Y CARACTERIZACION DEL LIGANDO	62
II.1.1. Preparación del ácido N-carboxi- metil-L-fenilalanina o C-bencil- iminodiacético (C-Bz-H ₂ IDA) y de su clorhidrato	62
II.1.2. Caracterización de CM-Phe y su clorhidrato	64
II.1.3. Determinación de los valores de pK _a y obtención de diagramas que ilustran los equilibrios de diso- ciación	65
II.2. VALORACIONES POTENCIOMETRICAS Y CON- DUCTIMETRICAS	70

II.3. ESPECTROS ELECTRONICOS DE MEZCLAS LI- GANDO/METAL EN DISOLUCION	72
II.4. CONSTANTES ESTEQUIOMETRICAS DE DISOCIA CION ACIDA Y DE FORMACION DE COMPLEJOS	73
II.4.1. Notación adoptada	73
II.4.2. Constantes de formación β_{MHL} y de disociación ácida K_a^{MHL} de MHL	76
II.4.3. Constantes de formación β_{ML} de ML	78
II.4.4. Cálculo de β_{ML_2} y K para la forma ción de ML_2	78
II.5. AISLAMIENTO DE SOLIDOS $MLnH_2O$	82
II.5.1. Aislamiento de aqua (N-carboxime til-L-fenilalaninato (2-)) cobre(II)	82
II.5.2. Aislamiento de otros sólidos $MLnH_2O$	83
II.6. CARACTERIZACION DE PROPIEDADES DE LOS SOLIDOS $ML.nH_2O$	84
II.6.1. Análisis elemental	84
II.6.2. Reflectancia difusa	84
II.6.3. Espectros IR	85
II.6.4. Espectros RSE	85
II.6.5. Análisis termogravimétrico y tér- mico diferencial	86
II.6.6. Medidas magnéticas	86
II.7. ESTUDIO CRISTALOGRAFICO DEL SOLIDO DE COBRE(II) $CuL.H_2O$	87

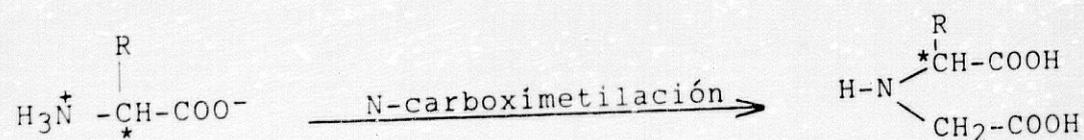
III.1. DATOS PARA LA CARACTERIZACION DEL ACIDO N-CARBOXIMETIL-L-FENILALANINA O C-BENCIL-IMINODIACETICO Y SU CLORHIDRATO	90
III.1.1. Caracterización en estado sólido	
Espectro IR de CM-Phe(H ₂ L) y su clorhidrato (H ₂ L.HCl.H ₂ O)	90
Estabilidad térmica del ácido CM-Phe (H ₂ L) y su clorhidrato (H ₂ L.HCl.H ₂ O)	94
III.1.2. Caracterización en disolución	98
Espectro RMN	98
Valoraciones potenciométricas y conductimétricas	101
Valores de pK _a del clorhidrato de CM-Phe	103
Diagramas que ilustran los equilibrios de disociación	111
III.2. CAPACIDAD COMPLEJANTE DE N-CARBOXIMETIL-L-FENILALANINA EN DISOLUCION	115
III.2.1. Estudio potenciométrico y conductimétrico	115
III.2.2. Estudio espectrofotométrico	127
III.2.3. Estabilidad y estructura más probable de los complejos en disolución	138
a) Quelatos MLH	139
b) Quelatos ML	144

c) Quelatos ML_2	149
d) Diagramas de distribución	153
III.3. AISLAMIENTO Y ESTUDIO DE SOLIDOS ML_nH_2O	
(CM-Phe)	163
III.3.1. Estudio del sólido de cobre(II)	
CuL. H_2O	165
a) Estructura cristalina	166
b) Propiedades	187
III.3.2. Estudio de sólidos $M(CM-Phe)_nH_2O$	
de Co(II), Ni(II) y Zn(II)	194
<u>CONCLUSIONES</u>	205
<u>BIBLIOGRAFIA</u>	218

INTRODUCCION

Desde hace tiempo se conoce que las poliaminas, los aminoácidos y los péptidos son con frecuencia quelantes de iones metálicos y también precursores de síntesis de una variada gama de ligandos polidentados, que resultan en buena parte de reacciones de N-carboxi-alkilación de sus grupos amino. Dada la estabilidad de los anillos quelato tipo metal-glicinato, de cinco miembros, resulta comprensible la profusión con que se ha recurrido a la N-carboximetilación para obtener complexonas derivadas de aminoácidos y otros precursores relacionados con ellos. La bibliografía en este contexto es tan amplia y dispersa que se resiste a cualquier revisión exhaustiva.

La N-carboximetilación de glicina (HGly) y otros α -aminoácidos o la N,N-bis (carboximetilación) de aminas primarias conduce al ácido iminodiacético (H_2IDA) y sus derivados C-sustituídos (o N-sustituídos).



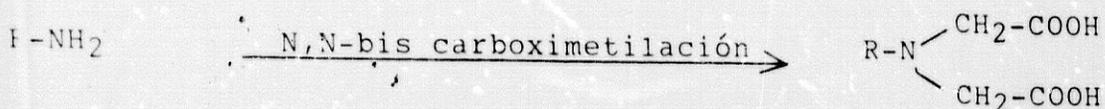
Monoaminoácido

Glicina (R=H)

Acidos H_2IDA -C-sustituídos o

N-carboximetil-aminoácidos

H_2IDA (R=H)

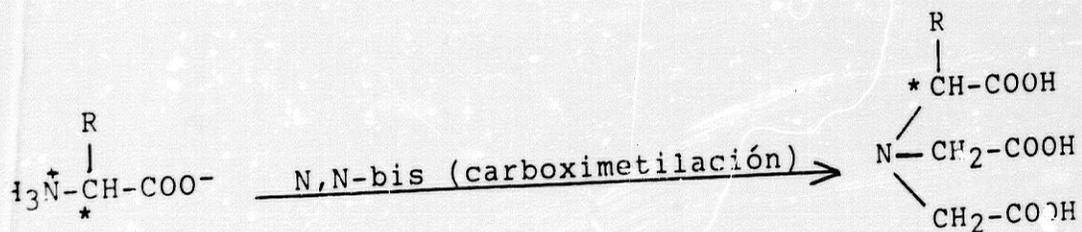


Amina primaria

Acidos H₂IDA-N-sustituidos

El ácido iminodiacético es el miembro más simple de los ácidos aminopolicarboxílicos y con sus N- y C-derivados constituye la familia de complexonas más sencillas -- que permiten obtener información de los efectos de los -- sustituyentes en la estequiometría y estabilidad de sus -- quelatos metálicos. Se conoce una notable variedad de tales ácidos aminopolicarboxílicos con N- y C-sustituyentes alquílicos (metilo, etilo, propilo, isopropilo etc.), arílicos (fenilo), alquil-arílicos (bencilo, etc.) y de ---- otros muchos tipos que contienen grupos polares o átomos potencialmente coordinantes (oxígeno, nitrógeno, fósforo, cloro, etc.).

La N,N-bis (carboximetilación) de aminoácidos sencillos produce, de forma análoga, el ácido nitrilotriacético (H₃NTA, con R=H) y sus C-derivados:



Aminoácido

(Glicina, R=H)

Acidos H₃NTA-C-sustituidos o

N,N-bis (carboximetil)-aminoácidos

H₃NTA (R=H)

En este sentido, debe notarse que los ácidos H_2IDA-N -sustituidos y H_3NTA-C -sustituidos son productos de --- N -carboximetilación "a fondo" de aminas ($R-NH_2$) y aminoácidos, respectivamente, circunstancia que, salvo señaladas excepciones, simplifica su preparación en condiciones que fuerzan la reacción de síntesis. En contraste, - la mono- N -carboximetilación de aminoácidos para dar los ácidos H_2IDA-C -sustituidos es, en principio, un estadio intermedio en la síntesis a fondo de los ácidos H_3NTA-C -sustituidos o N,N -bis (carboximetil)-aminoácidos. Esta - circunstancia representa, en la práctica, la obtención de mezclas de N -carboximetil y N,N -bis (carboximetil)-derivados que resultan tediosas de separar en cantidades apropiadas de ambos compuestos purificados. Sobre esta - base se comprende la abundante bibliografía sobre complejos de ácidos nitrilotriacético- C -sustituidos (N,N -bis (carboximetil)-aminoácidos) y de ácidos iminodiacéticos N -sustituidos ($R-N(CH_2-COOH)_2$) frente a una restringida referencia a quelatos metálicos de ácidos iminodiacético- C -sustituidos (N -carboximetil-aminoácidos).

Existe, por supuesto, otra razón que justifica el - predominio de ácidos H_2IDA-N -sustituidos frente a sus análogos C -sustituidos, que consiste en la marcada influencia de los efectos del N -sustituyente sobre la basicidad del nitrógeno amínico del ligando y sobre la estabilidad de sus quelatos metálicos, frente a unos efectos más moderados del sustituyente en los ligandos C -derivados --- análogos y sus correspondientes complejos.

Buena parte de las investigaciones realizadas con -- N-carboximetil-aminoácidos o ácidos H₂IDA-C-sustituidos -- están orientadas al estudio en disolución de la cinética de formación de complejos mixtos de un ion metálico, con frecuencia cobre(II) , un anión iminodiacetato-C-sustituido (2-) como ligando principal y un anión aminodiacetato (1-) o su éster alquil-aminoacidato como ligando auxiliar con particular atención a la capacidad de tales quelatos de cobre (II) para inducir la hidrólisis del aminoácido esterificado.

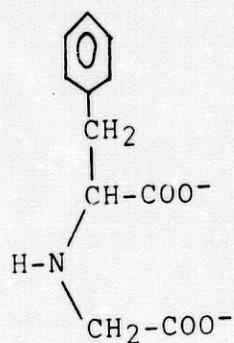
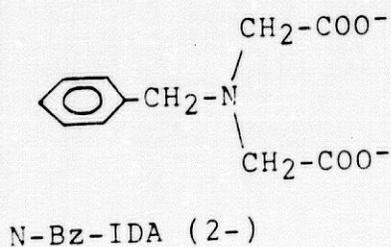
La mayor parte de los estudios realizados con C-derivados del ácido iminodiacético se ocupan de ----- ácidos con un C-sustituyente alquílico (metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, etc.) o un C-alkil-sustituyente -- portador de un átomo o una agrupación potencialmente --- coordinante (como hidroximetilo, carboximetilo y 2-carboxietilo en los N-carboximetil-derivados de serina y los ácidos aspártico y glutámico, respectivamente). Menos -- información se tiene de C-derivados de H₂IDA con sustituyente aromático (fenilo, hidroxifenilo) o alquil-aromático (bencilo, p-OH-bencilo, metil-indólico, metil-imidazólico etc.), dado que se trata de sustituyentes electrón atrayentes y con un marcado factor estérico, efectos ambos que "a priori" deben desfavorecer la capacidad quelante de este tipo de ligandos.

Entre ellos, se han descrito los N-carboximetil y/o N,N-bis (carboximetil)-derivados de L-fenil-glicina (y análogos con algún sustituyente en el anillo aromático) y de C-fenil-alanina. La tirosina (p-hidroxi-fenilalanina) -- presenta la complicación de involucrar su -OH fenólico - en la carboximetilación dando una mezcla de derivados N- y O-carboximetilados.

El estudio de N-carboximetil-derivados de aminoácidos con cadena lateral fenilo (C-fenil-glicina) o alquil-aromática (fenilalanina (Phe), tirosina (Tyr), triptófano (Trp)) tienen, no obstante, cierto interés adicional, da do que la comparación de las constantes de estabilidad de los complejos de cobre(II) con los aminoácidos precurso res (ajustadas en función de su diferente basicidad) su gieren la posibilidad de interacciones atractivas entre el ion metálico y los grupos aromáticos de la cadena lateral de tales ligandos. Este tipo de interacciones atra ctivas ha sido también sugerido en varias estructuras cris talinas de complejos de cobre(II) con triptófano (Trp) y con los péptidos glicil-L-triptófano (Gly-Trp) y glicil-L-leucina-L-triptófano (Gly-Leu-Trp) sobre la base de -- distancias de contacto Cu(II)-anillo aromático algo meno res que las supuestas distancias de van der Waals. No obs tante, este tipo de interacciones atractivas entre Cu(II) y el anillo aromático no han sido observadas en un -----

bis-quelato de cobre (II) con fenilalanina, ni en un complejo de L-valina-L-tirosina. Se ignora si tales interacciones son operativas en derivados del ácido iminodiacético con sustituyente aromático.

En la bibliografía se hace referencia a la estabilidad de quelatos metálicos de N-bencil-iminodiacetato (2-) (N-Bz-IDA), pero no se aportan datos relativos a sus análogos con C-bencil-iminodiacetato (2-) (C-Bz-IDA) o N-carboximetil-fenilalaninato (2-) (CM-Phe), ambas complejones portadoras de un grupo fenilo "articulado" por un grupo metileno en el esqueleto molecular del ion iminodiacetato (2-)



N-carboximetil-

-L-fenilalaninato (2-)

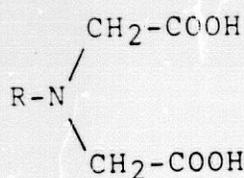
El presente estudio tiene por objeto extender las investigaciones de complejos con iones metálicos de transición y post-transición, en disolución y en estado sólido, al ligando C-Bz-IDA (2-) o N-carboximetil-L-fenilalaninato (2-). En el marco de antecedentes que bosqueja esta -----

introducción, los resultados de la presente Tesis Doctoral se suman a aportaciones concretas hechas por otros investigadores y también por discípulos del Prof. Dr. D. Salvador González García, en colaboración con colegas de Francia, que se recogen en la Parte I o en la Discusión (Parte III) de esta Memoria de Tesis Doctoral.

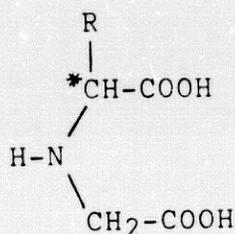
PARTE I. ANTECEDENTES

I.1. N-CARBOXIMETIL- α -AMINOACIDOS

Según se ha indicado, en la bibliografía existen -- abundantes referencias a estudios sobre propiedades y estabilidad de complejos del ácido iminodiacético (H₂IDA) y derivados, siendo más frecuente la información relativa a ácidos -- H₂IDA-N-sustituidos que a sus análogos H₂IDA-C-sustituidos o N-carboximetil- α -aminoácidos (N-CM-aas).



Acidos H₂IDA-
-N-sustituidos



Acidos H₂IDA-C-sustituidos
o N-CM-aas

Síntesis de N-carboximetil-aminoácidos

Dado que los N-carboximetil- α -aminoácidos representan una situación intermedia en el proceso de carboximetilación -- "a fondo" de un α -aminoácido (que supondría la N,N-bis (carboxi metilación)), los procedimientos de síntesis propuestos en la bibliografía para uno de estos productos en particular pueden representar sucesivas modificaciones que afectan a las condiciones de la reacción (temperatura, naturaleza y concentración de reactivos, control del pH del medio, tiempo de reacción) como, sobre todo, al método de aislamiento y purificación del -- compuesto.

En lo relativo al ácido C-bencil-iminodiacético (C-B₂-H₂IDA) o N-carboximetil-L-fenilalanina (N-CM-L-Phe), objeto del presente trabajo, su obtención fue informada por S. KANAOKI en 1946 (1) y, diez años después, por KORMAN y CLARKE (2), quienes señalan que la reacción de L-fenilalanina (Phe) con dos moles de bromoacetato sódico produce una mezcla de N-CM-L-Phe (p.f.= 228-223°C) y N,N-bis(carboximetil)-L-fenilalanina (p.f.= 141°C). El procedimiento propuesto por KORMAN y CLARKE (2) es realmente tedioso y supone la reacción de L-Phe con bromoacetato de magnesio, en medio debilmente alcalino (suspensión de --- MgO) a temperatura moderada (35°C) durante tres días. La mezcla resultante se filtra y se deja en nevera, donde a lo largo de un mes precipita la sal magnésica del ácido (CM-Phe (p.f.= 120°C)). La disolución al 1% de este producto en HCl 0.1M produce la inmediata cristalización de dicho ácido, que se separa por filtración. De las aguas madres se puede obtener N,N-bis(carboximetil)-L-fenilalanina, precipitando su sal mercurica, desproporcionándola -- con SH₂ (eliminando H₂S) y ajustando el pH=1, para cristalizarlo en nevera durante varios días (p.f.descomp.= 141°C).

El referido artículo de KORMAN y CLARKE (2), junto a otro anterior de MICHAELIS y SCHUBERT (3), tienen interés general por cuanto establecen que para la N-carboximetilación de aminoácidos, el ácido bromoacético es más -- reactivo que el cloroacético y el iodoacético en este ----

orden, si bien la condensación de grupos amino con cloroacetato en medio alcalino da buenos resultados en la mayor parte de los casos.

El estudio de KORMAN y CLARKE es también interesante porque revela otras circunstancias que afectan con carácter general a la N-carboximetilación de aminoácidos como son los efectos de los sustituyentes. Así, por ejemplo, el hecho de que la condensación de que un mol de L-fenilalanina con dos moles de bromoacetato (el halogenoacetato más reactivo) conduzca a una mezcla de proporciones significativas de su N-carboximetil y N,N-bis(carboximetil)derivados no pueden atribuirse a "falta" de reactividad del ion bromoacetato frente al grupo amino, que en ausencia de efectos de sustituyentes puede llegar a ser "cuantitativa" sino que debe explicarse en base a los efectos inductivos electrón-atrayente (-I) y estérico (de marcada consideración) del sustituyente bencilo que tiene la L-fenilalanina respecto a la glicina ($\text{H}_3\text{N}^+-\text{CH}_2-\text{COO}^-$). Existen muchos datos que apoyan esta idea general. Se sabe, por ejemplo, que en condiciones químicas comparables N,N-bis(carboximetilación) con cloroacetato de los aminoácidos β -alanina ($\text{H}_3\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COO}^-$), 2-metil- α -alanina ($\text{H}_3\text{N}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{COO}^-$), L-leucina ($\text{H}_3\text{N}-\text{CH}(\text{i-Pu})-\text{COO}^-$) y ácido aspártico ($\text{H}_3\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{COOH})-\text{COO}^-$) da rendimientos del 80, 45, 12 y 3%, respectivamente, datos que se explican fundamentalmente en base a los efectos sobre todo estéricos de los C-sustituyentes (cadena lateral) del esqueleto aminoácido.

En efecto, los resultados de KORMAN y CLARKE (2) con L-fenilalanina (L-Phe) y bromoacetato son comparables a los más recientemente obtenidos por T. MIYAZAWA (5) por condensación de la L-Phe con bromoacetato en un exhaustivo estudio de la química (síntesis y propiedades) de una amplia serie de N-carboximetil-aminoácidos y sus mono- y di-ésteres. MIYAZAWA (5) prepara los N-carboximetil-aminoácidos por reacción del aminoácido con bromoacetato, adaptando un procedimiento general propuesto en 1973 por SNYDER y ANGELICI (6) que incluye el uso de cromatografía de cambio catiónico (con Amberlita 120 o Dowex --- 50W-X 4) para retener el aminoácido que no haya reaccionado y separar sus N-carboximetil y N,N-bis (carboximetil)-derivados eluyendo con agua, que extrae primero el bis-derivado. MIYAZAWA confirma que la reacción equimolar de aminoácido y bromoacetato, en medio alcalino ($\text{pH} \approx 11$) y calefacción moderada (50°C) durante 4h. conduce, en general, a una mezcla de aminoácido y sus derivados, proponiendo como rutas alternativas el uso de uno o de ambos reactivos esterificados.

Respecto a la preparación de N-carboximetil-L-fenilalanina (N-CM-Phe) o ácido C-bencil-iminodiacético (C-Bz-H₂IDA), los resultados de MIYAZAWA revelan que su síntesis puede hacerse cuantitativa por reacción de los bencil-ésteres del ácido bromoacético y de L-fenilalanina y posterior hidrólisis de N-CM-Phe-dibencil éster. Los

rendimientos decrecen y el aislamiento se complica usando ésteres metílicos o etílicos. Además, en el caso que nos ocupa resulta evidente que la "ruta" de los ésteres no ofrece particular ventaja, dado que requiere la esterificación en laboratorio del aminoácido y del ácido --- bromoacético, mientras que, por razones de solubilidad, la N-carboximetil-L-fenilalanina (CM-Phe) se aísla en -- medio ácido (HCL, pH=2) de la mezcla resultante de la -- condensación de L-Phe y bromoacetato sin necesidad de recurrir al cambio iónico, ya que, en tales condiciones de acidez, el aminoácido que no ha reaccionado se encuentra solubilizado como clorhidrato y la N,N-bis(carboximetil)-L-fenilalanina no precipita por estar parcialmente salificada. De hecho, por este camino, MIYAZAWA obtiene ---- N-carboximetil-L-fenilalanina (p.f.= 220°C) con un rendimiento del 72%, tras recristalización del producto aislado en agua.

Propiedades ácidas del ácido Iminodiacético y sus N- y C-derivados

Los ácidos aminopolicarboxílicos han sido caracterizados, en general, por sus propiedades ácidas y espectrales (IR, RMN), entre otras técnicas de uso común para compuestos orgánicos. Como agentes complejantes de iones metálicos, particular interés tiene el conocimiento de sus valores de pK_a , que después se usan para determinar las constantes de estabilidad de sus complejos a partir de medi-

das potenciométricas de mezclas metal/ligando.

Con fines comparativos, interesa considerar los valores de pK_a aportados por la bibliografía para el ácido iminodiacético (H_2IDA) y diversos ácidos iminodiacéticos -N-sustituídos (Tabla 1) y para ácidos iminodiacéticos-C-sustituídos o N-carboximetil- α -aminoácidos (Tabla 2), de los que se conocen los pK_a de sólo unos pocos ejemplos.

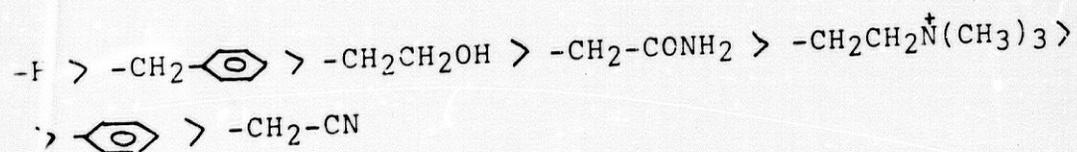
Los datos de la primera parte de la Tabla 1, recientemente aportados por A. MEDEROS y cols. (7), corresponden al ácido iminodiacético y los tres primeros miembros de la serie homóloga de los ácidos N-alquil-iminodiacéticos, $R-N(CH_2COOH)_2$, medidos a $25^\circ C$ y fuerza iónica $I = 0.5 M(NaClO_4)$. Estos datos, que incluyen el valor del pK_0 para la disociación del clorhidrato ($H_3L^+Cl^-$), revelan que la sustitución del hidrógeno amínico en el ácido H_2IDA por radicales alquílicos (metilo, etilo, propilo) de carácter electrón donante produce un aumento del valor de pK_2 (que se asigna a la disociación del último protón controlado primordialmente por el nitrógeno amínico), mientras que los valores de pK_0 y pK_1 decrecen en el mismo sentido, indicando que en las disociaciones de los grupos acéticos la influencia del carácter electróndonante está dominada por el efecto estérico del sustituyente N-alquílico. En este sentido es interesante observar que

TABLA 1.- Valores de pK_a de H_2IDA y N-derivados
($R-N(CH_2COOH)_2$)

ACIDO	N-SUSTIT.	pK_0	pK_1	$pK_2(N)$	t(°C)	I
PIDA	Propilo	1.45	2.23	9.95	25	0.5
EIDA	Etilo	1.51	2.32	9.89	25	0.5
MIDA	Metilo	1.60	2.28	9.50	25	0.5
H_2IDA	H-	1.79	2.56	9.27	25	0.5
<hr/>						
H_2IDA	H-	1.82	2.61	9.34	25	0.1
B_2IDA	Bencilo	1.30	2.18	8.90	25	0.1
HEIDA	2-Hidroxietilo	-	2.2	8.73	20	0.1
AaIDA	Acetamido	-	2.3	6.60	20	0.1
β -TAEIDA	β -(Trimetil- amino)etil	-	2.32	5.45	20	0.1
FIDA	Fenilo	-	2.40	4.69	20	0.1
CMIDA	Cianometilo	-	3.06	4.34	20	0.1

la diferencia $pK_1 - pK_0$ de estos ácidos es siempre mayor que 0.0 (importando 0.87 para H_3L^+ de H_2IDA y 0.68, 0.81 y --- 0.78 para H_3L^+ de N-alquil- H_2IDA), lo que significa que de algún modo los dos grupos carboximéticos de las referidas especies catiónicas H_3L^+ (formalmente equivalentes) no se comportan como grupos "equivalentes y no interactuantes", debiendo interactuar de algún modo que permita la influencia de una disociación sobre la otra.

La segunda parte de la Tabla 1 muestra los valores de pK_a y del H_2IDA y una serie de N-derivados con sustituyente electrón atrayente (efecto-I) medidos en condiciones comparables de temperatura (25 ó 20°C) y fuerza iónica ($I = 0.1$) (8). Puede verse que tales ácidos H_2IDA -N-sustituidos tienen un pK_2 menor que el del ácido H_2IDA no sustituido, mostrando el predominio del efecto inductivo (-I) sobre el factor estérico de tales sustituyentes en la fuerza ácida de la última disociación (controlada formalmente por el nitrógeno amínico). La magnitud del pK_2 de estos ácidos decrece según la siguiente secuencia de N-sustituyentes.



Esta secuencia indica, entre otras cosas que el grupo N-fenilo produce un descenso de pK_2 muy superior al grupo N-bencilo.

La observación de la segunda parte de la Tabla 1 revela de nuevo que el valor del pK_0 (para N-bencil-iminodiacético) y del pK_1 (para éste y los restantes ejemplos) de los ácidos iminodiacéticos -N-sustituídos son menores que para el prototipo H_2IDA (con la excepción del pK_1 del --- N-cianometil- H_2IDA). No obstante, tampoco en estos casos puede pensarse que la magnitud de sus valores de pK_0 y pK_1 esté gobernada por el carácter electrón atrayente - (efecto -I) del N-sustituyente. Obsérvese, por ejemplo, que el pK_1 del ácido N-fenil- H_2IDA (2.40) es mayor que el de los N-alquil- H_2IDA , y también, que la diferencia $pK_1 - pK_0$ de N-bencil- H_2IDA , (0.88) es también mayor que 0.60 (factor estadístico correspondiente a diferencia de pK_a de la disociación de dos grupos equivalentes y no inter-actantes.

Las observaciones hechas para los pK_a de los -- ácidos iminodiacéticos , N-sustituídos (Tabla 1) para -- los que se dispone de una más amplia serie de datos permiten comprender adecuadamente la magnitud relativa de l s pK_a de ácidos iminodiacéticos C-sustituídos ($H_2IDA-C-sus$ tituídos o N-carboximetil-aminoácidos (CM-aas), con ----

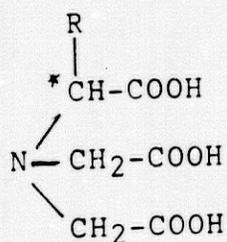
C-sustituyente no dissociable, que se incluyen en la Tabla 2 (válidos para 25°C y fuerza iónica $I = 0.1$ M de KNO_3) (9). Valores similares a éstos se aportan en la ref.6. Los datos de la Tabla 2 revelan que, con independencia del carácter electrón-donante (efecto +I, de *i*-Pro *i*-Bu) o electrón atrayente (efecto -I, de hidroximetilo) del C-sustitu-

TABLA 2.- Valores de pK_a de H_2IDA y derivados ($\text{HN}(\text{CH}_2\text{COOH})\overset{*}{\text{C}}\text{HRCOOH}$) C-sustituidos (N-carboximetil-aminoácidos) con sustituyente R no dissociable (25°C, $I=0.1\text{M}$)

ACIDO	C-SUSTIT.	pK_0	pK_1	pK_2
H_2IDA	-H	1.82	2.61	9.34
N-CM-Val	<i>i</i> -Propilo	1.54	2.42	9.23
N-CM-Leu	<i>i</i> -Butilo	1.52	2.43	9.23
N-CM-Ser	Hidroximetilo	1.59	2.43	8.78

yente de H_2IDA (es decir, de la cadena colateral del α -aminoácido), los referidos ácidos H_2IDA -C-sustituidos (N-carboximetil- α -aminoácidos) tienen un pK_1 menor que el producto no sustituido (H_2IDA) correspondiendo el menor de todos ($\text{pK}_2 = 8.78$) a la N-carboximetil-Serina (ácido C-hidroximetil-iminodiacético). Se observa también que los ácidos iminodiacéticos-C-sustituidos tienen valores de pK_0 y pK_1 semejantes entre sí y siempre menores que los del H_2IDA .

En consecuencia, cabe pensar que los ácidos H₂IDA-C-sustituidos de la Tabla 2 el factor estérico del sustituyente ejerce una influencia predominante sobre el efecto inductivo en todas sus disociaciones. Esta circunstancia no sólo diferencia la magnitud del pK₂ (N) de este tipo de ácidos respecto de los H₂IDA-N-sustituidos, sino también de los ácidos nitrilotriacéticos-C-sustituidos o N,N-bis(carboximetil)- α -aminoácidos investigados por IRVING y MILES (10,11) para los que siempre el pK₃ (C-aril-H₃NTA) (10) < pK₃ (H₃NTA) < pK₃(C-alquil-H₃NTA) (11). Por ejemplo, pK₃(C-fenil-H₃NTA= 9.26) < pK₃ (H₃NTA= 9.71) < pK₃(C-metil-H₃NTA= 10.47).



Acido nitrilotriacético (R=H) o
 N,N-bis(carboximetil)-glicina
 Acidos nitrilotriacéticos-C-sustituidos o N,N-bis(carboximetil)- α -aminoácidos.

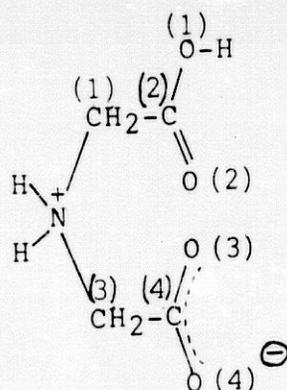
La información disponible, aunque bastante limitada, sugiere que la introducción de un C-sustituyente más o menos voluminoso en el esqueleto molecular del ácido iminodiacético (H₂IDA) ejerce siempre un efecto estérico significativo que, a juzgar por los datos de la Tabla 2, predomina o colabora con el efecto inductivo positivo o negativo del C-sustituyente, respectivamente determinando un descenso de los valores de pK_a del ácido H₂IDA.

Estructura del ácido iminodiacético y sus análogos

La magnitud relativa de los pK_a de un ácido imino diacético (H_2L), $pK_1 \ll pK_2$, o de su clorhidrato ($H_3L^+Cl^-$), $pK_0 < pK_1 \ll pK_2$, se explica en base a la estructura betaínica de sus especies protonadas en disolución (H_3L^+ , H_2L , HL^-). Esta situación es comparable con la observada para otros muchos ácidos aminopolicarboxílicos, admitida con carácter general para explicar su comportamiento electro-métrico en disolución. Sin embargo, la existencia o no de estructuras betaínicas de este tipo de compuestos en estado sólido ha sido motivo de una larga controversia, en particular desde que CHAPMAN, LLOYD y PRINCE (12) interpretaran los espectros IR de los ácidos iminodiacético, nitrilotriacético y etilenodiaminotetraacético, en estado sólido, en base a "estructuras moleculares" estabilizadas por enlaces de hidrógeno. La controversia ha sido disipada con el estudio cristalográfico de éstos (1974 y 1979, 1967, 1972-73) y bastantes otros ácidos aminopolicarboxílicos cuyo sistema de enlaces de hidrógeno fue objeto de una reciente y extensa revisión por investigadores rusos (13).

En un estudio por espectroscopía IR y análisis -- térmico, TOMITA, ANDO y UENO (14) encontraron que el ácido iminodiacético cristaliza en tres formas cristalinas (α, β, γ) de estabilidad termodinámica ligeramente diferente,

de modo que las formas β y γ (monoclínicas) se transforman en la más estable α (ortorrómbica) a 180-184°C dando un efecto endotérmico débil y ancho en el diagrama de análisis térmico diferencial. Se conoce la estructura cristalina de las tres variedades estructurales del ácido H₂IDA. La Tabla 3 resume los datos relativos a la celda unidad. La figura 1 muestra la representación ORTEP de H₂IDA en sus tres variedades (doble en el caso de α -H₂IDA, siendo ambas de conformación muy similar). En las tres variedades, la conformación de H₂IDA está representada por un Zwitterión de tipo



Las diferencias estructurales entre las tres formas, examinadas con detalle por J. BERNSTEIN (16), afectan a los ángulos de torsión de las agrupaciones C(1)-N-C(3)-C(4), --- C(2)-C(1)-N-C(3) y N-C(1)-C(2)-O(1), así como a los enlaces de hidrógeno formados. En las tres variedades, cada uno de sus tres hidrógenos disponibles (uno carboxílico y dos unidos al nitrógeno) participa en un enlace de hidrógeno, mientras que las variedades se diferencian en el pa-

TABLA 3.- Polimorfismo estructural del ácido iminodiacético: Datos de la celda unidad de las tres variedades estructurales.

FORMA	SISTEMA	GRUPO ESPACIAL	a, b, c	ANGULOS (°)	V (Å ³)	Z	REF.
I (β)	Monocl.	P2 ₁ /c	a = 6.3406 (7) b = 9.1364 (6) c = 9.3783 (13)	β = 92.74(1)	542.7	4	15
II (α)	Ortorromb.	Pbc2 ₁	a = 5.267 (2) b = 14.140 (4) c = 14.933 (5)	α = β = γ = = 90°	1112.2	8	16
		Pb2 ₁ a	a = 14.172 (7) b = 14.977 (8) c = 5.276 (3)		1120	8	17
III (γ)	Monocl.	P2 ₁ /n	a = 5.258 (1) b = 12.206 (2) c = 8.709 (1)	β = 100.14 (1)	550.2	4	16

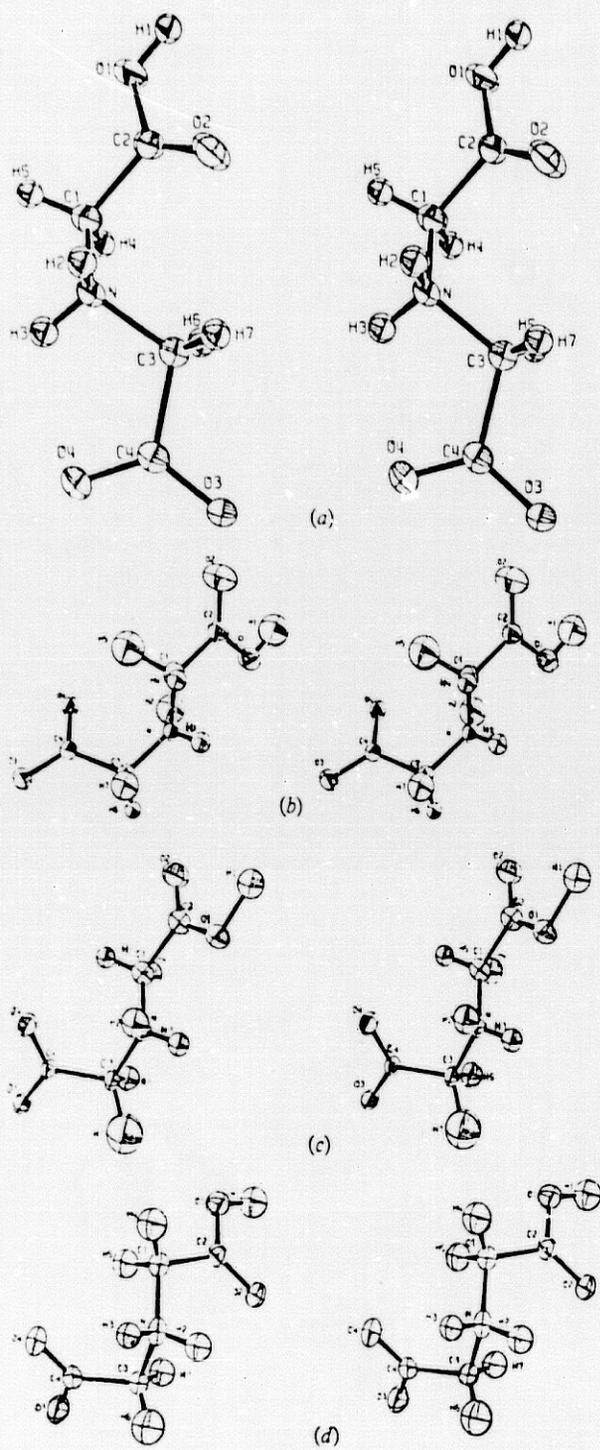


FIGURA 1.- Representación ORTEP del ácido H₂IDA en sus tres variedades cristalinas (16).

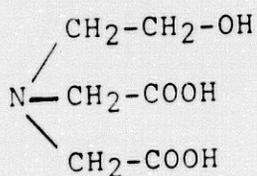
(a) Forma I(β), monoclnica

(b) y (c) Forma II(α), ortorr6bica, la m1s estable

(d) Forma III(γ), monoclnica

pel que desempeñan los oxígenos. Las formas I(β) y II(α) tienen el oxígeno O(2) no implicado y un oxígeno O(3) y O(4), respectivamente) que actúa como aceptor en dos enlaces de hidrógeno. Finalmente en la forma III(γ) los tres oxígenos O(2), O(3) y O(4) participan, cada uno de ellos, como aceptores en un enlace de hidrógeno diferente.

La Figura 2 muestra la estructura del zwitterión H_2L^+ del ácido N-metil-iminodiacético (13) donde, con líneas de trazos, se indican los enlaces de hidrógeno formados por el enlace $\overset{+}{N}$ -H (único) con el oxígeno carbonílico del grupo carboxílico y un oxígeno del grupo carboxilato (del que procede formalmente el protón amónico). La Figura 3 muestra la singular estructura del zwitterion H_2L^+ del ácido N-(2-hidroxietyl)-iminodiacético (13), donde se aprecia el nitrógeno protonado, con su átomo de hidrógeno formando enlaces de hidrógeno con el "oxígeno protonado" de la agrupación acética, con un oxígeno del grupo acetato (formalmente producido por protonación del nitrógeno amínico) y del oxígeno alcohólico.



Acido N-(2-hidroxietyl)-iminodiacético (HE-IDA)

Las estructuras cristalinas de los ácidos H_2IDA (en sus tres formas), N-metil-iminodiacético (MIDA) y N-(2-hidroxietyl)-iminodiacético revelan un ordenamiento estructural zwitteriónico donde se establecen enlaces de hidrógeno con los protones de o procedentes de los grupos carboxílicos en los que participa siempre de forma activa el nitrógeno amínico. Es de señalar la tendencia de tales pro-

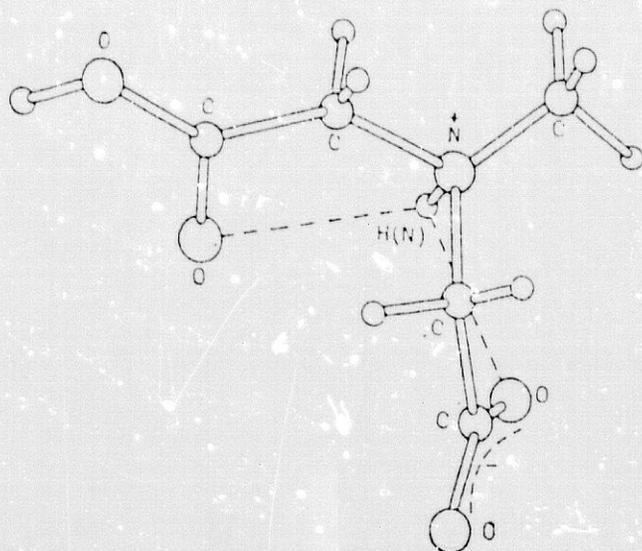


FIGURA 2.- Estructura del zwitterión H_2L^+ del ácido N-metil-iminodiacético (13).

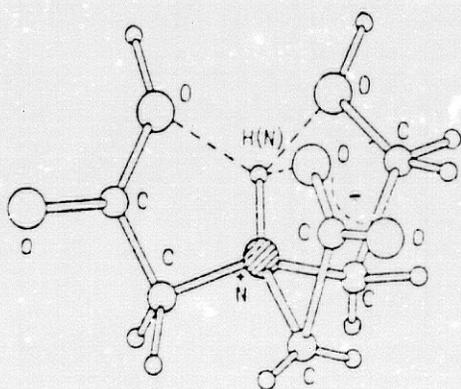
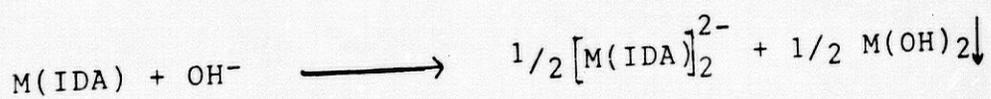


FIGURA 3.- Estructura del zwitterión H_2L^+ del ácido N-(2-hidroxietil)-iminodiacético (13).

tones a alojarse en un entorno de tres o cuatro átomos dadores, siendo uno de ellos el átomo de nitrógeno amínico. La asignación "formal" de un protón al nitrógeno roza los límites permisibles en la interpretación de los resultados cristalográficos dada la limitación de la técnica para determinar la posición de los átomos de hidrógeno. Por lo tanto, la interpretación zwitteriónicas de éstas, entre otras, estructuras se fundamenta sobre todo en la magnitud relativa de las dos uniones carbono-oxígeno de cada grupo carboxi, que son más diferentes en un grupo carboxílico (1.20/1.30 Å) que en un grupo carboxilato (1.22-1.23/1.27-1.26 Å).

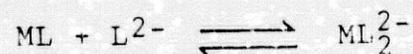
I.2.- COMPLEJOS DE IONES N-CARBOXIMETIL- α -AMINOACIDATO (2-)
CON CATIONES METALICOS: ESTUDIOS EN DISOLUCION.

El estudio de la capacidad complejante de ácidos aminopolicarboxílicos en disolución. Se realiza fundamentalmente por comparación de la curva potenciométrica del ligando (ácido) y de sus mezclas con distintas relaciones ligando/cación (ácido/sal metálica) elegidas arbitrariamente en función de la estequiometría de los complejos -- que se puedan formar. En un clásico artículo bien conocido, CHABEREK y MARTELL (18) investigaron la formación de complejos del ácido iminodiacético (H_2IDA , N-carboximetil-glicina) frente a $Mg(II)$ y cationes $M(II)$ de transición y post-transición (Co, Ni, Cu, Zn, Cd) encontrando que se forman quelatos con relación ligando:metal 1:1 y 2:1. En este estudio se pone también de manifiesto que la tendencia a separar o solapar la formación de los quelatos de H_2IDA de distinta estequiometría depende del metal complejoado y, además, que los quelatos 1:1 sufren hidrólisis alcalina con formación del quelato 2:1 y de hidróxido metálico, según el proceso



En la bibliografía existe una abundancia de datos de constantes de estabilidad ($\log K$ o $\log \beta$) de quelatos de H_2IDA con la más amplia relación de los iones ---

metálicos y, también, se conocen datos de $\log \beta$ o $\log K$ para complejos de diversos ácidos H_2IDA -N-sustituidos con diferentes iones metálicos. Por su relación con el presente, estudio la Tabla 5 muestra los datos de constantes globales de formación de quelatos $ML(\log \beta_1)$ y $ML_2^{2-}(\log \beta_2)$ de los ácidos H_2IDA y N-bencil- H_2IDA (genericamente formulados como H_2L) así como el valor de $\log K$ correspondiente a la reacción



Los datos de la Tabla 5 revelan que ambos ligandos, H_2IDA y N-bencil- IDA , dan quelatos de estabilidad similar, destacando la mayor estabilidad de los quelatos 1:1 de H_2IDA , excepto con $Cu(II)$ y $Cd(II)$, y de los quelatos 2:1 de N-bencil- H_2IDA , excepto con $Zn(II)$.

Existe muy excasa información sobre la estabilidad de quelatos metálicos de ácidos H_2IDA -C-sustituído o N-carboximetil- α -aminoácidos. SNYDER y ANGELICI (6) han investigado la estabilidad de quelatos 1:1 de $Cu(II)$ con una serie de ácidos H_2IDA -C-sustituidos, ampliando un estudio preliminar de LEACH y ANGELICI (19) sobre la cinética de la hidrólisis del grupo éster en quelatos mixtos de $Cu(II)$ con iminodiacetatos y aminoácidos esterificados. En la Tabla 6 se comparan la estabilidad del iminodiacetato de cobre(II); $Cu(IDA)$, con la de iminodiacetatos-C-sustituidos

TABLA 5.- Constantes de estabilidad* de quelatos $ML(\log \beta_1)$ y ML_2^{2-} ($\log \beta_2$) de los ácidos H_2IDA y N -bencil- H_2IDA (N -Bz- H_2IDA) (H_2L). El valor de $\log K_2^*$ corresponde al equilibrio $ML + L^{2-} \rightleftharpoons ML_2^{2-}$. $T = 25^\circ C$, $I = 0.1M$.

M(II)	$\log \beta_1$		$\log \beta_2$		$\log K$	
	H_2IDA	N -Bz- H_2IDA	H_2IDA	N -Bz- H_2IDA	H_2IDA	N -Bz- H_2IDA
Co(II)	6.94	6.87	12.23	12.33	5.29	5.46
Ni(II)	8.13	7.92	14.10	14.24	5.97	6.32
Cu(II)	10.57	10.62	16.54	15.64	5.97	5.02
Zn(II)	7.24	7.01	10.52	12.44	5.28	5.43
Cd(II)	5.71	6.88	10.12	-	4.41	-
Pb(II)	7.41	7.39	-	-	-	-

$$* \beta_1 = \frac{|ML|}{|M| |L|} ; \quad \beta_2 = \frac{|ML_2|}{|M| |L|^2} ; \quad K = \frac{|ML_2|}{|ML| |L|}$$

TABLA 6.- Estabilidad de quelatos 1:1 ($\log \beta_1$) de Cu(II) con H₂IDA y varios H₂IDA-C-sustituidos (N-carboximetil-aminoácidos) (H₂L). T= 25°C, I= 0.1M (KNO₃).

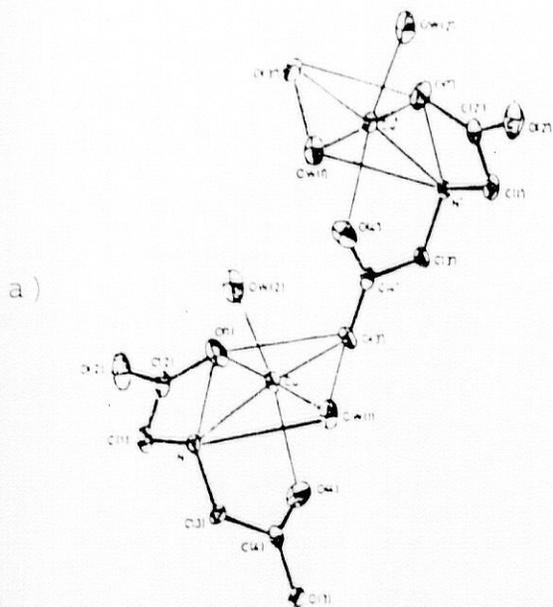
LIGANDO	C-SUSTITUYENTE	$\log \beta_1$
H ₂ IDA	-H	10.57
N-CM-Val	-CH(CH ₃) ₂	10.97
N-CM-Ileu	-CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	10.68
N-CM-Ser	-CH ₂ -OH	10.93

con sustituyente alquílico o hidroximetilo. Los datos de esta tabla revelan que los quelatos CuL de C-alquil-imine diacetatos son algo más estables que el complejo Cu(IDA). En particular, debe notarse que la estabilidad de los quelatos 1:1 de cobre (II) con iminodiacetato y C-isopropil-IDA(N-CM-Val) guarda una relación inversa a los pK_2 de los ácidos H_2IDA y N-CM-Val (ver Tabla 2). Más sorprendente resulta que el quelato CuL de N-CM-Serina sea más estable que Cu(IDA) cuando el pK_2 de N-CM-Serina (8.74) resulta sensiblemente inferior al pK_2 de H_2IDA (9.34, en Tabla 2). Estos datos se interpretan globalmente en el sentido de que los C-sustituyentes iso-propilo, sec-butilo - hidroximetilo introducidos en el esqueleto molecular del ligando iminodiacético ejercen efectos (inductivo y estérico) que favorecen la coordinación al cobre(II) pero dificultan la retención del último protón disociable, siempre en relación con lo propio del ligando prototipo iminodiacetato.

I.3.- ESTRUCTURA DE QUELATOS DE COBRE(II) CON LIGANDOS AMINODICARBOXILATO (2-) EN ESTADO SOLIDO.

Se dispone también de muy escasa información sobre la estructura cristalina y/o molecular de complejos metálicos con ligandos aminodicarboxilato (2-). En particular sorprende la limitada bibliografía sobre iminodiacetatos metálicos, siendo este anión el ligando aminopolycarboxilato más simple, frente a un respetable número de estructuras cristalinas de los ácidos nitrilotriacético (H_3NTA) y etilendiaminotetraacético (H_4EDTA) y sus sales simples y complejas.

En 1979, PODDER y cols. (20) aportaron la estructura cristalina del sólido $[Cu(IDA)(H_2O)_2]$ (figura 4), -- donde las unidades complejas se asocian en cadenas. El -- ion iminodiacetato (2-) actúa como quelante tridentado, -- ocupando dos posiciones ecuatoriales con los átomos N y O (1) y una axial con el átomo O(4) del entorno octaédrico tetragonalmente alargado del Cu(II) . Las moléculas de -- agua están coordinadas, una en posición axial y otra en po -- sición ecuatorial. La restante posición del plano tetra -- gonal, en trans respecto al nitrógeno amínico de IDA^{2-} , es -- tá satisfecha por el oxígeno (O3') de un ligando adyacen -- te. Nótese que los dos grupos carboxilato del ligando -- IDA^{2-} desempeñan un papel estructural diferente. Uno es -- monodentado y forma parte del anillo Cu(II)-glicinato si -- tuado en el sentido del plano tetragonal. El otro es bi-



Enlaces entorno al Cu(II)(Å)

Cu-N	2.014(3)
Cu-O(1)	1.945(3)
Cu-O(4)	2.494(3)
Cu-OW(1)	1.991(3)
Cu-OW(2)	2.410(3)
Cu-O(3')	1.961(3)

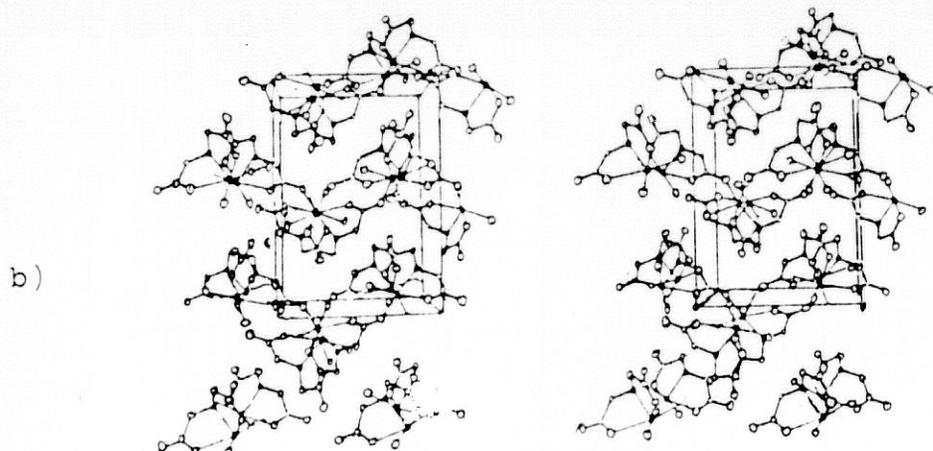


FIGURA 4.- Estructura cristalina de $[\text{Cu}(\text{IDA})(\text{H}_2\text{O})_2](2\text{H}_2\text{O})$
 (a) Ordenamiento de dos unidades complejas adyacentes de la cadena que se extiende en el cristal a lo largo del eje a .
 (b) Representación estereoscópica de la celda unidad.
 Grupo espacial Pbca . $Z=8$.

