

Seguimiento electroquímico del complejo de inclusión hierro- α -ciclodextrina

Gladys Bastardo¹, Marisela Choy², Oscar M. Alarcón¹, Jairo Márquez^{2*},
Olga P. Márquez², Pedro Navarro² y Mara Ramírez^{1,2}

¹Escuela de Nutrición y Dietética, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes
Mérida 5101, Venezuela. ²Instituto Venezolano Andino de Investigaciones Químicas,
División de Electroquímica (IVAIQUIM), Facultad de Ciencias, Universidad de Los Andes.
Mérida 5101, Venezuela.

Recibido: 28-05-99 Aceptado: 06-10-99

Resumen

La formación del complejo de inclusión del Fe^{2+} , con α -ciclodextrina (α -CD) se estudió por voltametría de pulso normal (VPN) y voltametría cíclica (VC) sobre electrodo de carbón vítreo, en solución acuosa, a pH 7.40 y a temperatura de 37°C. Los resultados voltamétricos muestran que el potencial de media onda ($E_{1/2}$) del FeSO_4 , a la concentración de $1 \times 10^{-4} \text{M}$, es de 0,384 V vs Ag /AgCl 0,1 M (KCl 0,1M). La adición de la α -CD a concentraciones entre $2,5 \times 10^{-4} \text{M}$ y $5 \times 10^{-2} \text{M}$ desplaza el $E_{1/2}$ del Fe^{2+} lo cual es indicativo de la formación del complejo Fe^{2+} - α CD bajo estas condiciones experimentales. El tratamiento de los datos por medio de la ecuación de Lingane da un valor estequiométrico de 2:1 (metal-ligando), para el complejo Fe^{2+} - α CD, y un valor de constante de disociación (K) de 35 M.

Palabras clave: Ciclodextrina; complejos de inclusión; hierro; voltametría.

Electrochemical monitoring of the inclusion complex iron- α -cyclodextrin

Abstract

Complexation of Fe^{2+} - α -cyclodextrin (α -CD) was followed by normal pulse voltammetry (NPV) and cyclic voltammetry (CV) on glassy carbon in aqueous solution at pH 7.40 and 37°C. The results showed that the half wave potential ($E_{1/2}$) of $1 \times 10^{-4} \text{M}$ FeSO_4 was 0.38 V vs Ag /AgCl 0.1 M in 0.1 M KCl. Addition of α -CD (ranging from $2.5 \times 10^{-4} \text{M}$ to $5 \times 10^{-2} \text{M}$), shifts the $E_{1/2}$ of Fe^{2+} towards negative values, which indicates the formation of the inclusion complex under our experimental conditions. It was found that two units of the metal participate for each unit of ligand (stoichiometry 2:1) and the dissociation constant was 35M.

Key words: Cyclodextrin; inclusion complex; iron; voltammetry.

* Autor para la correspondencia. Fax: 074 - 401286. E-mail: jamar@ciens.ula.ve

Introducción

Las ciclodextrinas son macromoléculas de origen natural que pueden formar compuestos de inclusión y se componen de una familia de carbohidratos oligoméricos cíclicos constituidos por unidades de D(+)-glucopiranosas enlazadas por uniones α -1-4 glicosídicas (1).

Esta propiedad de las ciclodextrinas para formar compuestos de inclusión, puede ser utilizada para interactuar selectivamente con una gran variedad de huéspedes orgánicos, inorgánicos o iones, alojándolos en su cavidad hidrofóbica con estequiometría, en solución de 1:1; 1:2 ó 2:1 (2). En los últimos años se ha incrementado el interés por el estudio de la formación de estos complejos, debido a su potencial utilidad en diferentes campos de la química, de la industria y en Salud Pública.

El hierro pertenece al grupo VII de la tabla periódica y se considera en la actualidad un metal traza esencial para los mamíferos