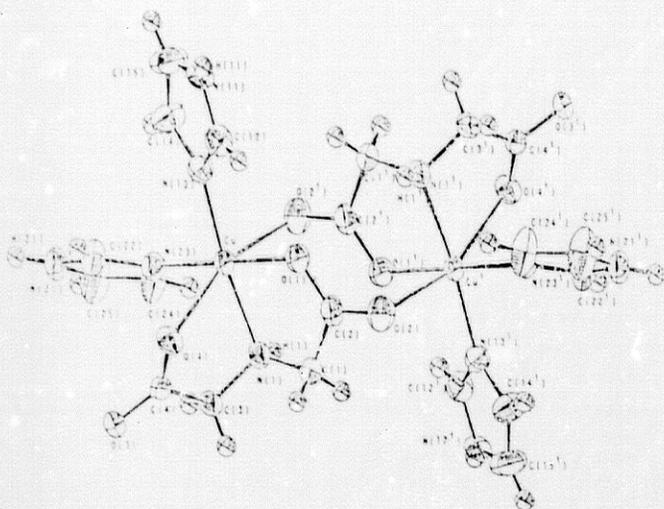
dentado-puente, con configuración syn-anti y forma parte del anillo quelato casi-perpendicular al plano tetragonal de coordinación. Los planos medios de los dos anillos Cu-glicinato, que comparten el enlace Cu-N, forman entre sí un ángulo dihedro de 107° . El átomo Cu(II) se encuentra desplazado del plano medio tetragonal 0.133\AA hacia OW(2). El grupo N-H del ligando IDA^{2-} forma enlace de hidrógeno con un oxígeno carboxilato O(2) de una molécula adyacente -- (2.92\AA , 163.5°). La molécula de agua OW(2) forma un enlace de hidrógeno con el OW(1) de la misma unidad de coordinación (3.08\AA , 146.2°). En la estructura del sólido ---- $[\text{Cu}(\text{IDA})(\text{H}_2\text{O})_2]$ conviene notar que el carácter tridentado del ion iminodiacetato (2-) se logra sin aparentes tensiones, dando dos anillos tipo Cu-glicinato, casi perpendiculares, con distancias de enlace Cu-N, Cu-O(1) y Cu-O(4) (2.49\AA) que se consideran normales para la coordinación octaédrica tetragonalmente alargada del cobre(II). Destaca también que la asociación de unidades $[\text{Cu}(\text{IDA})(\text{H}_2\text{O})_2]$ en cadenas en zig-zag se resuelve adquiriendo el grupo carboxilato quelado en posición apical el papel de grupo -- carboxilato-bidentado puente, cediendo el átomo O(3) a una posición ecuatorial en entorno del Cu(II) de una unidad adyacente. Esta situación obliga a los dos ligandos monodentados "agua" a satisfacer posiciones diferentes - (axial, ecuatorial) del entorno del cobre(II).

Como parte de un proyecto encaminado a la preparación y estudio de quelatos de Cu(II) con ligandos amino

policarboxilato (ligando principal) e imidazol o derivados (ligando auxiliar), en nuestros laboratorios se han preparado dos complejos mixtos de cobre (II), iminodiacetato (IDA^{2-}) e imidazol (ImH), de los que hemos podido establecer su estructura cristalina; $[\text{Cu}(\text{IDA})(\text{ImH})_2]_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (21.22) y $[\text{Cu}(\text{IDA})(\text{ImH})(\text{MeOH})] \cdot 0.37 \text{H}_2\text{O}$ (23.24).

El compuesto $[\text{Cu}(\text{IDA})(\text{ImH})_2]_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (figura 5) - cristaliza en el grupo espacial P1 del sistema monoclinico del sistema en una red tridimensional constituida por unidades dimeras centro simétricas $[\text{Cu}(\text{IDA})(\text{ImH})_2]_2$ y - moléculas de agua no coordinadas al cobre (II), estabilizada por un sistema tridimensional de enlaces de hidrógeno y múltiples contactos de van der Waals. En el dímero centro simétrico (figura 5-a), el entorno del cobre (II) es un octaedro muy distorsionado (tipo 4+1+1) donde el ion iminodiacetato actúa como ligando quelante tridentado de forma similar a la descrita en $[\text{Cu}(\text{IDA})(\text{H}_2\text{O})_2]$, -- ocupando dos posiciones del plano tetragonal con N(1) y O(1) y una posición axial con O(4), de modo que los planos medios de los anillos metal-glicinato, que comparten el enlace Cu-N(1), definen un ángulo dihedro de 83.1° , es decir, que ambos anillos son casi perpendiculares. Los ligandos imidazólicos aportan los átomos N(13) y --- N(23) a dos posiciones cis del plano tetragonal, del que el átomo de Cu(II) está desplazado 0.056\AA hacia O(4). El entorno de pirámide tetragonal muy achatada así constitui

a)



Distancias (Å)	
Cu-N(1)	2.049(1)
Cu-O(1)	1.939(1)
Cu-O(4)	2.424(1)
Cu-N(13)	1.981(1)
Cu-N(23)	1.987(1)
Cu-O(2 ⁱ)	2.873(2)
Cu...Cu ⁱ	5.0295(3)

b)

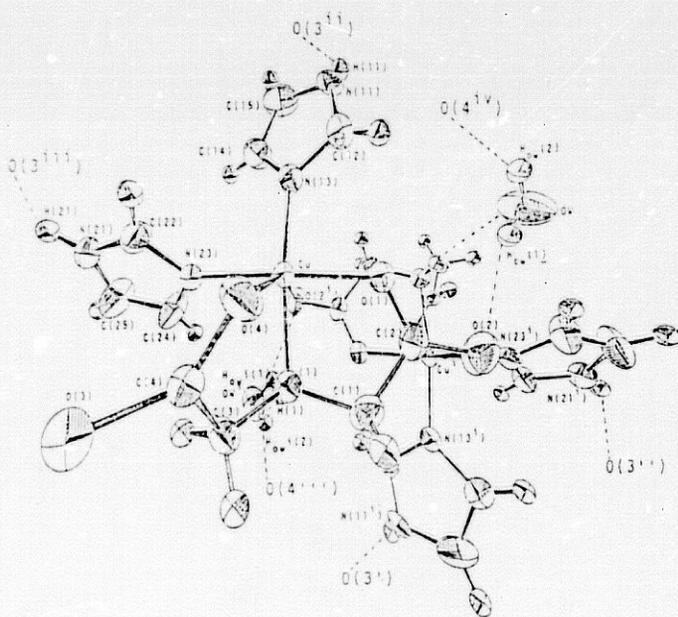


FIGURA 5.- Estructura cristalina de $[Cu(IDA)(ImH)_2]_2 \cdot 2H_2O$.

(a) Motivo dinuclear centrosimétrico

(b) Motivo dinuclear centrosimétrico con dos moléculas de agua, indicándose los enlaces de hidrógeno que estabilizan el dímero.

do se amplía con una interacción muy débil $\text{Cu}\dots\text{O}2^i$ ---- (2.873(1)Å) de "coordinación parcial" para dar la hexacoordinación octaédrica asimétricamente alargada. Dos -- largos contactos, relacionados simétricamente ($i=1-x, 1-y, -z$), de este tipo conducen a la formación del motivo dinuclear, cuya estabilidad se ve reforzada por cuatro enlaces de hidrógeno, el $\text{N}(1)\text{-H}(\text{N}1)\dots\text{O}1^i$ (3.158(2)Å, 168(2)°) y el $\text{O}1\text{-H}1(\text{O}1)\dots\text{O}(2)$ (2.902(3)Å, 149(3)°) y -- sus centrosimétricos correspondientes (figura 5-b).

El papel del IDA^{2-} como ligando en $[\text{Cu}(\text{IDA})(\text{ImH})_2]_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ difiere del descrito en el sólido $[\text{Cu}(\text{IDA})(\text{H}_2\text{O})_2]$ en la forma en que aporta un oxígeno carboxilato al ---- $\text{Cu}(\text{II})$ adyacente quelado por otro ligando IDA^{2-} . En el -- diaqua (iminodiacetato) cobre(II) el ligando quelante -- IDA^{2-} aporta el $\text{O}(3)$, del grupo coordinado en una posición apical del entorno del metal, al cobre(II) de la siguiente unidad compleja, dando así una cadena en zig-zag. En el caso de bis [bis(imidazol) iminodiacetato cobre(II)] dihidrato, cada ligando IDA^{2-} de la unidad dimérica cede el oxígeno $\text{O}(2)$, del grupo carboxilato coordinado en una posición ecuatorial del cobre(II) que queda, a una posición casi-apical del otro cobre(II), Cu^i , simétricamente relacionado, al modo de una "coordinación parcial". En consecuencia la sustitución de dos moléculas de agua por dos de imidazol en el entorno de cobre(II) quelado por un ligando iminodiacetato no altera significativamente su forma de actuar como quelante tridentado, sino

que determina una clara modificación de su papel como ligando auxiliar de un cobre(II) adyacente, que se traduce en el cambio de una estructura condensada en cadenas por la formación de motivos dinucleares discretos.

El carácter dinuclear de $[\text{Cu}(\text{IDA})(\text{ImH})_2]_2$ y su distancia $\text{Cu}\dots\text{Cu}^{\text{I}}(5.0295(3)\text{\AA})$ se reflejan en el momento atómico efectivo del metal ($\mu=1.65\text{M.B}$), algo inferior al momento de spin (1.73M.B), y en el espectro RSE (muestra policristalina) (figura 6) que da la señal de la transición $\Delta M=1$, con $g_{\parallel}=2.23$ y $g_{\perp}=2.03$, y otra mucho más débil debida a la transición prohibida $\Delta M=2$ ($g\sim 4$), característica en los espectros RSE de complejos dinucleares -- de Cu(II) con distancia $\text{Cu}(\text{II})\dots\text{Cu}(\text{II}) < 5.5\text{\AA}$. (23).

La reacción de $[\text{Cu}(\text{IDA})(\text{H}_2\text{O})_2]$ con imidazol en medio acuoso permite también aislar $\text{Cu}(\text{IDA})(\text{ImH})\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ en estado cristalino, aunque su estudio cristalográfico resulta inviable. La recristalización de este sólido en metanol permitió muy recientemente obtener cristales de $[\text{Cu}(\text{IDA})(\text{ImH})(\text{CH}_3\text{OH})]\cdot 0.37\text{H}_2\text{O}$, inestables al aire, pero que introducido un cristal único en un tubo de Lydeman permitió establecer su estructura cristalina (figura 7). A parte de la coordinación del metanol en una posición axial del entorno octaédrico del cobre(II) en este complejo "mixto" $\text{Cu}(\text{II})-(\text{IDA})-(\text{ImH})$, este complejo -- presenta también la singularidad estructural de que el --

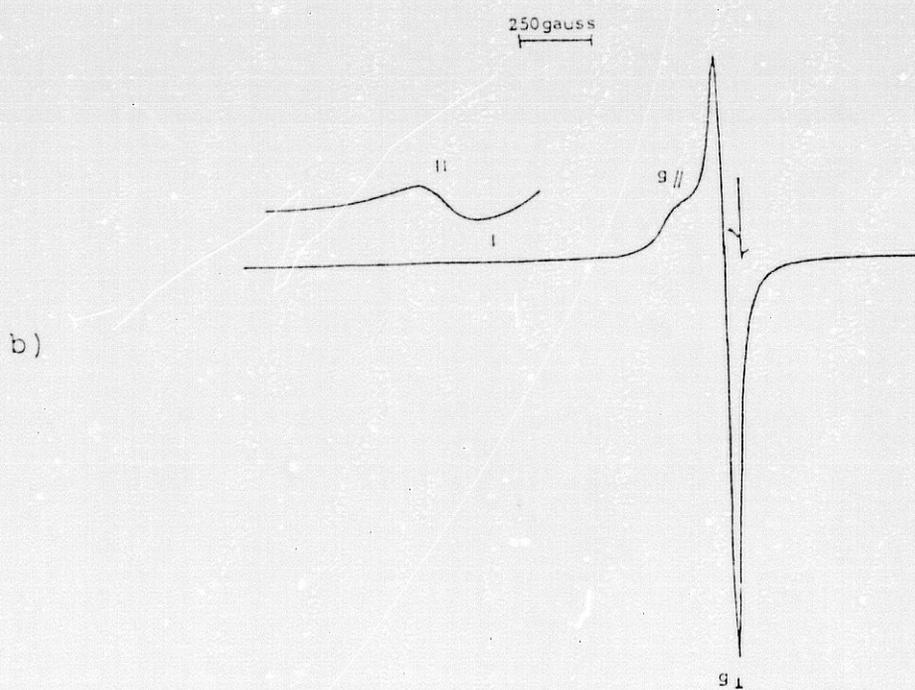
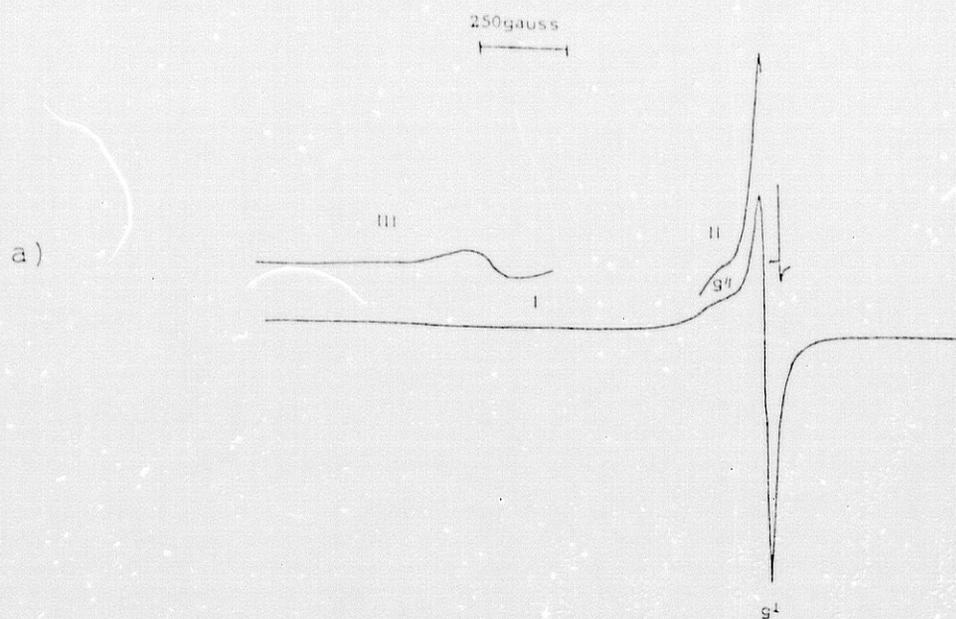


FIGURA 6.- Espectro RSE de una muestra policristalina de $[\text{Cu}(\text{IDA})(\text{ImH})_2] \cdot 2.2\text{H}_2\text{O}$.

(a) $T = 298\text{K}$. II = $\text{I} \times 2$, III = $\text{I} \times 200$ en sensibilidad

(b) $T = 77\text{K}$. II = $\text{I} \times 200$ en sensibilidad

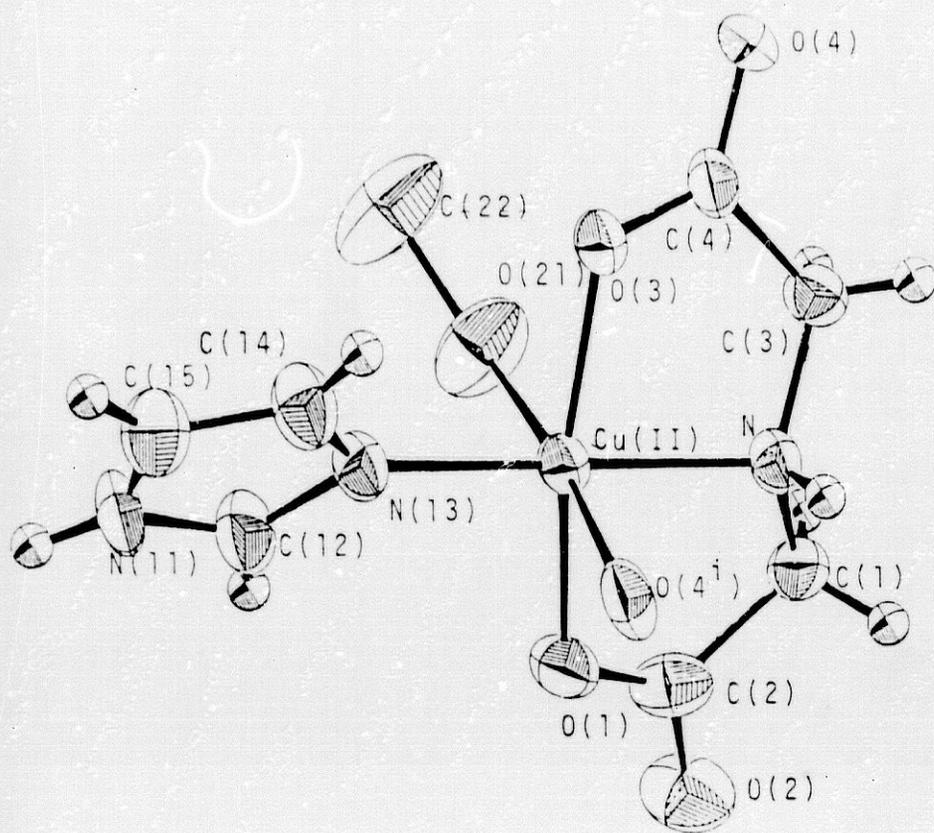
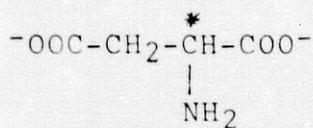


FIGURA 7.- Estructura de la unidad de coordinación
 $[\text{Cu}(\text{ImH})(\text{CH}_3\text{OH})]$ en el sólido $[\text{Cu}(\text{ImH})(\text{CH}_3\text{OH}) \cdot 0.37 \text{H}_2\text{O}]$ (24, 25).

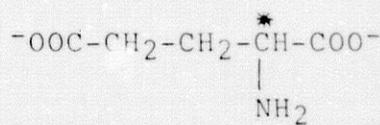
<u>Distancias de enlace (\AA)</u>	
Cu-N	1.977(7)
Cu-O(1)	1.986(7)
Cu-O(3)	1.797(6)
Cu-N(13)	1.940(7)
Cu-O(4 ⁱ)	2.438(7)
Cu-O(21)	2.468(9)

carácter tridentado del ion iminodiacetato (2-) representa la formación de dos anillos metal-glicinato casi coplanares (con ángulo dihedro entre sus planos medios de sólo 15.5°), en claro contraste con la conformación del ligando IDA^{2-} en los sólidos $[\text{Cu}(\text{IDA})(\text{H}_2\text{O})_2]$ y $[\text{Cu}(\text{IDA})(\text{ImH})_2]_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, con ambos anillos quelato casi perpendiculares. Por lo demás, también en el nuevo complejo con metanol coordinado se adopta una estructura en cadenas, generadas por la cesión del O(4) de IDA^{2-} a un Cu(II) adyacente. El enlace de hidrógeno intra-cadena N-H...O(3ⁱ) y los enlaces de hidrógeno inter-cadenas N(11)-H(11)...O(11ⁱⁱⁱ) y probablemente O(21)-H(O21)...O(21^{iv}) contribuyen con otros contactos de van der Waals a la cohesión del cristal mientras que el agua, no coordinada, ocupa un tercio de sus posiciones en el cristal con desorden estadístico.

Relacionados con el IDA^{2-} , por su potencial carácter tridentado como agentes quelantes, están los ligandos aminodicarboxílicos L-aspartato (L-Asp) y L-glutamato (L-Glu).



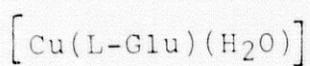
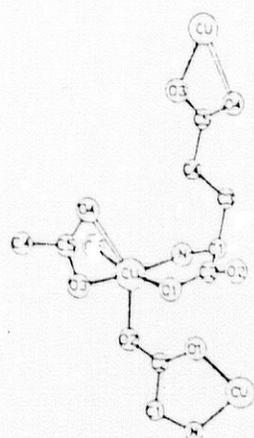
L-Asp



L-Glu

Se conocen también las estructuras de algunos complejos de cobre (II) con estos ligandos que tienen detalles estructurales de interés para el presente estudio.

En el sólido $[\text{Cu}(\text{L-Glu})(\text{H}_2\text{O})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (figura 8), el entorno del cobre(II) puede considerarse como una pirámide tetragonal achatada con un contacto adicional hacia el átomo O(4) (dibujado en línea hueca en la figura), orientado aproximadamente en sentido opuesto al enlace apical Cu-O(2) formado con un L-glutamato adyacente. La base de la pirámide tetragonal está definida por el nitrógeno amínico y el oxígeno O(1) de la agrupación α -aminoacidato de un mismo ligando glutamato, que actúa como glicinato-C-sustituido (quelante bidentado), por el O(3) del grupo γ -carboxilato terminal de un segundo ligando L-Glu (que aporta también O(4) en coordinación parcial con $\text{Cu-O}(4)=2.588\text{\AA}$) y por el O(5) de una molécula de agua. El átomo de cobre(II) está desplazado 0.15\AA



O5= OW de H₂O

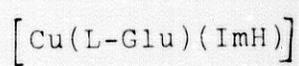
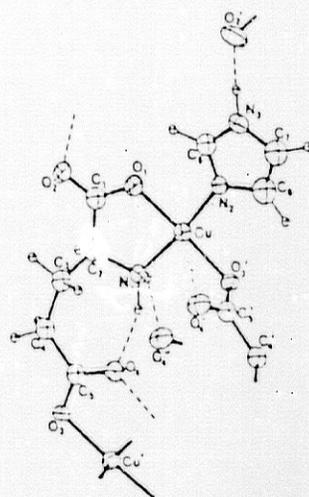


FIGURA 8.- Comparación de la estructura (a) del complejo $[\text{Cu}(\text{L-Glu})(\text{H}_2\text{O})]$ en el sólido $[\text{Cu}(\text{L-Glu})(\text{H}_2\text{O})] \cdot \text{H}_2\text{O}$ (26,27) con la (b) del complejo $[\text{Cu}(\text{L-Glu})(\text{ImH})]$ (28).

<u>Distancias (Å)</u>		<u>Distancias (Å)</u>	
Cu-N	1.998	Cu-N(1)	1.989(6)A
Cu-O(1)	1.967	Cu-O(1)	1.924(5)
Cu-O(5)	1.991	Cu-N(2)	1.957(6)
Cu-O(3')	1.981	Cu-O(3')	1.965(5)
Cu-O(4')	2.588	Cu...O(4')	2.625(6)
Cu-O(2'')	2.299		

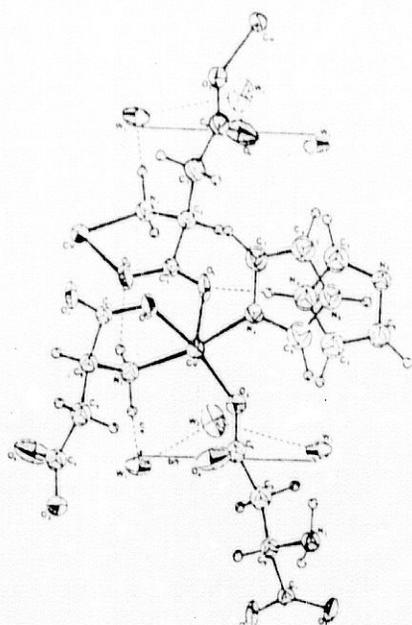
desde el centro de la base tetragonal hacia el oxígeno -- O(2) del grupo α -carboxilato de un tercer ligando L-Glu.

La entrada de una molécula de imidazol para dar el complejo mixto $[\text{Cu}(\text{L-Glu})(\text{ImH})]$ (figura 8-b) ocurre en la posición trans-amino del plano tetragonal, que en $[\text{Cu}(\text{L-Glu})(\text{H}_2\text{O})]$ ocupa el átomo O(3) del grupo γ -carboxilato de un glutamato adyacente (28). Como consecuencia de la coordinación trans-amino de ImH en $[\text{Cu}(\text{L-Glu})(\text{H}_2\text{O})]$, se produce la salida de la molécula de agua (representada por O(5) en la figura 8-a), la transposición del átomo O(3) γ -carboxilato de un segundo ligando L-Glu (adyacente a la posición vacante dejada por el agua y la separación del átomo O(2) del tercer ligando L-Glu (adyacente). Resulta así que el Cu(II) adopta en $[\text{Cu}(\text{L-Glu})(\text{ImH})]$ un entorno trans-planocuadrado "CuN₂O₂" muy poco distorsionado (desviac. $\pm 0.014\text{\AA}$) con el átomo de cobre casi coplanar (desviación 0.023\AA). Se ha señalado no obstante que en $[\text{Cu}(\text{L-Glu})(\text{ImH})]$ existe además una débil interacción de tipo no enlazante Cu...O(4') ($2.625(6)\text{\AA}$) debida a la disposición espacial del grupo γ -carboxilato del ligando L-Glu adyacente que aporta al plano tetragonal del cobre (II) su átomo dador O(3'). Vemos pues que, pese a que la entrada de ImH en el glutamato de cobre afecta al número de iones glutamato (tres o dos) que se coordinan a un mismo cobre (II) y a su índice de coordinación (cinco o cuatro), en ambos complejos se da la coordinación casi-bidentada del grupo γ -carboxilato adyacente, produciendo

un enlace normal Cu-O(3') ($d \approx 2\text{\AA}$) y una débil interacción Cu...O(4') mucho más larga y dejando el O(4') bastante alejado de la normal al plano tetragonal de coordinación (ángulo O(3)-Cu...O(4) = $55.6(2)^\circ$). Esta disposición del grupo β -carboxilato entorno al cobre (II) debe entenderse como una situación impuesta por la rigidez estructural del grupo carboxilato y la plasticidad de la esfera de coordinación del cobre(II). Una situación análoga, aunque aún más asimétrica, se ha observado en la estructura cristalina del sólido $[\text{Cu}(\text{L-Asp})(\text{ImH})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (29), donde el grupo β -carboxilato de un ligando L-Asp adyacente -- forma un enlace Cu-O(3) de $1.98(2)\text{\AA}$, dejando el átomo O(4) en situación forzada para dar una muy débil interacción axial no coordinante Cu...O(4) de $2.82(2)\text{\AA}$, con un ángulo O(3)-Cu-O(4) de solo $50.0(9)^\circ$. Este átomo O(4) es, no obstante, el dador más apropiado para completar el entorno de pirámide tetragonal distorsionada del cobre(II) hasta un entorno octaédrico muy severamente distorsionado (figura 9).

Los referidos estudios cristalográficos de complejos de cobre(II) con ligandos aminodicarboxilatos(2-) muestran ejemplos de los tres modos más frecuentes de -- coordinación de grupos carboxilato en complejos de aminoácidos, péptidos y sus derivados, la coordinación monodentada, los puentes bidentados entre dos metales (frecuente con configuración tipo syn-anti) y la coordina-

ción bidentada sobre un mismo ion metálico (menos frecuente y generalmente asimétrica, con uno de los oxígenos en situación de "coordinación parcial" de muy débil interacción no enlazante). En este contexto, se conocen situaciones aún mucho menos frecuentes, como son los --- grupos carboxilato con puente monoatómico (con uno de sus oxígenos coordinado a los átomos metálicos) y grupos carboxilatos tridentados-puente. De esta última situación se han descrito dos nitrilotriacetatos de lantánidos trihidratos, isoestructurales, del sistema ortorrómbico y grupo espacial P_{bca} , que responden a la fórmula $[M(NTA)(H_2O)_2] \cdot H_2O$ con $M = Pr(30)$ y $Nd(31)$. La figura 10 muestra esquemas de estas estructuras, donde --- puede verse que se trata de complejos nonacoordinados. En ellos, a parte de las dos moléculas de agua coordinadas cada ion lantánido está coordinado por tres iones NTA^{3-} uno actuando como quelante tetradentado (formando tres anillos quelato tipo metal glicinato), otro adyacente -- coordina un oxígeno de un grupo bidentado-puente y un -- tercero adyacente aporta los dos oxígenos de un mismo -- grupo carboxilato, que al estar también coordinado a otro metal (formando parte de un anillo quelato) resulta ser tridentado puente. En consecuencia, tales estructuras -- muestran cada ion nitrilotriacetato coordinando a tres iones lantánidos(III) ($M = Pr, Nd$), de forma que cada uno de sus acetatos desempeña un papel cristalográfico y cristaloquímico diferente (monodentado, bidentado puente y -- tridentado puente).



Distancias (Å)	
Cu-N(2)	1.98(2)
Cu-N(1)	1.98(2)
Cu-O(2)	1.92(2)
Cu-O(1')	2.37(2)
Cu-O(3'')	1.94(2)
Cu...O(4'')	2.82(2)

FIGURA 9.- Entorno de coordinación del cobre(II) en el sólido $[\text{Cu}(\text{L-Asp})(\text{ImH})] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, integrado por una molécula ImH y tres iones aspartato diferentes.

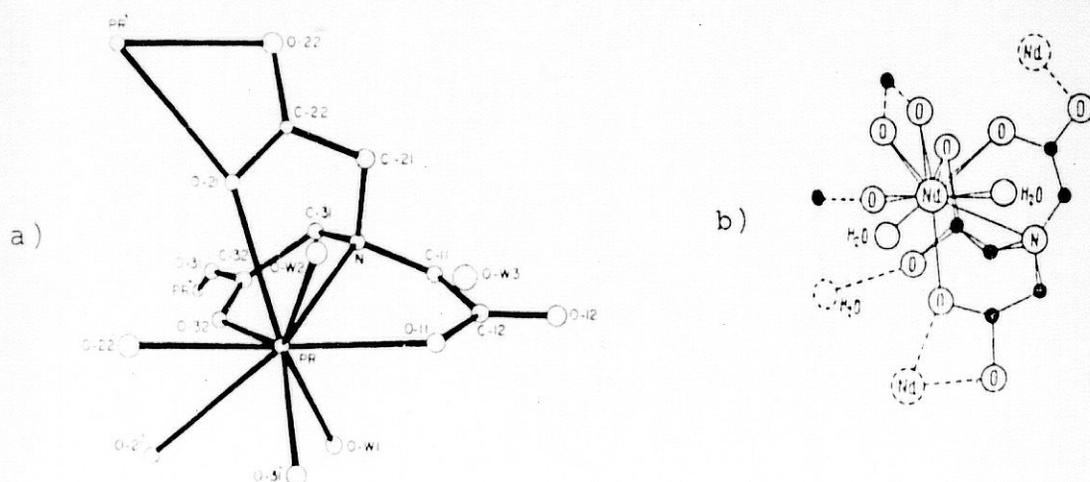
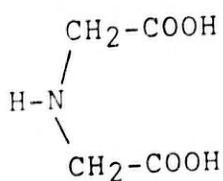


FIGURA 10.- Estructura de los complejos $[\text{M}(\text{NTA})(\text{H}_2\text{O})_2]$ en los sólidos $[\text{M}(\text{NTA})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$, con $\text{M} = \text{Pr}(\text{a})$ y $\text{Nd}(\text{b})$, donde el ion nitrilotriacetato (3-) es nonadentado, coordinándose a tres átomos metálicos distintos, por el nitrógeno, un grupo carboxilato monodentado, otro bidentado-puente y otro tridentado-puente (30,31).

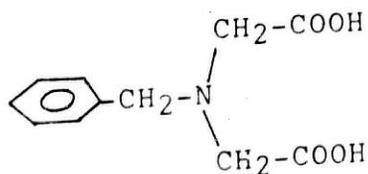
I.4.- INTERES DEL PRESENTE ESTUDIO

A la vista de los antecedentes bibliográficos, el estudio de los quelatos metálicos de N-carboximetil-L-fenilalanina (CM-Phe) o ácido C-bencil-iminodiacético --- (C-Bz-H₂IDA) tiene interés por contribuir al conocimiento general de complejos de ácidos iminodiacéticos-C-sustituidos, que resulta sorprendentemente excaso y, en ocasiones, carente de directrices metodológicas apropiadas.

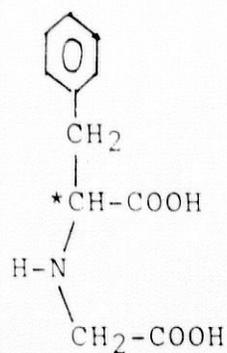
La comparación de las fórmulas de los ácidos iminodiacético (H₂IDA), N-bencil-iminodiacético (N-Bz-H₂IDA) y N-carboximetil-L-fenilalanina (CM-Phe) revela que el estudio de sus propiedades ácidas y de sus quelatos metálicos constituye, en principio, una buena base metodológica para obtener información sobre los efectos (inductivo y estérico) del grupo bencilo como N- y C-sustituyente en el esqueleto molecular del ácido iminodiacético, la complejona prototipo más simple.



Acido iminodiacético (H₂IDA) o
N-carboximetil-glicina (CM-Gly)



Acido N-bencil-iminodiacético
(N-Bz-H₂IDA) o
N-bencil-N-carboximetil-glicina



Acido C-bencil-iminodiacético (C-Bz-H₂IDA)
o N-carboximetil-L-fenilalanina

El objeto del presente estudio consiste, por con siguiente, en completar la caracterización del ácido --- C-Bz-H₂IDA, sobre todo en lo relativo a sus propiedades - ácidas, abordando el estudio de su capacidad complejante frente a una selección de cationes divalentes de transi- ción y post-transición (M= Co, Ni, Cu, Zn, Cd y Pb).

Dado que el ácido C-Bz-H₂IDA o CM-Phe tiene un - carbono quiral, que permitiría su obtención como cualquie- ra de sus isómeros ópticos o de su racémico, en el presen- te estudio se decidió investigar el isómero N-carboximetil- -L-fenilalanina, para evitar posibles efectos de estereo- selectividad en la formación de quelatos con relación li- gando/metal 2:1 (tipo ML_2^{2-}) y por ser la L-fenilalanina - un aminoácido natural. La selección de iones metálicos se hizo persiguiendo la posible formación de complejos lábi- les desde el punto de vista cinético, pero de moderada o considerable estabilidad termodinámica, descartando catio- nes que puedan dar problemas redox sobreañadidos como -- Fe(II), pero incluyendo cationes de considerable tamaño,

como Cd(II) y Pb(II), que por comparación con los restantes investigados, pueden informar de posibles influencias debidas al radio de los iones metálicos.

El estudio de la estabilidad de quelatos en disolución se ha planteado con un criterio más amplio que el adoptado en la bibliografía para complejos de H₂IDA y sus análogos, considerando también la posibilidad de formación de complejos con la forma protonada HL⁻ del ligando.

Por analogía con los antecedentes sobre complejos del ligando prototipo H₂IDA, el plan de trabajo de la presente Tesis Doctoral incluye la preparación y caracterización de sólidos ML.nH₂O del ácido C-Bz-H₂IDA, contemplando la posibilidad de llevar a cabo el estudio cristalográfico de alguno de los productos aislables. Los esfuerzos realizados en este sentido se han visto satisfactoriamente recompensados en el caso del cobre(II). Es evidente que la comparación de tales resultados y los referidos -- con anterioridad para el sólido [Cu(IDA)(H₂O)₂] constituyen una valiosa fuente de información sobre los efectos del sustituyente C-bencilo en la forma de coordinarse el ligando C-bencil-iminodiacetato (2-) (C-Bz-IDA) o N-carboximetil-L-fenilalaninato (2-). Tratándose en particular de un sólido de cobre(II) no deja de ser sugestiva la posibilidad de interacciones de anillo aromático del C-sustituyente con el ion metálico, si bien se sabe que tales interacciones(32) no existen en el bis-quelato de cobre(II) con L-fenilalanina (33).

PARTE II. MATERIALES Y METODOS

II.1. PREPARACION Y CARACTERIZACION DEL LIGANDO

II.1.1.- Preparación del ácido N-carboximetil-L-fenilalanina o C-bencil-iminodiacético (C-Bz-H₂IDA) y su clorhidrato.

El ácido N-carboximetil-L-fenilalanina o C-bencil-iminodiacético (C-Bz-H₂IDA=H₂L) se preparó por una -- modificación del método propuesto por MIYAZAWA(5) consistente en realizar la condensación entre L-fenilalanina y haloacetato en "frío" (temperatura ambiente (20-30 °C) durante un tiempo largo (\gg 15 días) usando ácido cloroacético (en vez de bromoacético), con una mezcla de reacción - que contiene una relación cloroacetato/aminoácido 2:1 en medio básico pH \gg 11.

Procedimiento: Se neutralizan 0.2 moles (18.9 g) de ácido cloroacético en 100 ml de agua, enfriados en baño de hielo-sal ($t < 0^\circ\text{C}$) y con atmósfera inerte de N₂, con 0.2 moles (11.22 g) de KOH disueltos en 100 ml de agua y enfriada ésta disolución en nevera (disolución A). Aparte se adiciona poco a poco 0.1 mol (16.52g) de L-fenilalanina sobre 0.35 moles de KOH disueltos en 100 ml de agua, enfriados en baño de hielo y con agitación (disolución B). La disolución de cloroacetato potásico (A) se adiciona a la disolución alcalina (exceso de KOH) de L-fenilalaninato potásico (B). La mezcla de reacción así obtenida, se deja

reaccionar en matraz cerrado durante 15 o más días. Después se neutraliza ($\text{pH} \approx 7$) la disolución resultante con HCl 6N y se concentra a presión reducida y 40°C hasta iniciar la precipitación de KCl , subproducto de la síntesis. Se enfría en baño de hielo-sal y se retira el KCl precipitado por filtración.

La disolución parcialmente desalinizada se acidula a $\text{pH} \approx 3$, observándose la precipitación del ácido C-Bz- H_2IDA como polvo muy fino. Se filtra el precipitado y se ajusta el $\text{pH} = 2.5$ de las aguas madres, para producir la precipitación del mismo ácido, que se separa por filtración. El ácido C-Bz- H_2IDA se purifica por repetidas operaciones de calentamiento (60°C) y enfriamiento lento de su suspensión en agua. El ácido C-Bz- H_2IDA obtenido se filtra y lava con agua fría, se seca en corriente de aire y, luego, sobre P_4O_{10} . Rendimiento variable pero elevado ($>60\%$) P.f. = 225°C (descomp.). $228-223^\circ\text{C}$ en (3) y 220°C en (5). $\text{PM}_{\text{cal}} = 223.23$, $\text{PM}_{\text{exp}} = 223.16$. Análisis experimental (%): Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_4$, C 59.19, H 5.88, N 6.27; exp., C 58.61, H 5.66, N 6.12.

El clorhidrato de C-Bz- H_2IDA ($\text{H}_2\text{L} \cdot \text{HCl} \cdot x\text{H}_2\text{O}$) se aísla fácilmente recristalizando el ácido en una disolución de HCl 2-8N, en forma de cristales incoloros. El producto responde a la composición $\text{H}_2\text{L} \cdot \text{ClH} \cdot \text{H}_2\text{O}$. $\text{PM}_{\text{cal}} = 277.71$ $\text{PM}_{\text{exp}} = 277.63$. Análisis elemental (%): Calculado para ----

$C_{11}H_{16}NO_5Cl$, C 47.58, H 5.81, N 5.04; exp., C 47.23, H 5.76
N 5.00. El producto pierde HCl y H₂O sin fundir, para dar
C-Bz-H₂IDA (H₂L) con p. f. (descomp.) = 210-225°C.

Productos y reactivos: L-fenilalanina (Sigma),
ácido cloroacético (Merck), KOH p.a. (Probus, Panreac),
HCl conc. (Probus), agua bidestilada exenta de gases.

II. 1.2.- Caracterización de C-Bz-H₂IDA y su clorhidrato.

El ácido C-bencil-iminodiacético (H₂L) y su clor-
hidrato monohidrato (H₂L.HCl.H₂O) se han caracterizado
por su valoración potenciométrica y conductimétrica de
disoluciones milimolares ($4.4 \cdot 10^{-3}$ M) frente a KOH
0.1 M (exenta de CO₂ y titulada), por los espectros H¹ -
RMN del clorhidrato y del aminoácido L-Phe y por los es-
pectros IR (en comprimido de KBr) y curvas de TG-ATD, -
del ácido H₂L y el clorhidrato H₂L-HCl-H₂O.

El estado anhidro de C-Bz-H₂IDA (H₂L) y monohidra-
to de su clorhidrato (H₂L.HCl.H₂O), acorde con los resul-
tados de microanálisis elemental (C-H-N), se confirmó --
por los resultados termogravimétricos (TG-DTA).

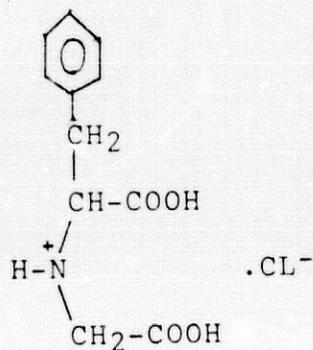
Los pesos moleculares experimentales se estimaron a partir de los pesos equivalentes determinados con datos de valoraciones potenciométricas de 25 ml de disoluciones preparadas con pesos precisos de ambos productos en 100 ml de agua frente a KOH 0.1M recién titulada frente a hidrogenftalato potásico.

Los espectros RMN se registraron en un espectrómetro Hitachi-Perkin-Elmer (60 MHz), con 2,2-dimetil-2-silapentanosulfonatosódico (DSS) como referencia interna. Los demás datos se obtuvieron con la instrumentación --- apropiada que se cita en otros epígrafes de esta Parte II de la Memoria.

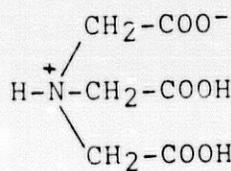
II.1.3.- Determinación de los valores de pK_a
y obtención de diagramas que ilustran
los equilibrios de disociación.

Dado que se dispuso de clorhidrato del ácido -- N-carboximetil-L-fenilalanina o C-bencil-iminodiacético ($H_2L \cdot HCl \cdot H_2O$) y que su comportamiento potenciométrico -- responde al de un ácido aminotricarboxílico (H_3L), como el ácido nitrilotriacético (H_3NTA), que valora dos grupos carboxílicos de considerable fuerza ácida y un protón -- amónico, mucho más débil, el cálculo de los valores de -

pK_a del clorhidrato $H_2L.HCl.H_2O$, que corresponde a H_3L^+ . Cl^- en disolución (con $pK_0 < pK_1 \leq pK_2$) se hizo por el método propuesto por IRVING y DA SILVA (34) y usado por IRVING y MILES (11) para H_3NTA y sus C-aril y C-alquil-derivados, y por GONZALEZ GARCIA y cols. (35-38) para diversos ácidos aminotricarboxílicos.

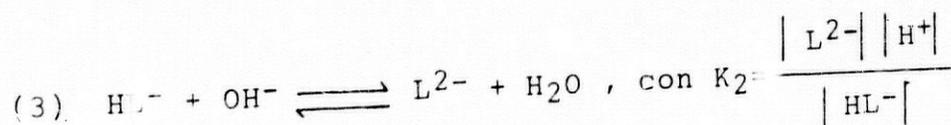
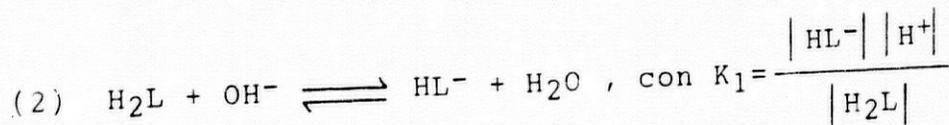
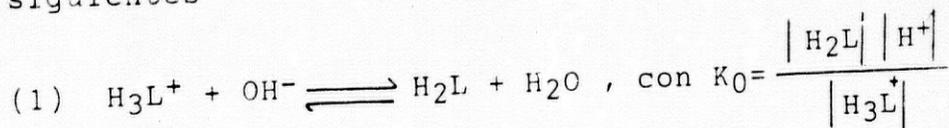


$H_3L^+ \cdot Cl^-$ (en disolución)
($pK_0 < pK_1 \leq pK_2$)



Acido H_3NTA (en disolución)
($pK_1 < pK_2 \leq pK_3$)

En la valoración potenciométrica de $H_3L^+ \cdot Cl^-$ frente a KOH , se dan los equilibrios y constantes de acidez siguientes



donde $K_0 \gg K_1 \gg K_2$ y por tanto $pK_1 < pK_2 \leq pK_3$

El método de IRVING y col. (34), adaptado para el presente caso, determina pK_0 y pK_1 por un tratamiento de mínimos cuadrados de la ecuación (1), que relaciona - el grado medio de disociación, R , y la concentración $|H^+|$ con las constantes de disociación K_0 y K_1 definidas para la etapa de valoración diprótica (solapada) correspondiente a los equilibrios (1) y (2):

$$R|H^+|^2 + (R-1)K_0|H^+| + (R-2)K_0K_1 = 0 \quad (\text{ec. 1})$$

donde

$$R = \frac{\underline{a} C_S + |H^+| - |OH^-|}{C_S} \quad (\text{ec. 2})^*$$

Siendo $\underline{a} = \text{Eq. KOH/Eq. ácido}$ (grado de neutralización) y C_S la concentración molar total de $H_3L^+.CL^-$

Según se explica con detalle en otro lugar (39,40), la ec. 1 puede transformarse en

$$\frac{(1-R)|H^+|}{(R-2)} = \frac{R|H^+|^2}{(R-2)} \cdot \frac{1}{K_0} + K_1 \quad (\text{ec. 3})$$

y en

$$\frac{(2-R)}{R|H^+|^2} = \frac{(R-1)}{R|H^+|} \cdot \frac{1}{K_1} + \frac{1}{K_0K_1} \quad (\text{ec. 4})$$

(* ver página siguiente)

que son formas lineales de la ec. 1 y se ajustan por regresión lineal con el mayor número N de datos experimentales (pH , \underline{a}) uniformemente repartidos en el intervalo de valoración $0 \leq \underline{a} \leq 2$, tales que $r^2 \rightarrow 1$, siendo r^2 el coeficiente de determinación lineal. K_0 y K_1 se obtienen así como inversos de las pendientes de las rectas de regresión ajustadas por las ecuaciones (3) y (4), respectivamente. De ambos, se calculan $\text{p}K_0 = -\log K_0$ y $\text{p}K_1 = -\log K_1$.

* Para $\text{H}_3\text{L}^+.\text{Cl}^-$, puede demostrarse que $R + \bar{n} = 3$, siendo \bar{n} el grado medio de protonación o función de BJERRUM
 $\bar{n} = (3-a) - (|\text{H}^+| - |\text{OH}^-| / C_S)$.

El valor de K_2 (y el correspondiente $\text{p}K_2 = -\log K_2$) de $\text{H}_3\text{L}^+.\text{Cl}^-$ (formalmente K_3 para H_3L) se obtiene, después, por cálculos algebraicos, como media aritmética de los valores de K_2 que resultan de aplicar, a cada punto de intervalo de valoración con $2 \leq a \leq 3$, la ecuación

$$K_2 = \frac{R|\text{H}^+|^3 + (R-1)K_0|\text{H}^+|^2 + (R-2)K_0K_1|\text{H}^+|}{(3-R)K_0K_1} \quad (\text{ec.5})$$

que resulta al despejar K_2 de la ecuación general que relaciona K y $|\text{H}^+|$ con las constantes K_0 , K_1 y K_2 definidas para el clorhidrato $\text{H}_3\text{L}^+.\text{Cl}^-$ del ácido H_2L .

Los valores de pK_a de $H_3L^+.Cl^-$ estimados por el método de IRVING y cols. (34), se usaron para obtener los correspondientes diagramas del grado de formación de las especies o de las sucesivas disociaciones, $\alpha_i = f(pH)$, y de distribución de las especies $\gamma_i = f(pH)$, por expresiones establecidas en la bibliografía para un ácido triprótico H_3L (41) y en otros trabajos para el caso particular H_3L (39,40), así como para calcular el grado de formación de las especies en que se disocia el ácido H_3L^+ a diferentes valores de pH de su curva potenciométrica, datos estos últimos que permiten "resolver" la valoración potenciométrica en el tanto por uno de las distintas especies del ácido H_3L^+ que coexisten en equilibrio para cada punto de la potenciometría.

Todos los cálculos se hicieron con programas adaptados de la ref. (39) por A. MATILLA HERNANDEZ para usar una calculadora Hewlett-Packard HP-41(CV) o un ordenador personal PC.

II.2.- VALORACIONES POTENCIOMETRICAS Y CONDUCTIMETRICAS

Dado que la especie catiónica H_3L^+ del clorhidrato del ácido C-Bz- H_2 IDA no debe ser considerada como ligando frente a iones metálicos, el estudio electrométrico, de la formación de complejos del referido ácido se hizo mediante valoraciones potenciométricas y conductimétricas de los sistemas $H_2L/M(II)$, con $M = Co, Ni, Cu, Zn, Cd$ y Pb , en sus mezclas (25 ml) con relación ligando/cation (nitrato) = 1/0, 1/1 y 2/1. Para cada sistema, la concentración del ligando en cada disolución (100ml) se mantuvo constante ($2.44 \cdot 10^{-3}$ M), por dilución de 50 ml de disolución madre de ligando, sin o con la adición del volumen necesario de una disolución madre de nitrato metálico ($\sim 2 \cdot 10^{-2}$ M) titulada y de 25 ml de KNO_3 0.400 M (sólo para valoraciones potenciométricas) de modo que la fuerza iónica del medio resultase ajustada a 0.1M (KNO_3). Las valoraciones conductimétricas se hicieron con disoluciones análogas, pero sin ajustar la fuerza iónica del medio con electrolito de fondo (KNO_3), como se requiere para registrar cambios significativos en la conductividad de la disolución con la adición de base KOH (0.1020 M) titulada frente a hidrogenftalato potásico, patrón primario (Merck). Todas las disoluciones necesarias para el estudio potenciométrico y conductimétrico se hicieron con agua bidestilada exenta de gases (CO_2) y las valoraciones se hicieron a $25.00 \pm 0.05^\circ C$ y en atmósfera inerte (N_2).

Las disoluciones madre de los nitratos metálicos (E. Merck) p.a) se valoraron por métodos complexométricos descritos en textos de Análisis Químico (42-44).

Las valoraciones potenciométricas se registraron en un Equipo Valorador Automático Radiometer RTS 622, -- que se calibró por el método de doble ajuste tampón ---- (pH= 4.01 y 7.00 \pm 0.01, a 25.00°C) (45,46).

La temperatura en la vasija de valoración, de -- doble pared, se controló a 25.00 \pm 0.05°C con un baño - termostato-criostato de circulación modelo Frigi term , Selecta. Las valoraciones conductimétricas se registra- ron en el mismo equipo valorador, convenientemente aco- plado a un Conductímetro Radiometer CDM 3. Otros deta- lles experimentales de estos métodos se dan en las refe- rencias (39 y 40).

II.3.- ESPECTROS ELECTRONICOS DE MEZCLAS LIGANDO/METAL
EN DISOLUCION

La formación de complejos en los sistemas $H_2L/M(II)$ de los cationes coloreados $Cu(II)$, $Ni(II)$ y $Co(II)$ se investigó también por espectrofotometría de visible, usando un Espectrofotómetro Cary-Varian 210 equipado con módulo de derivación, programador de longitudes de onda, temporizador y portacubetas de 100 mm de paso de luz y 25 ml de capacidad.

Se han registrado los espectros de visible (300-850 nm) de series de 5 a 8 disoluciones (50ml) con relación $H_2L/M(II)(NO_3)_2 = 0/1, 1/1$ y $2/1$, ajustando el pH de las mezclas ligando/cación a distintos valores de pH.

La estequiometría ligando/metal se investigó también aplicando el método de JOB o de las variaciones continuas, para distintas longitudes de onda, a disoluciones con $pH = 4$ del sistema $CMpHe/Cu(II)$.

II.4.- CONSTANTES ESTEQUIOMETRICAS DE DISOCIACION ACIDA Y DE FORMACION DE COMPLEJOS

Los resultados del estudio electrométrico y espectrofotométrico de los sistemas $H_2L/M(II)$ del ácido --- C-Bz- H_2IDA investigados revelan la formación de quelatos ML y ML_2^{2-} , establecidas para la mayor parte de los sistemas ligando/ $M(II)$ de H_2IDA y C- o N-derivados referidos en la bibliografía, sin que pueda descartarse, además, la formación de la especie $M(HL)^+$. Sobre esta base, se procedió al cálculo de las constantes de formación de los quelatos $M(HL)^+$, ML y ML_2^{2-} , así como la constante de disociación ácida de $M(HL)^+$.

II.4.1.- Notación adoptada.

Por simplicidad, en lo sucesivo, siempre que se estime oportuno, se omite la carga eléctrica de los iones, indicando por L el anión divalente del ácido C-Bz- H_2IDA o CM-Phe. Las concentraciones molares se expresan entre barras, omitiéndose los corchetes y paréntesis en la formulación de los complejos. Se sobreentiende también que las especies del metal, ligando y complejos en disolución acuosa estén solvatadas y, en su caso, con el número de moléculas de agua exigidas para satisfacer el entorno de coordinación de los iones metálicos.

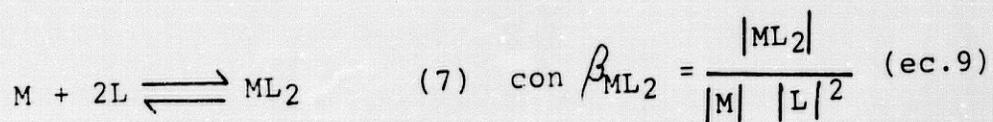
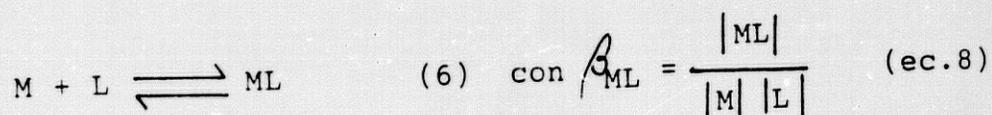
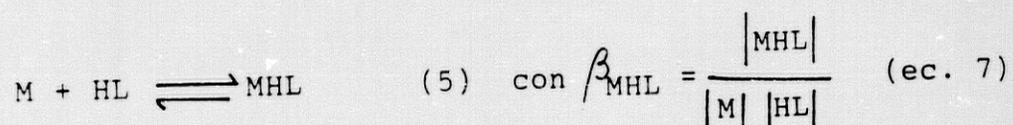
La constante estequiométrica de disociación -- del complejo MHL correspondiente al equilibrio



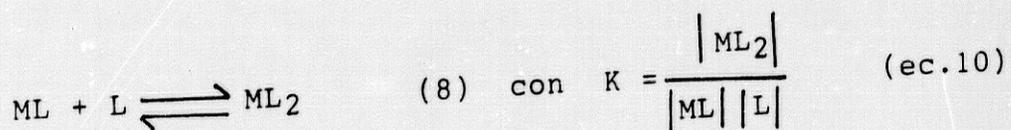
se indica por K_a^{MHL} o su correspondiente $\text{p}K_a = -\log K_a$

$$K_a^{\text{MHL}} = \frac{|\text{ML}| |\text{H}|}{|\text{MHL}|} \quad (\text{ec.6})$$

Las constantes estequiométricas de formación de complejos (β) se definen por los equilibrios y ecuaciones siguientes



indicando con letra K la constante de formación de ML_2 a partir de ML y L , según



El valor de K (o de $\log K$) constituye así una medida de la tendencia del complejo 1:1 (ML) a incorporar un segundo ligando L en la esfera de coordinación del metal, para dar ML_2 .

Otros símbolos usados con frecuencia son

C_S = Concentración molar total en las especies del -
ligando, libre y en los complejos.

C_M = Concentración molar total del ion metálico,
libre y en los complejos.

a = número de equivalentes de base (KOH) adicionados
por mol del ligando (H_2L).

$$X = 1 + \sum_{i=1}^{i=n} \frac{H^i}{\beta_i} = 1 + \frac{H}{K_2} + \frac{H^2}{K_1 K_2} \quad (\text{ec. 11})$$

$$Y = n + \sum_{i=1}^{i=n} (n-i) \frac{H^i}{\beta_i} = 2 + \frac{H}{K_2} \quad (\text{ec. 12})$$

siendo n el número de protones dissociables de H_2L ($n=2$)
y β_i las constantes globales de disociación de las espe-
cies H_iL , es decir, $\beta_1 = K_2$ y $\beta_2 = K_1 K_2$.

II.4.2.- Constantes de formación β_{MHL} y de disociación ácida K_a^{MHL} de MHL.

En las mezclas $\text{LH}_2/\text{M} = 1/1$, para $0 < a < 1$, se considera que coexisten M y MHL. En estas condiciones, los balances de masa (ec. 13 y 14) y electroneutralidad (ec.15) son

$$C_S = \text{LX} + \text{MHL} \quad (\text{ec.13})$$

$$C_M = \text{M} + \text{MHL} \quad (\text{ec.14})$$

$$a C_S + \text{H} - \text{OH} = \text{LY} + \text{MHL} \quad (\text{ec.15})$$

Restando (ec. 13) de (ec. 15):

$$C_S (1-a) - \text{H} + \text{OH} = \text{LX} + \text{MHL} - \text{LY} - \text{MHL}$$

de donde

$$L = \frac{C_S (1-a) - \text{H} + \text{OH}}{X - Y} \quad \text{y} \quad \text{LH} = \frac{\text{LH}}{K_2} \quad (\text{ec. 16})$$

De (ec. 13)

$$\text{MHL} = C_S - \text{LX} \quad (\text{ec. 17})$$

y de (ec. 13 y 14)

$$\text{M} = C_M - \text{MHL} = C_M - C_S + \text{LX} \quad (\text{ec. 18})$$

Con las (ec. 16 a 18) se calcula por la (ec. 7)

$$\beta_{\text{MHL}} = \frac{|\text{MHL}|}{|\text{M}| |\text{HL}|} \quad (\text{ec. 7})$$

Entre $1 \leq a \leq 2$ deben coexistir MHL y HL, siendo despreciable la concentración de metal libre, de modo que

$$C_S = LX + \text{MHL} + \text{ML} \quad (\text{ec. 19})$$

$$C_M = \text{MHL} + \text{ML} \quad (\text{ec. 20})$$

$$a C_S + H - \text{OH} = LY + \text{MHL} + 2\text{ML} \quad (\text{ec. 21})$$

De (ec. 19 y 20)

$$L = \frac{C_S - C_M}{X} \quad \text{y} \quad \text{HL} = \frac{L \cdot H}{K_2} \quad (\text{ec. 22})$$

Sustituyendo (ec.20) en (ec. 21) y despejando ML:

$$\text{ML} = aC_S + H - \text{OH} - LX - C_M \quad (\text{ec. 23})$$

De (ec. 19)

$$\text{MHL} = C_M - \text{ML} \quad (\text{ec. 24})$$

Las (ec. 22 a 24) permiten calcular K_a^{MHL} por la (ec. 6):

$$K_a^{\text{MHL}} = \frac{|\text{ML}| |\text{H}|}{|\text{MHL}|} \quad (\text{ec. 6})$$

II.4.3.- Constantes de formación β_{ML} de ML.

Para mezclas $H_2L/M = 1/1$ entre $a = 1$ y $a = 2$, se consideran los balances de masa (ec. 25 y 26) y de electroneutralidad (ec. 27) siguientes

$$C_S = LX + MA \quad (\text{ec. 25})$$

$$C_M = M + MA \quad (\text{ec. 26})$$

$$aC_S + H - OH = LY + 2ML \quad (\text{ec. 27})$$

de las que se deducen:

$$L = \frac{C_S (2-a) - H + OH}{2X - Y} \quad (\text{ec. 28})$$

$$ML = C_S - LX \quad (\text{ec. 29})$$

$$M = C_M - ML = C_M - C_S + AX \quad (\text{ec. 30})$$

con las que se calcula β_{ML} por la (ec. 8)

$$\beta_{ML} = \frac{|ML|}{|M| |L|} \quad (\text{ec. 8})$$

II.4.4.- Cálculo de β_{ML_2} y K para la formación de ML_2 .

En mezclas con relación $LH_2/M = 2/1$ y para -----
 1.5 $\langle a \rangle 2$, la especie ML se transforma en ML_2 . En estas con

diciones, se escriben los balances de masa (ec. 31 y 32) y de electroneutralidad (ec. 33):

$$C_S = LX + ML + 2ML_2 \quad (\text{ec. 31})$$

$$C_M = M + ML + ML_2 \quad (\text{ec. 32})$$

$$aC_S + H - OH = LY + 2ML + 4ML_2 \quad (\text{ec. 33})$$

De la expresión de β_{ML} (ec. 8), se deduce

$$|ML| = \beta_{ML} \cdot |M| \cdot |L|$$

y ahora la (ec. 32) puede escribirse como

$$C_M = M + \beta_{ML} \cdot M \cdot L + ML_2$$

de donde

$$|ML_2| = C_M - (1 + \beta_{ML}L) \quad (\text{ec. 34})$$

Multiplicando la (ec. 32) por dos y restándole la (ec. 31), se llega a que

$$|M| = \frac{2C_M - C_S + LX}{2 + \beta_{ML}L} \quad (\text{ec. 35})$$

Multiplicando la (ec. 31) por dos y restándole la (ec. 33), se llega a que

$$L = \frac{C_S(2-a)-H+OH}{2X-Y} \quad (\text{ec. 36} = \text{ec. 28})$$

Las ecuaciones (ec. 34 a 36) permiten obtener β_{ML_2} por la (ec. 9)

$$\beta_{ML_2} = \frac{|ML_2|}{|M| |L|^2} \quad (\text{ec. 9})$$

El valor de "K" (ec. 10) para la transformación de ML y L en ML_2 (equilibrio 8) está relacionado con ML y ML_2 :

$$K = \beta_{ML_2} \cdot \frac{1}{ML} = \frac{ML_2}{\cancel{M} \cancel{L}^2} \cdot \frac{1}{\frac{ML}{\cancel{M} \cancel{L}}} = \frac{ML_2}{ML \cdot L}$$

de modo que $\log K = \log \beta_{ML_2} - \log \beta_{ML}$

II.4.5.- Cálculos.

Todos los cálculos de constantes de disociación ácida (de MHL) y de formación (β_{MHL} , β_{ML} y β_{ML_2}) de los sistemas $H_2L/M(II)$ investigados se hicieron con los datos potenciométricos apropiados de valoraciones potenciométricas de las mezclas $H_2L/M(II)$ con $|H_2L| = 2.44 \times 10^{-3} \text{ M}$ --

(constante) y relación ligando/catión= 1/1 ó 2/1, según -
proceda, usando un programa general para un ácido n-prótico
H_nL en mezclas H_nL/M(II), desarrollado en BASIC por --
A. Matilla Hernandez en un estudio anterior (47).

II.5.- AISLAMIENTO DE SOLIDOS ML.nH₂O.

II.5.1.- Aislamiento de agua(N-carboximetil-L-
-fenilalaninato (2-)) cobre(II).

La reacción de C-Bz-H₂IDA o CM-Phe (5g, 22.4 mmol) y Cu₂CO₃(OH)₂ (2.48 g, 11.2 mmol) en 300-500 ml de agua, con calefacción moderada (60°C), agitación constante y --vacío, para eliminar el CO₂, produce una disolución de intenso color azul, que se deja enfriar lentamente a temperatura ambiente y se filtra para eliminar pequeñas cantidades de subproductos insolubles. La disolución filtrada se deja evaporar en cristizador a temperatura ambiente durante varios días y los cristales polédricos de color azul intenso que se forman se retiran por filtración, lavándose con agua fría, etanol y acetona, y después, se secan en corriente de aire. Los resultados de análisis elemental de este producto conducen a la fórmula Cu(CM-Phe). 2 H₂O . Calc. para C₁₁H₁₅NO₆Cu= C 41.19, H 4.71, N 4.37; encontrando C 41.63, H 4.42, N 4.22. Este producto inicial se disuelve en la menor cantidad de agua caliente (70°C) y se deja recristalizar a temperatura ambiente, obteniéndose cristales laminares (paralelepípedos) bien formados del producto pero con análisis elemental (C-H-N y Cu) correspondiente a la fórmula Cu(CM-Phe).H₂O (CuL.H₂O). Rendimiento: 70%. Calculado para C₁₁H₁₃NO₅Cu: C 43.64, H 4.33, N 4.63, Cu 20.99; encontrado: C 42.63, H 4.31, N 4.60, Cu 20+1 (complexometría)⁴³.

II.5.2.- Aislamiento de otros sólidos ML.nH₂O.

Se han preparado también sólidos ML.nH₂O de ---- C-Bz-H₂IDA(CM-Phe) con Co(II), Ni(II) y Zn(II) de forma semejante a la descrita para el sólido de Cu(II), haciendo reaccionar suspensión de H₂L en agua con la cantidad requerida de los "carbonatos" CoCO₃.3Co(H₂O), NiCO₃.2Ni(OH)₂.4H₂O y ZnCO₃, para lograr la reacción ligando/metal= 1/1 obteniéndose sólidos microcristalinos que se resisten a su recristalización. Según se indica en los "resultados" correspondientes, más adelante, estos sólidos responden a la composición CoL.3H₂O, NiL.4.5H₂O y ZnL.2H₂O. Se hicieron ensayos análogos con carbonatos de cadmio (CdCO₃) y de plomo (2PbCO₃.Pb(OH)₂), si bien dieron siempre resultados insatisfactorios dado el ataque incompleto de estos "carbonatos" por el ácido H₂L, incluso tras prolongados ataques de hasta 12 horas, lo que condujo a la coprecipitación del carbonato y del ácido no reaccionado con el producto deseado, por lo que no se aportan resultados de sólidos de CM-Phe y Cd(II) o Pb(II).

II.6.- CARACTERIZACION DE PROPIEDADES DE LOS SOLIDOS

ML.nH₂O.

Los sólidos ML.nH₂O de C-Bz-H₂IDA o CM-Phe con Co(II), Ni(II), Cu(II) y Zn(II) se investigaron por todas o varias de las técnicas que se relacionan a continuación.

II.6.1.- Análisis elemental.

Los datos de microanálisis elemental orgánico -- (C-H-N) fueron obtenidos en el Instituto de Química Bio-orgánica del C.S.I.C. (Barcelona) y en el correspondiente laboratorio de los Servicios Técnicos de la Universidad de Granada. El contenido en elemento metálico Co, Ni, Cu y Zn por valoración complexométrica (41-43) frente a -- sal disódica de EDTA de alícuotas (25 ml) de una disolución (100 mg) obtenida por ataque de 0.5-1g de sólido -- en cuestión con HClO₄, (60%) y H₂O₂ o con HNO₃ conc., calentamiento hasta formación del correspondiente perclorato o nitrato y dilución al referido volumen de 100 ml.

II.6.2.- Reflectancia difusa.

El espectro de reflectancia difusa del sólido -- CuL.H₂O fue registrado en un equipo Beckman UV 5240 acopla

do a un procesador de datos Hewlett-Packard 9819. La muestra se diluyó con blanco Kodak (BaSO_4) y los datos espectrales leídos por el espectrofotómetro se procesaron con un programa diseñado por el Prof. J. F. Hemidy, del Departamento de Química Física de la Escuela Superior de -- Ingenieros de la Universidad de Caen (Francia).

II.6.3.- Espectros IR.

Los espectros IR se registraron en un Espectrofotómetro Beckman IR 4260, preparando las muestras por -- la técnica del comprimido con KBr (Urvasol, Merck) como diluyente.

II.6.4.- Espectros RSE.

Se han registrado también los espectros de resonancia de spin electrónico de muestras policristalinas del sólido $\text{CuL.H}_2\text{O}$, a 298 K y 77 K, en un Espectrómetro Varian V 4500, operando en banda X (9300 MHz), con doble cavidad para obtener simultáneamente los espectros de la muestra y del patrón de referencia D.P.P.H ($g = 2.0036$). La obtención de estos espectros fue posible por gentileza del Servicio RSE del Laboratorio de Structure et Reactivité des espèces absorbées, ERA 824, ISMRA, Univ. de Caen (Francia).

II.6.5.- Análisis termogravimétrico y Térmico diferencial.

Los datos de TG y ATD se obtuvieron en un Equipo para Análisis Térmico Rigaku, Serie Thermoflex, acoplado a un Sistema de Proceso de Datos Rigaku, modelo 9500. Las muestras (5-10 mg) se trataron con una velocidad de calentamiento en $4^{\circ}\text{C}/\text{minuto}$, entre temperatura ambiente y 500 a 650°C .

II.6.6.- Medidas magnéticas.

Con los sólidos de Cu(II) y Ni(II) , se hicieron medidas magnéticas a temperatura ambiente (20°C), con una Balanza de Gouy Newport, usando tres intensidades de campo y determinando la susceptibilidad magnética molar media y el momento atómico efectivo de cada ion de transición.

Para el sólido de Cu(II) , $\text{CuL.H}_2\text{O}$, del que se -- dispone de mayor información, se hicieron medidas magnéticas en función de la temperatura (77 - 298 K) con una Balanza de torsión (método Faraday) de la Facultad de Farmacia de Paris-Luxembourg (PARIS V), con la amable disposición de Mme. Wihtemberg y Mme. Gardette.

II.7.- ESTUDIO CRISTALOGRAFICO DEL SOLIDO DE COBRE(II)

CuL.H₂O.

Todos los intentos por encontrar un cristal único apropiado para el estudio cristalográfico de composición Cu(CM-Phe).2H₂O, que se aísla como producto inicial en la síntesis descrita en II.5.1, resultaron infructuosos por tratarse siempre de cristales múltiples. Con --- cristales de gran tamaño (varios milímetros de arista) - que responden a esta composición, es fácil observar que - se trata de una estructura cristalina con una clara tendencia a fragmentarse por esfoliación, aparentemente inducida por tensiones internas. Tales cristales se forman en disoluciones que se dejan evaporar a temperatura ambiente varios días, mientras que cuando este sólido se disuelve en la menor cantidad de agua a 70°C y la disolución -- filtrada se deja a temperatura ambiente, se obtienen cristales en forma de paralelepípedo de composición CuL.H₂O (Cu(CM-Phe).H₂O o Cu(C-Bz-IDA).H₂O), de entre los que se seleccionó un cristal único de 480x160x64 μm para el estudio cristalográfico.

Los estudios preliminares, por los métodos del - cristal rotatorio, de Weisseberg y de precesión, condujeron a la determinación del grupo espacial y a una estimación de los parámetros de la celda unidad, que se refinaron - por un tratamiento de mínimos cuadrados de 25 reflexiones medidas en el difractómetro en el rango de 7745 θ \leq 3955.

Los datos de difracción de 1993 reflexiones ---- fueron registrados a temperatura ambiente en un Difractómetro CAD4 NONIUS-ENRAF, usando la radiación $\text{MoK}\alpha$ ----- ($\lambda = 0.71069\text{\AA}$) con un monocromador de grafito. En los resultados experimentales se dan datos del cristal, del registro de intensidades y del refinamiento. Las intensidades de tres reflexiones estándar medidas cada 90 minutos no mostraron variaciones sistemáticas. Las intensidades fueron corregidas de los efectos de polarización y de Lorentz, pero no fueron necesarias correcciones de absorción.

En la resolución de la estructura se usaron métodos directos (MULTAN 80 (48)) para localizar los átomos de cobre. Los átomos de carbono, nitrógeno y oxígeno fueron encontrados por métodos directos o por síntesis de Fourier o de diferencia de Fourier. La estructura fue entonces refinada por el método de mínimos cuadrados de la matriz completa (49) hasta unos residuales finales $R_F = 0.042$ y ----- $R_{FW} = 0.030$ con $W = 1/\sigma^2(F)$, minimizando la función $\sum W_{hk1} (|F_o| - |kF_o|)^2$. Los átomos de hidrógeno fueron localizados y refinados por mapas de diferencias (excepto H(N21) y los átomos de hidrógeno de la molécula de agua). Todos los -- cálculos se hicieron con programas adaptados a un computador Univac 1110 (50). Los factores de dispersión y los términos de corrección de dispersión anómala fueron tomados de las Tablas Internacionales para Cristalografía de rayos X (51).

PARTE III. RESULTADOS Y DISCUSION

III.1.- DATOS PARA LA CARACTERIZACION DEL ACIDO
N-CARBOXIMETIL-L-FENILALANINA O C-BENCIL-IMINODIA-
CETICO Y SU CLORHIDRATO.

Con objeto de facilitar la interpretación de los resultados sobre la formación de complejos de N-carboximetil-L-fenilalanina (CM-Phe) o C-bencil-iminodiacético --- (C-Bz-H₂IDA = H₂L) en disolución y en estado sólido, se estimó oportuno completar la caracterización del ligando, preparado según se indicó en II.1.1, del que sólo se han aportado datos de su análisis elemental, punto de fusión (descomp.), dispersión rotatoria óptica y, parcialmente, algún dato de RMN (5), sin que se disponga de sus valores de pK_a, su espectro IR, datos de estabilidad térmica, etc. Tampoco se había aislado el correspondiente clorhidrato - (H₂L.HCl.H₂O), preparado y aislado según se describe también en II.1.1. La caracterización de ambos productos por las mismas técnicas facilita también su correcta interpretación.

III.1.1.- Caracterización en estado sólido.
Espectro IR de CM-Phe (H₂L) y su clor-
hidrato (H₂L.HCl.H₂O).

La figura 11 muestra los espectros IR del ácido-N-carboximetil-L-fenilalanina (H₂L) y de su clorhidrato - (H₂L.HCl.H₂O), en estado sólido. La Tabla 7 resume las --

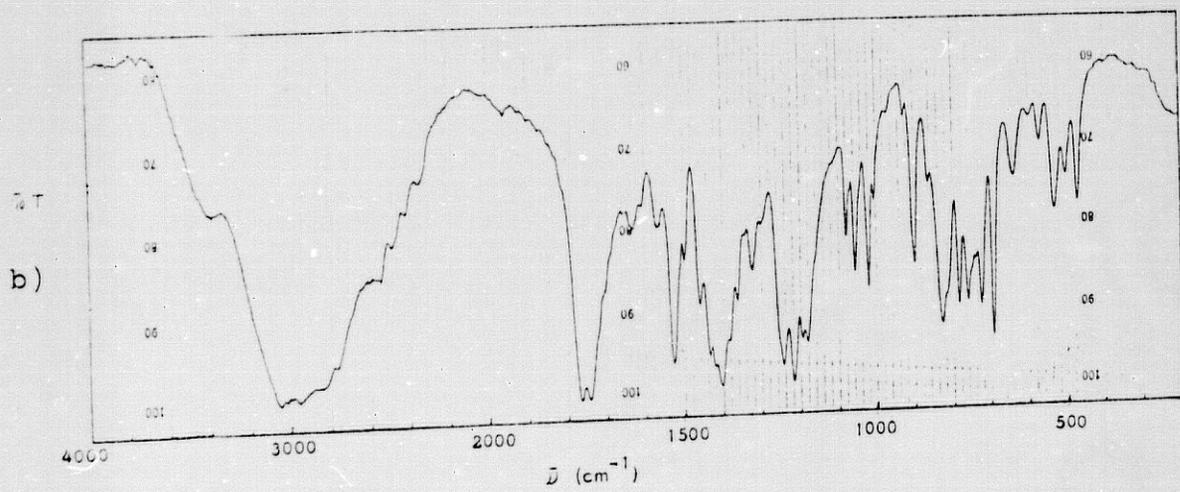
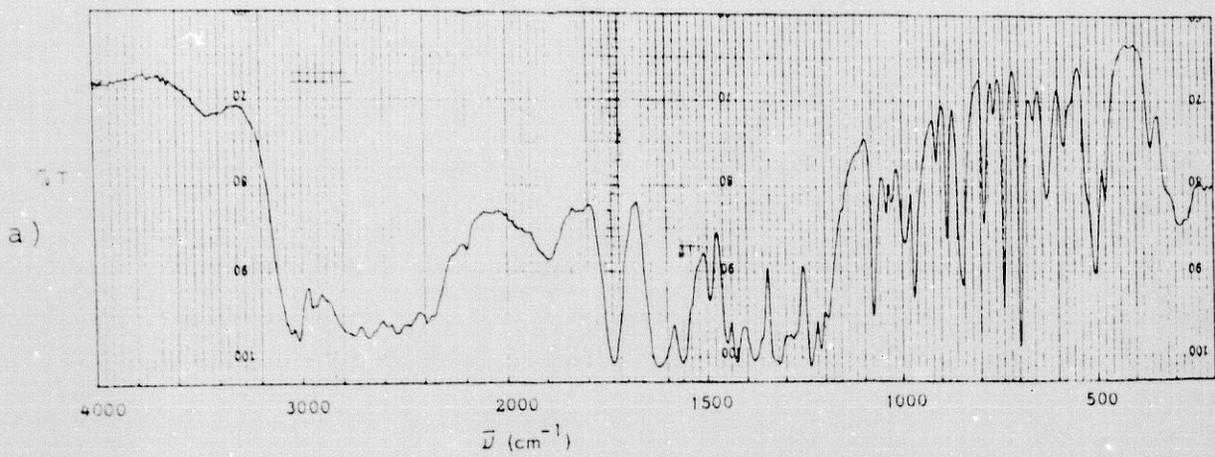


FIGURA 11.- Espectros IR

- (a) del ácido N-carboximetil-L-fenilalanina o
C-bencil-iminodiacético (H₂L), y
(b) de su clorhidrato monohidrato (H₂L.HCl.H₂O).

TABLA 7.- Frecuencias (cm^{-1}) de las absorciones características y asignaciones a modos vibracionales en los espectros IR de N-CM-Phe o C-Bz-H₂IDA ($\text{H}_2\text{L} \rightarrow \text{H}_2\text{L}^+$) y de su clorhidrato monohidrato ($\text{H}_2\text{L} \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_3\text{L}^+\text{Cl}^- \cdot \text{H}_2\text{O}$) en comprimido de KBr.

COMPUESTO	H ₂ O				CH, CH ₂		INTERPRETACION
CM-Phe	—	$\nu_{\text{as},s}(\dot{\text{N}}\text{H}_2)$	$\nu(\text{C}=\text{O})$	$\nu_{\text{as}}(\text{COO})$			$\nu(\text{C-H})$
C-Bz-H ₂ IDA (H ₂ L)		2800-2200 (picos a)	1740	1620	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$		3050
		2720, 2680			3020		Esquelet.
		2540, 2480		$\nu_{\text{s}}(\text{COO})$			1500
		2340, 2200		1380			$\delta(\text{C-H})$ arom.
		$\delta(\dot{\text{N}}\text{H}_2)$					740
		1560					700
CM-Phe · HCl	$\nu(\text{OH})$	$\nu_{\text{as},s}(\dot{\text{N}}\text{H}_2)$	$\nu(\text{C}=\text{O})$	$\nu_{\text{as}}(\text{COO})$	$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$		$\nu_{\text{as}}(\text{C-H})$
C-Bz-H ₂ IDA · HCl	3400	2800, 2200	1740	—	3020		3050
(H ₂ L · HCl · H ₂ O)	(H ₂ O)	(picos a)	1765				Esquelet.
	1630	2490, 2420					1500
		2320)					$\delta(\text{C-H})$ arom
		$\delta(\dot{\text{N}}\text{H}_2)$					740
		1530					700

frecuencias asignables a sus grupos funcionales hetero-atómicos característicos.

El espectro IR del ácido CM-Phe o C-Bz-H₂IDA -- (H₂L) (figura 11a) no muestra la banda de tensión ν (N-H) del grupo $>N-H$ imino o amino secundario (esperada entre 3360-3100 cm⁻¹), sino una serie de pequeñas bandas entre 2200 y 2700 cm⁻¹ que incluyen los modos de tensión ν ($\overset{+}{N}H_2$) y otra banda a 1560 cm⁻¹ de la correspondiente deformación δ ($\overset{+}{N}H_2$). La asignación de estas bandas concuerda con la presencia de una banda ν (C=O) de un grupo carboxílico (1740 cm⁻¹) y además las bandas de tensión ν_a (COO) y ν_s (COO) de un grupo carboxilato (1620 y 1380 cm⁻¹, respectivamente).

El espectro IR del clorhidrato monohidrato ----- CM-Ph₂.HCl.H₂O o C-Bz-H₂IDA.HCl.H₂O (figura 11b) no muestra absorciones de grupos carboxilatos y, en su lugar, -- presenta una nueva banda ν (C=O) de grupo carboxílico, además de la registrada para este modo a 1740 cm⁻¹ en el espectro del ácido. En este espectro se observan también una serie de bandas entre 2800 y 2200 que incluyen los modos de tensión ν_{as} y ν_s del grupo amónico $\overset{+}{N}H_2$. Este espectro muestra, asimismo, las bandas de tensión ν (O-H) (~3400 cm⁻¹) y de deformación δ (H₂O) (1630 cm⁻¹), que se observa claramente debido a la ausencia de la banda ν_{as} (COO) del grupo carboxilato.

Los espectros IR del ácido (H_2L) y del clorhidrato ($H_2L.ClH.H_2O$) se interpretan como una clara evidencia de la estructura zwitteriónica de la N-carboximetil-L-fenilalanina en estado sólido, acorde con lo establecido en el estudio cristalográfico del ácido iminodiacético y N-metil-iminodiacético, según se recoge en la parte I.1 de esta Memoria . En la Tabla 7 se asignan también algunas bandas debidas a los grupos metileno y al anillo aromático. Otras bandas debidas a estos y otros grupos son imposibles de asignar. BELLAMY (52) indica, a este respecto, que la presencia de ciclos aromáticos en la estructura de los aminoácidos complica la interpretación de los espectros IR entre 1500 y 1600 cm^{-1} , aunque la fenilalanina, tirosina y sus análogos son esencialmente "normales".

Estabilidad térmica del ácido CM-Phe(H_2L) y su clorhidrato ($H_2L.HCl.H_2O$).

Las curvas de análisis termogravimétrico (TG) y de análisis térmico diferencial (ATD) del ácido CM-Phe y su clorhidrato monohidrato (figura 12) indican que el ácido (H_2L) anhidro practicamente inicia su descomposición con la pérdida de un grupo carboxílico ($-COOH$) entre 200 y $250^\circ C$, en un efecto endotérmico a $223^\circ C$, seguida de la pirólisis del resto en etapas indiferenciables (Tabla 8) El clorhidrato ($H_2L.HCl.H_2O$) pierde agua y HCl solapada-

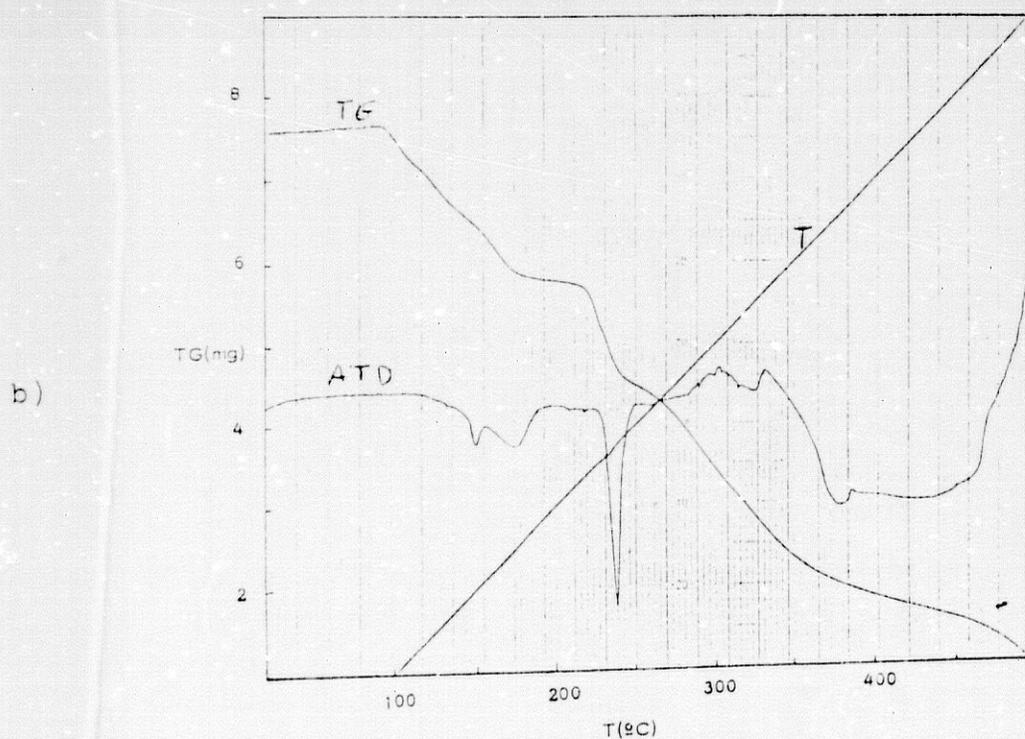
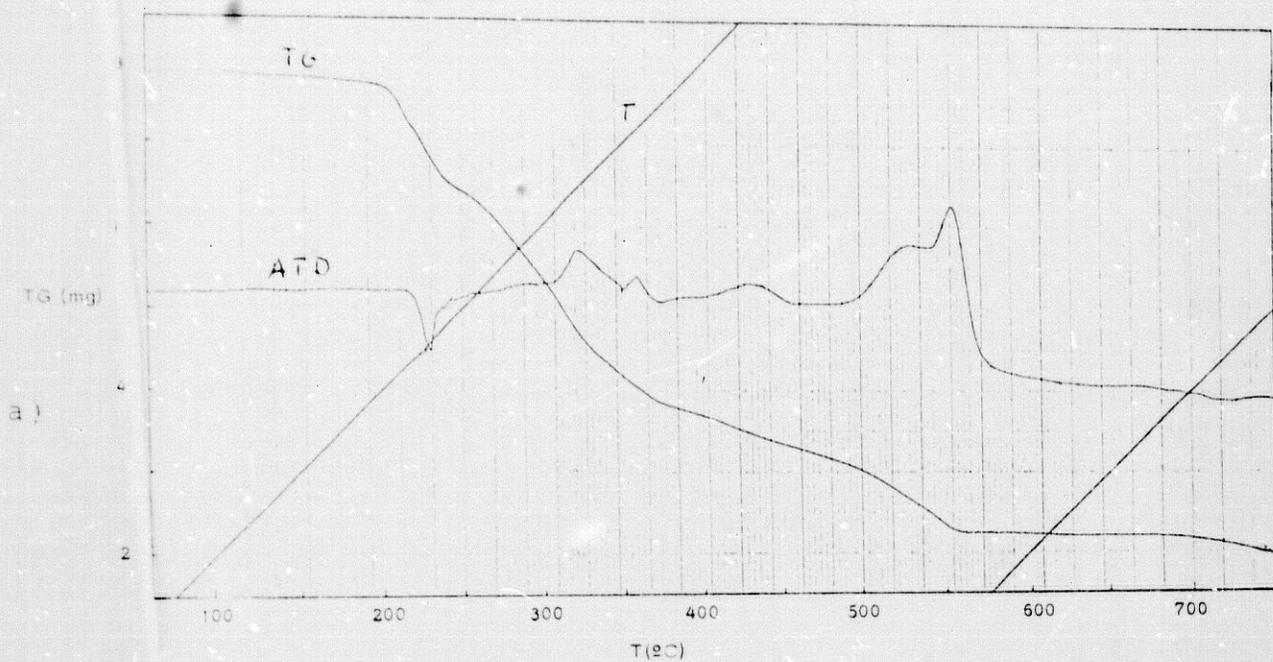


FIGURA 12.- Curvas de análisis térmico (TG-ATD)

(a) del ácido CM-Phe o C-Bz-H₂IDA (H₂L) (7.8 mg)

(b) de su clorhidrato monohidrato (H₂L.HCl.H₂O).

(8.75 mg).

mente entre 100 y 190°C, con efectos endotérmicos a 145 y 170°C, seguida de la formación de ácido H₂L que inicia su descomposición con la referida descarboxilación entre 200 y 250°C. La Tabla 8 permite comparar los porcentajes teóricos y experimentales de estos procesos.

El comportamiento térmico del ácido CM-Phe y su clorhidrato monohidrato (H₂L.HCl.H₂O) concuerda con la presencia de un solo grupo carboxílico en el ácido H₂L, deducida para su estructura betaínica a partir de su espectro IR y con la descomposición del clorhidrato monohidrato (H₂L.HCl.H₂O) para dar previamente el ácido anhídrido (H₂L), como cabe esperar de la retención de agua en el cristal por enlaces de hidrógeno y de la descarboxilación que la betaina (H₂L[±]) debe experimentar al protonarse por HCl para dar la forma catiónica H₃L⁺.

En consecuencia, de la interpretación comparada de los espectros IR y de las curvas de TG-ATD del ácido CM-Phe(H₂L) y su clorhidrato (H₂L.HCl.H₂O) cabe concluir que el ácido N-carboximetil-L-fenilalanina o C-bencil-iminodiacético adopta en estado sólido la estructura betaínica o zwitteriónica (H₂L[±]).

TABLA 8.- Datos de la descomposición pirolítica del ácido CM-Phe o C-Bz-H₂IDA (H₂L) y de su clorhidrato monohidrato (H₂L.HCl.H₂O).

COMPUESTO*	TEMPERATURAS		TG% pérdida		ATD	
	ΔT (°C)		EXPERIMENTAL	TEORICA		EFECTO Y T(°C)
(CM-Phe, H ₂ L)	200-250		18.5	20.17	Endo. 223	-COOH
(CM-Phe)	100-190		21.39	19.62	Endos. 145 y 170	HCl + H ₂ O
(H ₂ L.HCl.H ₂ O)	200-250		15.60	16.21	Endo. 230	-COOH

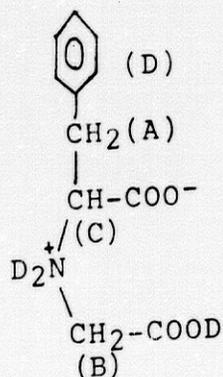
* Pesos moleculares: CM-Phe= 223.23 (H₂L), CM-Phe.HCl.H₂O= 277.71 (H₂L.HCl.H₂O)

III.1.2.- Caracterización en disolución.

Para la caracterización de N-carboximetil-L-fenilalanina en disolución, se procedió a la determinación de los valores de pK_a de su clorhidrato y al estudio de su espectro RMN.

Espectro RMN de N-carboximetil-L-fenilalanina.

Para obviar problemas de solubilidad en agua, se registró el espectro H^1 -RMN del N-carboximetil-L-fenilalanina (H_2L) DCl/D_2O que, en tales condiciones, corresponde al espectro de su clorhidrato con sustitución de todos sus hidrógenos intercambiables por deuterones (figura 13). La Tabla 9 muestra la asignación de las señales de este espectro que, por su desplazamiento químico, multiplicidad e intensidad corresponden a los hidrógenos (protones no intercambiables) del esqueleto molecular del compuesto:



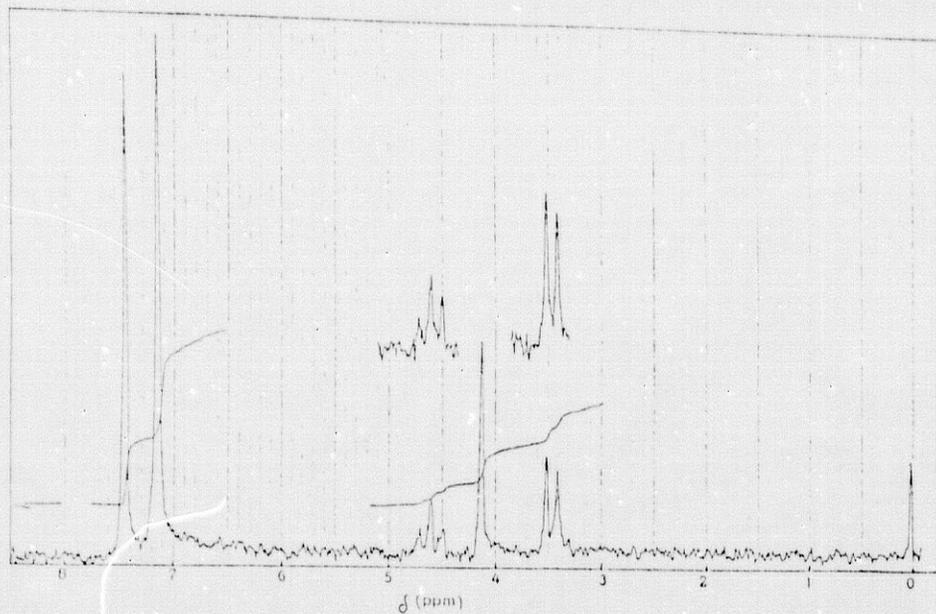


FIGURA 13.- Espectro RMN de N-carboximetil-L-fenilalanina (H_2L) en DCl/D_2O , correspondiente a $D_3L^+ Cl^-$.

TABLA 9.- Datos del espectro RMN de N-carboximetil-L-fenilalanina (H_2L) en DCl/D_2O , correspondiente a $D_3L^+ Cl^-$.

SEÑAL	MULTIPLICIDAD	DESPLAZAMIENTO QUIMICO (, ppm)	CONSTANTE DE ACOPL. (J, cps)	INTEGRACION (n°H)	ASIGNACION
A	Doblete	3.47(3.36)*	6	2	$\phi-CH_2-C$
B	Singulete	4.11	-	2	N- CH_2-C
C	Multiplete	4.58 (4,50)	(2)	1	N-CH-C ϕ
-	Singulete	7.15	-	-	Disolvente(HD_2O^+)
D	Singulete	7.45(7.45)*	-	5	C_6H_5-

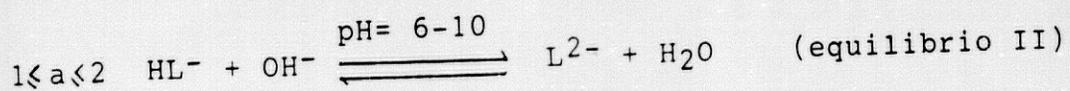
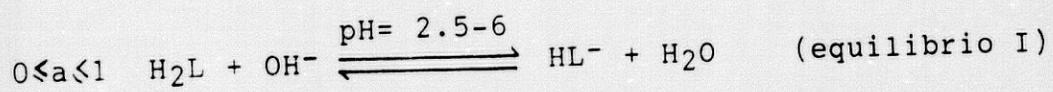
* Desplazamiento químico de la misma señal en el espectro de L-fenilalanina en DCl/D_2O .

La Tabla 9 incluye también, entre paréntesis, los valores del desplazamiento químico de la misma señal en el espectro H^1 -RMN del aminoácido precursor L-fenilalanina en DCl/D_2O . Puede apreciarse que la N-carboximetilación del aminoácido se traduce en un corrimiento (≈ 0.1 ppm) de las señales de la agrupación $-CH_2-\overset{*}{C}H$ a campos más bajos, acorde con el ligero desapantallamiento que debe producir sobre tales hidrógenos el sustituyente N-carboximetilo introducido en el esqueleto de L-fenilalanina. Nótese que la interposición del nitrógeno, de elevada electronegatividad, amortigua la influencia del sustituyente N-carboximetilo sobre el esqueleto de L-fenilalanina.

Otra observación de interés sobre el espectro de la figura 13 es la ausencia de un desdoblamiento de las señales de los grupos metileno A y B, que cabría esperar de su proquiralidad, lo que de una parte puede atribuirse a la instrumentación usada (equipo de 60 MHz) y de otra al rápido intercambio de los deuterones que, fomentando la asociación intramolecular entre el nitrógeno amínico y los grupos carboxilato, podrían exaltar la referida proquiralidad en un medio menos ácido que el usado (DCl/D_2O). En cualquier caso es evidente que el espectro RMN de la figura 13 constituye una prueba de la mono-carboximetilación practicada sobre el aminoácido L-fenilalanina.

Valoraciones potenciométricas y conductimétricas

El comportamiento potenciométrico y conductimétrico del ácido C-carboximetil-L-fenilalanina o C-bencil-iminodiacético (H_2L) se muestra en la figura 14 y es comparable al del prototipo H_2IDA , de sus C-derivados y de muchos de sus N-derivados (con C- y N-sustituyentes no dissociables). Este comportamiento, que revela la neutralización de un grupo de acusada fuerza ácida (equilibrio I) por separado de la segunda etapa de valoración de un grupo mucho más débil en la región alcalina (equilibrio II), se admite como una evidencia de la estructura betaínica o zwitteriónica, (de ion dipolar) de las especies protonadas de estos ácidos amino-dicarboxílicos en disolución.



Como era de esperar, las valoraciones potenciométrica y conductimétrica del clorhidrato de N-carboximetil-L-fenilalanina o ácido C-bencil-iminodiacético ($H_2L.HCl = H_3L^+Cl^-$) muestra (figura 15) la neutralización solapada de dos grupos de acusada y semejante fuerza ácida ($0 \leq \alpha \leq 2$) en etapas (equilibrios 0 y I) separadas por completo de la valoración de otro grupo (equilibrio II) mucho más débil,

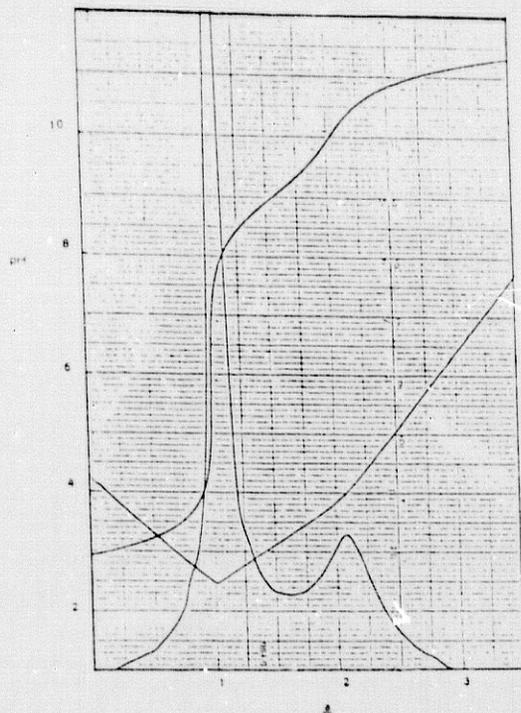


FIGURA 14.- Valoración potenciométrica y conductimétrica de CM-Phe o C-Bz-H₂IDA (H₂L 1.643 x10⁻³M) frente a KOH (0.1027M) a 25°C (N₂), con I= 0.1M (KNO₃).

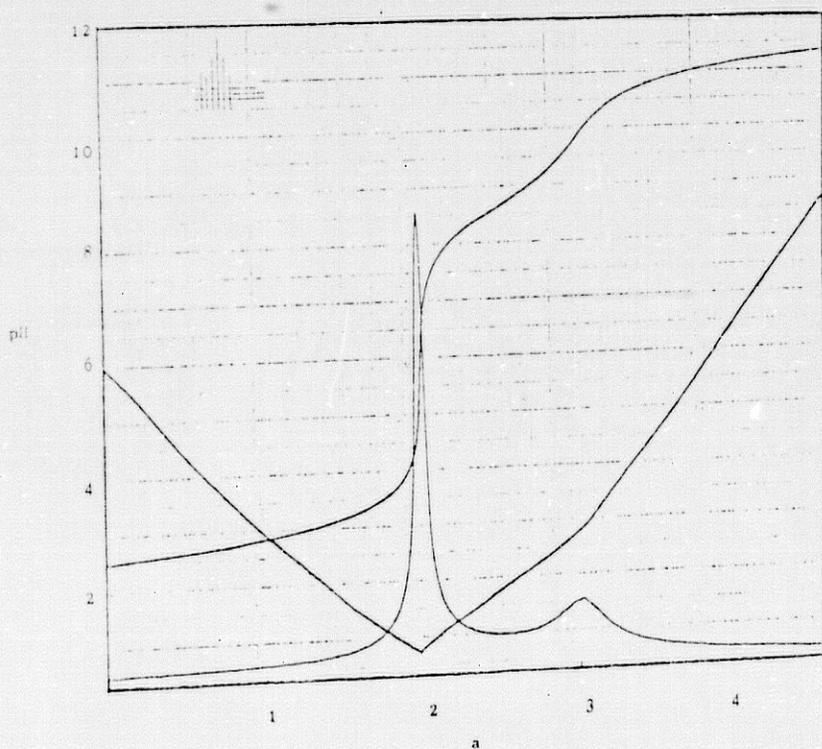
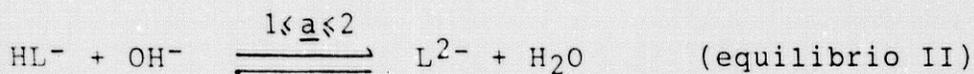
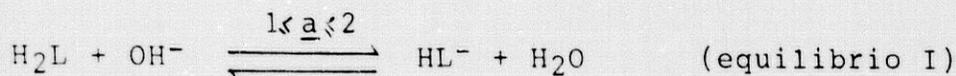
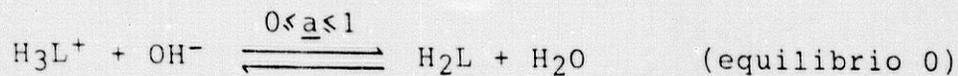


FIGURA 15.- Valoración potenciométrica y conductimétrica de CM-Phe.HCl o C-Bz-H₂IDA.HCl (H₂L.HCl 1.720 x10⁻³) frente a KOH (0.1027M) a 25°C (N₂), con I= 0.1M (KNO₃).

en la región alcalina



Este comportamiento es, por supuesto, comparable al de los clorhidratos del ácido iminodiacético y de sus N- y C-derivados con sustituyentes no dissociables.

Valores de pK_a

Siguiendo las recomendaciones de IRVING y cols. (10, 11, 34, 53), asumidas por GONZALEZ GARCIA y cols. (37) el cálculo de los valores de pK_a del clorhidrato de CM-Phe o C-Bz-H₂IDA ($\text{H}_2\text{L} \cdot \text{HCl} = \text{H}_3\text{L}^+\text{Cl}^-$) se hizo con los datos potenciales (a , pH) de una disolución de concentración $4 \times 10^{-3} \text{M}$. La Tabla 10 muestra los valores de pK_0 , pK_1 y pK_2 que corresponden a los equilibrios 0, I y II de la valoración. Obsérvese que el valor del coeficiente de determinación con que se obtuvo pK_0 ($r^2 = 0.930$) con 47 datos potenciométricos se desvía algo más de su máximo, la unidad, que el valor de este coeficiente obtenido en el cálculo de pK_1 ($r^2 = 0.999$) con un menor número de datos potenciométricos ($N = 35$). Esta circunstancia hay que atribuir-

TABLA 10.- Datos relativos al cálculo de los valores de pK_a del clorhidrato de N-carboximetil-L-fenilalanina (CM-Phe.HCl) o ácido C-bencil-iminodiacético (C-Bz-H₂IDA.HCl= H₃L⁺Cl⁻) obtenidos por el método de Irving y da Silva (34,53) a partir de datos de valoración potenciométrica de H₃L⁺Cl⁻ ----- (4.385x10⁻³M) frente a KOH (0.1044M) a 25.00±0.05 C, en atmósfera de N₂ y con I= 0.1M (KNO₃).

INTERVALOS DE VALORACION	PARES DE DATOS(a,PH)	pK_a	r^2
0.000 ≤ a < 1.752	N = 47	$pK_0=1.57$	$r^2=0.930$
1.225 < R < 1.870			
1.775 < R < 1.130			
2.31 < pH < 3.36			
<hr/>			
0.495 ≤ a < 1.790	N = 35	$pK_1=2.48$	$r^2=0.999$
1.380 < R < 1.888			
1.620 < R < 1.112			
2.46 < pH < 3.34			
<hr/>			
2.152 ≤ a < 2.648	N = 14	$pK_2=8.88$	$s=± 0.01$
2.152 < R < 2.644			
0.848 < R < 0.356			
8.16 < pH < 9.17			

a= Eq. KOH/mol de ácido (H₃L⁺Cl⁻)

R= grado de neutralización o n° medio de protones valorados

R̄= grado de protonación o n° medio de protones asociados al anión (L²⁻).

pH= valor de pH de Sørensen o pH de concentración.

N= n° de puntos de la curva potenciométrica uniformemente distribuidos en el intervalo que se considera para el cálculo.

r^2 = coeficiente de determinación de la recta de regresión lineal.

s= desviación típica estándar.

la a la menor precisión con que se puede estimar un pK_a del orden de 1.5-1.6, con valores de pH relativamente bajos y valores de R más bien elevados ($R > 1.2$).

El valor de pK_2 , correspondiente a el equilibrio II, no solapado a los anteriores y estimado con datos de $pH < 9.5$, exentos de efecto salino sobre el electrodo de vidrio, se obtiene con una notable precisión (± 0.01).

Según se ha indicado, el hábito electrométrico de la N-carboximetil-L-fenilalanina o ácido C-bencil-iminediacético (y el de su clorhidrato) y, en general, el comportamiento potenciométrico de H_2IDA y otros ácidos iminodiacéticos N- y C-sustituídos, se explican por la naturaleza betaínica de sus especies protonadas (H_2L y HL^-) en disolución. El significado estructural de sus curvas potenciométricas y conductimétricas puede deducirse de las apropiadas comparaciones de valores de pK_a que, para el caso que nos ocupa se hacen en las Tablas 11 y 12 con datos aportados por la bibliografía.

Puede verse que los valores de pK_a del ácido CM-Phe o C-Bz- H_2IDA (clorhidrato) son sensiblemente menores que los del prototipo H_2IDA , mostrando el predominio del efecto -I del sustituyente C-bencilo introducido en el esqueleto molecular del H_2IDA (Tabla 11). El descenso de pK_a mayor corresponde al pK_2 (-0.46). Este descenso en el

TABLA 11.- Comparación de valores de pK_a de clorhidratos de ácidos iminodiacéticos (25°C , $I= 0.1\text{M}$).

ACIDO	pK_0	pK_1	$pK_2=pK(N)$	$pK=pK_1-pK_0$
Iminodiacético(H_2IDA)	1.82	2.61	9.34	0.79
C-Bz- H_2IDA o CM-Phe	1.57	2.48	8.88	0.91
N-Bz- H_2IDA	1.3	2.18	8.90	0.88

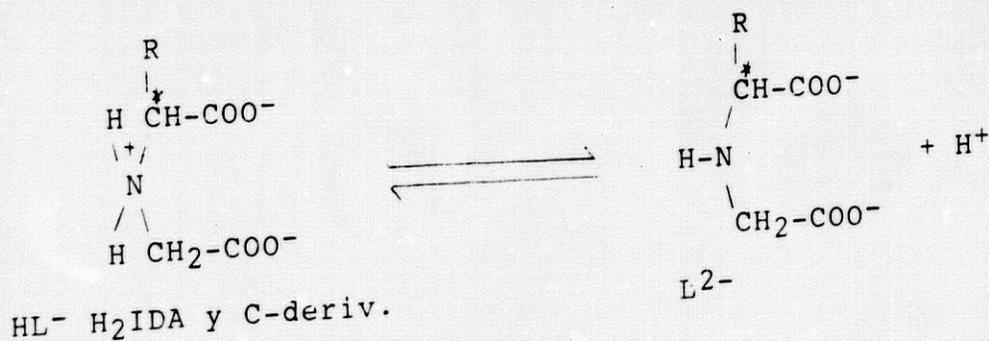
TABLA 12.- Comparación de valores de pK_a de clorhidratos de N-carboximetil- α -aminoácidos o ácidos iminodiacéticos-C-sustituidos (25°C , $I= 0.1\text{M}$).

N-CM-aa	H_2IDA o		pK_0	pK_1	pK_2	pK^*
	C-derivado	C-sustituyente				
CM-Gly	H_2IDA	-H	1.82	2.61	9.34	0.79
CM-Val	C-iPro- H_2IDA	iso-propilo	1.54	2.42	9.23	0.88
CM-Leu	C-s-But- H_2IDA	sec-butilo	1.52	2.43	9.23	0.89
CM-Ser	C-HE- H_2IDA	2-hidroxietilo	1.59	2.43	8.78	0.84
CM-Phe	C-Bz- H_2IDA	bencilo	1.57	2.48	8.88	0.88

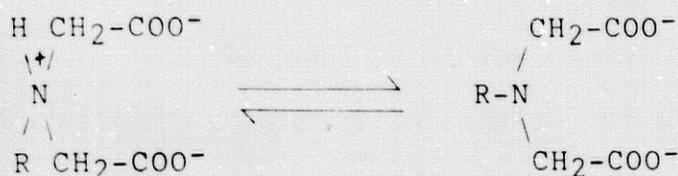
* $\Delta pK = pK_1 - pK_0$

$pK_2 = pK(N)$ se observa también al comparar el $pK_1 = pK(N)$ de glicina (9.57) y L-fenilalanina o C-bencilglicina --- ($pK_1 = 9.11$).

Los valores de pK_0 y pK_1 de C-bencil- H_2IDA están comprendidos entre los del prototipo H_2IDA y los aún menores del ácido N-bencil-iminodiacético (Tabla 11), de ---- acuerdo con lo esperado para la magnitud de los efectos del sustituyente C-bencilo (N-bencilo). Sorprende, no obstante, observar que los ácidos C-bencil- H_2IDA y N-bencil- H_2IDA tengan casi idéntico $pK_2 = pK(N)$. Esta circunstancia se explica sobre la base del factor estadístico que afecta al $pK_2 = pK(N)$ del ácido H_2IDA -N-sustituido con respecto al prototipo H_2IDA o a sus C-derivados. Una estimación aproximada de este factor puede hacerse considerando que el valor de pK_2 de estos ácidos corresponde al protón controlado por el nitrógeno amínico, $pK(N)$. Sobre esta base, la especie HL^- del ácido H_2IDA y sus C-derivados puede disociar uno de los dos hidrógenos unidos al nitrógeno, mientras su anión L^{2-} sólo dispondría de una posición para protonar su nitrógeno amínico:



Sin embargo, la especie HL^- de N-derivados de H_2IDA sólo dispone de un protón disociable desde el nitrógeno y su anión L^{2-} sólo tiene una posición de protonación sobre el nitrógeno amínico.



Asignando K_a al valor de la constante de disociación del nitrógeno protonado, podemos escribir:

$$\begin{aligned}
 pK_2(N\text{-R-H}_2IDA) - pK_2(H_2IDA) &= \log K_2(H_2IDA) - \log K_2(N\text{-R-H}_2IDA) = \\
 &= \frac{\log K_2(H_2IDA)}{\log K_2(N\text{-R-H}_2IDA)} = \log \frac{K_2(H_2IDA)}{K_2(N\text{-R-H}_2IDA)} = \log \frac{K_a(2/1)}{K_a(1/1)} = \log 2 = 0.30
 \end{aligned}$$

de donde

$$pK_2(N\text{-R-H}_2IDA) = pK_2(H_2IDA) + 0.30$$

Por tanto, el valor de $pK(N)$ del ácido N-bencil-iminodiacético que debe compararse con el $pK_2 = pK(N)$ de C-bencil-iminodiacético (CM-Phe) es el valor corregido del factor estadístico $8.90 - 0.30 = 8.60$. Así se comprende la secuencia de valores de pK_a

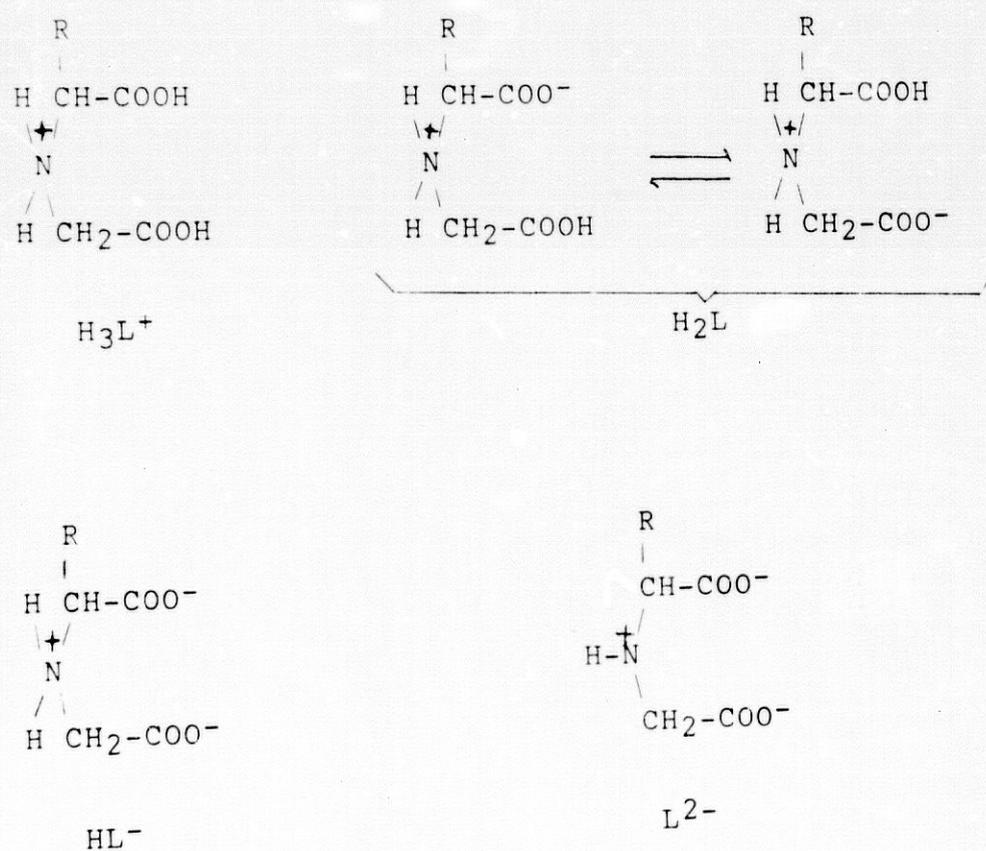
$$pK_a(H_2IDA) \gg pK_a(C\text{-Bz-H}_2IDA) \gg pK_a(N\text{-Bz-H}_2IDA)$$

que se cumple para cualquier constante (pK_0 , pK_1 , pK_2).

Otra comparación interesante puede hacerse entre los valores de pK_a de los ácidos iminodiacético (H_2IDA) y sus C-derivados (N-carboximetil-aminoácidos) incluidos en la Tabla 12. Resulta sorprendente que todos los C-derivados de H_2IDA tienen semejantes valores de $pK_0 \approx 1.5-1.6$ y de $pK_1 \approx 2.4-2.5$, siendo ambos menores que los del prototipo H_2IDA ($pK_0 = 1.82$ y $pK_1 = 2.61$). Esta observación no puede explicarse con los mismos argumentos para todos los casos considerados, dado el carácter electrón-donante de los sustituyentes alquílicos y electrón-atrayente del sustituyente bencilo y 2-hidroxietilo, por lo que respondería más bien a una situación casual que refleja, para cada caso, el balance del efecto inductivo ($\pm I$) con el factor estérico del sustituyente. De hecho, la magnitud del $pK_2 = pK(N)$ de éstos ácidos $pK_2(H_2IDA) < pK_2(C\text{-alquil-}H_2IDA) < pK_2(C\text{-hidroxietil- o C-bencil-}H_2IDA)$ revela que, en todos los casos, el factor estérico del C-sustituyente debe ser importante.

Otra observación importante, de carácter general, es que el valor de $\Delta pK = pK_1 - pK_0$ de los ácidos incluidos en las Tablas 11 y 12 es siempre mayor que 0.6, factor estadístico que se deduce para la disociación sucesiva de dos grupos equivalentes y no interactuantes (10, 11, 38, 39, 40, 47). En consecuencia, las dos primeras disociaciones de los

grupos carboxílicos de la especie H_3L^+ de H_2IDA y sus derivados (incluidos en las Tablas 11 y 12) se comportan como no equivalentes e interactuantes. Sobre esta base y las consideraciones anteriores, se postulan las siguientes estructuras, como más probable, para las especies de N-carboximetil-L-fenilalanina o ácido C-bencil-iminodiacético --- (H_2L) en disolución (R= bencilo).



La especie H_2L neutra debe coexistir en una situación representada por sus dos formas, en proporción que no puede determinarse a partir de sólo sus valores de pK_a (que corresponden a los macroequilibrios de este esquema de --- disociación).

Diagramas que ilustran los equilibrios de disociación.

La figura 16 muestra los diagramas de las sucesivas disociaciones o del grado de formación de las especies $\alpha_i = f(\text{pH})$ y de distribución de éstas $y_i = f(\text{pH})$ ($i = 0-3$) construidos con los valores de pK_a del clorhidrato ($\text{pK}_0 = 1.57$, $\text{pK}_1 = 2.48$ y $\text{pK}_2 = 8.88$) para $I = 0.1\text{M}$ (KNO_3) y $t = 25^\circ\text{C}$. Estos diagramas ilustran, de forma convencional, el solapamiento de las dos primeras etapas de disociación de H_3L^+ , entre $\text{pH} = 0$ y $\text{pH} = 5$, y la completa separación de la de HL^- , entre $\text{pH} = 6.5$ y $\text{pH} = 11$. El solapamiento de las dos primeras etapas de H_3L^+ , debido a la diferencia $\text{pK}_1 - \text{pK}_0 = 0.91 < 4$, lleva a que la especie neutra H_2L nunca alcance el grado de formación unidad ($\alpha_2 < 1$), resultando su máximo valor $\alpha_{2\text{max}} = 0.60$ para $\text{pH} = 1/2 (\text{pK}_0 + \text{pK}_1) = 2.03$. La separación de la última disociación respecto de las anteriores lleva a que entre $\text{pH} = 5$ y $\text{pH} = 6.5$ $\alpha_1 = 1$ y sólo exista la especie HL^- en concentraciones significativas.

Los diagramas del grado de formación y de distribución de las especies en que se disocia un ácido poliprótico ilustran, directa o indirectamente, la variación del grado de formación de cada especie respecto a una escala lineal de pH y, en este sentido, informan de inmediato sobre el porcentaje de las especies del ácido que

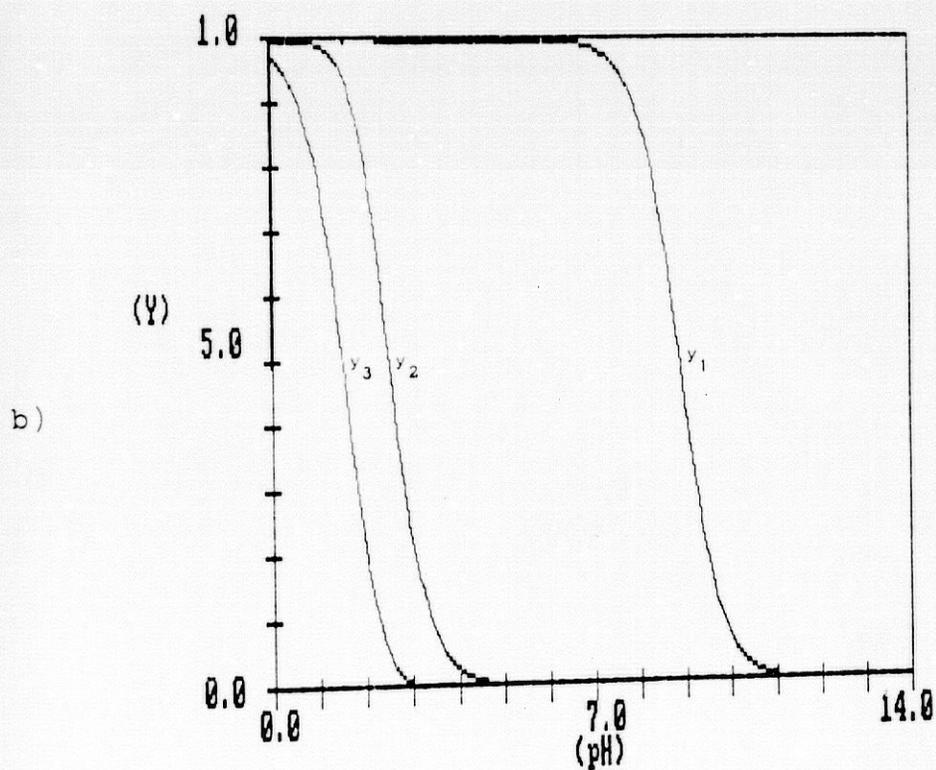
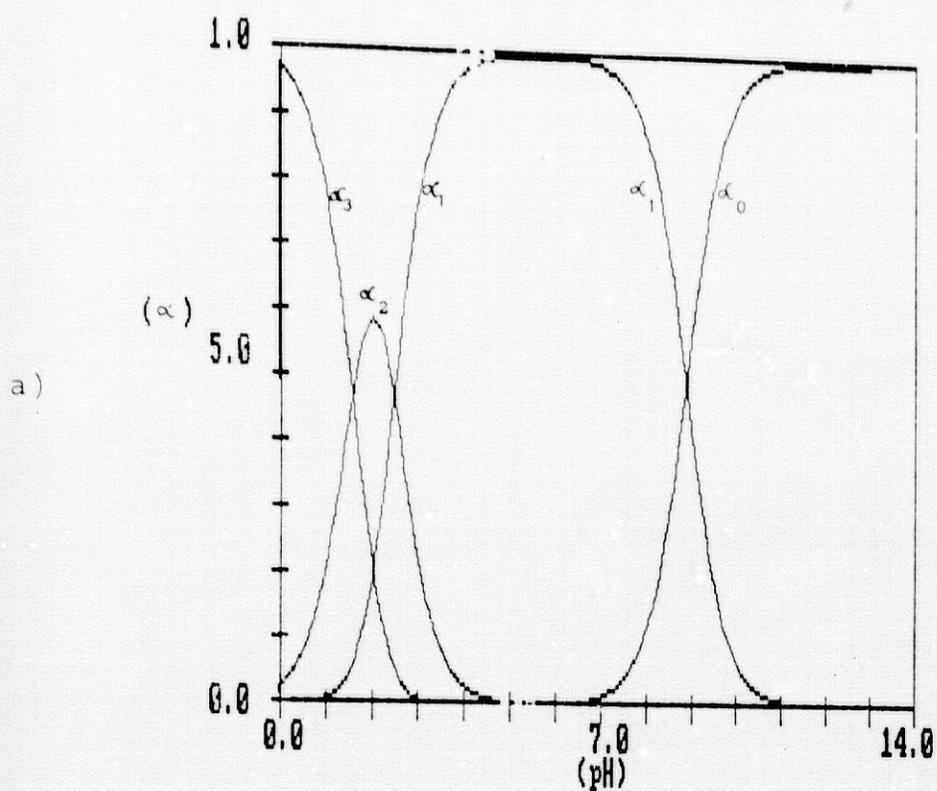


FIGURA 16.- Diagramas (a) de las sucesivas disociaciones o del grado de formación $\alpha_i=f(\text{pH})$ y (b) de distribución $Y_i=f(\text{pH})$ de las especies $H_iL^{(2-i)}$ ($i= 3,2,1,0$) del ácido N-carboximetil-L-fenilalanina o C-bencil-iminodiacético (H_2L) construidos con los pK_a del clorhidrato $H_2L.HCl = H_3L^+Cl^-$: $pK_0= 1.57$, $pK_1= 2.48$ y $pK_2= 8.88$, válidos a 25°C , en atmósfera de N_2 y con $I= 0.1M(KNO_3)$.

coexisten a determinado valor de pH.

En un sentido aún más práctico, resulta instructivo representar conjuntamente la curva potenciométrica del ácido H_3L^+ y los correspondientes valores de α_i ($i=0, 1, 2, 3$) para cada valor de pH leído en la curva a distintos valores de a (grado de neutralización = Eq KOH/mol ácido). La figura 17 muestra los resultados obtenidos de este modo en la resolución de la curva potenciométrica de una disolución $1.72 \times 10^{-3} M$ de clorhidrato de N-carboximetil-L-fenilalanina frente a KOH $0.103 M$. De su observación se desprende, entre otras cosas, que al comienzo de la valoración coexisten las especies H_3L^+ , H_2L y HL^- en proporción del 3% ($\alpha_3=0.03$), 38% ($\alpha_2=0.38$) y 59% ($\alpha_1=0.59$), respectivamente. Se comprende así con facilidad la conveniencia de usar disoluciones más concentradas ($\sim 4 \times 10^{-3} M$, por ejemplo) para que una mayor presencia de la especie minoritaria H_3L^+ permita el cálculo de pK_0 y, también, la necesidad de un tratamiento de mínimos cuadrados de las dos primeras disociaciones de H_3L^+ para obtener valores fiables de pK_0 y pK_1 , se entiende así mismo que el menor coeficiente de determinación (r^2) en el cálculo de pK_0 ($r^2=0.930$) respecto a pK_1 ($r^2=0.999$) se --- atribuyera a la fracción de la especie H_3L^+ al comienzo de su valoración con KOH.

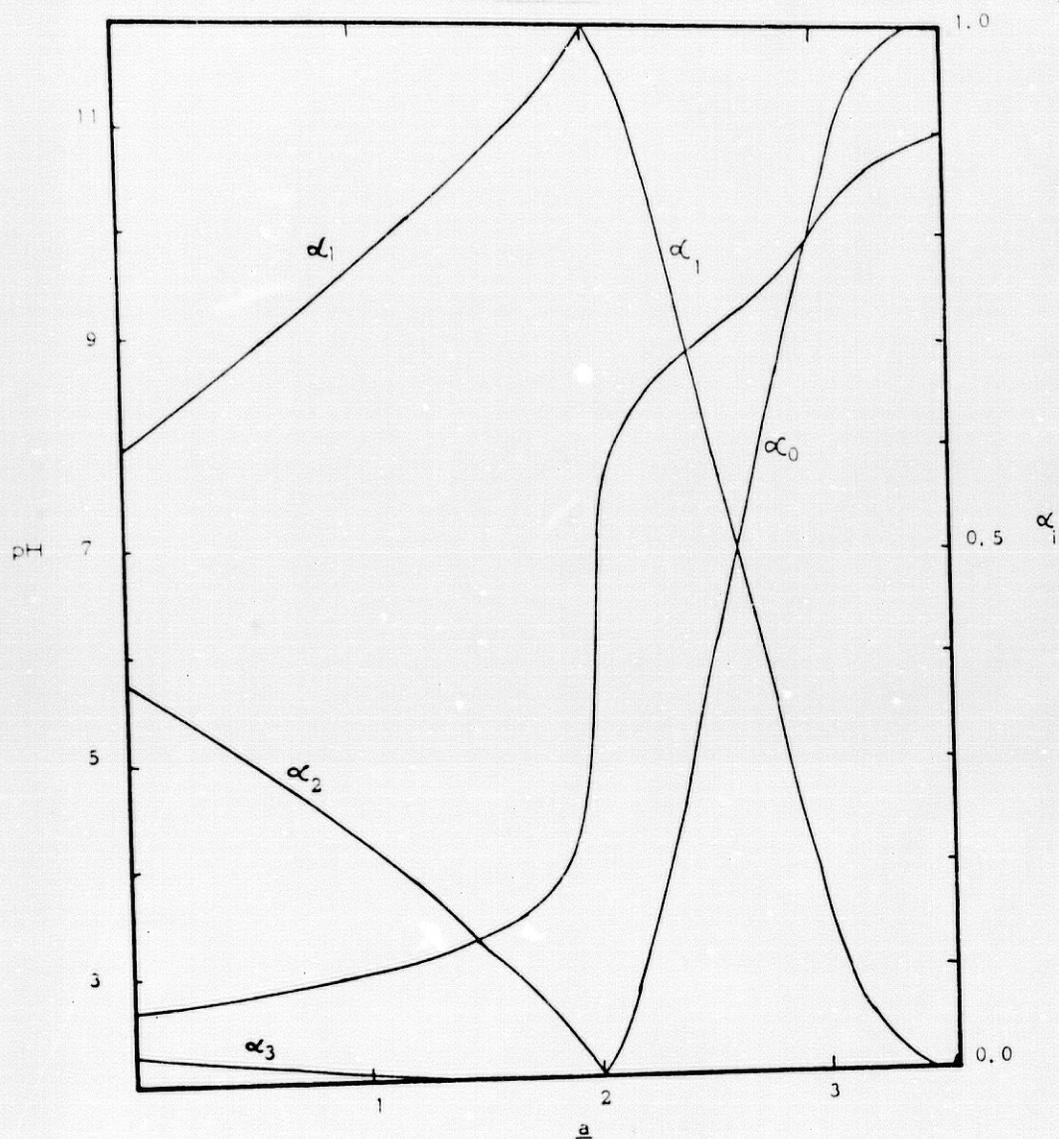


FIGURA 17.- Resolución de la curva potenciométrica del --
 clorhidrato de N-carboximetil-L-fenilalanina o ácido C-
 bencil-iminodiacético ($H_2L.HCl = H_3L^+Cl^-$, $1.72 \times 10^{-3}M$) en
 el grado de formación α_i de sus especies $H_iL^{(2-i)-}$ ($i = 3,$
 $2, 1, 0$) frente a $KOH(0,103M)$, a $25^\circ C$, atmósfera de N_2 con
 $I = 0.1M$ (KNO_3). $pK_0 = 1.57$, $pK_1 = 2.48$, $pK_2 = 8.88$.

III.2.- CAPACIDAD COMPLEJANTE DE N-CARBOXIMETIL-L-FENIL-ALANINA EN DISOLUCION.

El estudio de la capacidad complejante de N-carboximetil-L-fenilalanina o ácido de C-bencil-iminodiacético (H_2L) en disolución frente a cationes divalentes $M(II)$ en disolución, con $M = Co, Ni, Cu, Zn, Cd$ y Pb , se hizo por valoración potenciométrica y conductimétrica de disoluciones de cada sistema $H_2L/M(II)$ con relaciones molares 1/0 (valoración del ácido en ausencia de sal metálica), - 1/1 y 2/1, siendo estas dos disoluciones mezcla de ligando/nitrato metálico las correspondientes a las relaciones estequiométricas establecidas en anteriores estudios de formación de complejos del ácido iminodiacético y sus análogos.

Cierta información adicional se investigó mediante el estudio espectrofotométrico de las mezclas $H_2L/M(II)$ de iones coloreados ($M = Cu, Ni, Co$) en función del pH.

III.2.1.- Estudio potenciométrico y conductimétrico.

Según se indica en el apartado II.2. de esta Memoria, el estudio potenciométrico y conductimétrico de -- mezclas $H_2L/M(II)$ se hizo manteniendo constante la concen

tración de ligando ($2.44 \times 10^{-3} M$) y adicionando la cantidad de disolución valorada de nitrato metálico para que resulten las mezclas con relación ligando/cación 1/1 y 1/0.5=2/1, mezclas que, en alicuotas de 25 ml, se valoraron frente a KOH titulada (0.102M) y exenta de CO_2 .

Las figuras 18 a 23 muestran los registros de las valoraciones potenciométricas y conductimétricas del ácido H_2L (CM-Phe o C-Bz- H_2IDA) y de sus mezclas con relación ($H_2L/M(II)=1/1$ y $2/1$ para $M= Cu, Ni, Co, Zn, Cd$ y Pb , respectivamente. De su observación se desprende que el comportamiento electrométrico de estos sistemas ligando/cación es esencialmente análogo al descrito inicialmente por CHABERK y MARTELL (18) en el estudio potenciométrico de los correspondientes sistemas $H_2IDA/M(II)$, en el que se establecía la formación de complejos $M(IDA)$ (1:1) y $M(IDA)_2^{2-}$ (2:1). No obstante, el examen de las gráficas conductimétricas de las mezclas $H_2L/M(II)=1/1$ investigadas revela con carácter general (menos evidente con $M=Cu$) cambios en la pendiente para $a \approx 1$ en el curso de las valoraciones --- (entre $a=0$ y $a=2$) que sugieren la formación de especies ML a través de un intermedio protonado MLH^+ , posibilidad que se consideró a la hora de usar los datos potenciométricos para el cálculo de constantes estequiométricas de formación de complejos. La formación de la especie MLH también puede inferirse del comportamiento potenciométrico de las mezclas 1/1 con $M= Ni, Co, Zn, Cd$ y tal vez Pb , con

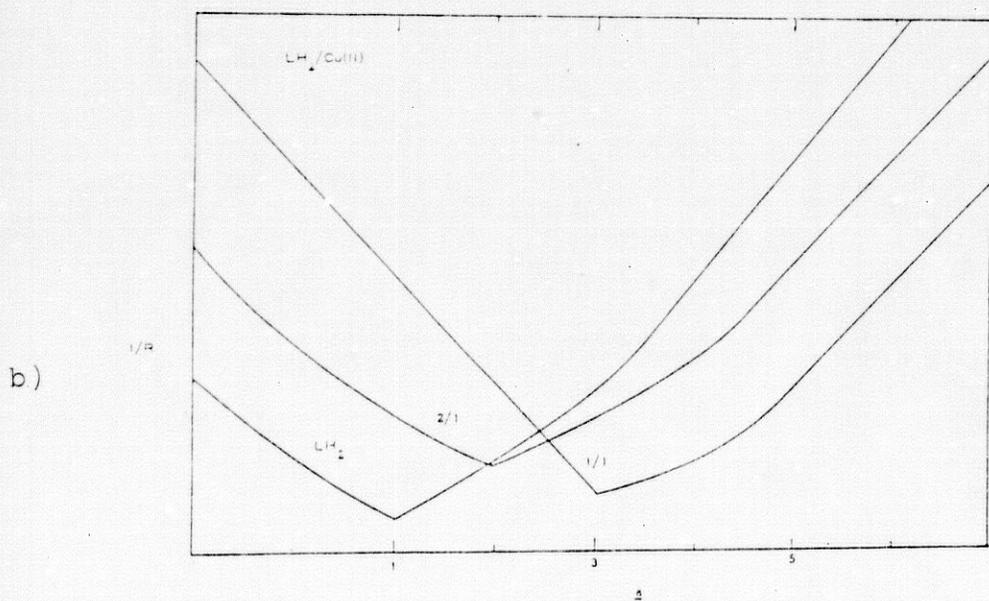
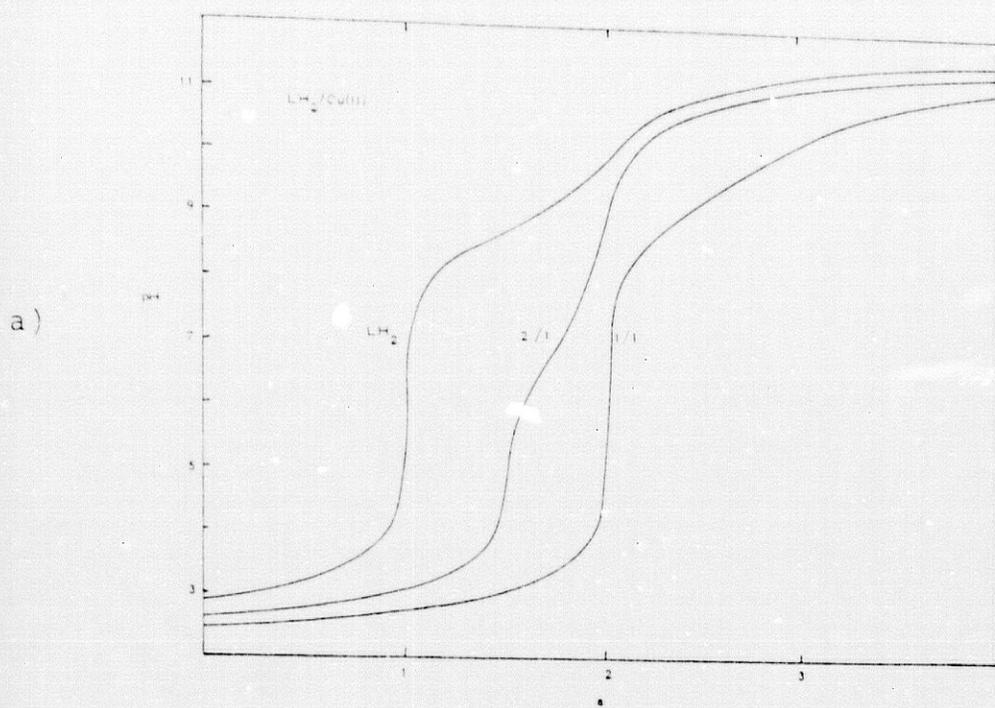


FIGURA 18.- Valoraciones (a) potenciométricas y (b) conductimétricas de CM-Phe (H_2L , $2.44 \times 10^{-3}M$) y de mezclas con relación $H_2L/Cu(II)$ 1/1 y 2/1 frente a KOH ($0.102M$).

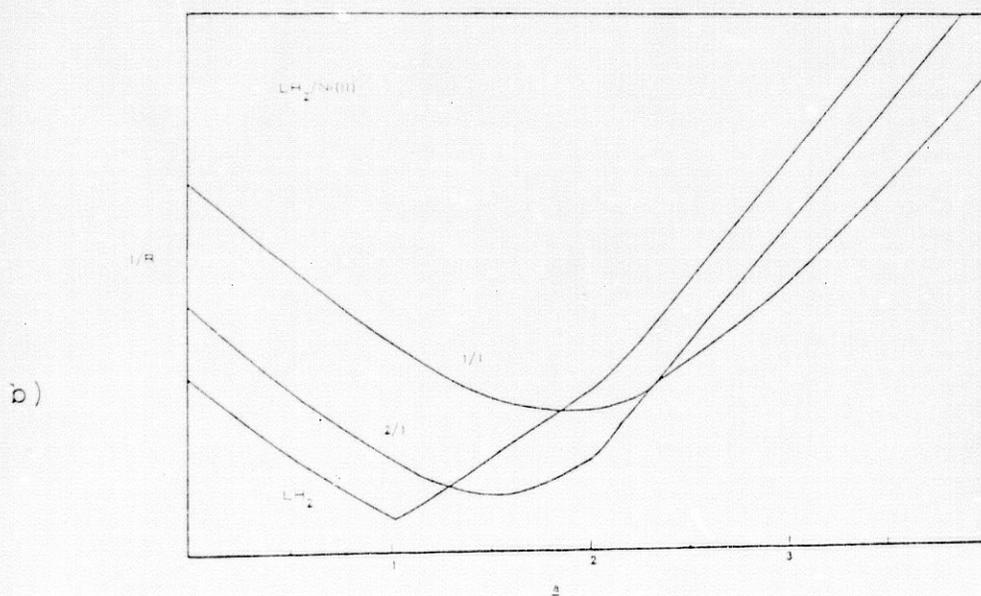
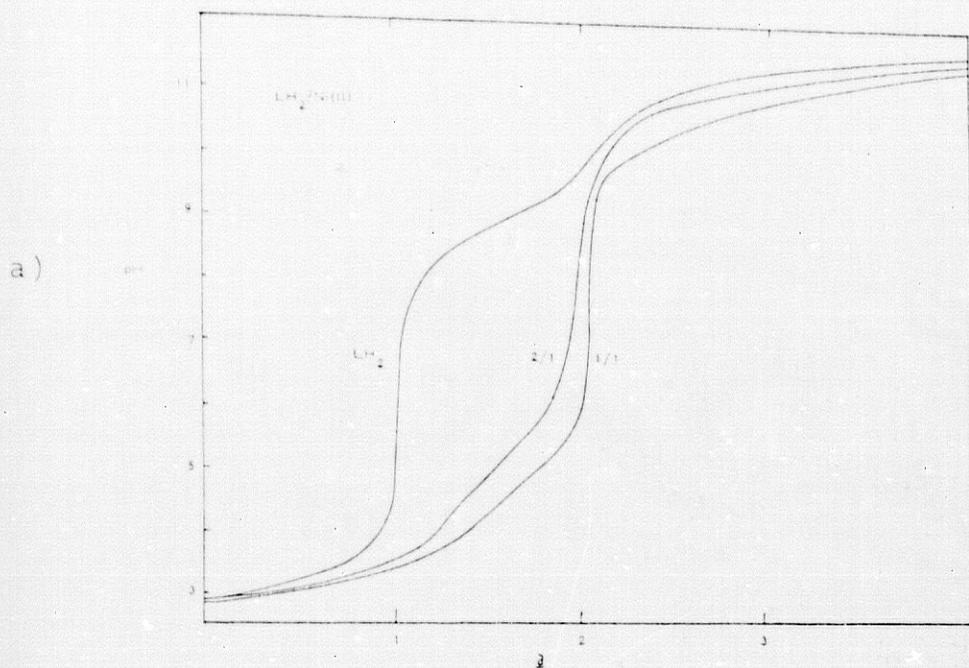


FIGURA 19.- Valoraciones (a) potenciométricas y (b) conductimétricas de CM-Phe (H_2L , 2.44×10^{-3}) y de mezclas con relación $H_2L/Ni(II)$ 1/1 y 2/1 frente a KOH (0.102M).

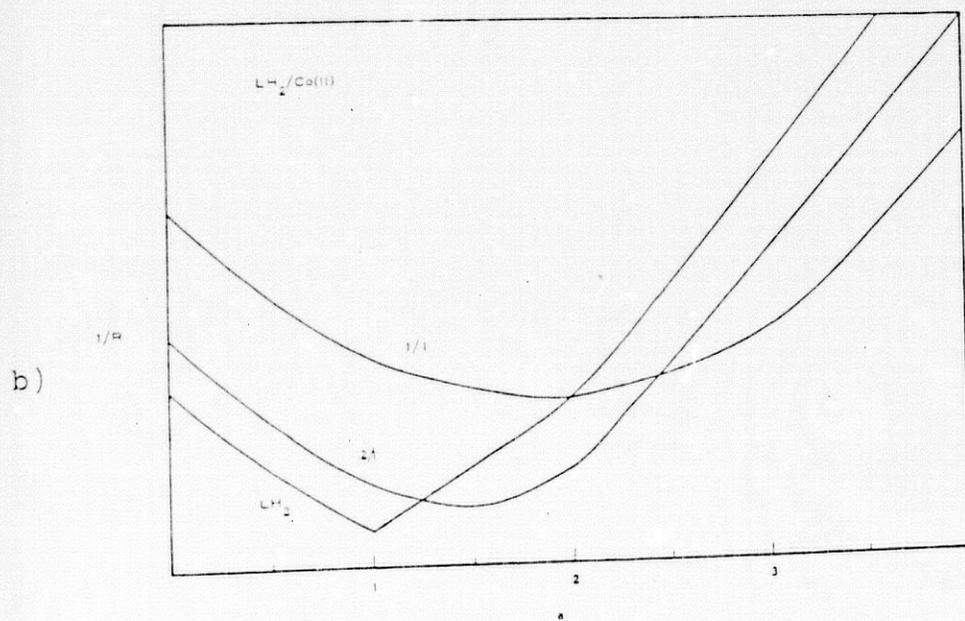
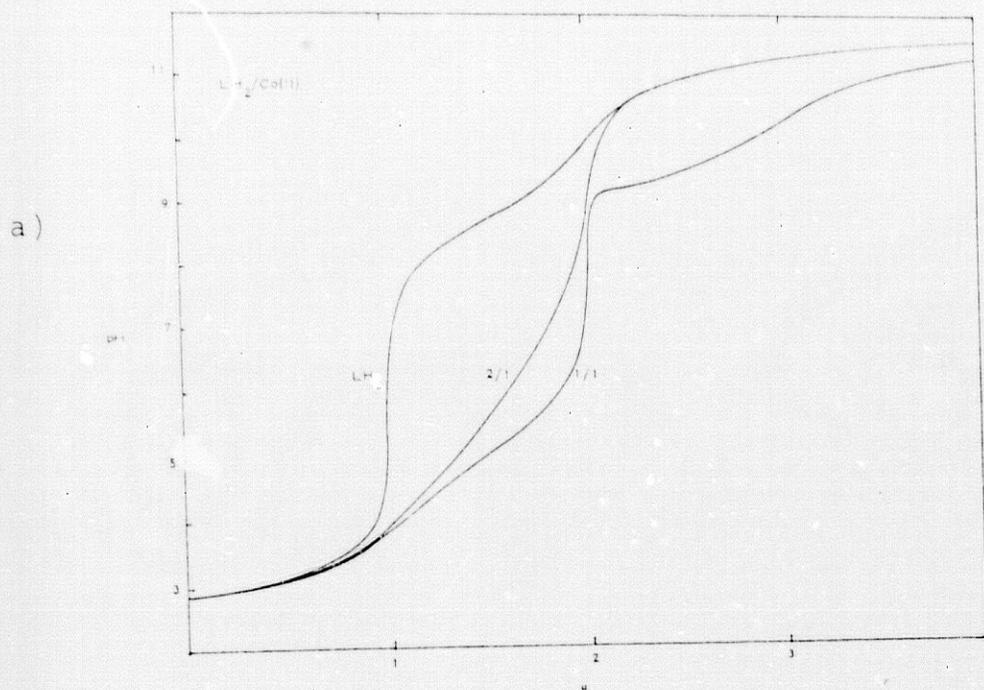


FIGURA 20.- Valoraciones (a) potenciométricas y (b) conductimétricas de CM-Phe (H_2L , $2.44 \times 10^{-3}M$) y de mezclas -- con relación $H_2L/Co(II)$ 1/1 y 2/1 frente a KOH (0.102M).

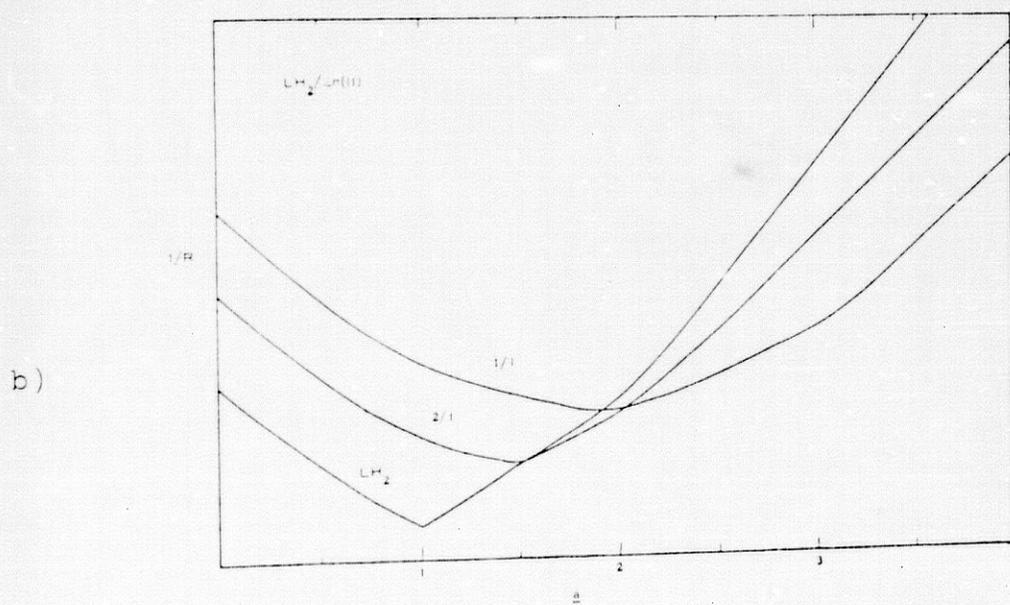
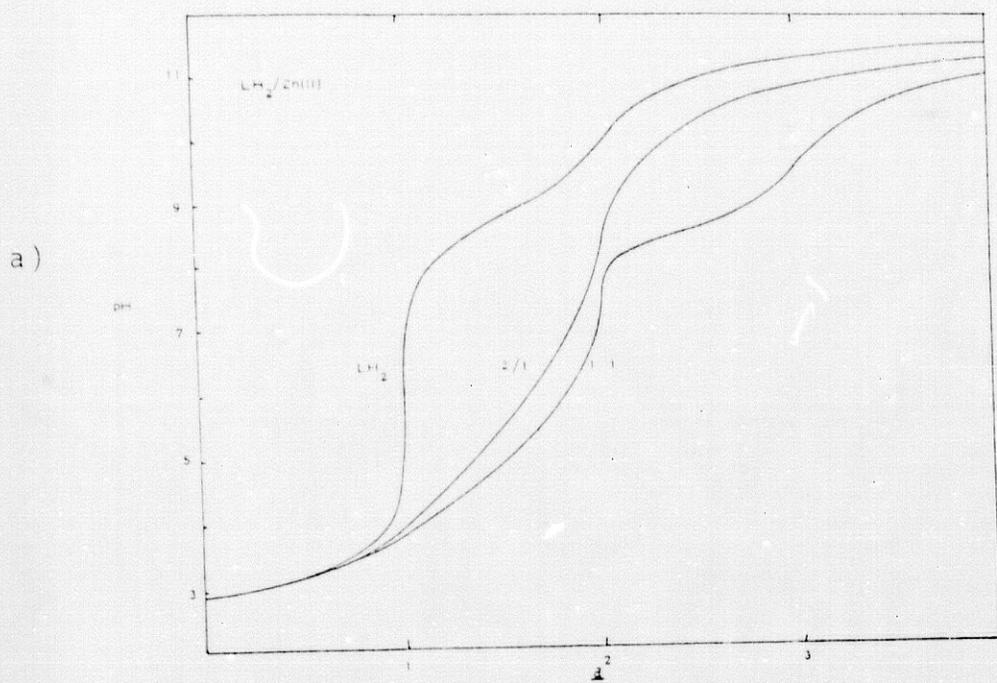


FIGURA 21.- Valoraciones (a) pot -ciométricas y (b) conductimétricas de CM-Phe (H_2L , $2.44 \times 10^{-3}M$) de mezclas con relación $H_2L/Zn(II)$ 1/1 y 2/1 frente a KOH ($0.102M$).

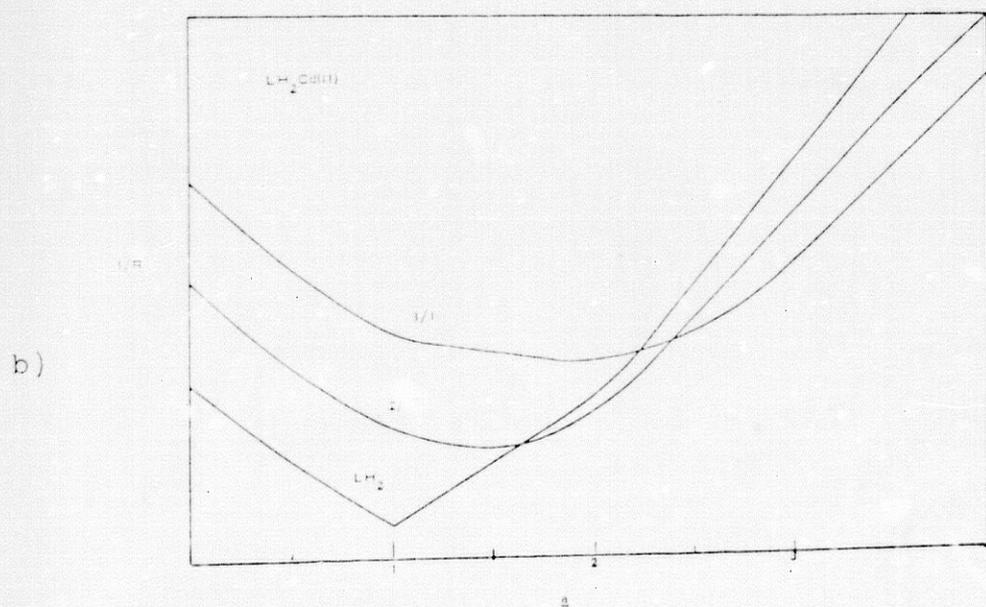
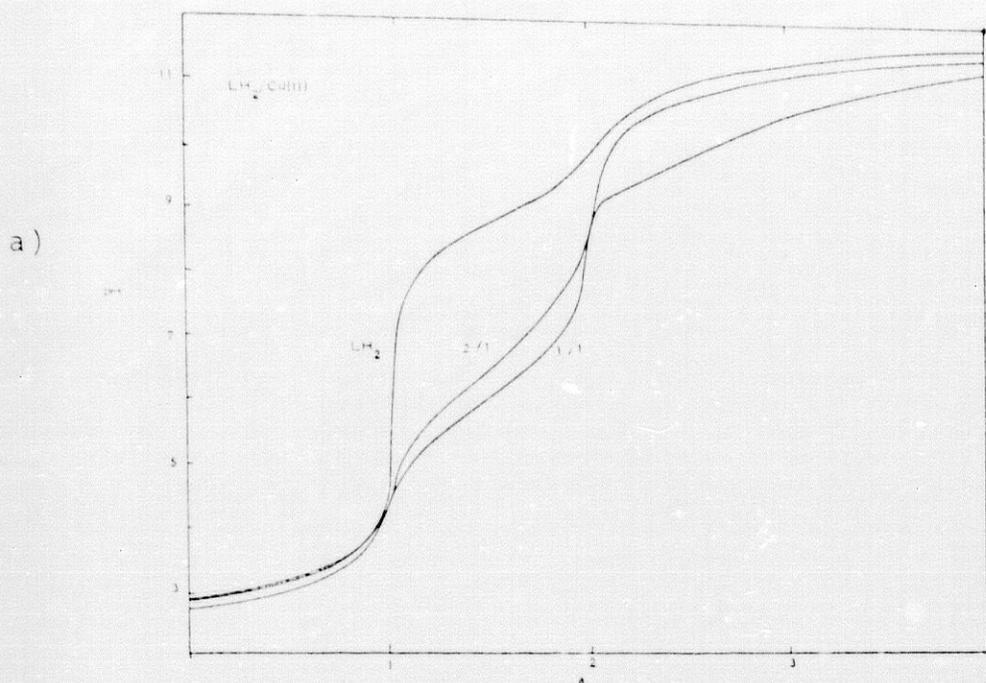


FIGURA 22.- Valoraciones (a) potenciométricas y (b) conductimétricas de CM-Phe (H_2L , $2.44 \times 10^{-3}M$) y de mezclas con relación $H_2L/Cd(II)$ 1/1 y 2/1 frente a KOH (0.102M).

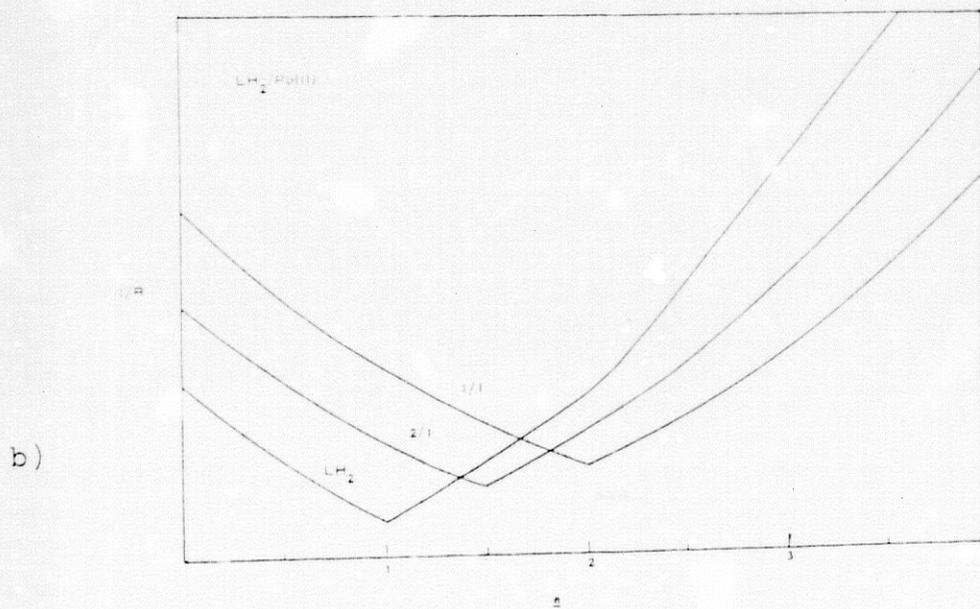
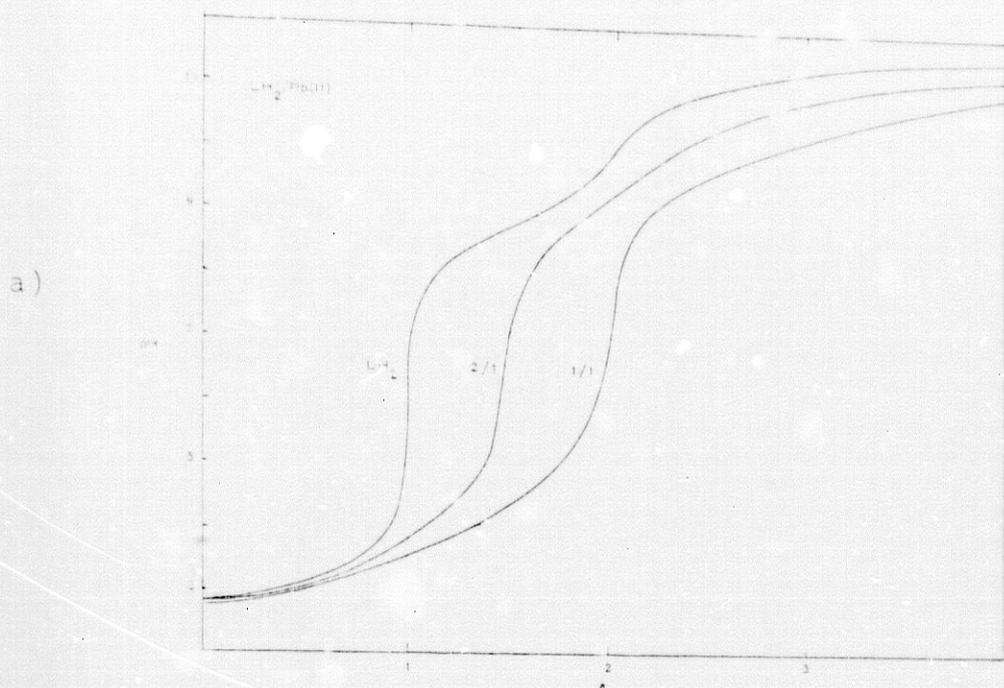
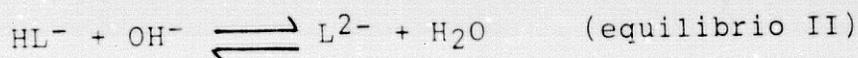
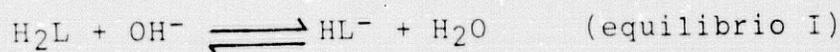


FIGURA 23.- Valoraciones (a) potenciométricas y (b) conductimétricas de CM-Phe (H_2L , $2.44 \times 10^{-3}M$) y de mezclas con relación $H_2L/Pb(II)$ 1/1 y 2/1 frente a KOH (0.102M).

una inflexión más o menos definida para $\alpha=1$.

Comportamiento del ácido CM-Phe o C-Bz-H₂IDA(H₂L)

Según se ha indicado con anterioridad, el comportamiento potenciométrico y conductimétrico del ácido H₂L se describe por los equilibrios I y II



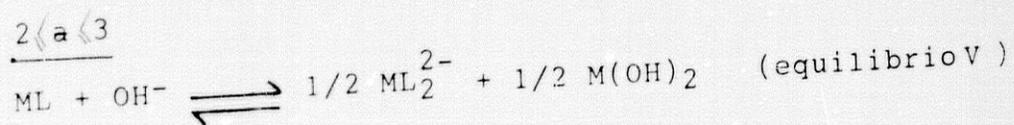
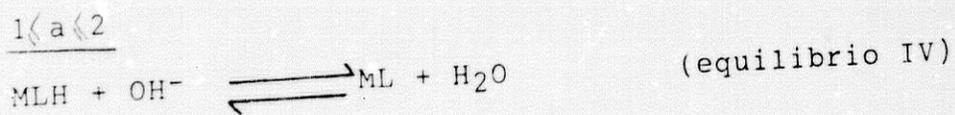
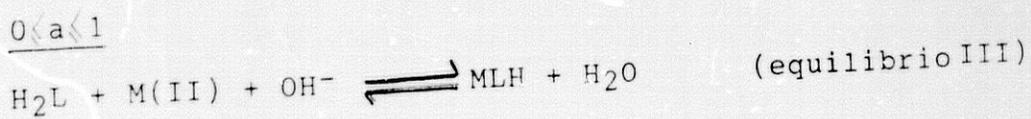
De acuerdo con la magnitud relativa de los valores de pK_a estimados para el clorhidrato del ácido, en disoluciones milimolares de H₂L puede descartarse la presencia de concentraciones significativas de las especies H₃L⁺.

La formación de esta especie catiónica del ligando resulta aún más desfavorecida en las disoluciones adicionadas de sal metálica que produzca complejos, ya que la complejación ocurre esencialmente como consecuencia del desplazamiento que el ion metálico induce en los grupos protonados del ligando que se van a coordinar. En consecuencia la especie H₃L⁺ del ligando no ha sido considerada en el cálculo de formación de los complejos.

Comportamiento de las mezclas $H_2L/M(II)=1/1$.

Las curvas potenciométricas de las mezclas $H_2L/M(II)=1/1$ de todos los sistemas investigados muestran una inflexión definida para $a=2$ y otra menos nítida para $a=3$. Además, excepto con $M=Cu$ y tal vez Pb , se observa una inflexión poco marcada para $a=1$. Estas inflexiones se corresponden con las registradas en las correspondientes valoraciones conductimétricas, que con carácter general, muestran un cambio en el signo de la pendiente para $a=1$. Una observación adicional importante en el comportamiento de estas mezclas es que para $a \approx 3$ se observó un enturbiamiento o precipitación de la disolución como consecuencia de la formación de hidróxido metálico (o una sal básica).

El comportamiento potenciométrico y conductimétrico general de estas mezclas $H_2L/M(II)$ se explica en base a los siguientes equilibrios



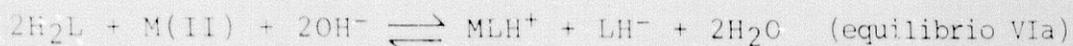
La precipitación de sólo la mitad del metal como hidróxido, que indica el equilibrio V, se deduce del consumo de sólo un mol de KOH por mol de ligando (entre $a=2$ y $a=3$) y de la persistencia de ion metálico en disolución, complejado como ML_2^{2-} , que se observa en el sobrenadante de las disoluciones con iones coloreados $M=Cu, Ni$ y Co tras el referido fenómeno de precipitación. No puede descartarse la formación de un hidroxocomplejo $ML(OH)^-$ como producto intermedio entre la formación de ML_2^{2-} y $M(OH)_2$, correspondiente al equilibrio V. En cualquier caso, este fenómeno de hidrólisis y desproporción, también detectado por CHABEREK y MARTELL (8, 18) para las mezclas $H_2IDA/M(II)$ $=1/1$, es comunmente observado en complejos 1:1 en que el carácter dentado del ligando no satisface el entorno de coordinación del metal que, además, puede admitir la coordinación de un segundo ligando.

Comportamiento de las mezclas $H_2L/M(II)$ 2/1.

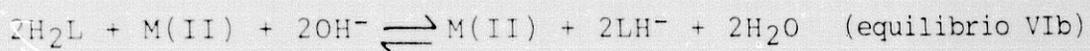
El comportamiento potenciométrico y conductimétrico de las mezclas $H_2L/M(II)$ 2/1 muestra una inflexión más o menos definida para $a=1.5$ y para $a=2$, en ocasiones precedida por otra inflexión suave para $a=1$. En algunos sistemas, como $H_2L/Pb(II)$, se observa cierta hidrólisis entre $a=2$ y $a=3$ en la valoración conductimétrica.

El comportamiento general de las mezclas $H_2L/M(II)$ entre $a=0$ y $a=2$ se explica por los siguientes equilibrios

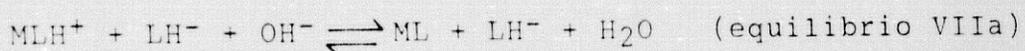
$$0 \leq a \leq 1$$



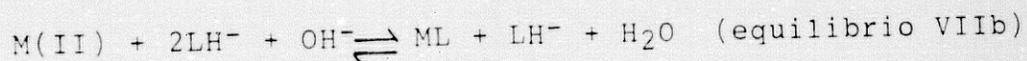
o bien



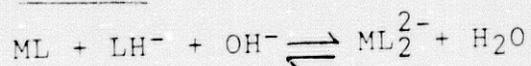
$$1 \leq a \leq 1.5$$



o bien



$$1.5 \leq a \leq 2$$



Los equilibrios VIa y VIIa/VIIb corresponden a la formación de especies con relación ligando/catión 1/1 en presencia de una cantidad equimolar (o doble) de especie monoprotonada del ligando LH^- . Entre $a=1.5$ y $a=2$, las especies 1/1 reaccionan con LH^- para dar el quelato 2:1 ML_2^{2-} que, de formarse en elevada proporción, debe reprimir la hidrólisis alcalina del ión metálico.

III.2.2.- Estudio espectrofotométrico.

Con objeto de obtener información adicional sobre la simetría y sobre la naturaleza del entorno de coordinación en los quelatos de N-carboximetil-L-fenilalanina o ácido C-bencil-iminodiacético, se procedió al estudio -- espectrofotométrico de los sistemas $H_2L/M(II)$ con cationes coloreados ($M= Cu, Ni$ y Co) referido en el apartado II.3.

Sistema CM-Phe/Cu(II)

Las figuras 24 y 25 muestran la variación con el pH del espectro visible de las muestras $H_2L/Cu(II)$ 1/1 y 2/1 respectivamente, La figura 24 incluye también el espectro visible de una disolución de nitrato de $Cu(II)$ ----- ($2.1 \times 10^{-3}M$), con $\lambda_{max} = 810$ nm y $\epsilon_{max} = 13$, acorde con lo indicado en la bibliografía (54) para el exacuocación - $[Cu(H_2O)_6]^{2+}$.

Los espectros de las mezclas 1/1 muestran todos una extinción claramente superior al acuocación, con un valor de λ_{max} que varía de 720 a 716 nm al aumentar el pH desde 2.47 a $pH \approx 7$. Esta evolución corresponde a lo esperado de la formación predominante de un sólo complejo que, según lo indicado en el estudio potenciométrico y conductimétrico, debe ser CuL . Con los datos del espectro a $pH=6.78$

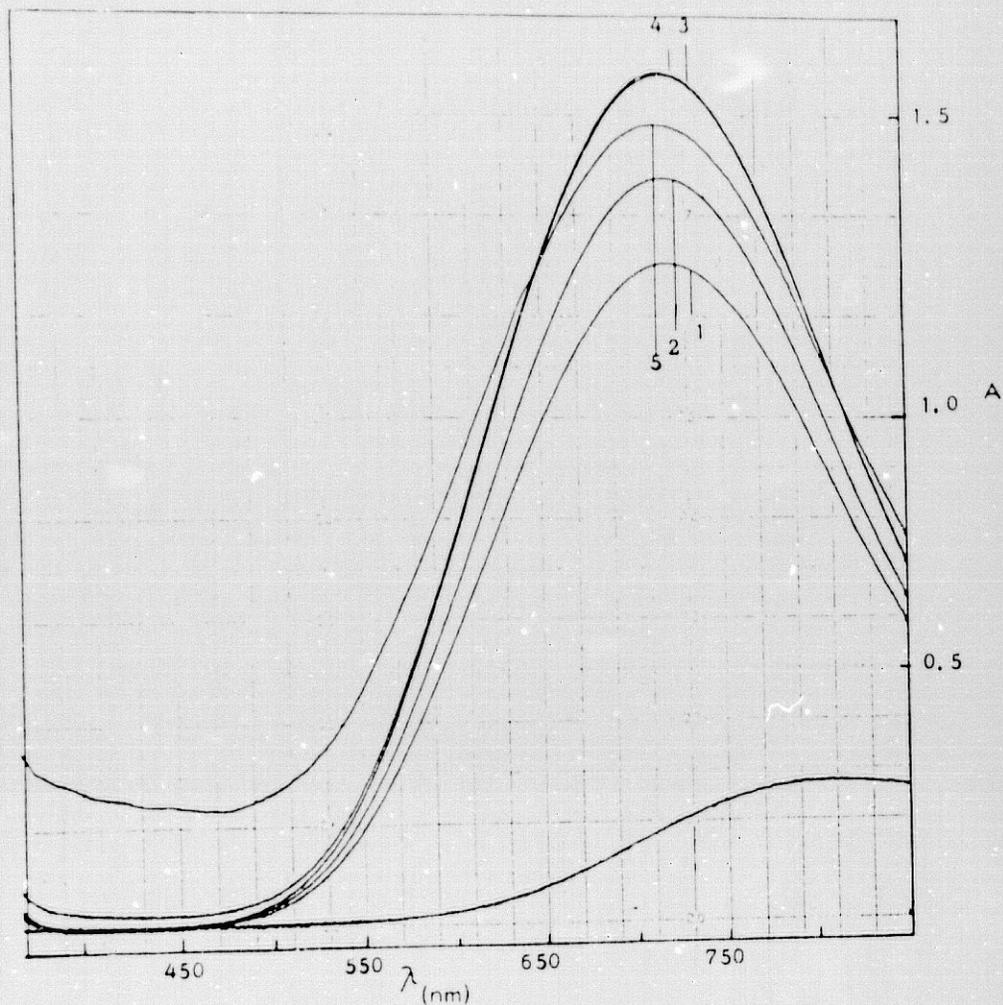


FIGURA 24.- Variación con el pH del espectro visible de mezclas $H_2L/Cu(II)=1/1$ de CM-Phe ($2.0 \times 10^{-3}M$).

a	Disol	pH
-	Cu(II)	-
0	1	2.47
1	2	2.74
2	3	6.78 → $[CuL]$
2.3	4	8.77
2.8	5	9.89 ↓

$\lambda_{max}=718nm$
 $\epsilon_{max}=80$

↓ = disolución hidrolizada

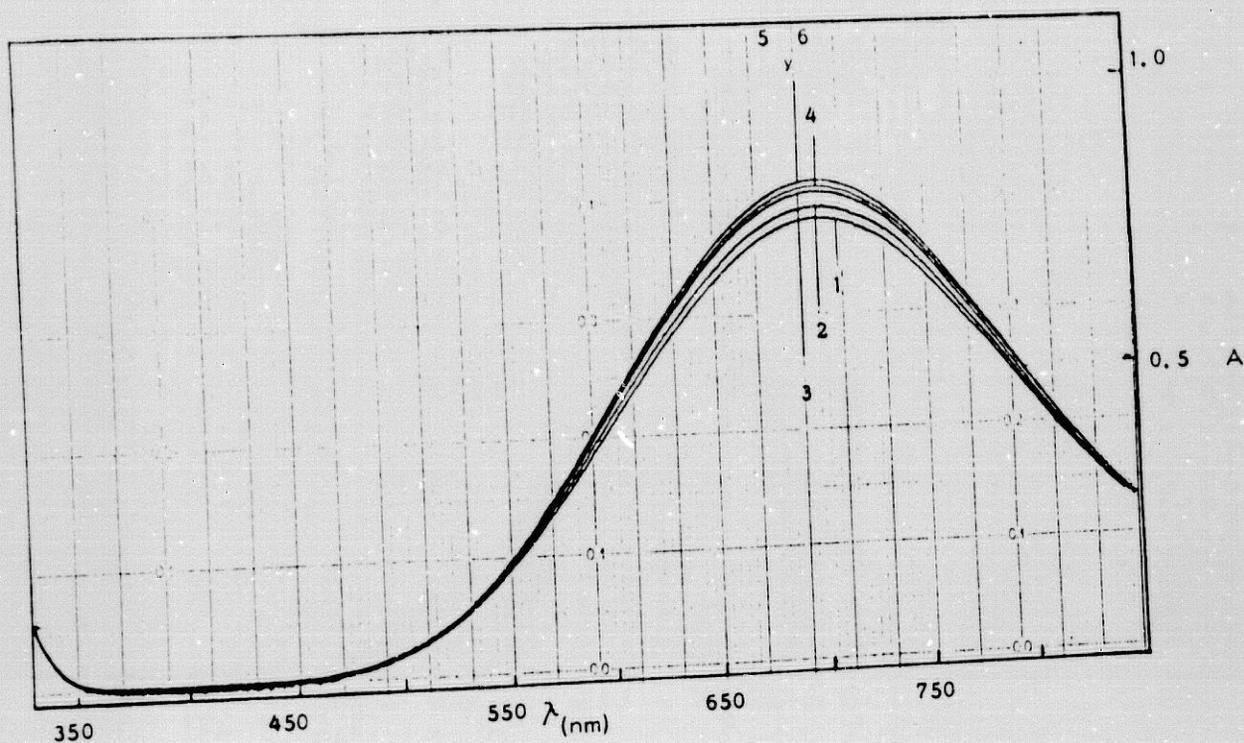


FIGURA 25.- Variación con el pH del espectro visible de mezclas $H_2L/Cu(II)=2/1$ de CM-Phe ($2.1 \times 10^{-3}M$).

a	Disol	pH
-	Cu(II)	-
0	1	2.55
1	2	3.10
1.5	3	4.88
1.75	4	6.81
2.0	5	8.63
2.5	6	10.70

$\left. \begin{array}{l} \lambda_{\max}=694 \text{ nm} \\ \epsilon_{\max}=78 \end{array} \right\} \rightarrow |CuL_2^{2-}|$

se estima un coeficiente de extinción máxima $\epsilon_{\max}=80$. Estos datos corresponden a una especie octaédrica con un entorno marcadamente más distorsionado que el propio acuocación (afectado por la distorsión tetragonal que le impone el efecto de Jahn-Teller).

Los espectros de las mezclas 2/1 entre pH=2.55 y pH=10.70 son todos de semejante extinción y su valor de λ_{\max} varía desde 700 a 694 nm. De acuerdo con el estudio potenciométrico y conductimétrico, estos espectros deben atribuirse a la progresiva transformación de CuL en CuL_2^{2-} , siendo el entorno del cobre(II) en ambos complejos muy similar. Con los datos del espectro a pH=8.63 se estima para CuL_2^{2-} un valor de $\lambda_{\max}=694$ nm y $\epsilon_{\max}=78$, que corresponde a una especie octaédrica distorsionada de similar entorno de coordinación a CuL.

Dado que los espectros de mezclas CM-Phe/Cu(II) son los que presentaban mayor diferencia de extinción respecto al espectro del acuocación, se procedió a investigar la relación ligando/metal por aplicación del método de JOB o de las variaciones continuas. Para obviar los problemas que plantea la hidrólisis alcalina en mezclas con relación ligando/cación (2/1 y pH > 7.5, como se aprecia en los espectros de las mezclas 4 (pH=8.77) y sobre todo 5 (pH=9.89) con relación 1/1 (figura 26), la aplicación

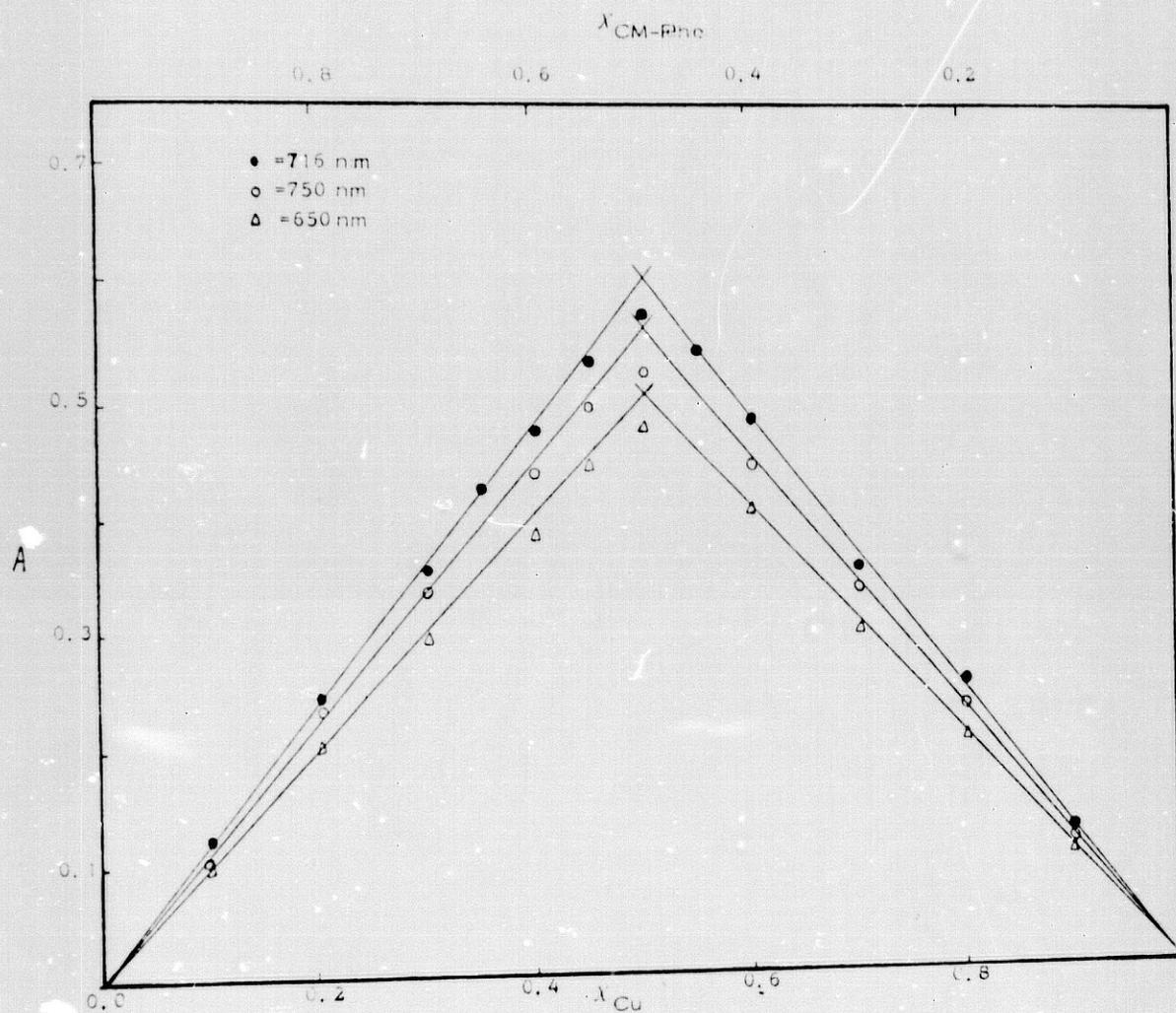


FIGURA 26.- Aplicación del método de JOB a mezclas $H_2L/Cu(II)$ de CM-Phe y $Cu(NO_3)_2$, con $pH=3.9-4.0$ y $[H_2L] + [Cu(II)] = 1.89 \times 10^{-3}M$, a $\lambda=650$ nm(Δ), 716 nm (\bullet) y 750 nm (\circ).

del método se hizo a pH=4. Los resultados obtenidos a $\lambda = 650, 716$ y 750 nm revelan que, en estas condiciones de pH moderadamente ácido se forman predominantemente complejos con relación ligando/metal=1/1, como corresponde esencialmente a la especie CuL.

Sistema CM-Phe/Ni(II).

Las figuras 27 y 28 muestran la variación con el pH de mezclas $H_2L/Ni(II)$ 1/1 y 2/1, respectivamente, incluyendo en ambas series el espectro del nitrato metálico de igual concentración que el níquel en las mezclas.

La variación con el pH de las mezclas 1/1 muestra un progresivo aumento de la extinción con desplazamiento del máximo a 660 nm del exacuocación ($\epsilon_{max}=1.94$) a 650 nm ($\epsilon_{max}=2.92$) que debe corresponder al complejo NiL. Los espectros de las mezclas 2/1 evolucionan con el pH de forma similar, desplazando la banda a 660 nm para el acuocación hasta $\lambda_{max}=634$ nm con $\epsilon_{max}=4.0$, datos correspondientes a NiL_2^{2-} .

Todos los espectros correspondientes a mezclas $H_2L/Ni(II)$ 1/1 y 2/1 son típicos de especies octaédricas de Ni(II). A juzgar por los coeficientes de extinción, los complejos NiL y NiL_2^{2-} son menos simétricos que el -----

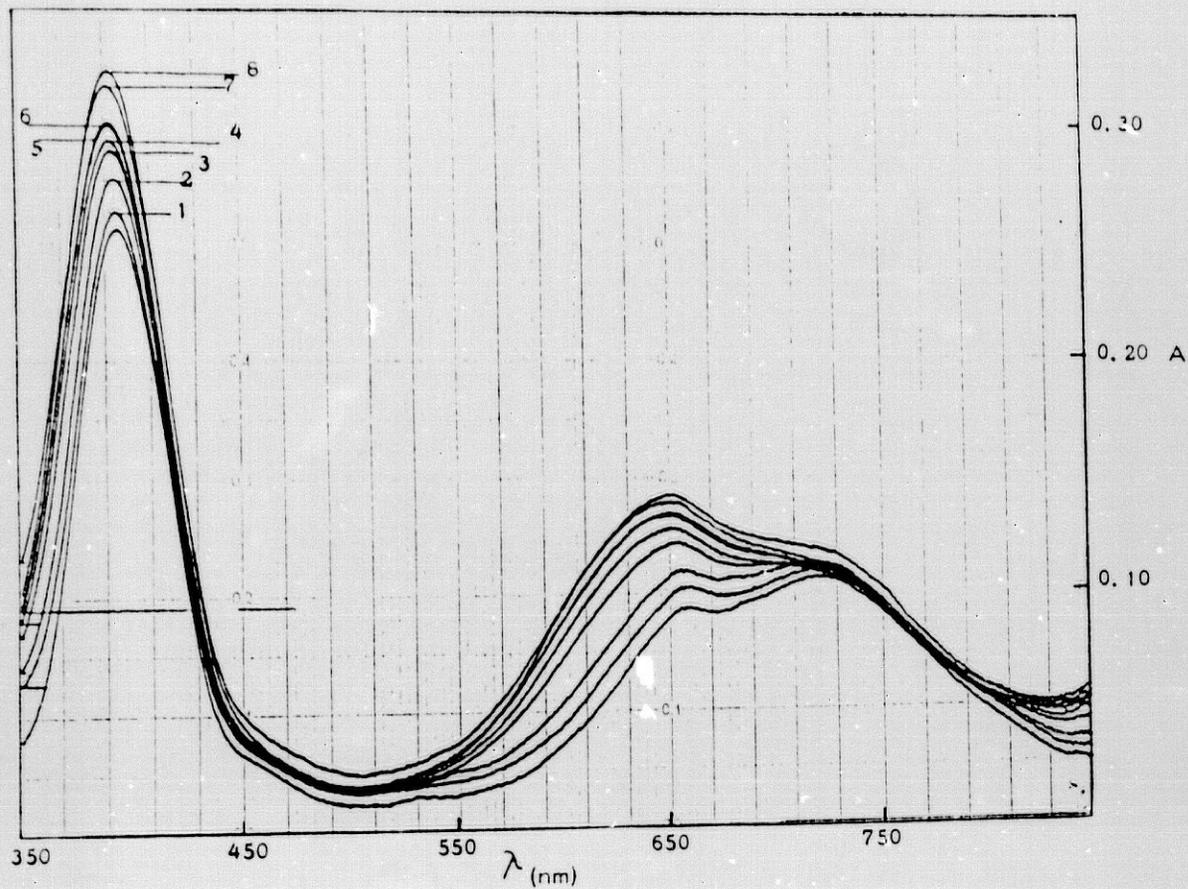


FIGURA 27.- Variación con el pH del espectro visible de mezclas $H_2L/Ni(II)=1/1$ de CM-Phe $4.8 \times 10^{-3}M$.

Disol	pH
Ni(II)	-
1	2.46
2	2.73
3	3.45
4	3.91
5	4.23
6	4.48
7	6.67
8	8.43

$$|NiL| \left\{ \begin{array}{l} \lambda_{max}=650 \text{ nm} \\ \epsilon_{max}=2.92 \end{array} \right.$$

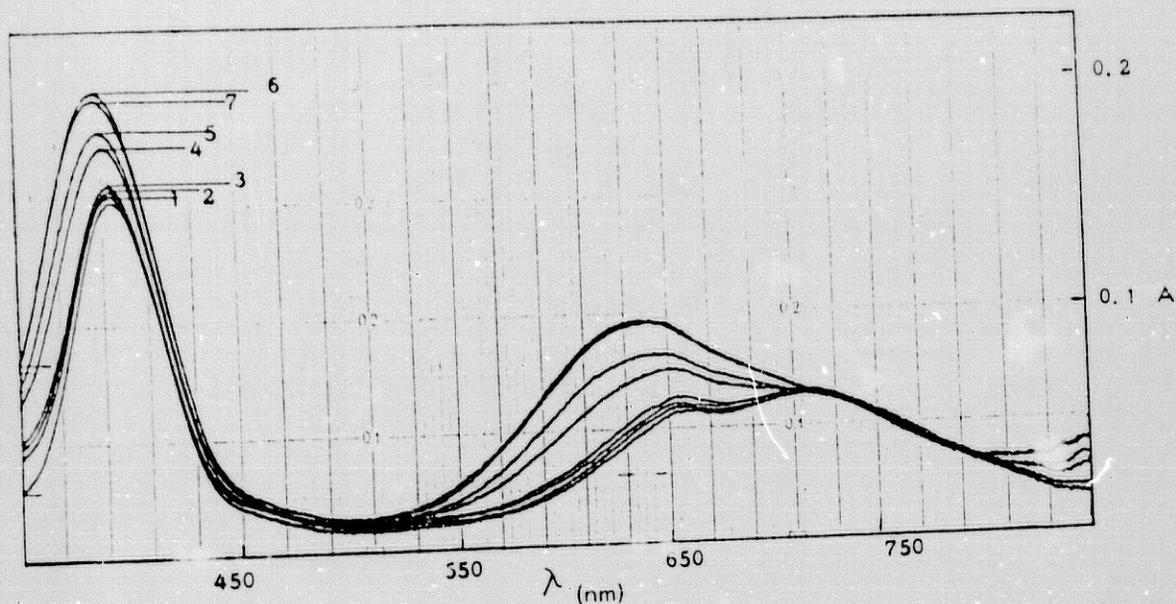
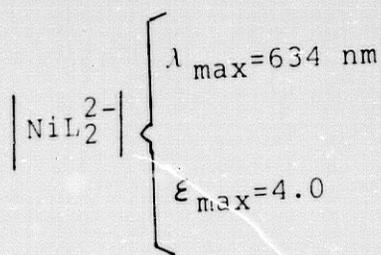


FIGURA 28.- Variación con el pH del espectro visible de mezclas $H_2L/Ni(II)=2/1$ de CM-Phe $2.86 \times 10^{-3}M$.

Disol	pH
Ni(II)	-
1	2.63
2	3.12
3	3.65
4	4.10
5	5.05
6	6.90
7	8.15



acuocación $[\text{Ni}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$, que tiene simetría octaédrica regular.

Sistema CM-Phe/Co(II).

Las figuras 29 y 30 muestran los espectros de nitrato de cobalto(II) y de mezclas $\text{H}_2\text{L}/\text{Co}(\text{II})$ 1/1 y 2/1, respectivamente, a distintos valores de pH. También todos los espectros de estas mezclas corresponden a especies octaédricas de cobalto(II). Los espectros de las mezclas 1/1 (figura 29) muestran el desplazamiento de la banda de acuocación con λ_{max} a 515 nm y $\epsilon_{\text{max}}=4.6$ hasta $\lambda_{\text{max}}=498$ nm y $\epsilon_{\text{max}}=9.4$ para CoL , datos calculados a partir del espectro 4 con pH=8.22 en la mezcla. El espectro 5 de la mezcla 1/1 a pH=9.30 muestra una banda adicional a $\lambda=625$ nm que es característica de hidroxocomplejos de $\text{Co}(\text{II})$, -- como cabe esperar para esta disolución parcialmente hidrolizada. Los espectros de las muestras $\text{H}_2\text{L}/\text{Co}(\text{II})$ son similares a los de las mezclas 1/1, aunque muestran con mens claridad las distintas contribuciones de las bandas de absorción registradas. Con los datos del espectro 5 en la figura 30 se estima $\lambda_{\text{max}}=506$ nm y $\epsilon_{\text{max}}=11.2$ para la especie CoL_2^{2-} . Es evidente que también los complejos de $\text{Co}(\text{II})$ con CM-Phe son más distorsionados que el propio acuocación $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$, ligeramente afectado por el efecto de Jahn-Teller.

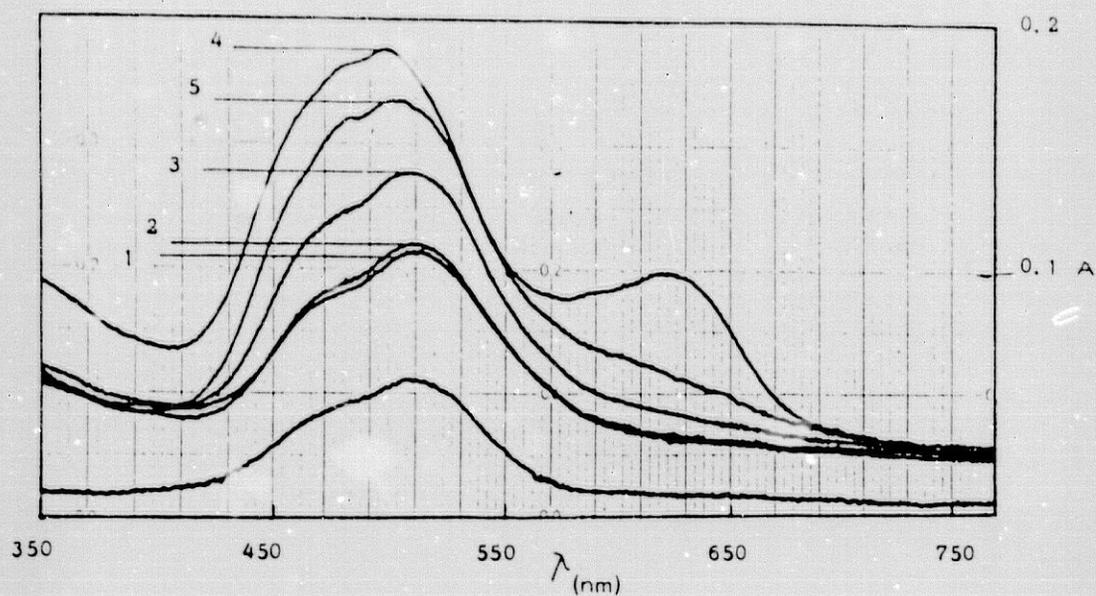


FIGURA 29.- Variación con el pH del espectro visible de mezclas $H_2L/Co(II)=1/1$ de CM-Phe ($2.0 \times 10^{-3}M$).

Disol	pH
Co(II)	-
1	2.80
2	3.85
3	4.96
4	8.22
5	9.30↓

$$|CoL| \left\{ \begin{array}{l} \lambda_{max}=498 \text{ nm} \\ \epsilon_{max}=9.4 \end{array} \right.$$

↓ = disolución hidrolizada

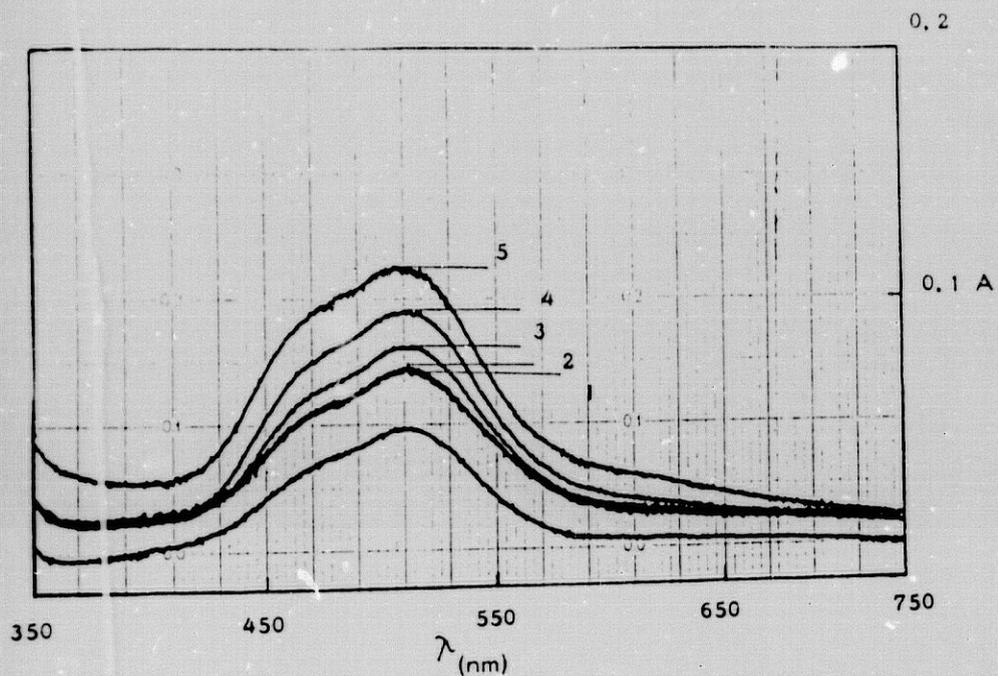


FIGURA 30.- Variación con el pH del espectro visible de mezclas $H_2L/Co(II)=2/1$ de CM-Phe ($1.0 \times 10^{-3}M$).

Disol	pH
Co(II)	-
1	2.82
2	3.95
3	5.60
4	8.50
5	10.80

$$\left| CoL_2^{2-} \right| \left\{ \begin{array}{l} \lambda_{max}=506 \text{ nm} \\ \epsilon_{max}=11.2 \end{array} \right.$$

II.2.3.- Estabilidad y estructura más probable de los complejos en disolución.

Los resultados de los estudios potenciométrico, conductimétrico y espectrofotométrico revelan que la N-carboximetil-L-Cisteína o ácido de C-bencil-iminodiacético forma quelatos 1:1 (ML) y 2:1 (ML_2^{2-}), estequiometrías que han sido establecidas en los estudios de formación de complejos de cationes de la primera serie de transición con el ligando prototipo H_2IDA y con sus N-derivados. Los estudios potenciométrico y conductimétrico sugieren además la posible formación de complejos protonados MLH y ponen también de manifiesto la tendencia a la hidrólisis alcalina de los quelatos ML para dar finalmente ML_2^{2-} y $M(OH)_2$, que precipita. Los quelatos ML_2^{2-} son bastante más resistentes a este tipo de hidrólisis, aunque en medios fuertemente alcalinos, pueden tener lugar precipitando hidróxido metálico y dejando el anión divalente de la complexona libre.

A partir de los datos potenciométricos de las mezclas $H_2L/M(II)$ 1:1 y 2:1, se procedió al cálculo de la constante de formación ($\log \beta_{MLH}$) y de disociación ácida (pK_a^{MLH}) de los complejos protonados MLH, que figuran en la Tabla 13, así como a las constantes de formación ($\log \beta$) de los quelatos ML y ML_2^{2-} y por diferencia de éstas, el $\log K$ para la reacción de ML y L^{2-} para dar ML_2^{2-} . Estas cons-

TABLA 13.- Constantes estequiométricas de formación ($\log \beta_{MLH}$) y constantes de disociación ácida pK_a^{MLH} de complejos MLH^* de N-carboximetil-L-fenilalanina (ácido C-bencil-iminodiacético, H_2L).
 $I = 0.1M (KNO_3)$ y $t = 25^\circ C$.

COMPLEJO	$\log \beta_{MLH}$ ($\pm s$)	(N)	pK_a^{MLH} ($\pm s$)	(N)
CoHL	3.60 (0.01)	(6)	4.86 (0.01)	(8)
NiHL	4.04 (0.02)	(6)	4.19 (0.01)	(10)
CuHL	3.97 (0.02)	(6)	1.97 (0.01)	(10)
ZnHL	3.60 (0.01)	(7)	4.81 (0.02)	(10)
CdHL	4.88 (0.02)	(6)	6.01 (0.02)	(7)
PbHL	3.83 (0.02)	(6)	4.27 (0.02)	(6)

s = Desviación típica

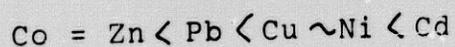
N = Número de valores promediados

* Indistintamente se escribe MHL o MLH, siendo esta última notación la usual en los diagramas de distribución de metal o de ligando

tantes se dan en las Tablas 14 a 16 junto con las aportadas por la bibliografía (9) para 25°C y fuerza iónica 0.1M (KNO₃). Esta circunstancia es importante, dadas las escasas diferencias que se reflejan en las Tablas 14 a 16 para complejos de la misma estequiometría con los tres ligandos considerados. La comparación de la estabilidad de los complejos de H₂IDA, N-Bz-H₂IDA o CM-Phe, genéricamente formulados como H₂L, debe informar sobre la influencia del sustituyente bencilo inserto en el nitrógeno amínico o en un carbono metilénico de ion iminodiacétato --- (IDA²⁻).

a) Quelatos MLH.

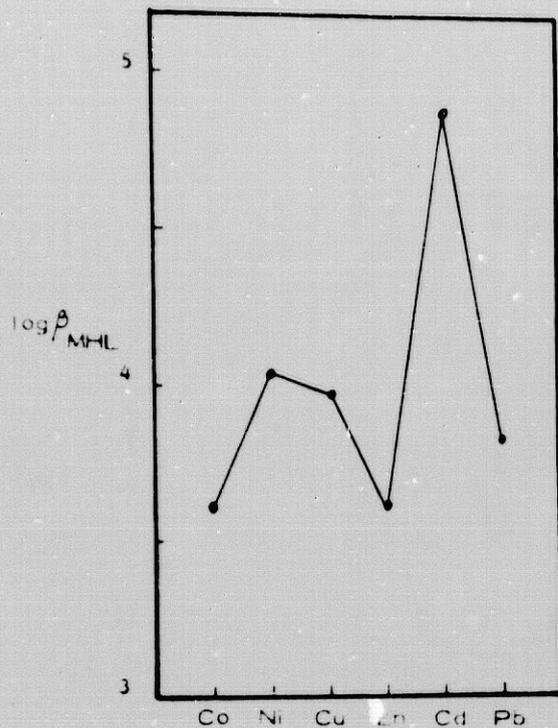
Los datos de la Tabla 13 revelan que la N-carboximetil-L-fenilalanina forma quelatos protonados MLH de moderada estabilidad, de acuerdo con la secuencia de cationes.



donde destaca la posición avanzada del cadmio y la inversión Cu~Ni (figura 31a).

La fuerza ácida de los complejos MLH permite distinguir tres situaciones claramente diferenciadas (figura 31b) y conduce a la siguiente secuencia de cationes (en orden de pK_a decreciente):

a)



b)

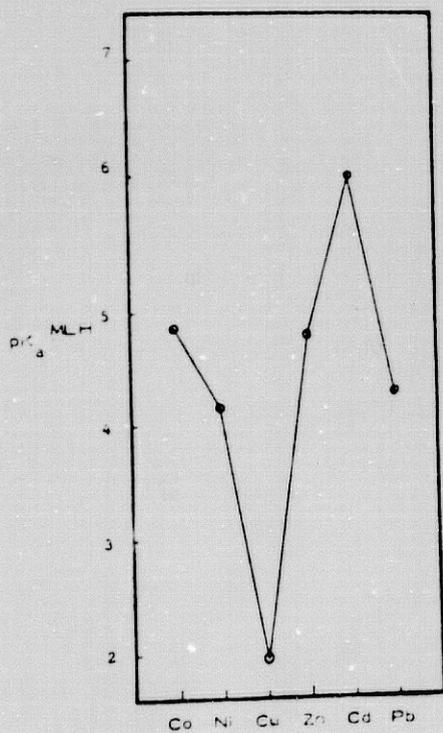
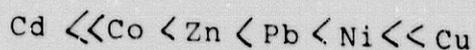


FIGURA 31.- a) Valores de $\log \beta_{MLH}$ y b) de pK_a^{MLH} en complejos protonados de CM-Phe o ácido C-Bz-H₂IDA.



El valor de pK_a (6.01) del complejo de cadmio es demasiado elevado para atribuir la protonación del ligando a un grupo carboxílico, debiendo, en consecuencia, suponer que en tal complejo la especie HL^- del ligando tiene el nitrógeno protonado en forma amónica y por lo tanto no coordinado. En tales circunstancias, la coordinación se deberá realizar para los dos grupos carboxilato, ya que no parece probable la coordinación monodentada en el quelato MHL más estable de la serie.

Los complejos MLH de Co(II), Zn(II), Pb(II) y Ni(II) tienen un valor de pK_a^{MLH} que puede atribuirse a un grupo carboxílico no coordinado en la forma HL^- del ligando, que correspondería al grupo carboximetilo o acético (M= Co, Zn) a al C-bencil-carboximetilo (M=Ni) o a una coexistencia de ambas formas (M=Pb).

El complejo $CuLH$ (con $pK_a \approx 2$) debe tener el ligando HL^- actuando de forma tridentado, con el grupo carboxílico coordinado, sin que pueda definirse mejor la situación de la protonación del ligando.

No existe correlación entre el valor del pK_a^{MLH} y el $\log \beta_{MLH}$, pero la dependencia del pK_a^{MLH} y el $\log \beta_{ML}$

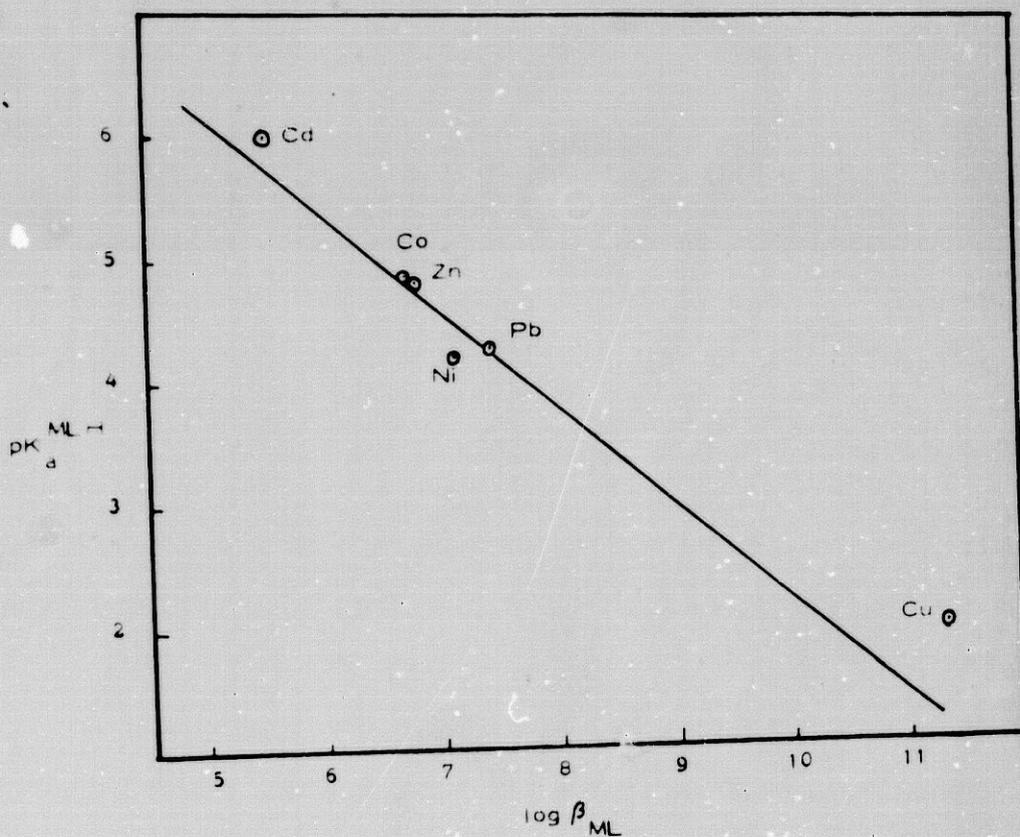
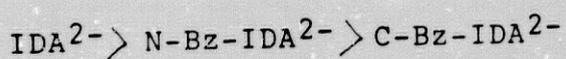


FIGURA 32.- Correlación entre la acidez de los quelatos MLH (pK_a^{MLH}) y la estabilidad de los quelatos 1:1 no protonados ($\log \beta_{ML}$) de N-carboximetil-L-fenilalanina o ácido C-bencil-iminodiacético.

es razonablemente lineal (figura 32), de manera que al cadmio le corresponde el quelato MLH menos ácido y el -- quelato ML menos estable, mientras la elevada acidez de CuLH se corresponde con la mayor estabilidad de CuL.

b) Quelatos ML.

La Tabla 14 y la figura 33 muestra los valores de las constantes de formación de quelatos 1:1 no protonados de CM-Phe o C-Bz-H₂IDA junto con los aportados en la bibliografía para complejos de igual estequiometría de los ácidos iminodiacético y N-bencil-iminodiacético. De su observación se desprende que, en líneas generales, la estabilidad de los complejos ML decrece según la secuencia de ligandos:



aunque con significadas excepciones para Cd(II) (con N-Bz IDA²⁻ > IDA²⁻) y el Cu(II) (con la secuencia de ligandos inversa) y la singular semejanza de los quelatos PbL de -- las tres complexonas. A este respecto, es interesante no tar que las desviaciones del comportamiento más general corresponden a los cationes más voluminosos y al Cu(II) con marcado efecto de Jahn-Teller. En este último caso, que debe formar en disolución quelatos $[\text{ML}(\text{H}_2\text{O})_3]$ con -- distorsión tetragonal, cabe pensar que la conformación

TABLA 14.- Constantes estequiométricas de formación de quelatos 1:1 ($\log \beta_{ML}$) de H₂IDA

N-Bz-H₂IDA y C-Bz-H₂IDA o CM-Phe.

I = 0.1M (KNO₃) y t = 25°C.

COMPLEJO	LIGANDO		C-Bz-IDA ²⁻ = CM-Phe ²⁻
	IDA ²⁻	N-Bz-IDA ²⁻	
CoL	6.94	6.87	6.68 (s=0.01) (N=10)
NiL	8.13	7.92	7.10 (0.01) (11)
CuL	10.57	10.62	11.34 (0.02) (13)
ZnL	7.24	7.01	6.76 (0.02) (13)
CdL	5.71	6.88	5.52 (0.02) (14)
PbL	7.41	7.39	7.40 (0.01) (11)

s = Desviación típica

N = Número de datos promediados.

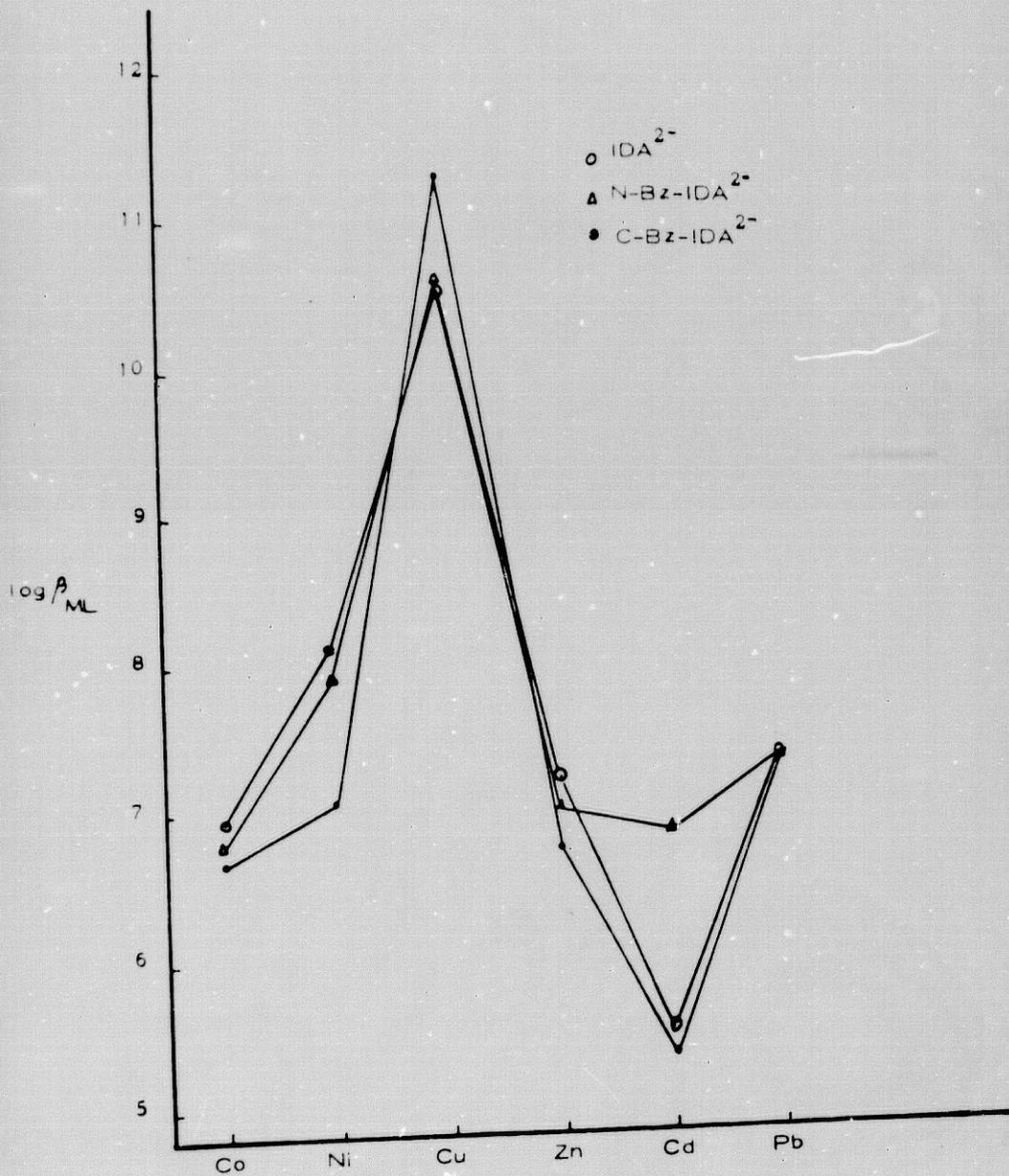
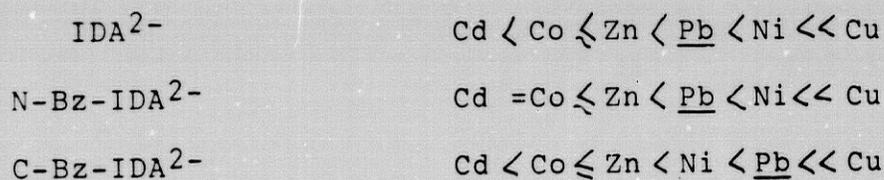


FIGURA 33.- Estabilidad de los quelatos 1:1 no protonados ($\log \beta_{ML}$) de IDA²⁻, N-Bz-IDA²⁻ y C-Bz-IDA²⁻.

del ligando CM-Phe²⁻ o C-Bz-IDA²⁻ coordinado sea diferente a la forma en que se coordinen IDA²⁻ y N-Bz-IDA²⁻. El estudio cristalográfico del sólido de Cu(II) suministra, como se indica más adelante, argumentos que apoyan esta sugerencia.

Es interesante, también, observar para los tres ligandos la secuencia de cationes M(II) que corresponde a la estabilidad de sus quelatos ML:



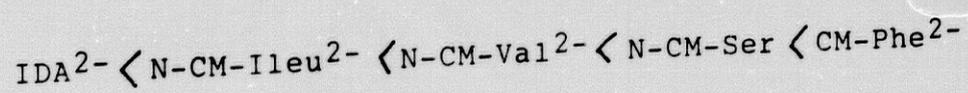
Estas secuencias de cationes son frecuentes para quelatos 1:1 de muchas otra complexonas y reflejan en parte el llamado orden natural o secuencia de Irving-Williams (Co > Zn < Ni < Cu > Zn). Tal vez sea destacable la estabilidad del -- quelato PbL de CM-Phe o C-Bz-IDA²⁻, sobre todo por el -- contraste que se señalará en relación con los quelatos ML₂²⁻.

A la vista de los datos disponibles, que muestran sólo ligeras diferencias de estabilidad de los quelatos ML de cada catión con los tres ligandos que se viene considerando, hay que concluir que los esperados efectos -- electrón-atrayentes de los sustituyentes N-bencilo y

C-bencilo se ven contrarestados por efectos estéricos -- que favorecen la quelación, siendo estos probablemente -- mayores en el N-bencil-IDA²⁻.

En ausencia de otros factores significativos, como el marcado efecto Jahn-Teller del Cu(II) o el mayor tamaño del Cd(II) y Pb(II), la estructura más probable de los quelatos ML es la de especies octaédricas con los -- dos anillos metal-glicinato del ligando L²⁻ (tridentado) aproximadamente perpendiculares (estructura tipo iminodiacetato de cobre(II), pero mucho menos distorsionada). Es probable que el quelato CuL de C-Bz-IDA²⁻ difiera de los otros (con IDA²⁻ y N-Bz-IDA²⁻) en la disposición coplanar de sus anillos quelato, lo que explicaría su mayor estabilidad. La inversión Ni < Pb en la estabilidad de los quelatos ML de C-Bz-IDA²⁻ puede indicar una situación de transición para PbL entre la estructura propuesta para M= Co, Ni y Zn y para M= Cu.

Una observación adicional interesante sobre el quelato CuL de CM-Phe²⁻ o C-Bz-IDA²⁻ se desprende de la comparación del $\log \beta_{CuL}$ de este ligando y otros iones N-carboximetil-aminoácido (2.) incluidos en la Tabla 6 (apartado I.2. de los Antecedentes) que lleva a la secuencia de ligandos:



y de C-sustituyentes en IDA^{2-} :

$-\text{H} < \text{sec-Bu} < \text{i-Pro} < \text{-hidroximetilo} < \text{C-bencilo}$

resultando que los dos ligandos con C-sustituyentes de carácter electrón-atrayente ($-\text{CH}_2\text{OH}$ y $-\text{CH}_2-\text{Ø}$) son los que dan quelatos 1:1 de Cu(II) más estables.

c) Quelatos ML_2 .

Los datos de la Tabla 15 y la figura 34 muestran que la estabilidad global de los quelatos ML_2 y sus derivados N-bencil-iminodiacetato y C-bencil-iminodiacetato con cada catión M(II) de la primera serie de transición es poco diferente, sobre todo para Co(II) , Ni(II) y $-\text{Zn(II)}$. Para cada uno de estos ligandos, resulta esencialmente la misma secuencia de cationes:

IDA^{2-}	$< \text{Cd} < \text{Co} \simeq \text{Zn} < \text{Ni} << \text{Cu}$
N-Bz-IDA^{2-}	$< \text{Zn} \simeq \text{Co} < \text{Ni} << \text{Cu}$
C-Bz-IDA^{2-}	<u>Pb</u> $< \text{Cd} < \text{Co} \simeq \text{Zn} < \text{Ni} << \text{Cu}$

En la secuencia de C-Bz-IDA^{2-} , destaca la posición retrasada de plomo(II) que, por falta de datos, no puede señalarse para los otros dos ligandos. Esta situación contrasta notablemente con la señalada para los quelatos ML donde la estabilidad del complejo de Pb(II) con C-Bz-IDA^{2-}

TABLA 15.- Constantes estequiométricas de formación de quelatos 2:1 ($\log \beta_{ML_2}$) de H₂IDA, N-Bz-H₂IDA y C-Bz-H₂IDA o CM-Phe. I= 0.1M (KNO₃) y t= 25°C.

COMPLEJO	LIGANDO		
	IDA ²⁻	N-Bz-IDA ²⁻	C-Bz-IDA ²⁻ = CM-Phe ²⁻
CoL ₂	12.23	12.33	12.15 (s=0.02) (N=15)
NiL ₂	14.10	14.24	13.06 (0.01) (8)
CuL ₂	16.54	15.64	16.45 (0.02) (8)
ZnL ₂	12.52	12.44	12.26 (0.02) (7)
CdL ₂	10.12	-	10.27 (0.01) (10)
PbL ₂	-	-	9.70 (0.04) (7)

TABLA 16.- LogK para la reacción $ML + L \rightleftharpoons ML_2$ en complejos de H₂IDA, N-Bz-H₂IDA y C-Bz-H₂IDA. I= 0.1M (KNO₃) y t=25°C.

M(II)	LIGANDO		
	IDA ²⁻	N-Bz-IDA ²⁻	C-Bz-IDA ²⁻ = CM-Phe ²⁻
Co(II)	5.29	5.46	5.47
Ni(II)	5.97	6.32	5.96
Cu(II)	5.97	5.02	5.11
Zn(II)	5.28	5.43	5.50
Cd(II)	4.41	-	4.75
Pb(II)	-	-	2.30

$$\log K = \log \beta_{ML_2} - \log \beta_{ML}$$

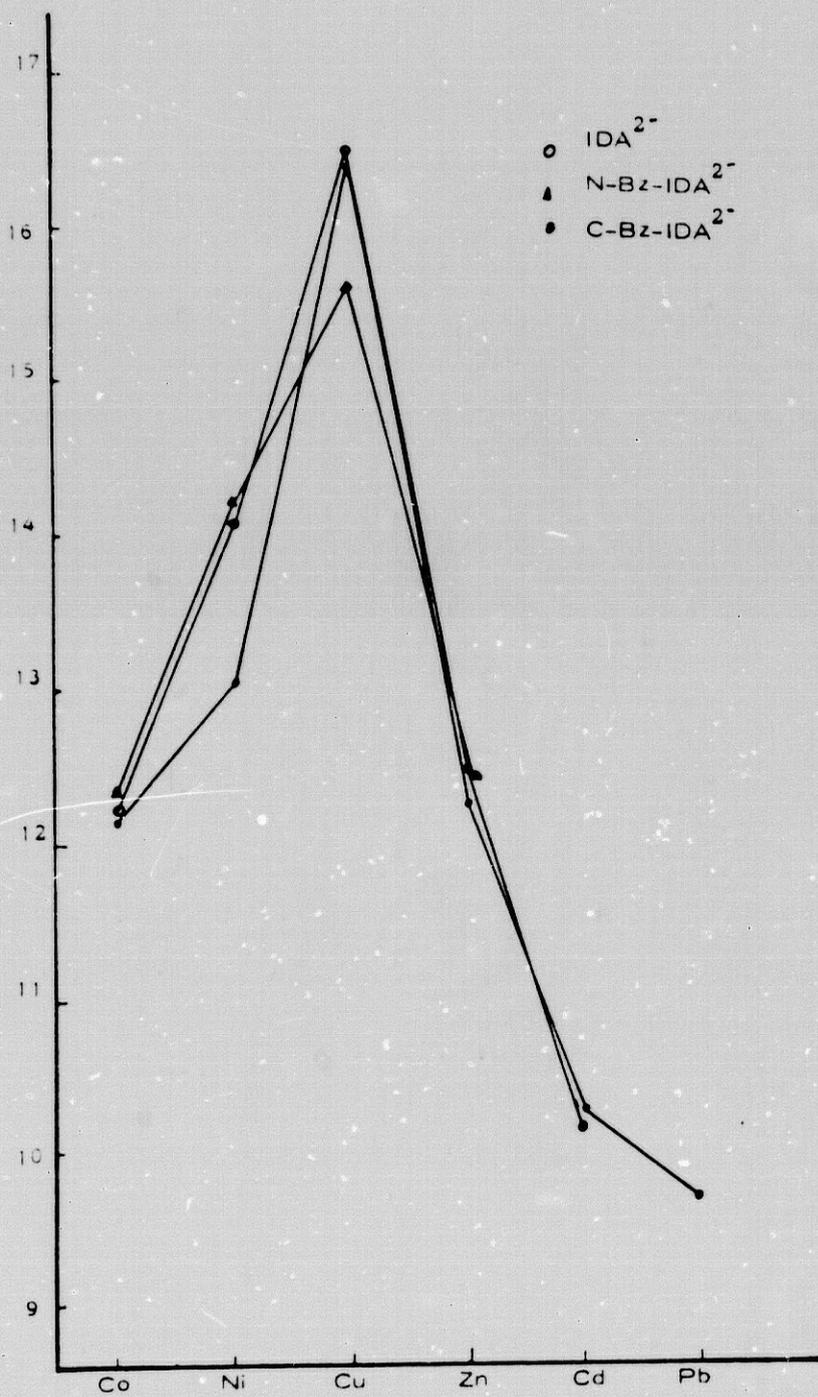
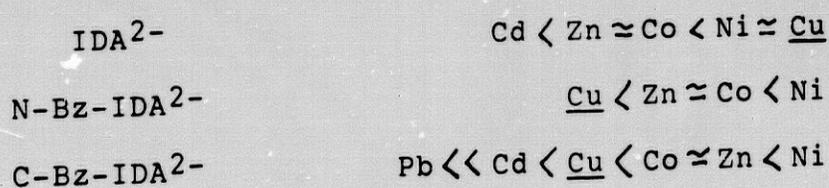


FIGURA 34.- Estabilidad global de los quelatos 2:1
 ($\log \beta_{ML_2}$) de IDA²⁻, N-Bz-IDA²⁻ y C-Bz-IDA²⁻.

sólo era superada por la de su análogo con Cu(II) (entre los quelatos aquí considerados).

Los datos de la Tabla 16 reflejan la tendencia de los quelatos ML a incorporar un segundo ligando para dar ML_2^{2-} . De su observación se desprende que esta tendencia es comparable para los quelatos de iones de la primera serie de transición con los tres ligandos considerados, decreciendo significativamente para los complejos de --- Cd(II) y Pb(II), en ese orden, a juzgar por los escasos datos disponibles. Con todo, puede apreciarse una diferencia en la secuencia de cationes para el "logK" de los tres ligandos, que sitúa al Cu(II) a la cabeza de la serie del IDA^{2-} , mientras lo relega detrás del Zn(II) y Co(II) en las secuencias correspondientes de N-Bz- IDA^{2-} y C-Bz- IDA^{2-} :



La información disponible sugiere que la escasa tendencia del Pb(II) a dar quelatos ML_2^{2-} con C-Bz- IDA^{2-} debe atribuirse primordialmente a los efectos del mayor tamaño de este ion metálico. Los quelatos ML_2^{2-} de Co, Ni y Zn y el quelato $Cu(IDA)_2^{2-}$ deben tener estructura octaédrica, con los dos ligandos actuando como tridentados,

formando cada uno de ellos dos anillos metal-glicinato perpendiculares. Los quelatos CuL_2^{2-} de N-Bz-IDA²⁻ y C-Bz-IDA²⁻, por su efecto de Jahn-Teller y por interacciones tipo ligando-ligando, pueden tener los ligandos actuando como quelatos bidentados en el plano tetragonal de coordinación, completando su entorno octaédrico con dos moléculas de agua trans-apicales.

d) Diagramas de distribución.

En el transcurso de la redacción de esta Memoria tuvimos acceso al programa "SPECIES" con el que se construyeron diagramas de especiación del metal y del ligando para mezclas Ligando/Catión 1/1 y 2/1 de Cu(II), Co(II) Cd(II) y Pb(II), como sistemas representativos de las -- principales situaciones que se dan en cuanto a la formación de los complejos de N-carboximetil-L-fenilalanina. Estos diagramas son de gran utilidad para ilustrar el solapamiento o la separación de los equilibrios de formación de complejos en un determinado sistema metal/ligando, y también en sistemas con varios metales y ligandos. A continuación se comentan algunos diagramas de distribución del metal en los sistemas citados y, a título de ejemplo, los diagramas de distribución del ligando en las mezclas 1/1 y 2/1 del sistema $\text{H}_2\text{L}/\text{Cu}(\text{II})$. Las especies del metal $\text{M}_x\text{L}_y\text{H}_z$ aparecen con los índices (x, y, z) y las

especies LH_n del ligando ($n = 3, 2, 1, 0$) aparecen con los índices $(0, 1, n)$. Todos los diagramas se han elaborado -- para una concentración total de ligando $2 \times 10^{-3} M$ y la concentración de metal (2×10^{-3} o $1 \times 10^{-3} M$) requerida para la relación ligando/metál 1/1 y 2/1.

Sistema $H_2L/Cu(II)$

Los diagramas de distribución del $Cu(II)$ muestran el predominio absoluto de la especie CuL en la mezcla $H_2L/Cu(II)$ 1/1 (figura 35a) entre $pH=4$ y $pH=8$ y la presencia muy limitada de $Cu(II)$ libre y de $CuLH$ (con $pK_a \approx 2$) en medios más ácidos $pH < 4$. Puede apreciarse que en estas condiciones no se forma CuL_2^{2-} en proporción significativa. En el correspondiente diagrama de distribución del ligando (figura 36a) se aprecia como a $pH=4$ las especies protonadas del ligando y el quelato $CuLH$ son minoritarias y se transforman en CuL al aumentar el pH hasta $pH \approx 5$.

En la mezcla $H_2L/Cu(II)$ 2/1, la figura 35b muestra que la proporción de $Cu(II)$ libre a $pH=2$ es del 10.8%, coexistiendo con $CuHL$ (21.8%) y sobre todo CuL (67.4%). Al aumentar el pH hasta 4, el cobre(II) libre reacciona con ligando libre y junto con $CuLH$ se transforma en CuL ,

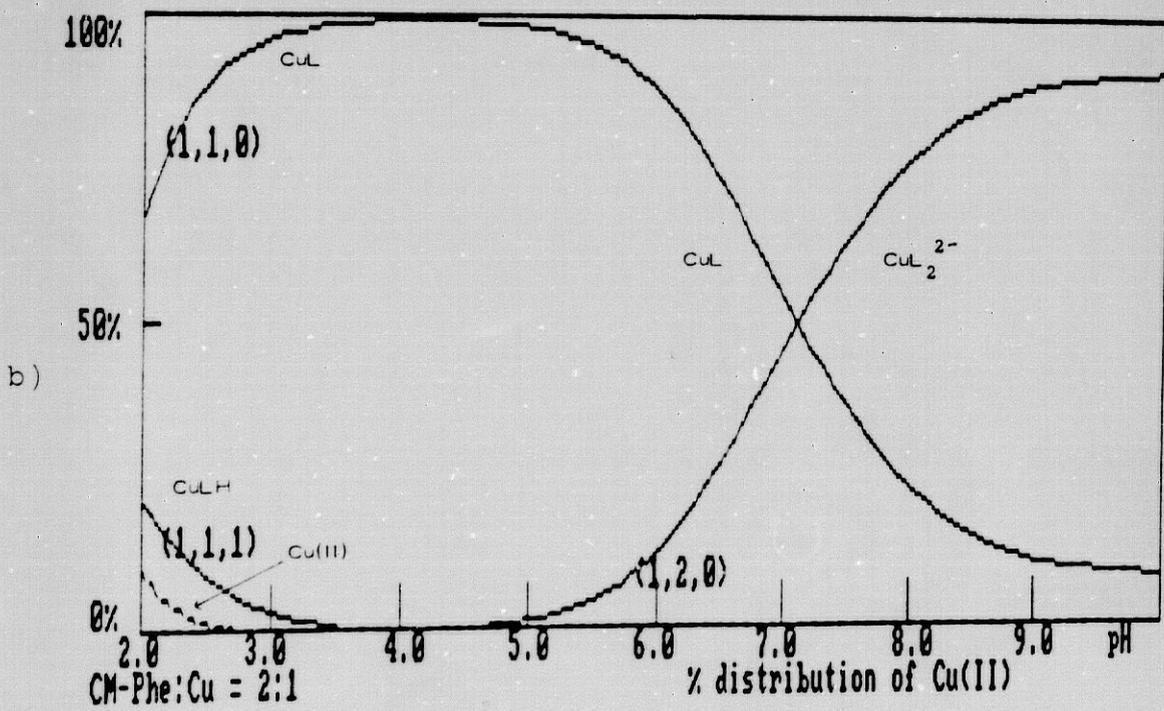
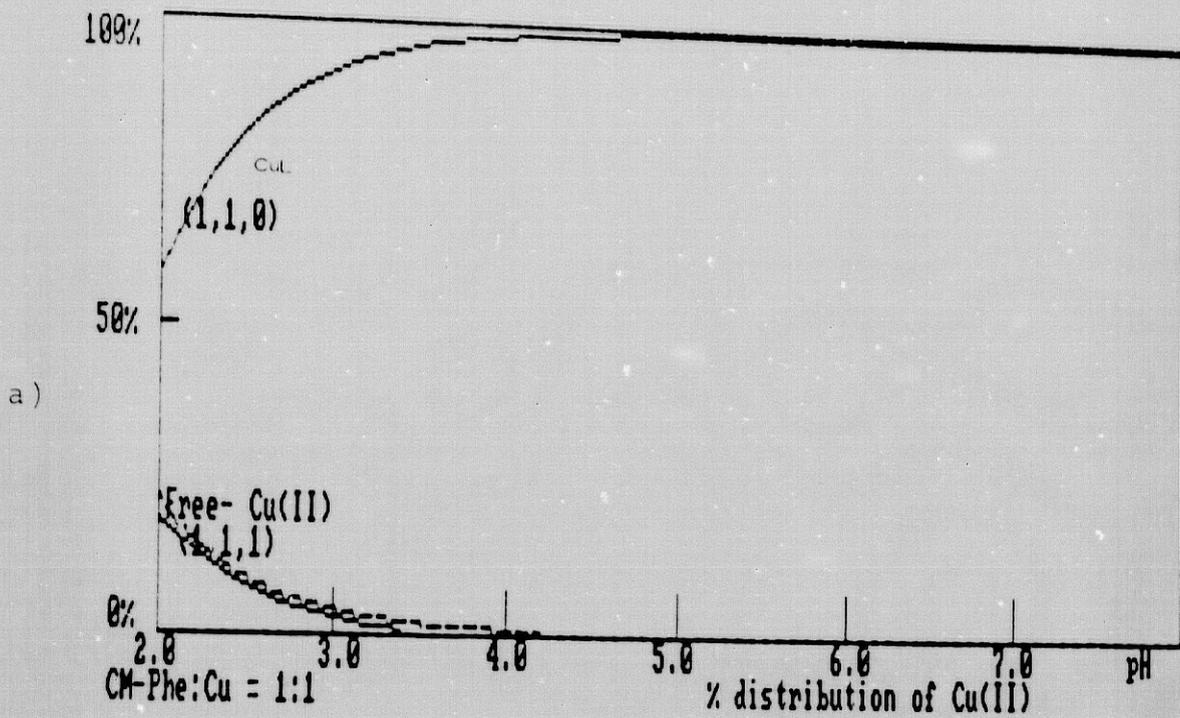


FIGURA 35.- Diagramas de distribución del Cu(II) en el sistema CM-Phe/Cu(II): a) Mezcla $\text{H}_2\text{L}/\text{Cu(II)}$ 1/1 y b) Mezcla $\text{H}_2\text{L}/\text{Cu(II)}$ 2/1. $[\text{H}_2\text{L}]_t = 2 \times 10^{-3} \text{M}$.

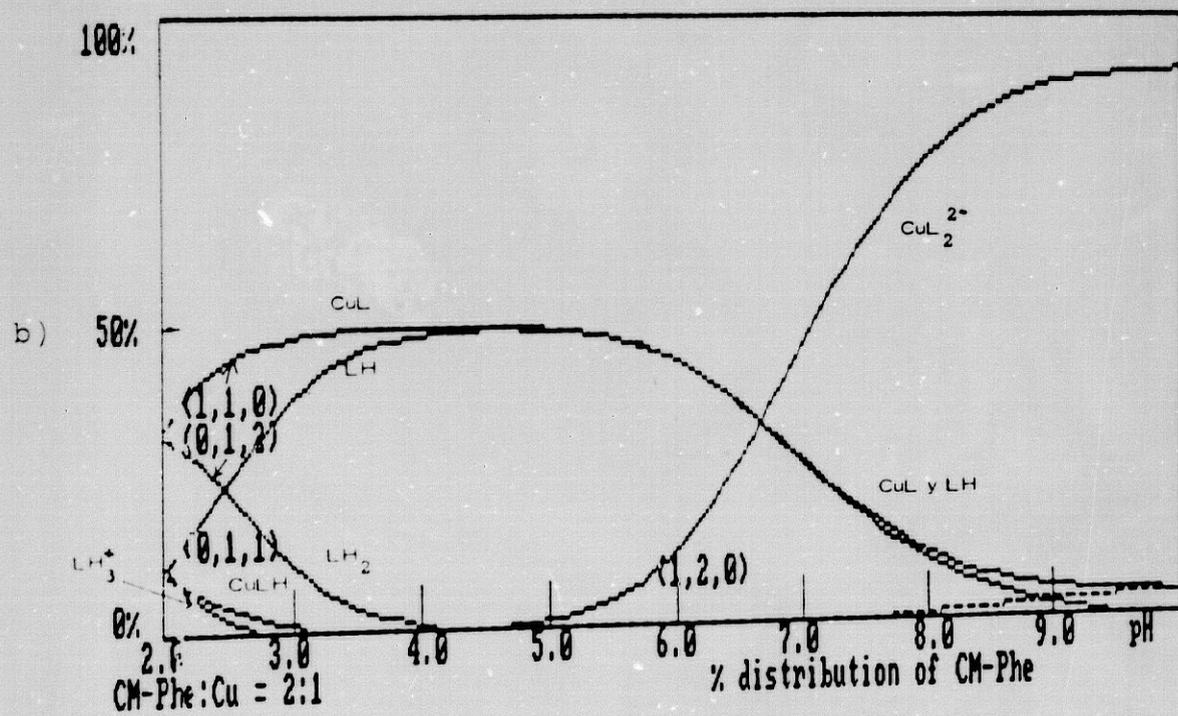
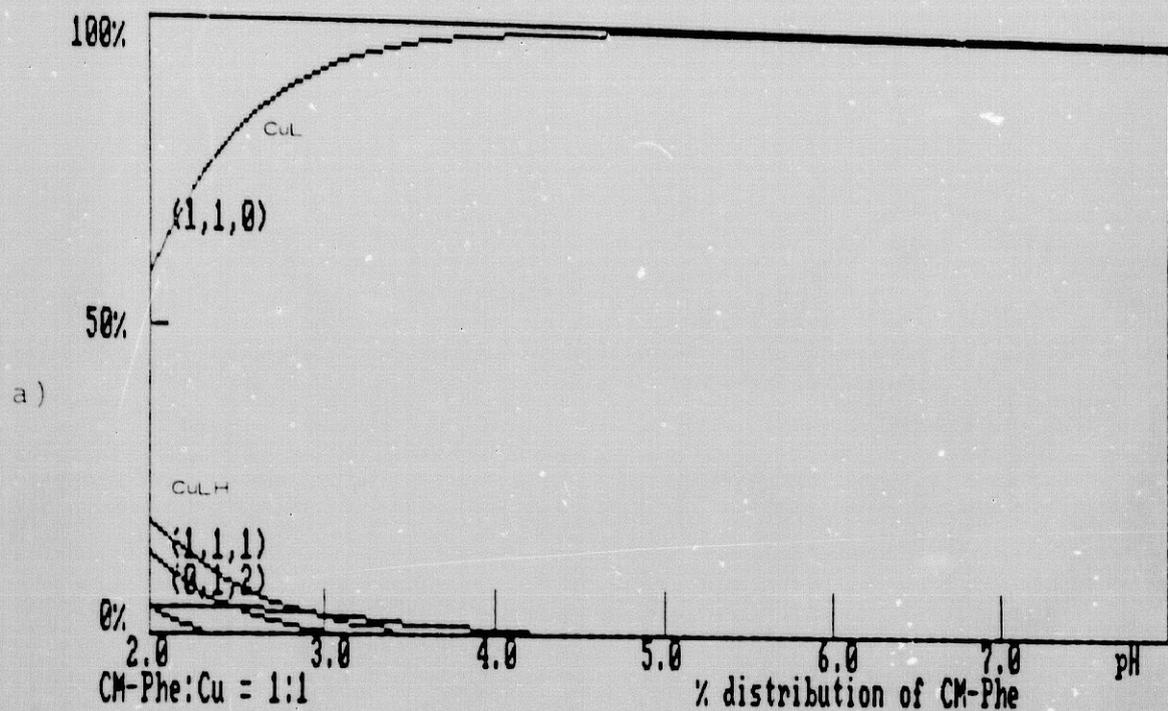
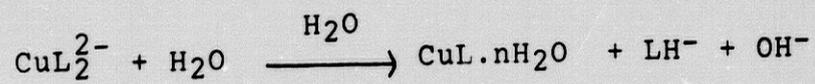


FIGURA 36.- Diagramas de distribución de las especies del ligando CM-Phe (H_2L) en el sistema CM-Phe/Cu(II): a) Mezcla H_2L /Cu(II) 1/1 y b) mezcla H_2L /Cu(II) 2/1. $[H_2L]_t = 2 \times 10^{-3}$

que contiene todo el cobre de la disolución entre pH=4 y pH 5. A mayores valores de pH, la especie CuL reacciona con LH y OH para dar CuL_2^{2-} que coexiste con 8.7% de CuL a pH=10. El correspondiente diagrama de distribución del ligando (figura 36b) se observa como, en estas condiciones, las especies protonadas LH_3^+ y LH_2 y CuLH se incorporan a la formación de CuL y LH, que coexisten como únicas especies entre pH=4 y pH=5. A mayores valores de pH ocurre la reacción de CuL, LH y OH para dar CuL_2^{2-} .

A la vista de los diagramas de distribución de especies en el sistema $\text{H}_2\text{L}/\text{Cu}(\text{II})$, resulta evidente que el aislamiento del complejo neutro $\text{CuL}\cdot n\text{H}_2\text{O}$ está favorecido en la mezcla 1/1 a $\text{pH} \gg 4$ (figura 35a). Asimismo puede verse que una mezcla ligando/cación 2/1 a pH neutro contiene las especies CuL (neutra) y CuL_2^{2-} (aniónica) al -- 50%. La evaporación de esta disolución debe producir --- $\text{CuL}\cdot n\text{H}_2\text{O}$ desplazando el equilibrio de CuL_2^{2-} para dar más $\text{CuL}\cdot n\text{H}_2\text{O}$ dejando ligando libre como LH^- , en un proceso que produce OH^- .



por lo que no resulta el camino más apropiado para aislar $\text{CuL}\cdot n\text{H}_2\text{O}$.

Sistema H₂L/Co(II)

Los diagramas de distribución de Co(II) en el sistema H₂L/Co(II) (figura 37) muestran diferencias cuantitativas importantes respecto al sistema H₂L/Cu(II). En la mezcla H₂L/Co(II) 1/1 (figura 37a) cabe destacar la presencia de Co(II) libre en todo el intervalo de pH=2-9, la abundancia de CoLH en la región ácida (pH<6) y la formación predominante de CoL con cantidades menores y similares (≈15%) de Co(II) y CoL₂²⁻. En la mezcla H₂L/Co(II) 2/1, sólo existe Co(II) libre por debajo de pH=7 y se aprecia claramente la formación sucesiva y solapada de las especies CoLH, CoL y CoL₂²⁻, sin que ninguna de ellas contenga todo el cobalto(II) en la región del pH=2-10.

Sistema H₂L/Cd(II)

En el sistema H₂L/Cd(II), los diagramas de distribución del metal (figura 38), muestran la formación predominante de la especie CdLH (con pK_a= 6.01) en toda la región ácida de ambas mezclas 1/1 y 2/1. En medio alcalino las especies CdLH, CdL y CdL₂²⁻ coexisten, predominando CdL en la mezcla 1/1 a pH 8 y más aún CdL₂²⁻ en la mezcla 2/1 y a pH 7.7. Puede verse también que en la mezcla 1/1 existe siempre una pequeña fracción de metal libre, que deja de ser significativa en la mezcla 2/1 a partir de pH=3.5.

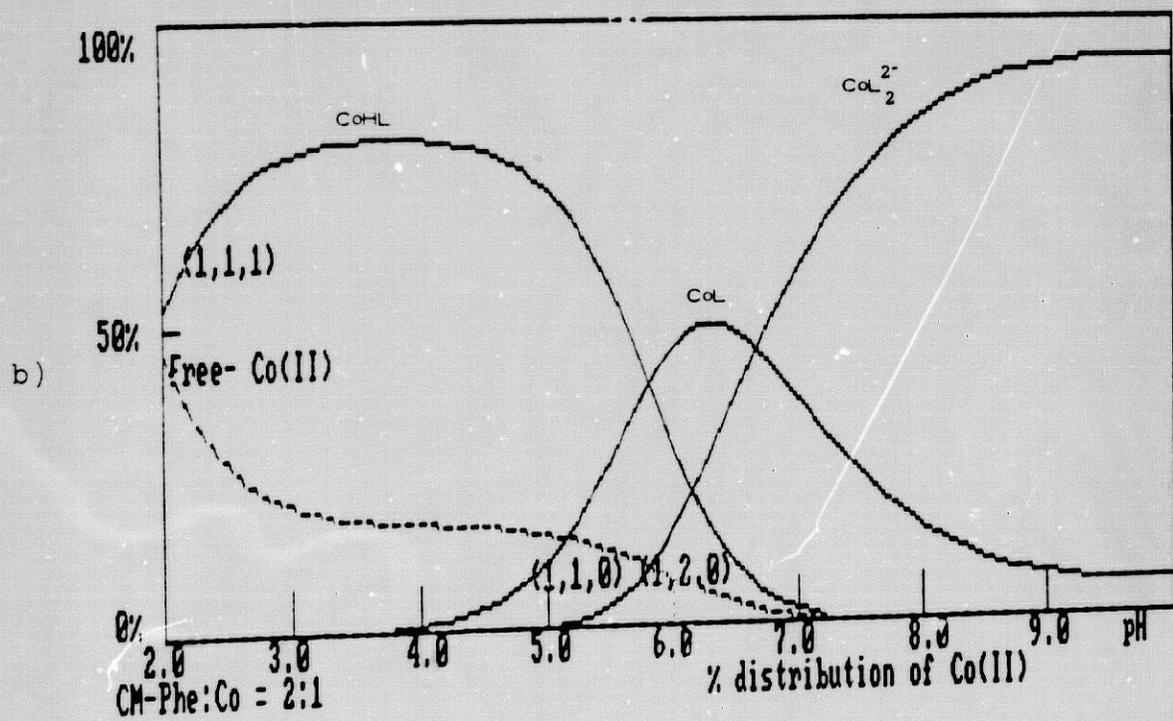
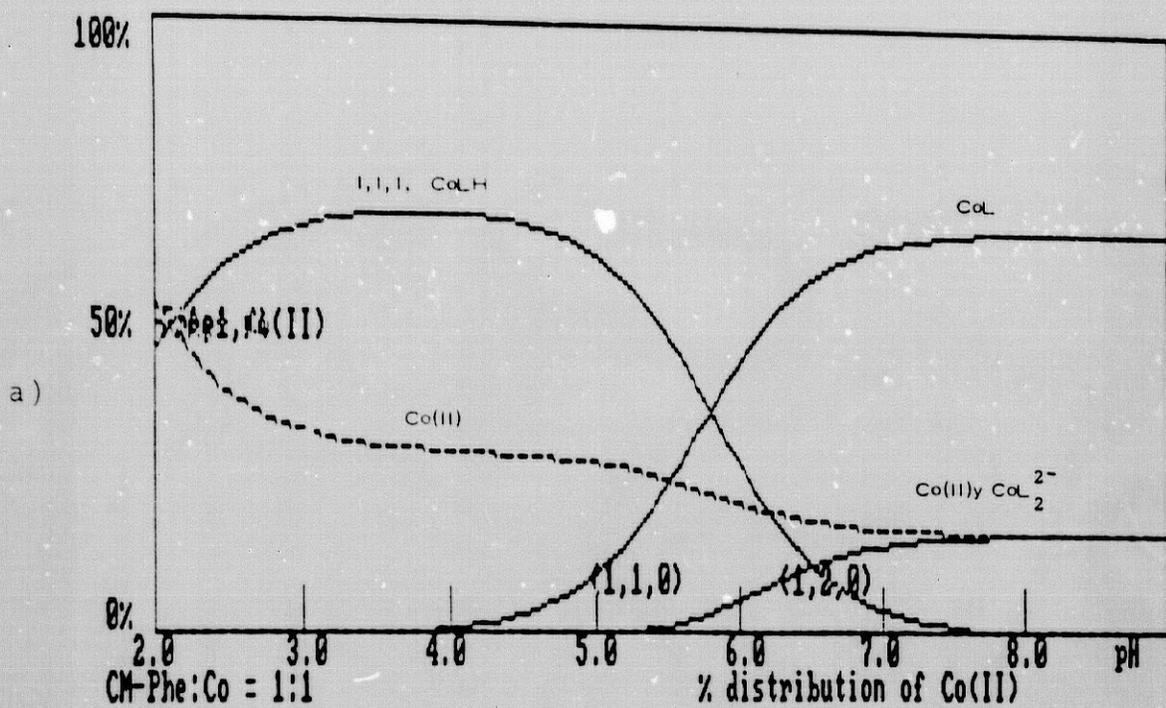


FIGURA 37.- Diagramas de distribución del Co(II) en el sistema CM-Phe/Co(II). a) Mezcla $\text{H}_2\text{L}/\text{Co(II)}$ 1/1 y b) mezcla $\text{H}_2\text{L}/\text{Co(II)}$ 2/1. $[\text{H}_2\text{L}]_t = 2 \times 10^{-3} \text{ M}$.

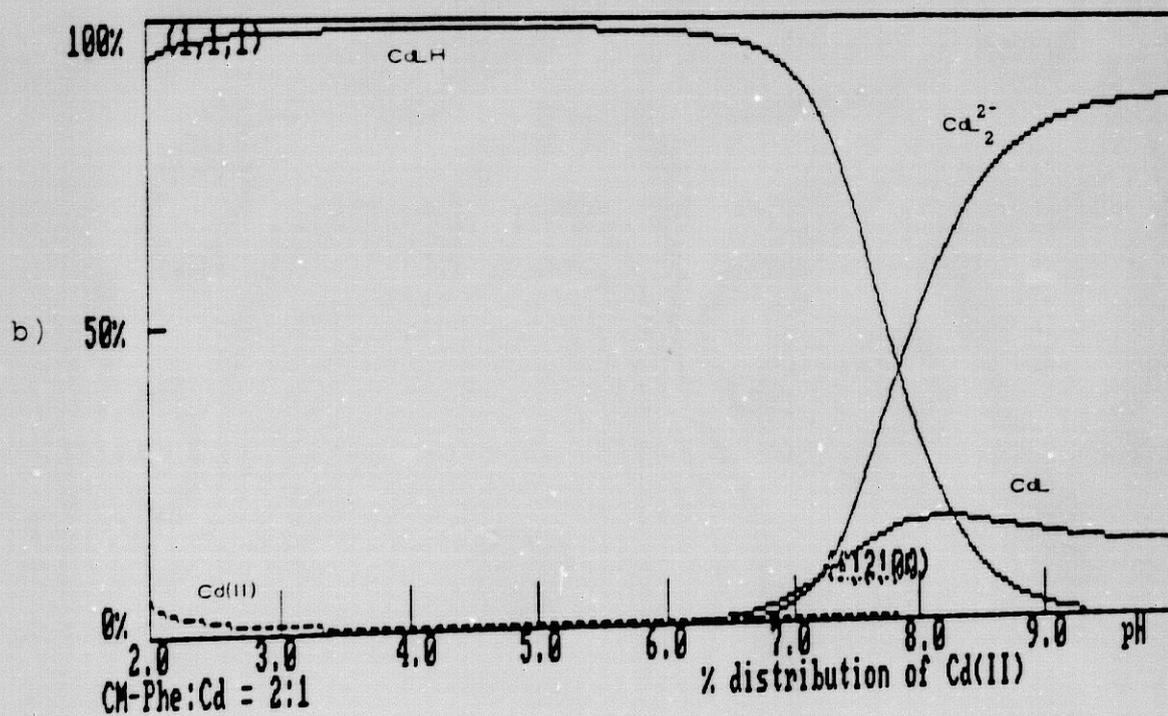
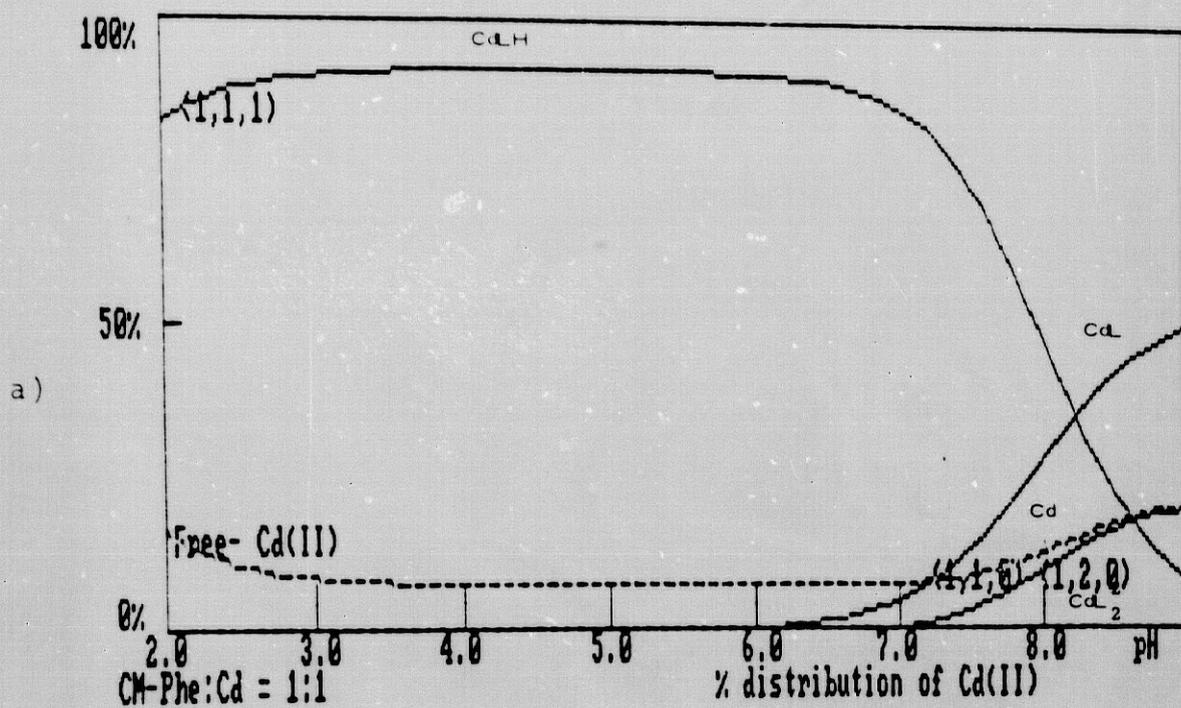


FIGURA 38.- Diagramas de distribución del Cd(II) en el sistema CM-Phe/Cd(II): a) Mezcla H₂L/Cd(II) 1/1 y b) mezcla H₂L/Cd(II) 2/1. [H₂L]_t = 2x10⁻³M.

Sistema H₂L/Pb(II)

Los diagramas de distribución del metal en el sistema H₂L/Pb(II) (figura 39) recuerdan el comportamiento del sistema H₂L/Co(II), del que se desvian sobre todo a pH > 5 en el sentido de dejar menos metal libre (llegando a su total complejación en la mezcla 1/1 y pH=10 y en la 2/1 y pH > 6.5), transformando Pb(II) y PbLH en PbL para las mezclas 1/1 y 2/1 a pH > 3.5, mientras que PbL₂²⁻ sólo se forma en pequeña proporción a pH > 7.5 en la mezcla H₂L/Pb(II) 2/1. Sin duda, la característica más destacable de este sistema H₂L/M(II) es la abundancia con que se forma PbHL y se transforma en PbL, frente a la nula o escasa presencia de la especie PbL₂²⁻ (dado que para la reacción $PbL + L^{2-} \rightarrow PbL_2^{2-}$ el $\log K = 2.30$).

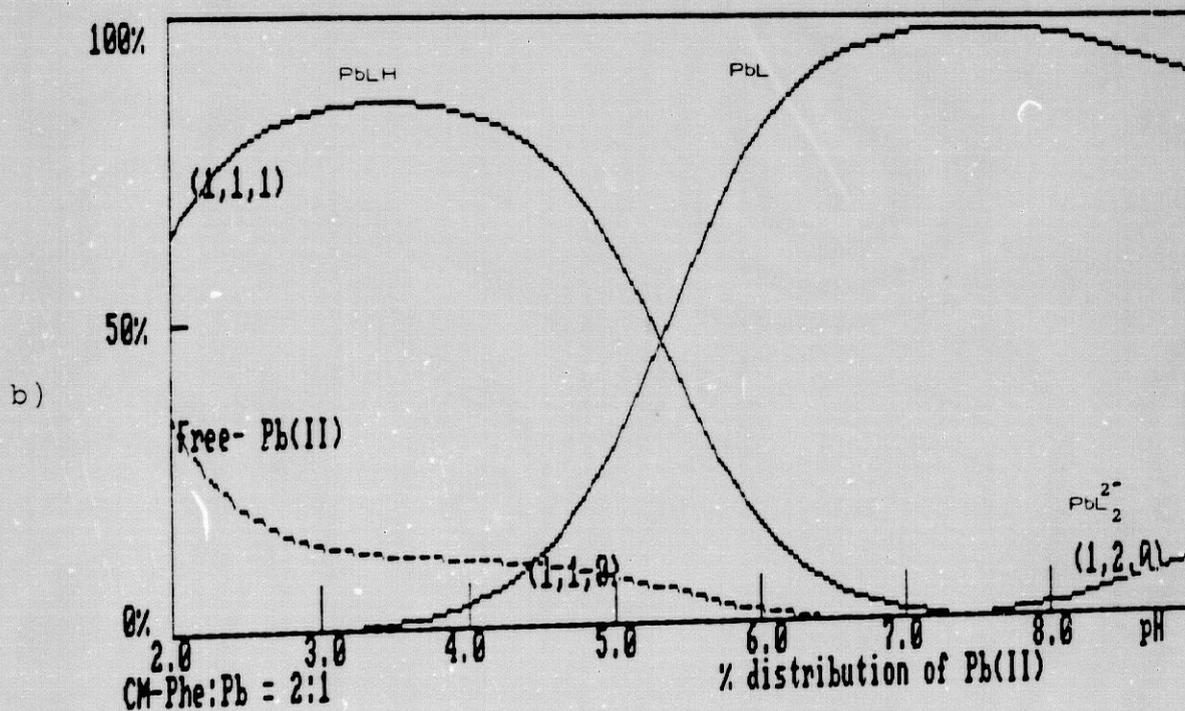
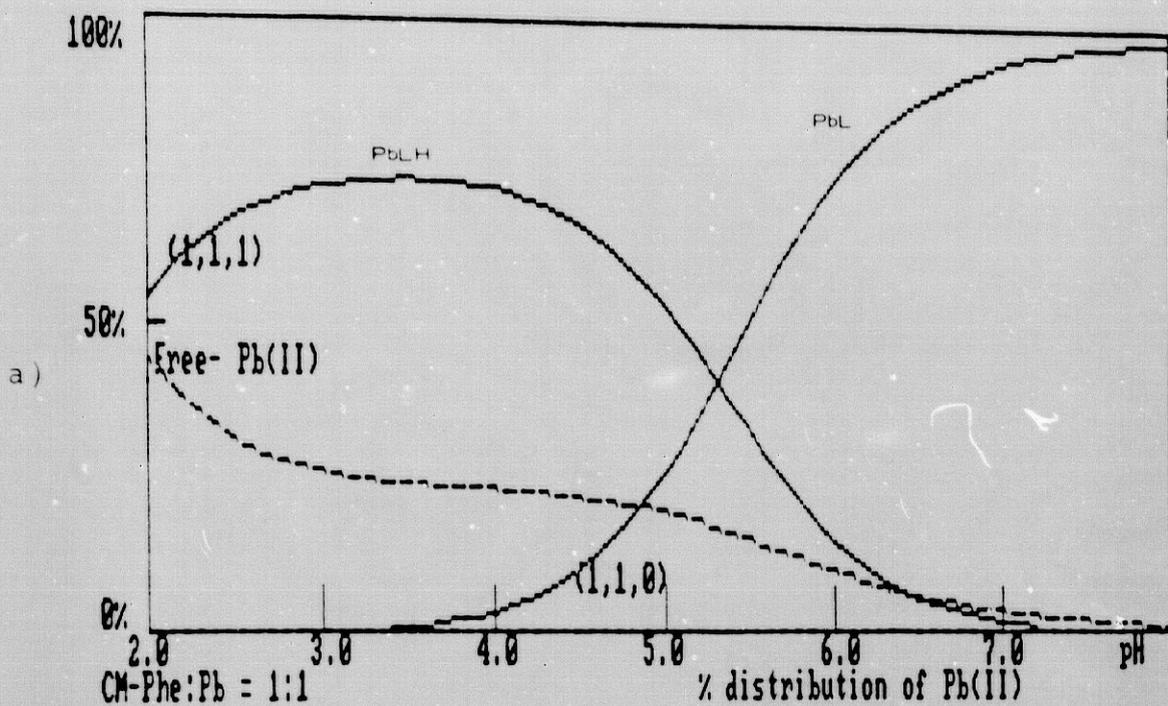


FIGURA 39.- Diagrama de distribución del Pb(II) en el sistema CM-Phe/Pb(II): a) Mezcla H₂L/Pb(II) 1/1 y b) mezcla H₂L/Pb(II) 2/1. [H₂L]_t = 2x10⁻³M.

III.3.- AISLAMIENTO Y ESTUDIO DE SÓLIDOS $ML.nH_2O$ DE CM-Phe.

Dado que los estudios en disolución revelan que en todos los sistemas CM-Phe/M(II) investigados se forman, entre otros, quelatos neutros (ML) se estimó oportuno extender la presente investigación con el aislamiento de sólidos " $ML.nH_2O$ ". En el apartado II.5. se indica el procedimiento seguido para aislar este tipo de sólidos, que consiste en atacar una suspensión acuosa de un carbonato o hidroxicarbonato metálico con ácido CM-Phe o C-Bz- H_2IDA (H_2L) en relación ligando/metal 1/1, retirando el CO_2 producido con ayuda de calefacción moderada, agitación magnética y vacío. Por este procedimiento, en nuestros laboratorios, se han preparado una variada serie de quelatos metálicos "ácidos" y "neutros" de Cu(II) y otros metales con diversos ácidos aminopolicarboxílicos. Este procedimiento ha resultado insatisfactorio para la síntesis de los sólidos de Cd(II) y Pb(II) con N-carboximetil-L-fenilalaninato (2-).

La Tabla 17 muestra los resultados de los análisis elementales calculados y experimentales (entre paréntesis) que conducen a las fórmulas indicadas para cada caso. La fórmula del sólido de cobre(II) corresponde al producto recristalizado en agua, del que se ha realizado el estudio cristalográfico. En II.5.1. se indica que este

TABLA 17.- Datos de los análisis elementales de los sólidos $M(\text{CM-Phe}) \cdot n\text{H}_2\text{O}$. Entre paréntesis se dan los resultados experimentales.

SOLIDO	FORMULA	C (%)	H (%)	N (%)	M(II)(%)
$\text{Cu}(\text{CM-Phe}) \cdot \text{H}_2\text{O}$	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_5\text{Cu}$	43.64 (42.63)	4.33 (4.31)	4.63 (4.60)	20.99 (20±1)
$\text{CO}(\text{CM-Phe}) \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	$\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_7$	39.54 (39.12)	5.12 (5.07)	4.19 (4.16)	17.63 (16.8)
$\text{Ni}(\text{CM-Phe}) \cdot 4.5\text{H}_2\text{O}$	$\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NO}_8 \cdot 5\text{Ni}$	36.59 (36.25)	5.58 (5.43)	3.88 (3.80)	16.26 (16.1)
$\text{Zn}(\text{CM-Phe}) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_6\text{Zn}$	40.95 (41.03)	4.69 (4.52)	4.34 (4.33)	20.26 (20)

sólido se obtiene en forma de cristales laminares (paralelepípedos) por recristalización de un producto de partida (cristales poliédricos) que responde a la fórmula $\text{CuL} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ que, a juzgar por la información disponible debe corresponder a la composición $[\text{CuL}(\text{H}_2\text{O})_2]$. Sin embargo, su estructura cristalina no pudo ser obtenida porque sus cristales se comportan como policristales laminares que se exfolian fácilmente y no puede descartarse una composición tipo $[\text{CuL}(\text{H}_2\text{O})] \cdot \text{H}_2\text{O}$, donde la molécula de agua que se indica fuera del corchete sería no coordinada, aunque bien retenida cohesionando las láminas del cristal. De hecho, los ensayos realizados para la caracterización del sólido de Cu(II) no permitieron diferenciar claramente ambos productos más que por su análisis elemental y por la forma y naturaleza múltiple o simple de sus cristales, que se distinguen sin ambigüedad por su peculiar morfología.

Los sólidos de Co(II), Ni(II) y Zn(II) se formular en la Tabla 17 por su composición y, más adelante, se aporta información adicional al respecto.

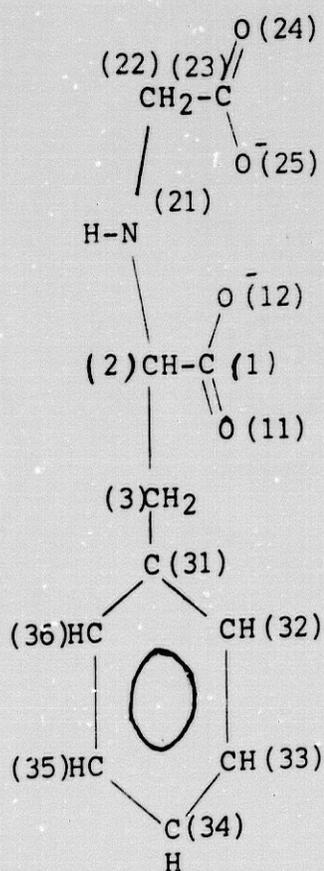
III.3.1.- Estudio del sólido de Cu(II), $\text{CuL} \cdot \text{H}_2\text{O}$.

El estudio del sólido $\text{CuL} \cdot \text{H}_2\text{O}$ de N-carboximetil-I-fenilalaninato (2-) comprende el establecimiento de su

estructura cristalina y la caracterización de sus propiedades (estabilidad térmica, propiedades espectrales y magnéticas) que se presentan a continuación, en este orden, tratando de buscar las oportunas correlaciones estructura-propiedades.

a) Estructura cristalina.

En el epígrafe II.7. se indica la metodología usada en el estudio cristalográfico del sólido $\text{CuL}\cdot\text{H}_2\text{O}$, donde L es el anión N-carboximetil-L-fenilalaninato (2-) o C-bencil-iminodiacetato (2-), para el que se adopta la siguiente numeración de átomos distintos de hidrógeno:



La Tabla 18 muestra diversos datos relativos al cristal del sólido $\text{CuL.H}_2\text{O}$ que debe formularse, según se verá, como $[\text{Cu}(\text{CM-Phe})(\text{H}_2\text{O})]$. Las Tablas 19 y 20 dan las coordenadas atómicas y los factores de temperatura equivalentes y los coeficientes de agitación térmica anisótropa de los átomos distintos de hidrógeno en el cristal de $[\text{Cu}(\text{CM-Phe})(\text{H}_2\text{O})]$. La Tabla 21 de las coordenadas y los factores de agitación isotrópica de los átomos de hidrógeno en dicho cristal.

Las Tablas 22 y 23 dan las distancias y ángulos de enlace y los ángulos de torsión, respectivamente, en la estructura cristalina de agua (N-carboximetil-L-fenilalaninato (2-)) cobre(II), $[\text{Cu}(\text{CM-Phe})\text{H}_2\text{O}]$. La Tabla 24 da las correspondientes distancias de enlaces C-H, O-H y N-H en este compuesto, donde se indica que las coordenadas de los átomos de hidrógeno unido al nitrógeno amínico del ligando y de los hidrógenos del agua no han podido ser refinadas. La Tabla 25 da las ecuaciones de distintos planos medios y las distancias de los átomos a estos planos definidos por átomos del entorno de Cu(II) o de los anillos metal-ligando en la estructura cristalina del referido compuesto. La figura 40 muestra una representación del complejo $[\text{Cu}(\text{CMPhe})(\text{H}_2\text{O})]$ donde se indica, también, la numeración adoptada para los átomos (distintos de hidrógeno) del ligando CM-Phe^{2-} o C-Bz-IDA^{2-} y del agua (OW).

TABLA 18 : Datos del cristal de [Cu (CMPhe) (H₂O)].

Fórmula: CuC₁₁H₁₃N₁O₅

M_r = 302.54

V = 1166(1) Å³

Sistema cristalino: ORTORROMBICO

Grupo espacial: P2₁2₁2₁

Z = 4

a = 6.017(5) Å

d_{cal} = 1.71 g.cm⁻³

b = 7.680(1) Å

d_{exp} = 1.72 g.cm⁻³

c = 25.244(6) Å

μ = 1.96 mm⁻¹ (MoKα)

Barrido tipo ω - 2θ con s = 0.80 + 0.35 tanθ

Rango de barrido 1° < θ < 30°

Octantes registrados: 0 ≤ h ≤ 8; 0 ≤ k ≤ 10; 0 ≤ l ≤ 30

N° de reflexiones independientes medidas: 1993

R final = 0.042^a

R_w final = 0.030^a

^a Para 1018 reflexiones independientes observadas con I > 3σ(I).

TABLA 19 .- Coordenadas atómicas con sus desviaciones estandar entre paréntesis y factores de temperatura equivalentes para átomos distintos de hidrógeno en [Cu (CMPhe) (H₂O)].

	X	Y	Z	B _{eq} ^{o2} (A ²)
Cu	0.4956 (2)	0.9466 (1)	0.53240 (3)	2.80
OW	0.286 (1)	1.1687 (7)	0.5287 (4)	8.03
C (1)	0.248 (1)	0.6548 (9)	0.5472 (3)	2.27
C (2)	0.422 (1)	0.6462 (9)	0.5920 (3)	2.37
C (3)	0.334 (1)	0.547 (1)	0.6402 (3)	2.84
O (11)	0.1154 (8)	0.5337 (6)	0.5423 (2)	3.13
O (12)	0.2612 (9)	0.7823 (6)	0.5154 (2)	2.75
N (21)	0.493 (1)	0.8246 (6)	0.6027 (2)	2.42
C (22)	0.722 (2)	0.844 (1)	0.6240 (4)	4.32
C (23)	0.855 (1)	0.986 (1)	0.5968 (3)	3.41
O (24)	1.0414 (9)	1.0187 (9)	0.6144 (2)	4.80
O (25)	0.7611 (9)	1.0637 (7)	0.5583 (2)	3.93
C (31)	0.522 (2)	0.5015 (8)	0.6785 (2)	2.47
C (32)	0.520 (2)	0.5751 (9)	0.7289 (3)	3.35
C (33)	0.703 (2)	0.539 (1)	0.7626 (3)	4.11
C (34)	0.869 (2)	0.433 (2)	0.7469 (4)	4.59
C (35)	0.863 (2)	0.355 (1)	0.6972 (4)	4.19
C (36)	0.689 (1)	0.390 (1)	0.6636 (3)	3.33

TABLA 20 .- Coeficientes de agitación térmica anisótropa de --
 átomos distintos de hidrógeno en el cristal de $[\text{Cu}(\text{CMPhe})(\text{H}_2\text{O})]$
 $U_{ij} \times 10^4$ (\AA^2) y, entre paréntesis, desviación estándar.

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
Cu	408(4)	313(3)	341(4)	-1(8)	38(7)	65(4)
OW	759(50)	497(36)	1796(78)	320(39)	627(62)	520(51)
C(1)	260(40)	315(38)	289(42)	34(36)	8(32)	23(32)
C(2)	264(40)	363(42)	273(38)	25(32)	-3(29)	63(31)
C(3)	297(39)	447(42)	337(40)	15(48)	-2(32)	95(45)
O(11)	439(26)	412(27)	337(28)	-104(26)	-104(23)	36(26)
O(12)	348(30)	311(29)	384(37)	-3(27)	-50(29)	92(22)
N(21)	257(27)	372(27)	292(25)	-21(48)	-83(44)	35(23)
C(22)	435(57)	671(63)	535(59)	-138(52)	-115(52)	80(54)
C(23)	507(55)	441(53)	347(45)	-72(46)	124(44)	-146(39)
O(24)	341(40)	940(49)	544(34)	-237(39)	40(29)	-229(33)
O(25)	584(35)	404(29)	506(32)	-187(36)	48(30)	-55(31)
C(31)	320(41)	340(36)	281(30)	-70(48)	0(46)	70(25)
C(32)	617(57)	330(37)	326(32)	-62(68)	70(58)	11(31)
C(33)	659(58)	547(54)	355(44)	-151(61)	-139(45)	46(47)
C(34)	410(52)	721(64)	614(60)	-143(59)	-212(49)	325(59)
C(35)	448(56)	515(53)	630(61)	92(47)	137(50)	240(50)
C(36)	460(51)	466(50)	339(44)	19(43)	29(43)	52(38)

TABLA 21 .- Coordenadas atómicas y factor de agitación térmica isótropa de los átomos de hidrógeno en el cristal de -----
 [Cu (CMPhe) (H₂O)].

	x		y		z		B _{iso} (Å ²)
H(C2)	0.52	(2)	0.59	(1)	0.577	(3)	3.32
HA(C3)	0.29	(2)	0.43	(1)	0.627	(3)	4.04
HB(C3)	0.22	(2)	0.62	(1)	0.658	(3)	4.04
H(N21)	0.3945		0.8945		0.6313		3.60
HA(C22)	0.81	(2)	0.76	(1)	0.611	(4)	5.05
HB(C22)	0.71	(2)	0.86	(1)	0.656	(4)	5.05
H(C32)	0.45	(2)	0.66	(1)	0.741	(4)	4.24
H(C33)	0.71	(2)	0.60	(1)	0.795	(3)	5.09
H(C34)	0.98	(2)	0.40	(1)	0.767	(3)	5.44
H(C35)	0.97	(2)	0.27	(1)	0.683	(3)	5.27
H(C36)	0.71	(2)	0.34	(1)	0.628	(4)	4.18
HA(OW)	0.156		1.141		0.547		7.70
HB(OW)	0.266		1.281		0.516		7.70

TABLA 22 .- Distancias interatómicas en Å y ángulos de enlace (°), con sus desviaciones estándar entre paréntesis, del cristal de [Cu (CMPhe) (H₂O)].

(a) Entorno del átomo de cobre (II)

Cu-Ow	2.123(6)	Cu-N(21)	2.006(5)
Cu-O(12)	1.941(5)	Cu-O(11 ⁱ)	2.023(4)
Cu-O(25)	1.946(6)	Cu-O(12 ⁱ)	2.665(5)
Cu-Cu ⁱ	4.566(1)		
		Ángulos	
OW-Cu-O(12)	94.7(2)	O(12)-Cu-O(12 ⁱ)	84.65(5)
OW-Cu-O(25)	97.5(3)	O(25)-Cu-N(21)	85.6(3)
OW-Cu-N(21)	114.2(3)	O(25)-Cu-O(11 ⁱ)	89.2(2)
OW-Cu-O(11 ⁱ)	96.4(3)	O(25)-Cu-O(12 ⁱ)	88.0(2)
OW-Cu-O(12 ⁱ)	150.0(3)	N(21)-Cu-O(11 ⁱ)	149.4(2)
O(12)-Cu-O(25)	166.2(2)	N(21)-Cu-O(12 ⁱ)	95.5(2)
O(12)-Cu-N(21)	83.5(2)	O(11 ⁱ)-Cu-O(12 ⁱ)	54.1(2)
O(12)-Cu-O(11 ⁱ)	95.8(2)		

(b) Ligando CMPhe²⁻

C(1)-O(11)	1.232(9)	C(23)-O(24)	1.231(10)
C(1)-O(12)	1.269(8)	C(23)-O(25)	1.272(10)
C(1)-C(2)	1.540(10)	C(31)-C(32)	1.393(9)
C(2)-N(21)	1.462(9)	C(32)-C(33)	1.417(14)
C(2)-C(3)	1.530(10)	C(33)-C(34)	1.345(14)
C(3)-C(31)	1.527(11)	C(34)-C(35)	1.392(14)
N(21)-C(22)	1.487(13)	C(35)-C(36)	1.372(13)
C(22)-C(23)	1.519(13)	C(36)-C(31)	1.376(12)

TABLA 22.- Continuación

Angulos	
O(11)-C(1)-O(12)	124.0(6)
O(11)-C(1)-C(2)	118.8(6)
O(12)-C(1)-C(2)	117.1(6)
C(1)-C(2)-C(3)	111.8(6)
C(1)-C(2)-N(21)	107.2(5)
C(3)-C(2)-N(21)	115.1(6)
C(2)-C(3)-C(31)	111.2(6)
Cu-O(11 ⁱ)-C(1 ⁱ)	105.6(4)
Cu-O(12)-C(1)	114.1(4)
Cu-O(12 ⁱ)-C(1 ⁱ)	74.9(4)
Cu-O(12 ⁱ)-Cu ⁱ	164.8(2)
C(2)-N(21)-C(22)	115.7(6)
Cu-N(21)-C(2)	106.1(4)
Cu-N(21)-C(22)	105.6(5)
N(21)-C(22)-C(23)	113.2(7)
C(22)-C(23)-O(24)	117.5(7)
C(22)-C(23)-O(25)	116.7(8)
O(24)-C(23)-O(25)	125.9(8)
Cu-O(25)-C(23)	113.9(5)
C(3)-C(31)-C(32)	118.8(8)
C(3)-C(31)-C(36)	120.7(6)
C(32)-C(31)-C(36)	120.5(8)
C(31)-C(32)-C(33)	117.6(9)
C(32)-C(33)-C(34)	121.2(8)
C(33)-C(34)-C(35)	120.4(8)
C(34)-C(35)-C(36)	119.5(10)
C(35)-C(36)-C(31)	120.7(8)

Código de simetría: $\frac{1}{2} + x, \frac{3}{2} - y, 1 - z$

TABLA 23 .- Angulos de torsión (°) en la estructura cristali-
na de [Cu (CMPhe) (H₂O)] .

Cu-N(21)-C(22)-C(23)	17.3(8)
N(21)-C(22)-C(23)-O(25)	-4(1)
C(22)-C(23)-O(25)-Cu	-13.3(9)
C(23)-O(25)-Cu-N(21)	19.2(5)
O(25)-Cu-N(21)-C(22)	-19.1(5)
Cu-O(12)-C(1)-C(2)	-2.3(8)
O(12)-C(1)-C(2)-N(21)	26.7(8)
C(1)-C(2)-N(21)-Cu	-35.6(6)
C(2)-N(21)-Cu-O(12)	29.1(5)
N(21)-Cu-O(12)-C(1)	-15.5(5)
Cu-O(11 ⁱ)-C(1 ⁱ)-O(12 ⁱ)	14.0(8)
O(11 ⁱ)-C(1 ⁱ)-O(12 ⁱ)-Cu	-10.5(6)
C(1 ⁱ)-O(12 ⁱ)-Cu-O(11 ⁱ)	6.5(4)
O(12 ⁱ)-Cu-O(11 ⁱ)-C(1 ⁱ)	-6.7(4)

TABLA 24.- Distancias de los enlaces C-H, O-H y N-H (Å),
 con desviaciones estándar entre paréntesis, en [Cu (CMPhe) (H₂O)]

C(2)-H(C2)	0.85(9)
C(3)-HA(C3)	1.0(1)
C(3)-HB(C3)	1.01(9)
N(21)-H(N21)*	1.1
C(22)-HA(C22)	0.9(1)
C(22)-HB(C22)	0.83(9)
C(32)-H(C32)	0.87(9)
C(33)-H(C33)	0.95(9)
C(34)-H(C34)	0.9(1)
C(35)-HC(35)	1.0(1)
C(36)-H(C36)	0.99(9)
OW-HA(OW)*	0.9
OW-HB(OW)*	0.9

*Coordenadas del átomo de hidrógeno no refinadas.

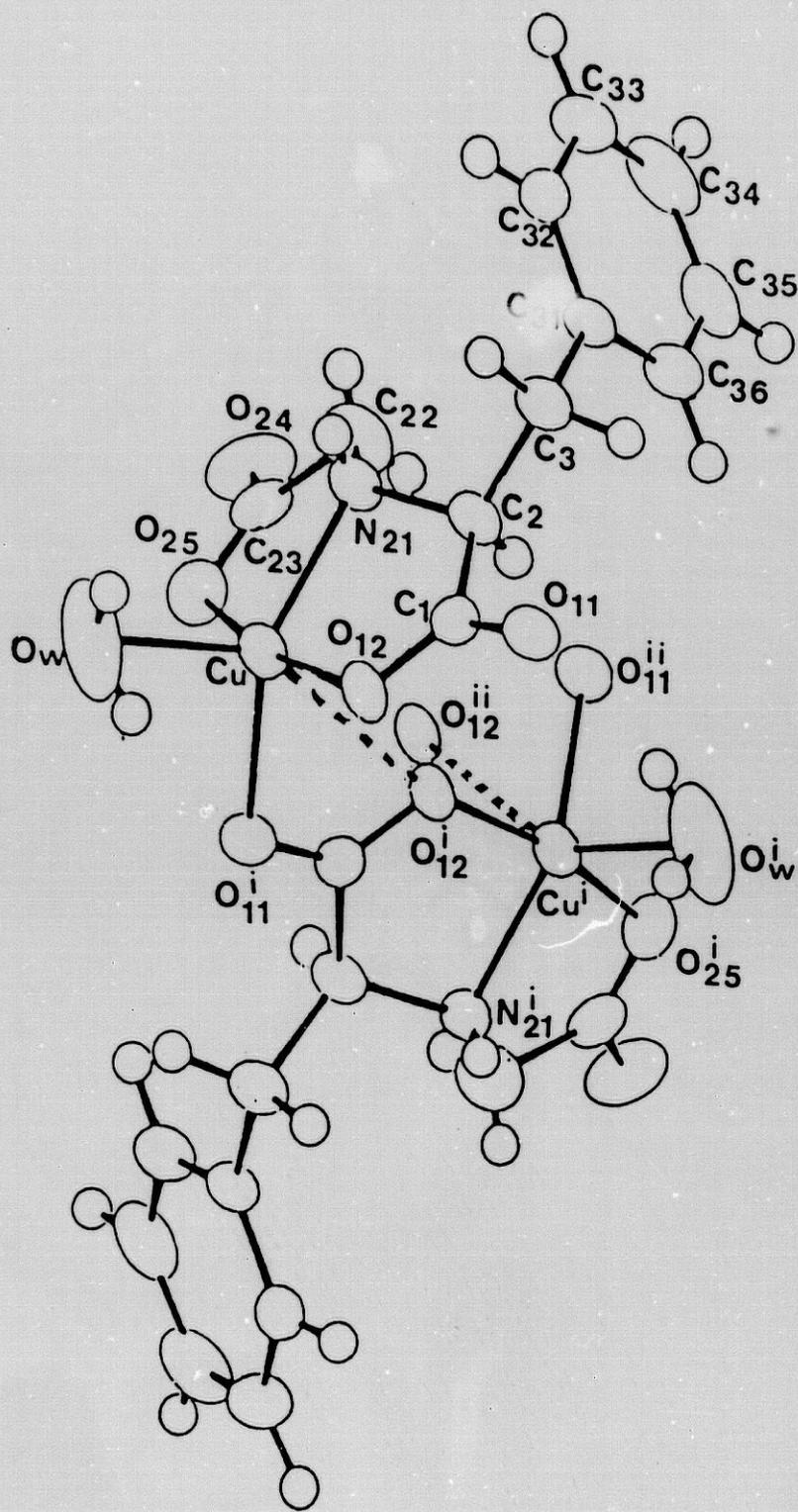


FIGURA 40.- Representación gráfica de la estructura del complejo $[\text{Cu}(\text{CMPhe})(\text{H}_2\text{O})]$ con la numeración de los átomos distintos de hidrógeno.

Códigos de simetría: i: $1/2+x, 3/2-y, 1-z$

ii: $1+x, y, z$

Poliédro de coordinación del cobre(II)

En el complejo $[\text{Cu}(\text{CMPhe})(\text{H}_2\text{O})]$ (figura 40) cada átomo de cobre(II) está unido a una molécula de agua --- (OW) y a dos ligandos CMPhe^{2-} . Uno de éstos actúa como un agente quelante tridentado y forma tres cortos enlaces de coordinación Cu-N(21), Cu-O(12) y Cu-O(25) pertenecientes a dos anillos quelato tipo metal-glicinato casi coplanares y que comparten el referido enlace Cu-N(21). El enlace Cu-OW es más largo que los anteriores y queda casi perpendicular a los referidos anillos quelato de cinco átomos. El segundo ligando CMPhe^{2-} (perteneciente a una unidad compleja adyacente, es decir, quelante tridentado de un átomo Cu^i adyacente, con $i = 1/2 + x, 3/2 - y - z$) se une al referido átomo de cobre(II) por ambos átomos de oxígeno O(11ⁱ) y O(12ⁱ) de su grupo α -carboxilato del resto de L-fenilalanina. Esta doble interacción cobre(II)-carboxilato es típicamente asimétrica. El enlace más corto Cu-O(11ⁱ) está implicado como un cuarto enlace en el plano cuadrado de coordinación del cobre(II), que contiene también los dos anillos cobre-glicinato antes citados. Dado que el grupo carboxilato es menos susceptible de distorsión que el entorno de coordinación del cobre(II), que se caracteriza por su plasticidad, la larga interacción Cu-O(12ⁱ) es necesariamente débil. Nótese que el ángulo O(11)-C(1)-O(12) ($124.0(6)^\circ$) es casi igual que el ángulo O(24)-C(23)-O(25) ($125.9(5)^\circ$), mientras que --

los ángulos relevantes de la doble interacción cobre-carboxilato son $O(11^i)-Cu-O(12^i) = 54.2 (2)^\circ$ y $trans-OW-Cu-O(12^i) = 150.0(3)^\circ < 180^\circ$. Con respecto a la normal al plano medio $P(1) [N(21), O(12), O(25), O(11^i)]$ de coordinación del cobre(II), los enlaces $Cu-OW$ y $Cu-O(12^i)$ forman ángulos de 8.0° y 21.7° . En consecuencia, el átomo $O(12^i)$ queda tan separado de la normal al plano tetragonal de coordinación y a tal distancia del $Cu(II)$ ($2.665(5)\text{\AA}$) -- que, la interacción $Cu-O(12^i)$ sólo puede considerarse como de "coordinación parcial".

Dos consecuencias de la debilidad de la interacción $Cu-O(12^i)$ son: (1) que el átomo de $Cu(II)$ está desplazado del plano medio tetragonal $P(1)$ hacia la molécula de agua (0.349\AA) mucho más de lo habitual (normalmente hasta 0.15\AA) y, (2) que el enlace $Cu-OW$ (apical) ($2.12(1)\text{\AA}$) es más corto que lo usualmente encontrado para este enlace en complejos octaédricos de $Cu(II)$ ($2.30-2.40\text{\AA}$) (26). Es interesante notar también que el enlace $Cu-O(11^i)$ --- ($2.023(4)\text{\AA}$) del grupo carboxilato tridentado-puente resulta alargado respecto al correspondiente enlace $Cu-O(3^i)$ ($1.961(3)\text{\AA}$) del grupo carboxilato bidentado-puente en el sólido $[Cu(IDA)(H_2O)_2]$ (20).

Según FREEMAN (26), cuando el $Cu(II)$ está unido a ambos oxígenos de un grupo carboxilato, el "número de enlace" que debe asignarse a la débil interacción quasi-

apical es de 3/4 para distancias Cu-O de 2.5 a 2.8 Å y de 1/2 para distancias de 2.9 a 3.0 Å. Si se acepta esta su posición, la interacción Cu-O(12ⁱ) representaría 3/4 de un enlace Cu-O apical normal y, en consecuencia, la mejor descripción del poliédro de coordinación en [Cu(CMPhe)(H₂O)] es un entorno octaédrico muy distorsionado de tipo (<+1+1), donde incluso los átomos dadores del plano tetragonal están notoriamente desplazados de su plano medio P(1) hacia la posición del agua apical (O(12), -0.132Å; O(25), -0.184Å) o hacia el átomo O(12ⁱ) trans-apical --- (N(21), 0.242Å; O(11ⁱ), 0.119Å).

Según se indica en I.3., el grupo carboxilato -- terminal de L-aspartato y L-glutamato interacciona doble mente con un Cu(II) adyacente en [Cu(L-Asp)(ImH)].2H₂O(29), [Cu(L-Glu)(H₂O)].H₂O(26,27) y [Cu(L-Glu)(ImH)](28) dando también una débil interacción Cu...O con distancias de 2.82(2), 2.588(x) y 2.625(6)Å, respectivamente, que han sido ignoradas o referidas como una débil interacción no enlazante, que no contribuye al entorno de pirámide tetragonal (26, 27, 29) o plano cuadrado (28) de coordinación del cobre(II). Si por el contrario, aceptamos la interacción Cu-O(12ⁱ) como una tercera aunque débil y forzada unión de coordinación parcial, la característica estructural más interesante del sólido [Cu(CM-Phe)(H₂O)] es el papel asimétrico tridentado-puente del grupo α-carboxilato del resto de L-fenilalanina, es decir, de la ---

agrupación aminoacética C-bencil-sustituida del ligando CM-Phe²⁻ o C-Bz-IDA²⁻. Nótese que éste es tipo de grupo carboxilato tridentado-puente encontrado en uno de los grupos acetato del ion nitrilo triacetato (NTA⁻³) en los sólidos $[M(NTA)(H_2O)_2] \cdot H_2O$ (figura 10 en I.3.) de M= Pr, Nd (30, 31), donde el carácter "tridentado" resulta de la participación en un anillo metal-glicinato con un primer ion metálico y, además, de la coordinación bidentada-quelante (a través de ambos oxígenos) a un segundo metal adyacente.

Anillos quelatos y conformación del ligando

CM-Phe²⁻.

En la estructura de $[Cu(CMPhe)(H_2O)]$ cada ligando CM-Phe²⁻ se coordina a dos iones metálicos diferentes. Para ponderar las consecuencias que derivan del sustituyente C-bencilo en el esqueleto iminodiacetato del ligando CM-Phe²⁻, resulta instructivo comparar la estructura del complejo investigado con la de $[Cu(IDA)(H_2O)_2]$ (20), referida en el epígrafe I.3. de los Antecedentes. En este caso, el carácter tridentado del ligando IDA²⁻ implica la formación de dos anillos metal-glicinato casi perpendiculares, definiendo un ángulo dihedro de 107° entre sus planos medios y con distancias de enlace Cu-N=2.014(3)

$\text{Cu-O}(1)=1.945(3)$ y $\text{Cu-O}(4)=2.494(3)\text{\AA}$ (ver figura 4 en I.3.) El grupo carboxilato quelado en posición apical del entorno del cobre(II), mediante $\text{Cu-O}(4)$, cede su otro oxígeno a una posición ecuatorial del cobre(II) de una unidad adyacente de complejo, resultando ser un grupo carboxilato bidentado-puente. Esta situación deja a las moléculas de agua dos posiciones diferentes, una ecuatorial ($\text{Cu-OW}(1)=1.991(3)\text{\AA}$) y otra axial o apical ($\text{Cu-OW}(2)=2.410(3)\text{\AA}$). Con respecto a esta situación, la presencia del sustituyente C-bencilo en el ligando CM-Phe^{2-} trae como consecuencia el cierre del correspondiente anillo quelato en el complejo $[\text{Cu}(\text{CMPhe})(\text{H}_2\text{O})]$, donde los planos medios P(2) y P(3) de ambos anillos metal-glicinato son casi coplanares (ángulo diédrico de 27.0°). Este cambio conformacional inducido en el esqueleto iminodiacetato de CM-Phe^{2-} por el sustituyente C-bencilo y por otros requerimientos del empaquetamiento del cristal, que se refieren más adelante, son los que promueven el papel tridentado del grupo α -carboxilato del ligando CM-Phe^{2-} .

El exámen detenido de los datos de los planos medios P(2) y P(3) en la Tabla 25 revela que los anillos metal-glicinato en el complejo investigado están ligeramente distorsionados en conformación de sobre asimétrico, siendo la distorsión algo mayor en el anillo C-bencil-sustituido, con ángulos de torsión Cu-N-C-C y N-C-C-O

TABLA 25 .- Ecuaciones de los diferentes planos medios ponderados a partir de las desviaciones estándar estimadas de las posiciones atómicas y distancias de los átomos (Å) a estos planos, en la estructura cristalina de $[\text{Cu}(\text{CMPhe})(\text{H}_2\text{O})]$.

Plano medio: $lX + mY + nZ = p$

a) Parámetros	l	m	n	p
Definido por P ₁				
N(21), O(12), O(25), O(11 ⁱ)	-3.5527	6.1625	2.1888	4.8893
Definido por P ₂				
Cu, O(12), C(1), C(2), N(21)	-4.2126	4.1850	11.648	8.0806
Definido por P ₃				
Cu, N(21), C(22), C(23), O(25)	-3.0876	5.5809	11.530	9.8947
Definido por P ₄				
Cu, O(11 ⁱ), C(1 ⁱ), O(12 ⁱ)	4.7743	3.7705	9.0798	10.769

b) Distancias en (Å) de los átomos al plano medio (desviaciones estándar entre paréntesis).

*Átomos excluidos del cálculo del plano medio

Plano P₁

N(21)	0.242(6)	Cu*	-0.349
O(12)	-0.132(5)	OW*	-2.454
O(25)	-0.184(6)	O(12 ⁱ)*	2.110
O(11 ⁱ)	0.119(5)		

Plano P₂

Cu	0.006(1)	C(2)	0.256(7)
N(21)	-0.311(7)	O(12)	-0.096(5)
C(1)	0.012(7)	O(11 ⁱ)*	0.017

TABLA 25 .- Continuación

Plano P₃

Cu	0.0033(9)	C(23)	0.148(8)
N(21)	-0.133(6)	O(25)	-0.129(6)
C(22)	0.22(1)	C(24)*	0.341

Plano P₄

Cu	0.001(1)	O(11 ⁱ)	-0.031(5)
C(1 ⁱ)	0.101(7)	O(12 ⁱ)	-0.028(5)

c) Angulo diédro (°)

$$(P_2, P_3) = 27.0^\circ$$

entorno a los enlaces N-C y C-C significativamente mayores en este anillo que en el no sustituido (Tabla 23).

Empaquetamiento del cristal y celda unidad

La representación estereoscópica de la celda unidad (figura 41) y su proyección sobre el eje \vec{b} (figura 42) muestran la extensión de cadenas polinucleares en zig-zag a lo largo del eje \vec{a} , por repetición infinita de dobles unidades del complejo $[\text{Cu}(\text{CMPhe})(\text{H}_2\text{O})]_2$. En estas cadenas, cada dos unidades consecutivas del complejo están relacionadas por el eje 2_1 paralelo a $[100]$. Ambos hidrógenos de la molécula de agua están implicados en la formación de enlaces de hidrógeno, de la que no participa el N-H del ligando CMPhe^{2-} . En el cristal, cada cadena en zig-zag está reforzada por enlaces de hidrógeno intracadena $\text{OW-HA}(\text{OW})\dots\text{O}(24^{\text{iv}})$ ($2.86(1)\text{Å}$, 142°) -- que enlaza dos unidades alternativas de complejo ($\text{iv} = -1+x, y, z$) que están relacionadas entre sí por la translación \vec{a} . Además, la interacción entre las cadenas en zig-zag está propiciada por enlaces de hidrógeno bifurcados $\text{OW-HB}(\text{OW})\dots\text{O}(11^{\text{v}})$ ($3.004(8)\text{Å}$, 139°) y $\text{OW-HB}(\text{OW})\dots\text{O}(25^{\text{vi}})$ ($3.012(9)\text{Å}$ y 142°). Cada uno de estos puentes inter-cadena enlaza el mismo átomo de hidrógeno $\text{HB}(\text{OW})$ a oxígenos de unidades consecutivas de complejo en una misma cadena vecina ($\text{v}:x,$

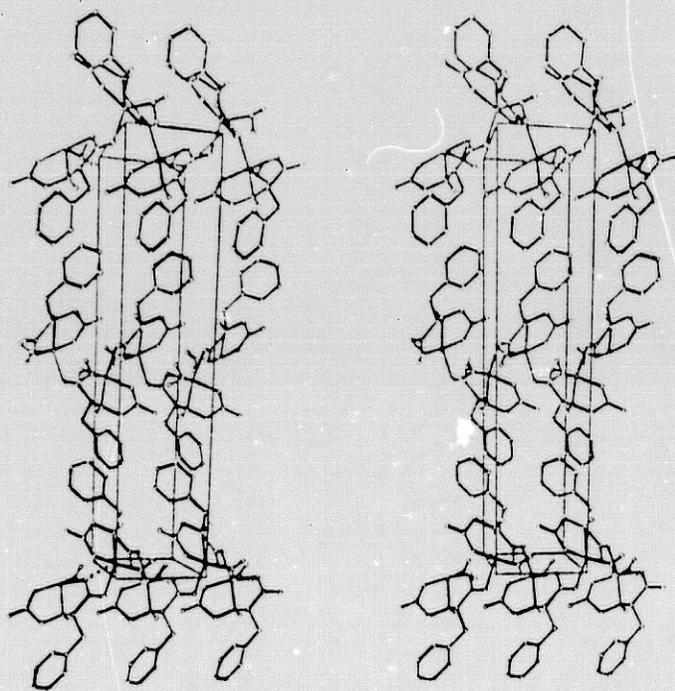


FIGURA 41.- Representación estereoscópica de la celda unidad de $[\text{Cu}(\text{CMPhe})(\text{H}_2\text{O})]$ con $Z=4$.

Las cadenas en zig-zag se extienden de izquierda a derecha, en el sentido del eje \vec{a} .

La asociación de cadenas de láminas que se apiñan paralelamente al plano (001) (de abajo a arriba).

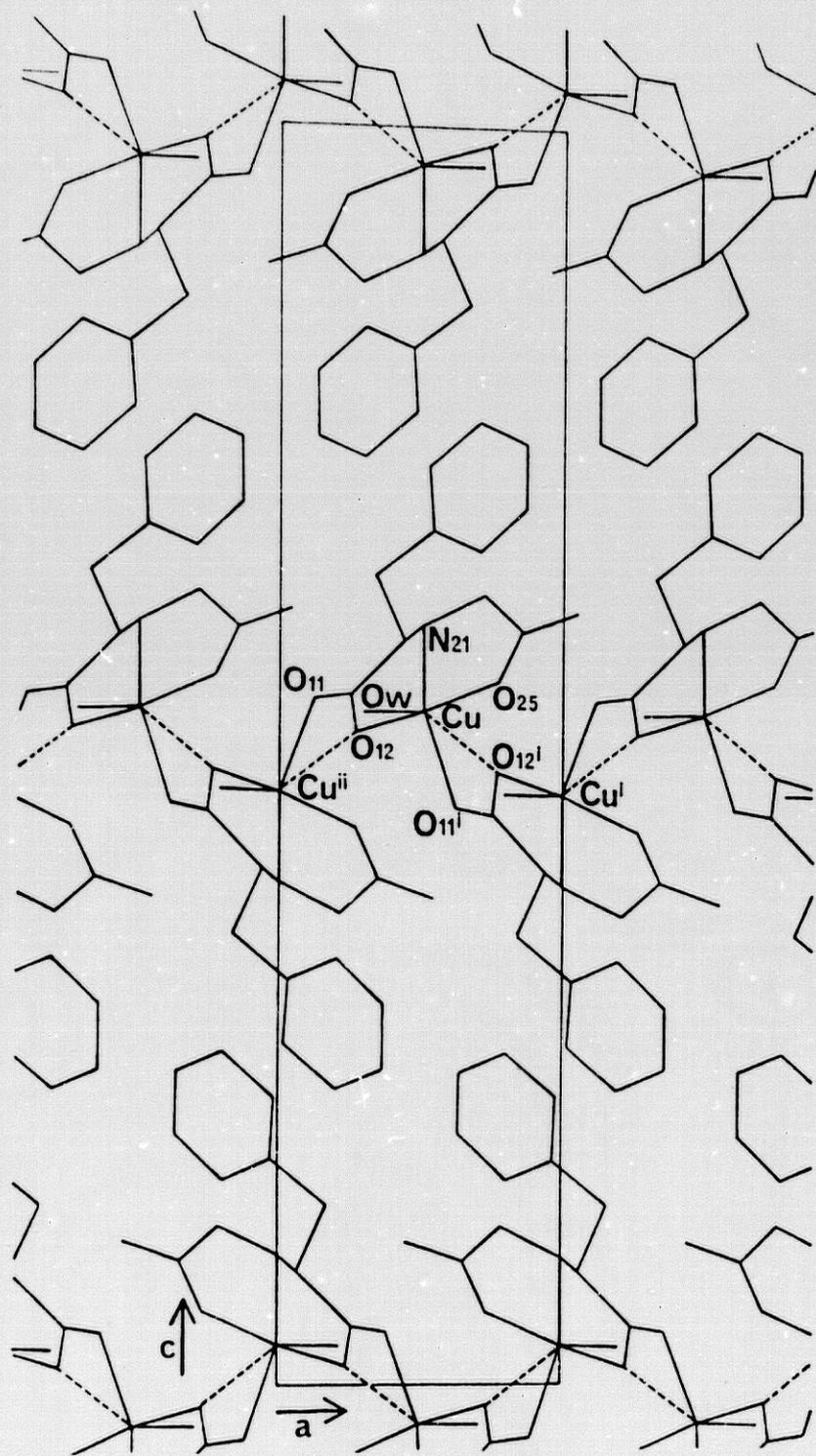


FIGURA 42.- Proyección de la celda unidad de $[\text{Cu}(\text{CMPhe})(\text{H}_2\text{O})]$ sobre el eje \vec{b} .

$1+y, z; v_i = 1/2+x, 5/2-y, 1-z$), resultando una asociación de cadenas en capas que se apilan paralelas al plano (001) interaccionando sólo por débiles fuerzas de van der Waals. Entre los múltiples contactos de van der Waals (Tabla 26), la rigidez de la geometría del grupo carboxilato da lugar al contacto más corto Cu-C(1ⁱ) (2.638(7)Å).

b) Propiedades

Las curvas de TG y ATD de un cristal o de muestras en polvo del sólido $[\text{Cu}(\text{CMPhe})(\text{H}_2\text{O})]$ (figura 43) muestran la pérdida de la molécula de agua (exp. 5.57%, calc. 5.97%) entre 180 y 225°C (453-498K), seguida de inmediato por una rápida etapa de descarboxilación (225-230°C) y pirólisis del ligando CMPhe^{2-} en dos o más etapas solapadas (230-500°C) para dar un residuo de CuO impuro (exp. 31%, calc. 26.3%). La pérdida de la molécula de agua en este complejo, con $\text{Cu-OW} = 2.123(6)\text{Å}$, ocurre a 15 grados más que en el sólido $[\text{CuL}(\text{H}_2\text{O})]$ con $\text{Cu-OW} = 1.924(2)\text{Å}$, donde $\text{L}^{2-} = (2\text{-carboxietil})\text{iminodiacetato}(2-)$ (55). La falta de correlación entre temperatura de pérdida de agua y distancia de enlace Cu-OW en estos sólidos se explica por los enlaces de hidrógeno formados en cada caso, uno simple y otro bifurcado, en el primero, frente a dos -- simples, en el segundo. De acuerdo con el empaquetamiento del cristal de $[\text{Cu}(\text{CMPhe})(\text{H}_2\text{O})]$, la pérdida de la molécula

TABLA 26 .- Distancias de van der Waals ($<3.60\text{\AA}$) en la estructura cristalina de $[\text{Cu}(\text{CMPhe})(\text{H}_2\text{O})]$. Desviaciones estándar, entre paréntesis.

Cu-C(1 ⁱ)	2.638(7)	
Cu-O(24 ^{iv})	3.473(6)	
OW-O(25 ^{iv})	3.344(9)	
OW-O(11 ⁱ)	3.091(9)	
OW-C(23 ^{iv})	3.41(1)	
OW-OW ^{vi}	3.565(8)	
O(11)-O(25 ⁱⁱ)	2.788(7)	Códigos de simetría:
O(11)-O(12 ⁱⁱ)	2.943(7)	i $\frac{1}{2} + x, \frac{3}{2} - y, 1 - z$
O(12)-O(12 ⁱ)	3.147(3)	ii $-\frac{1}{2} + x, \frac{3}{2} - y, 1 - z$
O(12)-O(25 ⁱⁱ)	3.244(7)	iii $1 + x, y, z$
O(12)-O(24 ^{iv})	3.360(7)	iv $-1 + x, y, z$
O(12)-C(1 ⁱ)	3.363(9)	v $x, 1 + y, z$
O(12)-C(2 ⁱⁱ)	3.440(8)	vi $-\frac{1}{2} + x, \frac{5}{2} - y, 1 - z$
O(12)-N(21 ⁱⁱ)	3.487(7)	vii $1 + x, \frac{3}{2} + y, \frac{1}{2} - z$
O(12)-C(1 ⁱⁱ)	3.502(9)	
O(12)-C(23 ⁱⁱ)	3.551(9)	
O(12)-C(23 ^{iv})	3.56(1)	
O(24)-N(21 ⁱⁱ)	3.12(1)	
O(24)-C(33 ^{vii})	3.47(1)	
O(24)-C(35 ^v)	3.49(1)	
O(24)-C(1 ⁱⁱⁱ)	3.498(9)	
O(24)-C(34 ^{vii})	3.60(1)	
C(3)-C(35 ^{iv})	3.50(1)	

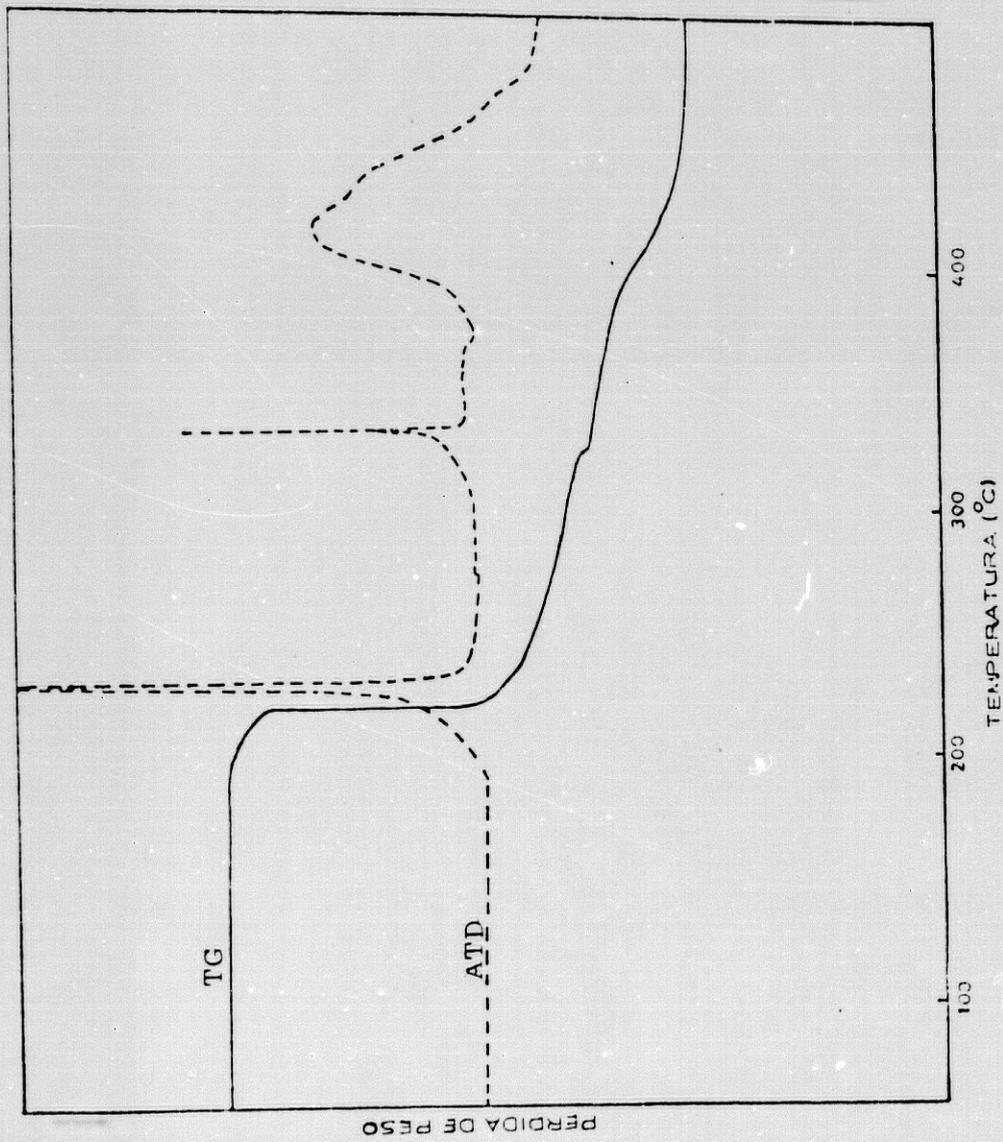


FIGURA 43.- Diagramas de TG y ATD del sólido [Cu(CMPhe)(H₂O)].

de agua debe deshacer su asociación en su estructura laminar y de cadenas, observándose inmediatamente después, la compleja descarboxilación y pirólisis del ligando CM-Phe²⁻.

El espectro de reflectancia difusa (figura 44) muestra una intensa absorción en la región ultravioleta, característica de la transferencia de carga del ligando al metal en complejos de Cu(II) con aminoácidos y derivados, y una banda más bien simétrica y ensanchada a --- 13.500 cm⁻¹ en la que se solapan los distintos componentes implicados en la transición $2T_{2g} \leftarrow 2E_g$ del entorno octaédrico (tipo 4+1+1) muy distorsionado del complejo de --- Cu(II) investigado.

El espectro infrarrojo (figura 45) muestra, entre otras, las bandas (cm⁻¹) típica de los modos de tensión y de deformación del agua (3400, 1600h), del NH (3240, 1560 h) y de grupos carboxilato, metilenos (3030, 2970, 2930), C-H aromáticos (3060) y fenilo (1500 y otras). Particular interés tiene observar los modos de deformación del agua (1640, hombro) y del N-H (1560, hombro) casi enmascaradas por dos intensas absorciones de la tensión antisimétrica de grupos carboxilato ($\nu_{as}(COO)$ a 1620 y 1580) que se acompaña de el modo de tensión simétrico ($\nu_s(COO)$ a 1410 y 1385) que revelan la presencia de dos categorías de -- grupos carboxilato, monodentado (1620, 1410) y tal vez bidentado-puente (1580, 1385). Los valores de $\Delta(\nu_{as}-\nu_s)$

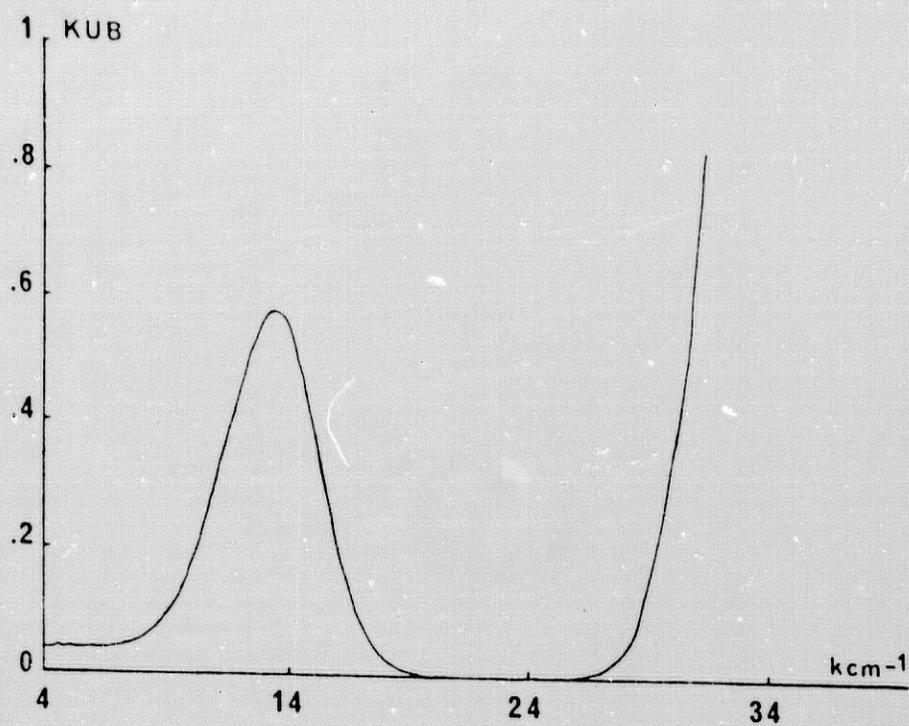


FIGURA 44.- Espectro de reflectancia difusa de $[\text{Cu}(\text{CMPhe})(\text{H}_2\text{O})]$.

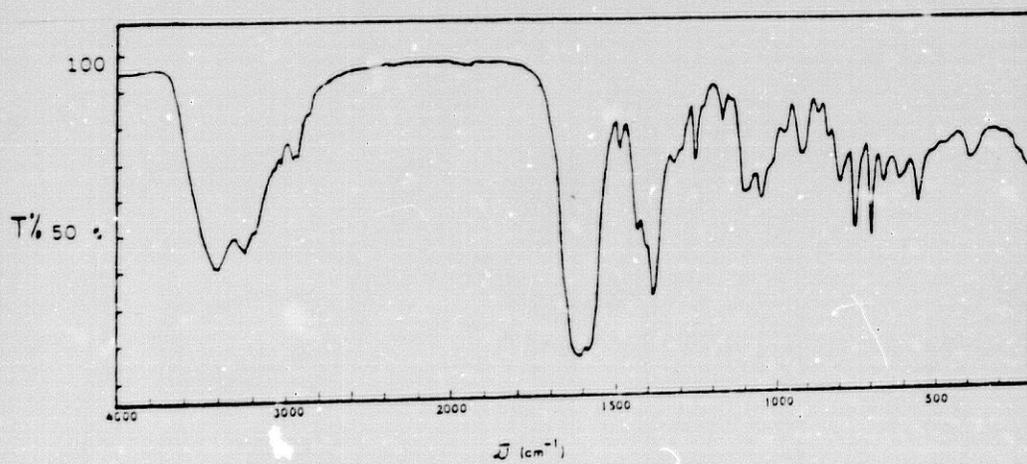


FIGURA 45.- Espectro infrarrojo de $[\text{Cu}(\text{CMPhe})(\text{H}_2\text{O})]$ en comprimido de KBr.

de estos grupos son 210 y 195 cm^{-1} , correspondientes a enlaces coordinados Cu-O de marcado carácter iónico. El comportamiento espectral en el infrarrojo del grupo carboxilato tridentado-puente de la estructura $[\text{Cu}(\text{CMPhe})(\text{H}_2\text{O})]$ no se diferencia del esperado para un grupo carboxilato bidentado-puente, por la escasa influencia de la interacción Cu-O(12^{i}), careciendo en consecuencia del deseable valor diagnóstico estructural.

Espectros RSE y datos de susceptibilidad magnética

Los espectros RSE de muestras policristalinas de $[\text{Cu}(\text{CMPhe})(\text{H}_2\text{O})]$ a 298K y 77K (figura 46) muestran una señal de tipo axial, carente de estructura hiperfina, con marcada anchura y con $g_{\parallel} = 2.18 > g_{\perp} = 2.05$, acorde con el entorno octaédrico muy distorsionado del Cu(II) en el complejo y, también, con las interacciones magnéticas que deben ocurrir, siendo la menor distancia Cu-Cuⁱ es 4.566 (1)Å. El valor del momento atómico efectivo del catión a temperatura ambiente es $\mu_{\text{efc}}(\text{Cu}) = 1.82 \text{ M.B.}$, típico de complejos mononucleares de Cu(II). La representación de $1/\chi_{\text{mol}}$ frente a la temperatura absoluta (80-298) (figura 47) tiende a seguir la ley de Curie. Las propiedades magnéticas de este sólido están de acuerdo con la coordinación tipo 4+1+1 muy distorsionada y con enlaces metal-ligando predominantemente iónico y/o debilmente covalentes.

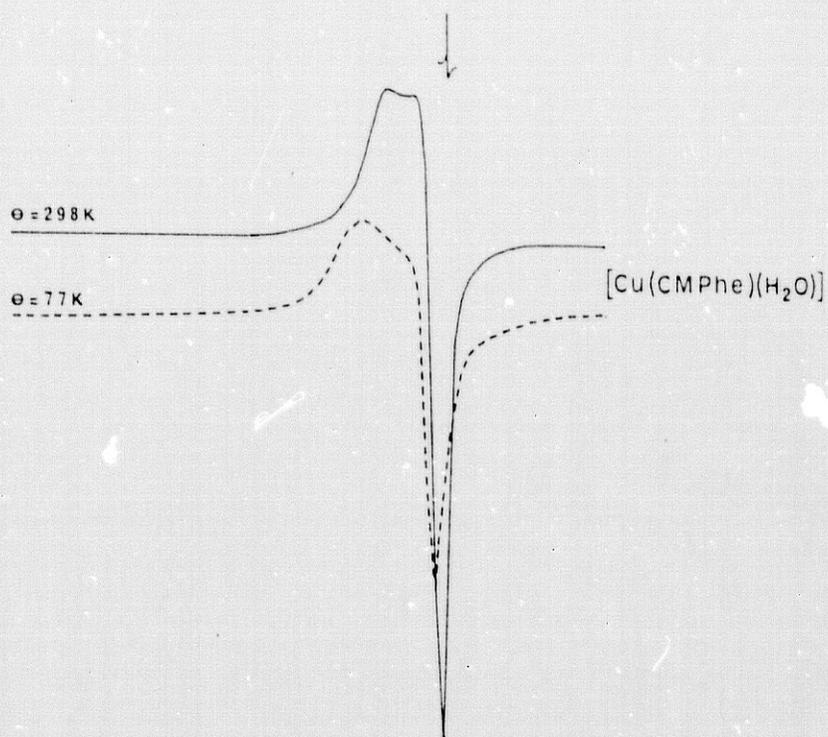


FIGURA 46.- Espectros RSE de $[\text{Cu}(\text{CMPhe})(\text{H}_2\text{O})]$ a 298 y 77K.

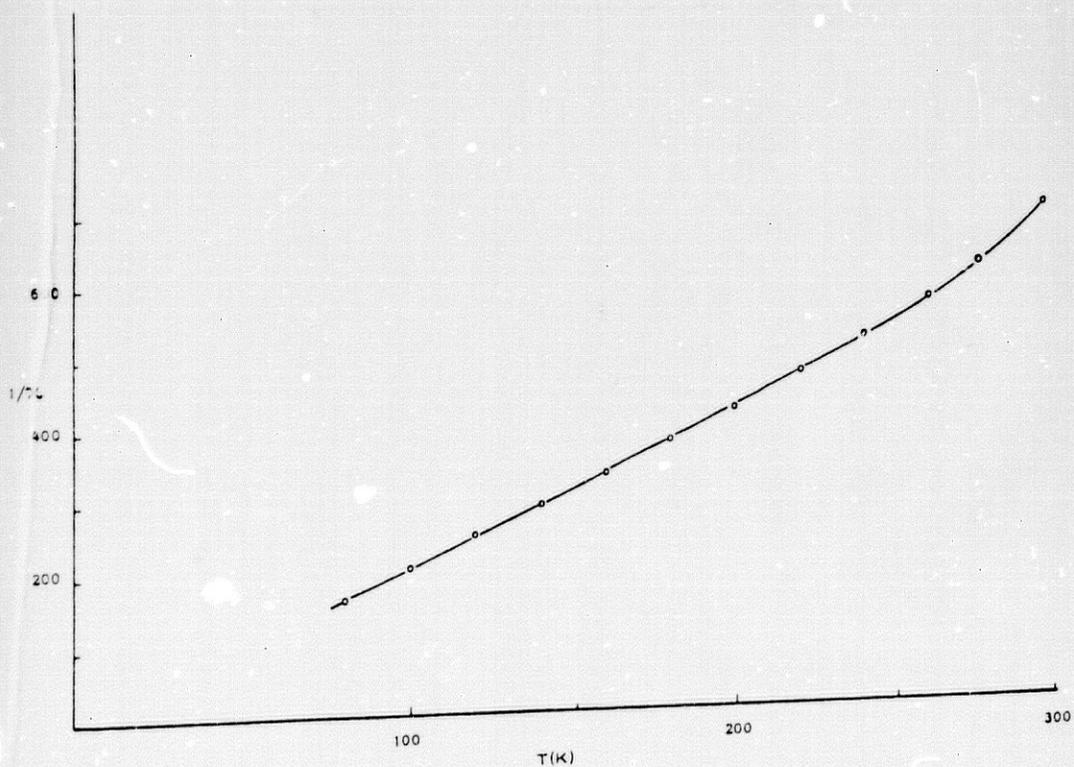


FIGURA 47.- Variación del inverso de la susceptibilidad molar de $[\text{Cu}(\text{CMPhe})(\text{H}_2\text{O})]$ con la temperatura (K).

A la vista de los resultados obtenidos en el estudio de $[\text{Cu}(\text{CM-Phe})(\text{H}_2\text{O})]$ y de los aportados por la --- bibliografía para sólidos $[\text{M}(\text{NTA})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ de $\text{M} = \text{Pr}$ y Nd , con un grupo carboxilato tridentado-puente, cabe señalar las siguientes circunstancias comunes: 1) el ion metálico presenta un número de coordinación usual, seis para $\text{Cu}(\text{II})$ y nueve para $\text{Pr}(\text{II})$ o $\text{Nd}(\text{II})$; 2) el ligando quelante es un anión aminopolicarboxilato con dos (CMPhe^{2-}) o tres (NTA^{3-}) grupos carboxilato; 3) el ligando polidentado no ocupa por quelación más de la mitad de sus posiciones de coordinación (3/6 en el ejemplo de cobre y 4/9 en el de Pr o Nd); 4) el carácter tridentado del grupo carboxilato parece propiciado por una conformación apropiada del ligando en colaboración con otras fuerzas que afectan al empaquetamiento del cristal, y 5) aunque sea meramente casual, los complejos son electricamente neutros.

III.3.2.- Estudio de sólidos $\text{M}(\text{CM-Phe}) \cdot n\text{H}_2\text{O}$ de $\text{Co}(\text{II})$, $\text{Ni}(\text{II})$ y $\text{Zn}(\text{II})$.

Según se indica en II.5.2., se obtubieron también sólidos $\text{M}(\text{CM-Phe}) \cdot n\text{H}_2\text{O}$ de Zn ($n=2$), Co ($n=3$) y ---- Ni ($n=4.5$) que se caracterizaron por análisis térmico, - espectros IR y medidas de susceptibilidad magnética a -- temperatura ambiente (excepto con $\text{M}=\text{Zn}$).

La figura 48 muestra los espectros IR de estos sólidos, que se asemejan entre sí y con el espectro IR del sólido $[\text{Cu}(\text{CMPhe})(\text{H}_2\text{O})]$ (figura 45). Se observa no obstante, una menor resolución de ciertas partes del espectro a medida que es mayor su contenido en agua ($\text{Zn} < \text{Co} < \text{Ni}$). La Tabla 27 muestra la asignación de las bandas (cm^{-1}) debidas al agua, al enlace N-H y a los grupos carboxilato (bidentado-puente y monodentado), así como el valor de $\Delta(\nu_{\text{as}} - \nu_{\text{s}})$ para estos grupos. En la Tabla 27 se incluyen también, con fines comparativos, los datos del sólido $[\text{Cu}(\text{CMPhe})(\text{H}_2\text{O})]$.

Los espectros IR de los complejos de $\text{Zn}(\text{II})$, $\text{Co}(\text{II})$ y $\text{Ni}(\text{II})$ muestran también modos de tensión cm^{-1}) de C-H aromático (3060), de CH_2 (3030, 3000) y de C-H -- (2950) y bandas del grupo fenilo, entre las que se aprecia una a 1490 (Zn , Ni) -1480 (Co , hombro). A parte de las bandas de agua (a 3440, 3400, 3350 y a 1640 (h)) y del N-H de CM-Phe (3275, 3300, 3295 y a 1540 (h)), en -- todos los casos se aprecian dos tipos de grupos carboxilatos que en principio pueden considerarse como carboxilato bidentado-puente y carboxilato monodentado.

En los compuestos que aquí se discuten, cuya composición difiere esencialmente en su contenido de agua, su naturaleza coordinada o no coordinada al metal se investi

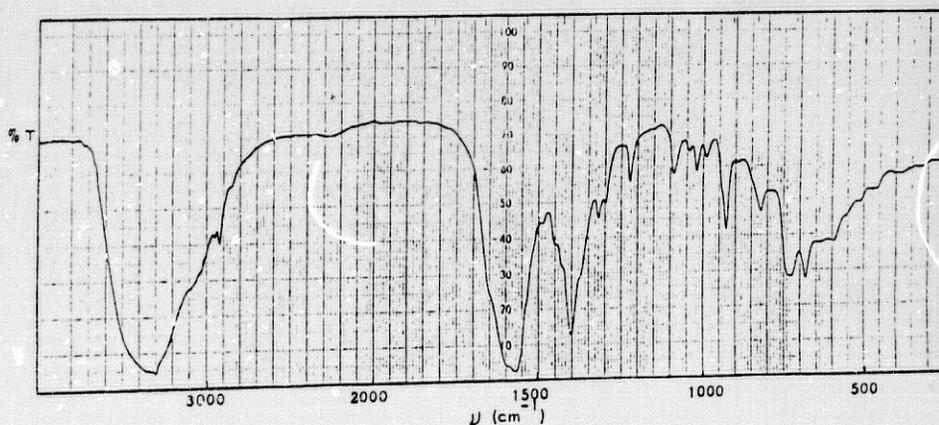
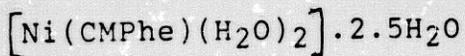
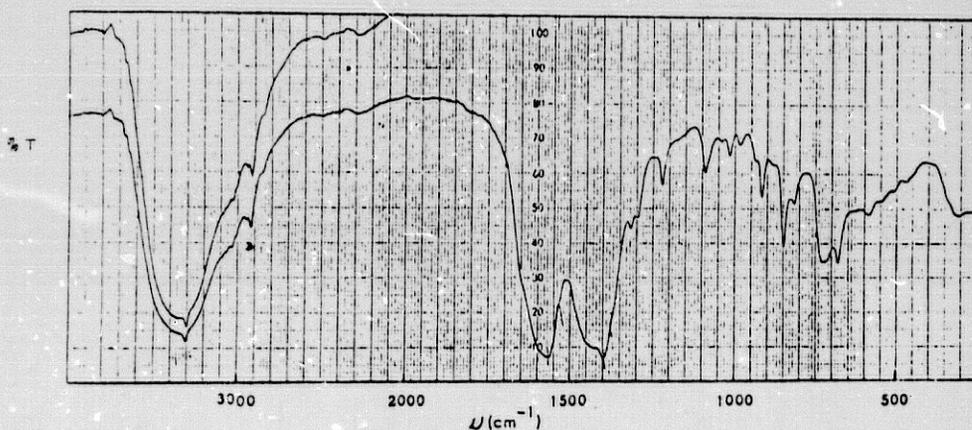
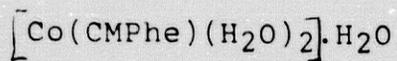
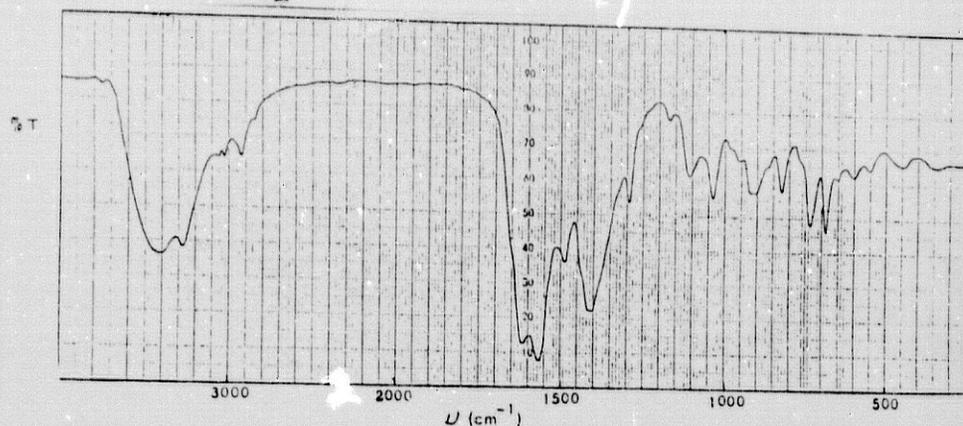
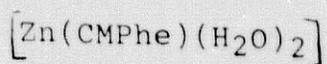


FIGURA 48.- Espectros IR de los sólidos $\text{M}(\text{CMPhe}) \cdot n\text{H}_2\text{O}$ de $\text{M} = \text{Zn}(\text{a}), \text{Co}(\text{b})$ y $\text{Ni}(\text{c})$. Las fórmulas indicadas se establecen a partir de los datos de análisis térmico.

TABLA 27.- Datos de las bandas (cm^{-1}) de los grupos característicos en los espectros IR de sólidos $\text{M}(\text{CMPhe}) \cdot \text{H}_2\text{O}$, que se formulan de acuerdo con su comportamiento termogravimétrico.

BANDA	$[\text{Cu}(\text{CMPhe})(\text{H}_2\text{O})]$	$[\text{Zn}(\text{CMPhe})(\text{H}_2\text{O})_2]$	$[\text{Co}(\text{CMPhe})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$	$[\text{Ni}(\text{CMPhe})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$
$\nu(\text{OH})$ de H_2O	3400	3440	3400	3350
$\nu(\text{N-H})$	3235	3275	3300	3295
$\delta(\text{H}_2\text{O})$	1640 (h)	1640 (h)	1640 (h)	1640 (h)
$\nu_{\text{as}}(\text{COO})_{\text{p}}$	1620	1615	1590	1590
$\nu_{\text{as}}(\text{COO})$	1580	1565	1570	1570
$\delta(\text{N-H})$	1560 (h)	1540 (h)	1540 (h)	1540 (h)
$\nu_{\text{s}}(\text{COO})_{\text{p}}$	1410	1410	1395	1400
$\nu_{\text{s}}(\text{COO})$	1385	1370	1380	1380
$\Delta(\nu_{\text{as}} - \nu_{\text{s}})(\text{COO})_{\text{p}}$	205	205	195	195
$\Delta(\nu_{\text{as}} - \nu_{\text{s}})(\text{COO})$	195	205	190	200

ν = Tensión, as = asimétrica, s = simétrica

δ = deformación

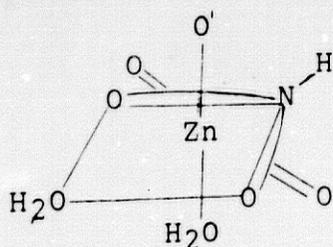
h = hombro

$(\text{COO})_{\text{p}}$ = carboxilato bidentado-puente, (COO) = carboxilato monodentado

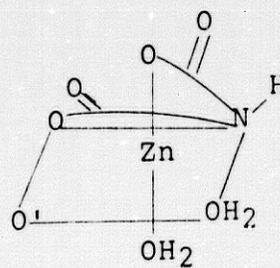
gó a partir de los resultados de análisis térmico de ---- muestras (<10 mg) sin pulverizar y pulverizadas.

Las curvas TG-ATD del sólido de Zn(II) (figura 49) son esencialmente análogas a las del sólido de Cu(II) (figura 43), si bien el sólido $\text{Zn(CMPhe)} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ es más hidratado y pierde sus dos molécula agua entre 200 y --- 225°C (exp.= 11.42%, calc. 11.17%) en un proceso que de- sencadena inmediatamente la descarboxilación pirolítica del ligando orgánico (CM-Phe^{2-}). Las temperaturas a las que se elimina el agua del sólido de Zn(II) corresponden a agua coordinada, debiendo formularse $[\text{Zn(CMPhe)(H}_2\text{O)}_2]$.

Los datos disponibles para $[\text{Zn(CMPhe)(H}_2\text{O)}_2]$ se explican por las siguientes estructuras como más proba- bles



(I)



(II)

En las estructuras propuestas I y II no puede determinar se cual es el grupo acetato C-bencil-sustituido de CM-Phe^{2-} ni cual será el grupo carboxilato bidentado-puente. Ade-

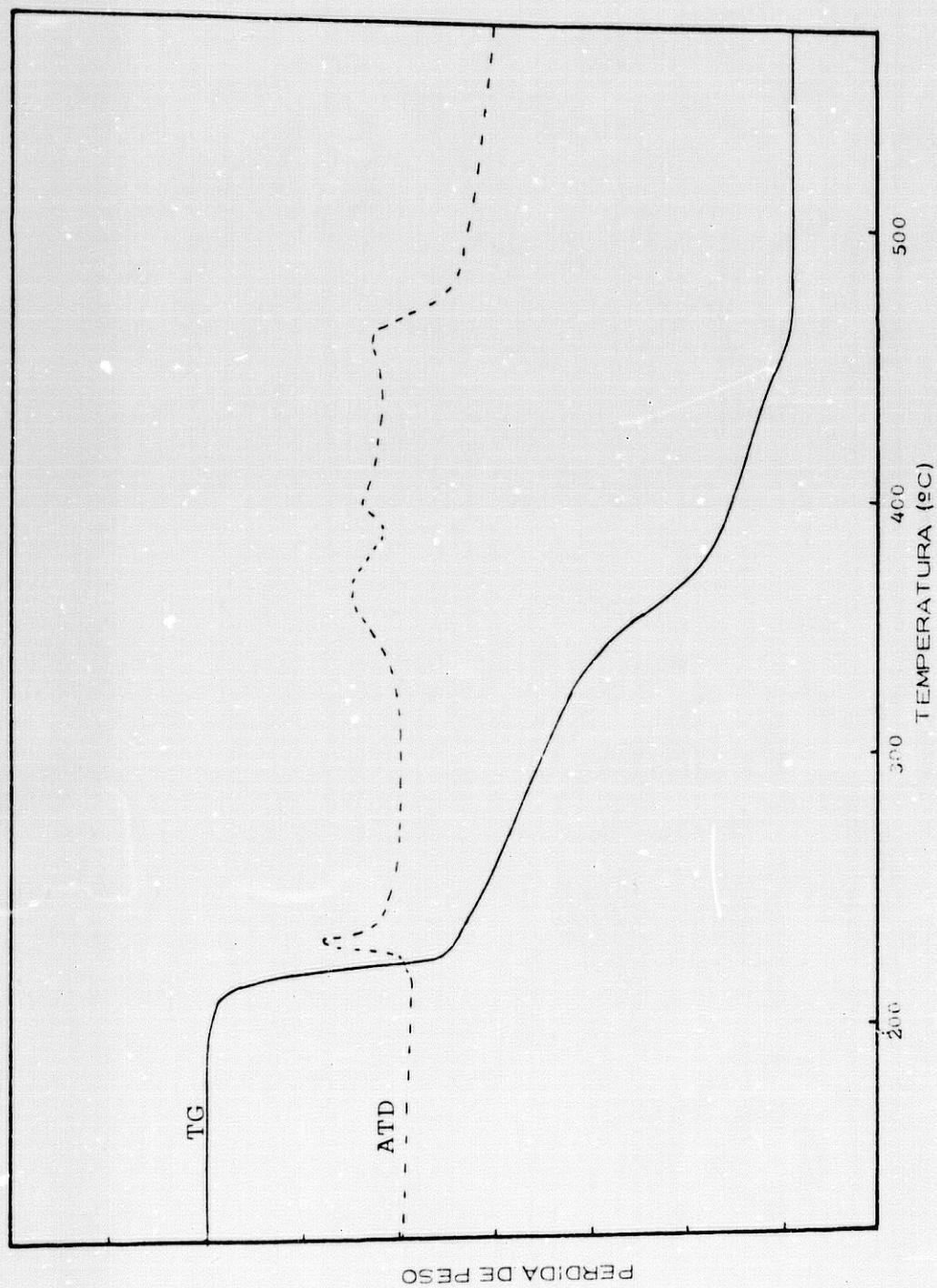


FIGURA 49.- Curvas de TG-ATD del sólido $\text{Zn}(\text{CMPhe}) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (7 mg), que debe formularse $[\text{Zn}(\text{CMPhe})(\text{H}_2\text{O})_2]$.

más, la posición de las moléculas de agua en (I) puede ser cis, como se indica en el esqueleto o trans (intercambiando convenientemente H_2O por O'). La diferencia esencial entre las estructuras I y II consiste en la disposición relativa (coplanar o perpendicular, respectivamente) de los anillos metal-glicinato generados por el papel quelante tridentado del ligando $CM-Phe^{2-}$. En cualquiera de estas estructuras, el carácter bidentado-puente de uno de los grupos carboxilato hace que la denticidad propuesta para el ligando $CM-Phe^{2-}$ sea de cuatro.

Las curvas de TG-ATD del sólido $Co(CMPhe).3H_2O$ (figura 50) muestran la pérdida de una molécula de agua entre 50 y 150°C (exp. 5.7%, calc. 5.4%; Endo. 100°C en ATD) que debe estar debilmente retenida y, por tanto, no coordinada al $Co(II)$. Entre 200 y 270°C deben perderse las otras dos moléculas de agua coordinada (exp. 10.35, calc. 10.78) seguida de una descarboxilación-pirolítica de $CM-Phe^{2-}$ tan enérgica que el proceso se interrumpe drásticamente, a unos 350°C, por proyección del portamuestras. En consecuencia, este sólido debe formularse como $[Co(CMPhe)(H_2O)_2].H_2O$. El cálculo del momento atómico efectivo del $Co(II)$ en este sólido a temperatura ambiental (20°C) arroja un valor $\mu_{efe}(Co) = 4.02$ M.B., algo superior al correspondiente a la fórmula de sólo spin ---- ($\mu = \sqrt{n(n+2)}$) para $n=3$ electrones desapareados en complejo

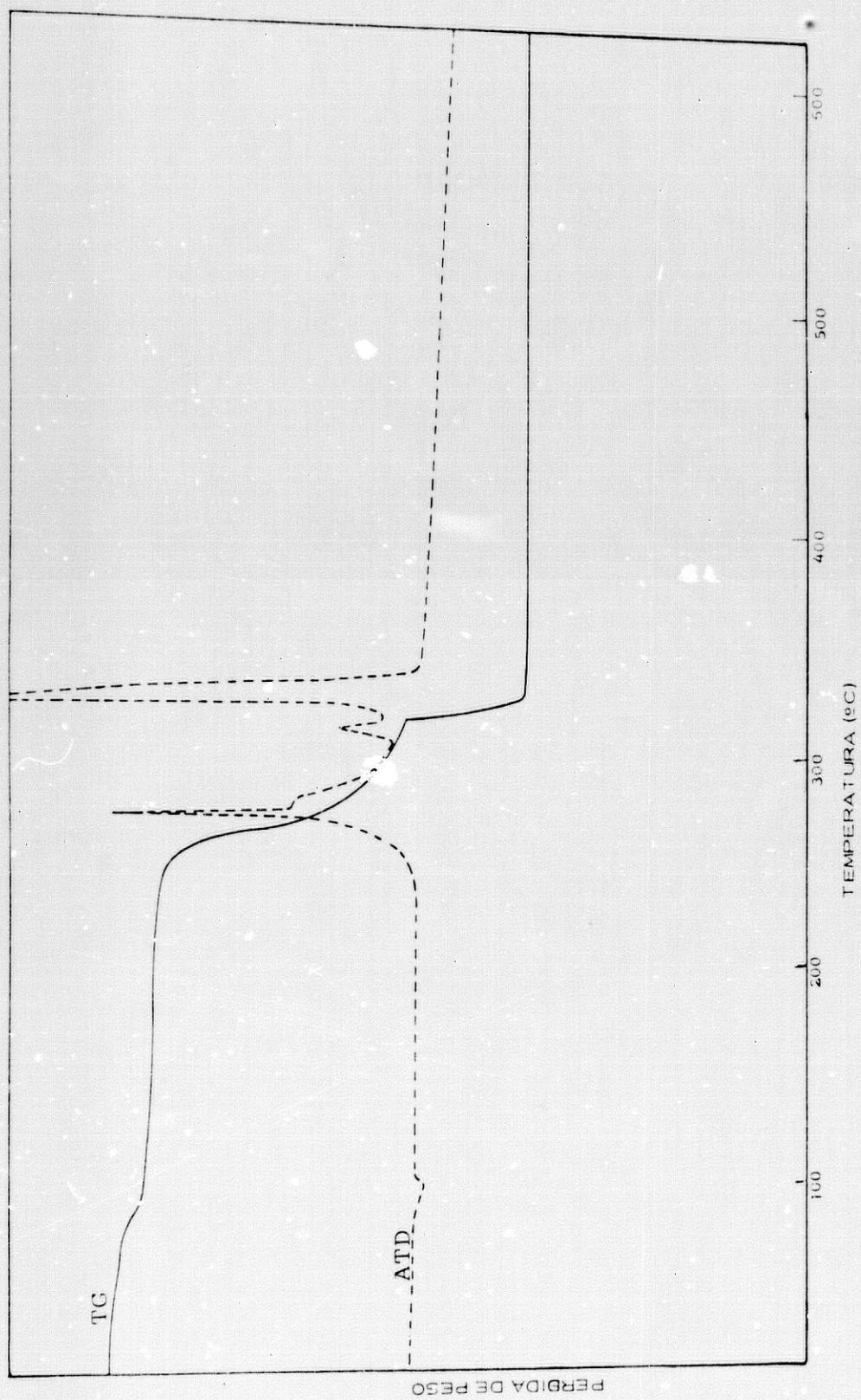


FIGURA 50.- Curvas de TG-ATD del sólido $\text{Co}(\text{CMPhe}) \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (8.7 mg), que debe formularse $[\text{Co}(\text{CMPhe})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$.

octaédrico del alto spin). Para complejos octaédricos -- de Co(II) su situación de alto spin se obtienen valores $\mu = 3.4-5.2$.

Los datos disponibles para este sólido se explican con estructuras, como más probables, como las propuestas para el sólido de Zn(II), que cristalizarían con un mol de agua por mol de complejo.

La figura 51 muestra las curvas de TG-ATD del sólido Ni(CMPhe).4.5H₂O para una muestra policristalina -- (sin pulverizar) y otra pulverizada, que tienen esencialmente el mismo hábito. El comportamiento termogravimétrico de este sólido es análogo al descrito para el sólido de Co(II), aunque en este caso la pérdida de agua en la primera etapa entre 80 y 150°C corresponde a 2.5 moléculas de agua por fórmula del compuesto (exp= 12.54% (sin pulv.), 12.14% (pulv.); calc. 12.48%). Después, entre 200 y 320°C debe ocurrir la eliminación de las dos restantes moléculas de agua coordinada, que se sigue de una violenta descarboxilación pirolítica del ligando CM-Phe²⁻, que se ve interrumpida por proyección física del portamuestras hacia 325°C. En consecuencia, este sólido debe formularse $[\text{Ni}(\text{CMPhe})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$.

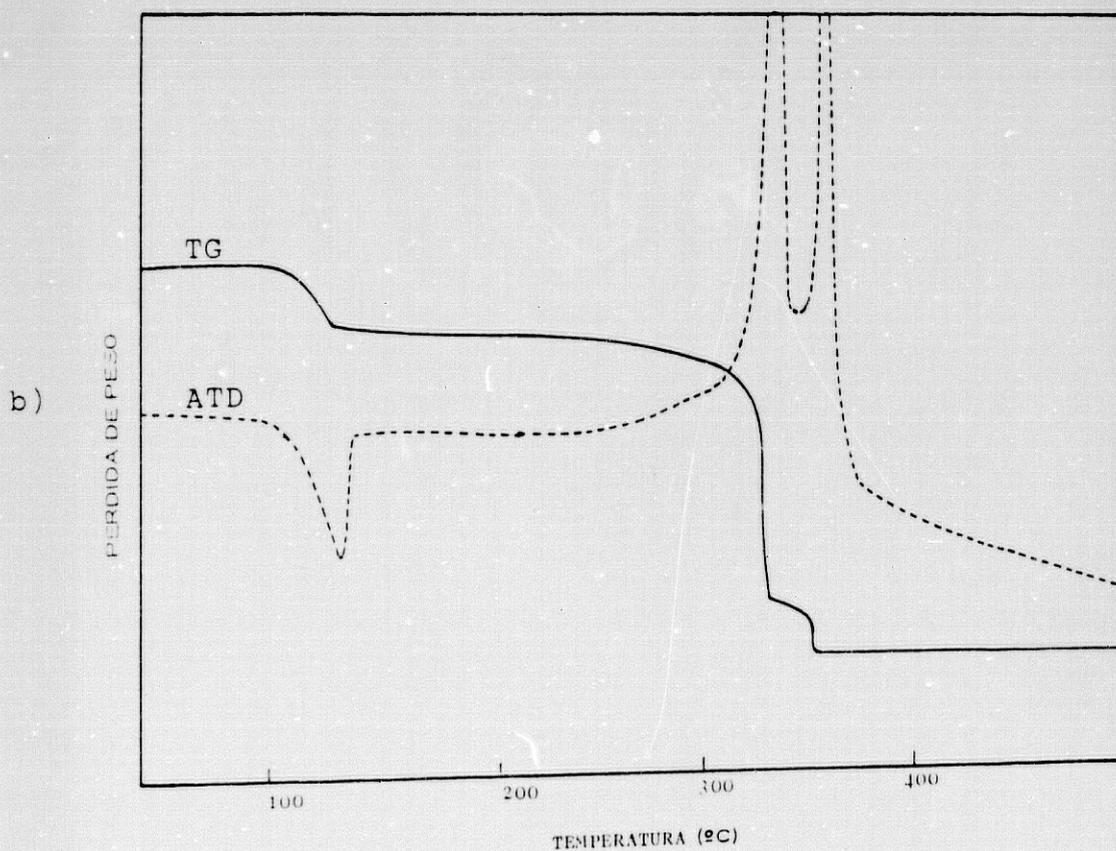
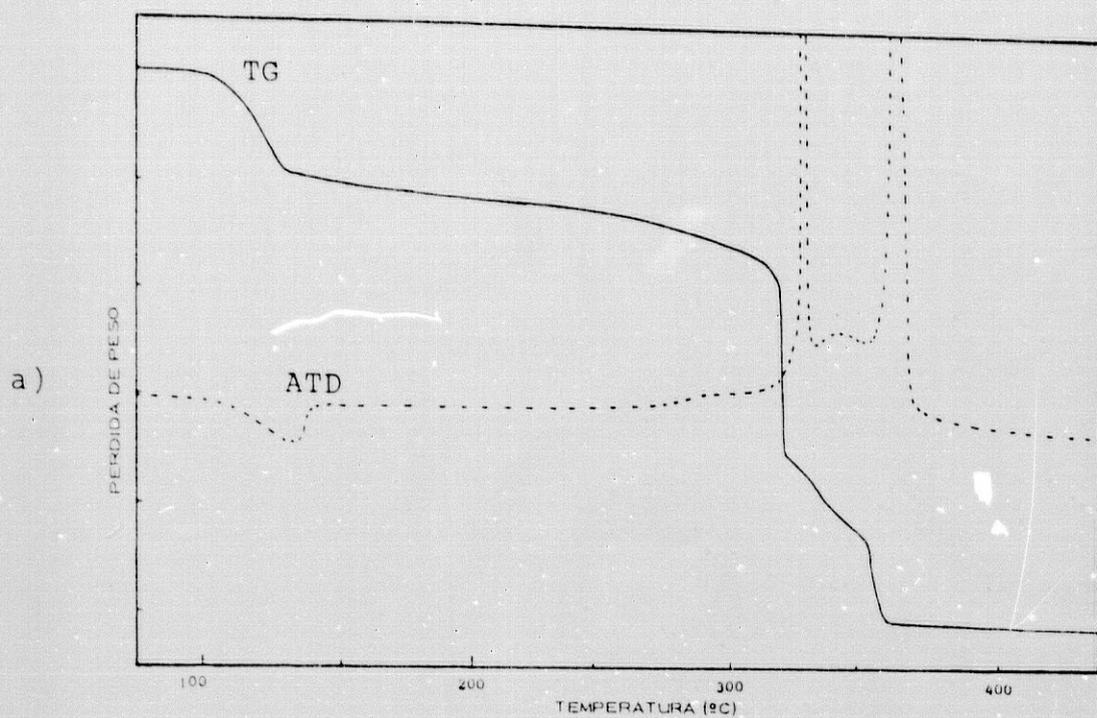


FIGURA 51.- Curvas de TG-ATD del sólido $\text{Ni}(\text{CMPhe}) \cdot 4.5\text{H}_2\text{O}$ que debe formularse $[\text{Ni}(\text{CNPhe})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$.

(a) Muestra sin pulverizar (8 mg)

(b) Muestra pulverizada (7 mg)

El momento atómico efectivo de Ni(II) estimado a temperatura ambiente es $\mu_{\text{efc}}(\text{Ni}) = 3.14$ M.B., frente a un valor calculado de 2.83 M.B para sólo la contribución de spin en complejos octaédricos de Ni(II), con valores experimentales de 2.8-3.5 M.B. Estos datos se explican también proponiendo para el sólido de Ni(II) estructuras I y II como las comentadas para $[\text{Zn}(\text{CMPhe})(\text{H}_2\text{O})_2]$ y para $[\text{Co}(\text{CMPhe})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$, aunque con un contenido de agua de cristalización (no coordinada) de 2.5 moles de agua por mol de compuesto.

CONCLUSIONES

La discusión de los resultados del presente ----
"Estudio de complejos de N-carboximetil-L-fenilalanina -
con cationes divalentes de transición y post-transición"
se desprenden las siguientes conclusiones:

I.- Aportaciones al conocimiento de N-carboximetil-
L-fenilalanina.

I.1.- La N-carboximetil-L-fenilalanina o áci-
do C-bencil-iminodiacético (H_2L) se obtiene con buen ren-
dimiento (>60%) como producto de condensación en medio -
alcalino de sales potásicas del aminoácido L-fenilalanina
y del ácido cloroacético en relación molar 1:2.

I.2.- La recristalización de L-fenilalanina
en ácido clorhídrico 2-8N permite aislar el producto en
forma de clorhidrato monohidrato ($H_2L.HCl.H_2O$ o $H_3L^+Cl^-$.
 H_2O) que se caracteriza por sus valoraciones potenciomé-
trica y conductimétrica, su espectro H^1 -RMN en D_2O y, en
estado sólido, por su espectro IR y curvas de análisis --
termogravimétrico. El producto pierde agua y cloruro de
hidrógeno (100-190°C) para dar H_2L , que inicia su fusión-
descomposición (225°C) con la pérdida de un solo grupo -
carboxílico (200-250°C).

I.3.- La N-carboximetil-L-fenilalanina (H_2L) o ácido C-bencil-iminodiacético adopta en estado sólido una estructura zwitteriónica (H_2L^{\pm}) análoga a la descrita en los estudios cristalográficos del ácido iminodiacético y de su N-metil-derivado. Esta conclusión se apoya en la observación de grupos carboxílico y carboxilato y del grupo $>NH_2^+$ en el espectro IR del compuesto, frente a la ausencia de grupos carboxilato y la presencia de $>NH_2^+$ y de dos categorías de grupos carboxílicos en el espectro IR de su clorhidrato monohidrato.

I.4.- Con datos potenciométricos del clorhidrato de N-carboximetil-L-fenilalanina ($H_3L^+Cl^-$) se obtienen los siguientes valores de pK_a , para $I = 0.1M$ (KNO_3) y $t = 25.00 \pm 0.05^\circ C$, $pK_0 = 1.57$, $pK_1 = 2.48$ y $pK_2 = 8.88$. La comparación de estas constantes con otras aportadas por la bibliografía revela que:

a) el grupo bencilo exalta la fuerza ácida de los tres grupos disociables de la especie H_3L^+ del ácido H_2IDA según la secuencia relativa C-bencilo < N-bencilo.

b) la influencia del C-sustituyente introducido en el esqueleto del ácido iminodiacético (H_2IDA) viene determinada por el balance entre el efecto inductivo y el factor estérico que ejerza en cada caso.

c) la magnitud relativa de los pK_a de la especie H_3L^+ del ácido iminodiacético y sus N- y C-derivados se admite como una evidencia de la estructura zwitteriónica de sus especies protonadas en disolución.

d) los valores de pK_a de la especie H_3L^+ de N-carboximetil-L-fenilalanina se aceptan como constantes de macroequilibrios de disociación, lo que implica la coexistencia de dos posibles formas zwitteriónicas de la especie H_2L^+ en disolución que difieren en el estado protonado/disociado de sus grupos carboxi.

II.- Contribución al conocimiento de los quelatos metálicos de N-carboximetil-L-fenilalanina en disolución.

II.1.- El comportamiento potenciométrico y conductimétrico de sistemas $H_2L/M(II)$ de N-carboximetil-L-fenilalanina (H_2L) con $M=Co, Ni, Cu, Zn, Cd$ y Pb revela la formación de especies MLH, ML y ML_2 (y también de hidroxocomplejos $ML(OH)$) dependiendo de la relación ligando/catión y del pH de la disolución y de la estabilidad global relativa de las distintas especies complejas que origina cada catión. Los diagramas de especiación del metal obtenidos al respecto, muestran cuatro patrones de comportamiento diferente para los sistemas investigados:

a) En mezclas $H_2L/Cu(II)$ 1/1 y 2/1, la especie $CuLH$ es siempre minoritaria y la especie CuL predomina en medio ácido, complejando todo el cobre(II) a $4 < pH < 5$. La especie CuL_2 , no se forma en la mezcla 1/1 y predomina en la mezcla 2/1 a $pH > 7$.

b) El comportamiento del sistema $H_2L/Co(II)$ (representativo también para $Zn(II)$ y, en menor grado, para $Ni(II)$) revela la formación solapada de especies MLH, ML y ML_2 en las mezclas 1/1 y 2/1, sin que ninguna de --

ellas represente a todo el metal complejado en tales disoluciones. La especie MLH existe sólo en medios ácidos ($\text{pH} < 7$).

c) El sistema $\text{H}_2\text{L}/\text{Cd}$ está dominado por la --- abundancia de CdLH en medios ácidos, representando casi a todo el cadmio ($>90\%$) entre pH 3 y 7. La formación de CdL y CdL_2 ocurre muy solapada en medio alcalino, coexistiendo con Cd(II) libre en la mezcla 1/1.

d) En las mezclas $\text{H}_2\text{L}/\text{Pb(II)}$, la especie PbLH predomina a $\text{pH} < 5$, coexistiendo siempre con metal no complejado. A $\text{pH} > 5$ predomina la especie PbL que llega a representar casi todo el plomo(II), ya que la especie PbL_2 sólo se forma en la mezcla 2/1 como especie muy minoritaria, a $\text{pH} > 7.5$.

II.2.- A partir de los valores de las constantes de formación y, para MLH, de disociación ácida de -- los complejos de N-carboximetil-L-fenilalanina, que se -- comparan con datos correspondientes a complejos del ácido iminodiacético y N-bencil- H_2IDA , entre otros, se puede concluir sobre la estructura más probable de los quelatos investigados en disolución.

a) La estabilidad relativa de los quelatos MLH ($\text{Co} \approx \text{Zn} < \text{Pb} < \text{Cu} \sim \text{Ni} < \text{Cd}$) y su fuerza ácida ($\text{Cd} \ll \text{Co} \sim \text{Zn} < \text{Pb} < \text{Ni} < \text{Cu}$)

se explica en base a la formación de CdLH con el ligando LH como bidentado protonado en el nitrógeno, de MLH para $M = \text{Co}, \text{Ni}, \text{Zn}$ y Pb con LH bidentado portador de un grupo carboxílico libre y CuLH con LH tridentado, como N-(C-bencil)carboximetil-glicinato (1-) o N-carboximetil-L-fenilalaninato (1-).

b) Para quelatos ML de cationes ($M = \text{Co}, \text{Ni}$ y Zn y tal vez Cd) sin marcada distorsión Jahn-Teller (Cu) o elevado tamaño (Pb), se postulan especies octaédricas -- $\text{ML}(\text{H}_2\text{O})_3$ con el anión N-carboximetil-L-fenilalaninato (2-) o C-bencil-iminodiacetato (L^{2-}) actuando como quelante tridentado que genera dos anillos metal-glicinato cuasi-perpendiculares (estructura tipo iminodiacetato de cobre (II), pero poco distorsionado). El quelato CuL, por su distorsión tetragonal, debe acomodar mejor el ligando L^{2-} tridentado disponiendo sus anillos Cu(II)-glicinato cuasi-coplanares. Para el complejo PbL puede admitirse una situación de transición entre las propuestas para Cu(II) y para otros cationes de la primera serie de transición. En cualquier caso, es evidente que los efectos inductivo y estérico del sustituyente C-bencilo determinan la configuración del ligando L^{2-} que les hace posible cooperar a la estabilidad del quelato.

c) Los quelatos ML_2 de $M = \text{Co}, \text{Ni}$ y Zn deben ser octaédricos, con los ligandos L^{2-} formando dos ani-

llos quelato perpendiculares entre sí. Esta situación no explica la estabilidad relativa de los complejos ML_2 de $Pb(II)$ y $Cu(II)$. Para CuL_2 se postula un entorno octaédrico con distorsión tetragonal y dos ligandos L^{2-} actuando como bidentados en el plano tetragonal ocupando dos moléculas de agua las posiciones trans-apicales.

III.- Aportaciones relativas a los sólidos

M(CMPhe).nH₂O.

III.1.- Por reacción de N-carboximetil-L-fenilalanina (H₂L) con hidroxicarbonatos de iones divalentes de la primera serie de transición M(II) en relación ligando/metal= 1/1. se obtienen sólidos cristalinos o policristalinos ML.nH₂O de cobre (n= 1,2), níquel (n= 4.5), cobalto (n= 3) y cinc (n=2).

III.2.- El estudio cristalográfico del sólido CuL.H₂O, que cristaliza en el grupo espacial P2₁2₁2₁ del sistema ortorrómbico, revela que se trata del compuesto aqua(N-carboximetil-L-fenilalaninato)cobre(II) o aqua(C-bencil-iminodiacetato)cobre(II), CuL(H₂O), con una estructura polímera en cadena zig-zag paralelas al eje \vec{a} y que se asocian por enlaces de hidrógeno bifurcados OW-HB(OW)...O(11^v) y OW-HB(OW)...O(25^{vi}) con dos unidades de coordinación adyacentes de otra cadena vecina, formando láminas que se superponen paralelas al plano (0,0,1) interactuando sólo por fuerzas de van der Waals. La estabilidad de las cadenas está también reforzada por enlaces de hidrógeno OW-HA(OW)...O(24^{iv}) que enlaza dos unidades del complejo alternas relacionadas por translación sobre el eje \vec{a} .

III,3.- El estudio cristalográfico del sólido $[\text{CuL}(\text{H}_2\text{O})]$ revela, además, las siguientes circunstancias:

a) El átomo de cobre(II) adopta un entorno octaédrico muy distorsionado (tipo 4+1+1) que puede también contemplarse como una pirámide tetragonal alargada (tipo 4+1) suplementada por una débil interacción o enlace de coordinación parcial Cu-O(12ⁱ) en sentido opuesto a su enlace más largo Cu-OW. En cualquiera de estas descripciones, el plano tetragonal está integrado por el átomo de nitrógeno N(21) y dos átomos de oxígeno O(12) y O(25) de los grupos C-bencil-N-acetato y N-acetato no sustituidos, respectivamente, y por el átomo de oxígeno O(11ⁱ) del mismo resto L-fenilalaninato adyacente que aporta el O(12ⁱ) a la referida coordinación parcial.

b) Cada ion N-carboximetil-L-fenilalaninato (2-) o C-bencil-iminodiacetato (2-) se coordina a dos iones cobre(II) diferentes, actuando como quelante tridentado de uno y como ligando auxiliar del otro. El papel que quelante tridentado implica la formación de dos anillos tipo metal-glicinato, que comparten el enlace Cu-N(21) y son casi coplanares entre sí ($\theta = 27.0^\circ$), en una conformación inducida por el sustituyente C-bencilo que fuerza al esqueleto iminodiacetato a ocupar tres posiciones contiguas en el plano tetragonal del Cu(II). El referido ion C-bencil-iminodiacetato o N-carboximetil-L-fenilalaninato (2-) --

actúa como ligando auxiliar en un segundo Cu(II)^i por am los oxígenos del grupo α -carboxilato del resto de L-fenilalanina, mediante un enlace corto $\text{Cu-O}(11^i)$ y una débil interacción o coordinación parcial $\text{Cu-O}(11^i)$ de 2.665 (5)Å.

c) Admitiendo la interacción $\text{Cu-O}(12^i)$, necesariamente débil, como una coordinación parcial, el grupo α -carboxilato del resto L-fenilalaninato o C-bencil-glicinato del anión N-carboximetil-L-fenilalanina actúa como un grupo carboxilato tridentado puente (asimétrico) entre dos iones cobre(II) aportando un oxígeno a un anillo metalglicinato y ambos oxígenos a la coordinación bidentada - asimétrica de un segundo ión metálico. Esta situación ha sido previamente descrita para un grupo carboxilato en la estructura de diaqua-(nitrilotriacetatos) monohidratos de praseodimio(III) y neodimio(III).

d) En la estructura cristalina del sólido $[\text{CuL}(\text{H}_2\text{O})]$ no existen interacciones cobre(II)-anillo aromático del C-bencil-sustituyente del ligando. Además, la superposición de láminas de cadenas del complejo en el cristal, paralelas al plano (0,1,1), no conduce a co-apilamiento ("co-stacking") que posibilite la deslocalización electrónica entre los grupos fenilo del ligando.

III.4.- La estabilidad térmica y las propiedades magnéticas y espectrales observadas para el sólido $[\text{CuL}(\text{H}_2\text{O})]$ son compatibles con su estructura cristalina, pero no permiten predecir por sí solas los pormenores del entorno de coordinación del cobre(II). En particular, el espectro IR revela dos categorías de grupos carboxilato, monodentado y bidentado-puente, sin manifestar inequívocamente la contribución de la coordinación parcial Cu-O(12ⁱ).

III.5.- Los sólidos $\text{M}(\text{CMPhe}) \cdot n\text{H}_2\text{O}$ de níquel(II), cobalto(II) y cinc(II), con $n = 4, 5, 3$ y 2 , respectivamente, deben formularse como $[\text{Ni}(\text{CMPhe})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Co}(\text{CMPhe})(\text{H}_2\text{O})_2] \cdot \text{H}_2\text{O}$ y $[\text{Zn}(\text{CMPhe})(\text{H}_2\text{O})_2]$, de acuerdo con los resultados del estudio termogravimétrico. En estos sólidos, el entorno de coordinación del metal debe ser octaédrico, poco distorsionado, integrado por dos moléculas de agua y dos ligandos N-carboximetil-L-fenilalaninato (2-) o C-bencil-iminodiacetato, actuando uno como quelante tridentado y el otro como ligando auxiliar monodentado, que aporta un oxígeno carboxilato no implicado en la quelación. No es posible predecir la disposición quasi-coplanar o perpendicular de los anillos metal-glicinato que, compartiendo el enlace M(II)-N, constituye la quelación tridentada del ligando. Además, la disposición quasi-coplanar de tales anillos - quelato posibilitaría la coordinación cis- o trans- de -

las dos moléculas de agua, sin que pueda descartarse alguna de estas hipótesis con la escasa información disponible.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

- (1) S. KANAOK, Yakugaku Zasshi, 66B, 17 (1946).
- (2) S. KORMAN y H.T. CLARKE, J. Biol. Chem., 221, 113 (1956).
- (3) L. MICHAELIS y P. SCHUBERT, J. Biol. Chem., 106, 331 (1934).
- (4) M. LOPEZ YERON, "Síntesis y estudio del ácido L-Ornitin-N,N,N',N'-tetrakis(carboximetil) y de su capacidad complejante frente a Cu(II)", Tesina, Dep. de -- Q. Inorgánica Farmacéutica, Facultad de Farmacia, -- Universidad de Granada, Granada, (1981).
- (5) T. MIYAZAWA, Bull. Chem. Soc. Jap., 53, 2555 (1980).
- (6) R. V. SNYDER y R.J. ANGELICI, J. Inorg. Nucl. Chem., 35, 523 (1973).
- (7) A. MEDEROS, S. DOMINGUEZ, E. CHINEA y M. J. MORALES, XIX Reunión bienal Real Soc. Esp. Quim., Simp. Quim. Coord., Santander, 1982, Comunicación científica -- G.16.31.
- (8) S. CHABEREK y A. E. MARTELL, "Organic sequestering agents", John Wiley and Sons, New York, (1959).
- (9) A.E. MARTELL y R.M. SMITH, "Critical Stability Constants", Vol. 1: Amino Acids, Plenum Press, New York, 1974.
- (10) H.M.N.H. IRVING y M.G. MILES, J. Chem. Soc.(A), 727 (1966)
- (11) H.M.N.H. IRVING y M.G. MILES, J. Chem. Soc.(a), 1268 (1965)

- (12) D. CHAPMAN, D.R. LLOYD y R. H. PRINCE, Proc. Chem. Soc., 336 (1962) y J. Chem. Soc., 3645 (1963).
- (13) L. M. SKOL'NIKOVA, M. A. PORAIKOSHITS y N. M. DYATLOVA, Zh. Strukt. Khim., 27, 138-160 (1986).
- (14) Y. TOMITA, T. ANDO y K. UENO, Bull. Chem. Soc. -- Jap., 38, 138 (1965).
- (15) C-E. BOMAN, H. HERBERTSSON y A. OSKARSSON, Acta Crystallogr., B30, 378 (1974).
- (16) J. BERNSTEIN, Acta Crystallogr., B35, 360 (1979).
- (17) M. DELFINO, J.A. NICCOLOSI y J. LADELL, J. Appl. - Cryst., 12, 621 (1979).
- (18) S. CHABEREK y A. E. MARTELL, J. Am. Chem. Soc., 74 5052 (1952).
- (19) R.E. LEACH y R.J. ANGELICI, Inorg. Chem., 8, 907 (1969).
- (20) A. PODDER, J. K. DATTA GUPTA, N. N. SAHA y W. SAENGER, Acta Crystallogr., B35, 53 (1979).
- (21) A. G. SICILIA ZAFRA, J. M. GONZALEZ PEREZ, B. VIOSSAT, NGUYEN-HUY, A. BUSNOT y J. NICLOS GUTIERREZ, Reunión Científica Plenaria de Química Inorgánica, Colegio Univ. de Toledo, Toledo, 1989. Comunicación científica P-7.
- (22) NGUYEN-HUY DUNG, B. VIOSSAT, A. BUSNOT, A. G. SICILIA ZAFRA, J. M. GONZALEZ PEREZ y J. NICLOS GUTIERREZ, Inorg. Chim. Acta, 169, 9 (1990).

- (23) J. F. BOAS, J. R. PILBROW, C.R. HARTZELL y T. D. SMITH, *J. Chem. Soc. A*, 572 (1969).
- (24) NGUYEN-HUY DUNG, B. VIOSSAT, A. BUSNOT, A. G. SICILIA ZAFRA, J. M. GONZALEZ PEREZ y J. NICLOS GUTIERREZ, Italian-Portuguese-Spanish Meeting in Inorganic Chemistry, Gandia, Spain, 1990. Comunicación científica.
- (25) NGUYEN-HUY DUNG, B. VIOSSAT, A. BUSNOT, A. G. SICILIA ZAFRA, J. M. GONZALEZ PEREZ y J. NICLOS GUTIERREZ; Additional contribution to mixed-ligand copper(II) complexes with iminodiacetate (IDA) and imidazole (ImH): Molecular and crystal structure of $[\text{Cu}(\text{IDA})(\text{ImH})(\text{CH}_3\text{OH})] \cdot 0.37\text{H}_2\text{O}$, *Inorg. Chim. Acta*, - en prensa (1990).
- (26) H.C. FREEMAN, *Adv. Protein Chem.*, 22, 257 (1967).
- (27) C. M. GRAMACCIOLI y R. E. MARSH, *Acta Crystallogr.*, 21, 594 (1966).
- (28) L. ANTOLINI, G. MARCOTRIGIANO, L. MENABUE, G.C. PELLACANI, M. SALADINI y M. SOLA, *Inorg. Chem.*, 24, 3621 (1985).
- (29) L. ANTOLINI, G. MARCOTRIGIANO, L. MENABUE, G.C. PELLACANI y M. SALADINI, *Inorg. Chem.*, 21, 2263 (1982).
- (30) L. L. MARTIN y R. A. JACOBSON, *Inorg. Chem.*, 11, 2785 (1972).
- (31) K. F. BELYAEVA, M. A. PORAI-KOSHITS, N. D. MITROFANOVA y L. I. MARTINENKO, *J. Struc. Chem.*, 7, 128 (1966) y 9, 467 (1968).

- (32) R. B. MARTIN, "Complexes of α -amino acids with chelatable side Chain donor atoms", Cap. 1 en "Metal Ions in Biological Systems", editada por H. SIGEL Marcell Dekker, New York-Basel, Vol. 9 (1979).
- (33) D. VAN DER HELM, M. B. LAWSON y E. I. ENWALL, Acta Crystallogr., B27, 2411 (1971).
- (34) H.M.N.H. IRVING y J.R.R.R. FRAUSTO DA SILVA, J. Chem. Soc., 488 (1963).
- (35) S. GONZALEZ GARCIA y J. NICLOS GUTIERREZ, Ars. Pharm., 22, 429 (1981).
- (36) S. GONZALEZ GARCIA, J. NICLOS GUTIERREZ, M. T. FERNANDEZ MARTINEZ, Studia Chemica, 9, 147 (1984).
- (37) M. T. FERNANDEZ MARTINEZ, J. M. GONZALEZ PEREZ, S. GONZALEZ GARCIA y J. NICLOS GUTIERREZ, Ars Pharm. 27, 455 (1986).
- (38) J. M. GONZALEZ PEREZ, M. T. FERNANDEZ MARTINEZ, M. L. GONZALEZ MOLES, S. GONZALEZ GARCIA y J. NICLOS GUTIERREZ, Ars Pharm., 28, 175 (1987).
- (39) J. NICLOS GUTIERREZ, Tesis Doctoral, Fac. Farmacia, Universidad de Granada, Granada, 1980.
- (40) M.J. FERNANDEZ MARTINEZ, Tesis Doctoral, Fac. Farmacia, Universidad de Granada, Granada, 1983.
- (41) W. B. GUENTHER, "Chemical Equilibrium", Plenum Press, New York, (1975).
- (42) E. BERMEJO y A. PRIETO BOUZA, "Aplicaciones analíticas del AEDT y similares", Secret. Pub. Univ. Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, 1960.

- (43) T. S. WEST, "Complexometry with EDTA and related substances", 3rd Edic., BDH Chemicals, Edit. Broglia Press, London, 1972.
- (44) W. B. WENTHER, "Quantitative Chemistry: Measurements and Practice", Addison-Westey, Massachusetts, 1968.
- (45) G. SVELHA, "Automatic potentiometric titrations", Pergamon Press, London, 1978.
- (46) N. LINNET, "pH Measurements in Theory and Practice", Radiometer, A.S., Denmark, 1970.
- (47) J. M. TERCERO MORENO, Tesi's Doctoral, Fac. Farmacia Univ. de Granada, Granada, 1985.
- (48) P. MAIN, S. J. FISK; F. E. HULL, L. LESSINGER, G. GERMAIN, J. P. DECLERCQ and M. M. WOOLFSON, "MULTAN 80, a System of Computer Programs for the Automatic Solution of Crystal Structures from X-ray Diffraction Data"; University of York, York (England), and University of Louvain, Louvain (Belgium), 1980.
- (49) W. R. BUSING, Acta Cryst., Sect. A: Cryst. Phys., Diffr., Theor. Gen. Crystallogr., 1971, A27, 683.
- (50) (a) W. R. BUSING, K. O. MARTIN and H. A. LEVY, "ORFFE 3"; Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tennessee, 1971.
- (b) T. ITO and Y. SUGARAWA, Report BP7C, 1983; The Institut of Physical and Chemical Research, Wako, Japan.
- (c) C. K. JOHNSON, "ORTEP"; Report ORNL-3794; Oak Ridge National Laboratory: Oak Ridge, Tennessee, 1965.

- (51) International Tables for X-ray Crystallography;
Kynoch: Birmingham, England, 1974, vol.IV.
- (52) L. J. BELLAMY; "The infrared spectra of complex molecules", 3 Edic., Chapman and Hall, London, 1975.
Vol. 1. Ver, entre otras, pag. 265.
- (53) H.M.N.H. IRVING, M. G. MILES y L. D. PETTIT, Anal.
Chim. Acta, 38, 475 (1967).
- (54) D. SUTTON, "Espectros electrónicos de los complejos de los metales de transición", Edit, Reverté, Barcelona, 1975.
- (55) NGUYEN -HUY DUNG, B. VIOSSAT, A. BUSNOT, J.M. GONZALEZ PEREZ, S. GONZALEZ GARCIA y J. NICLOS GUTIERREZ; Inorg. Chem., 26, 2365 (1987).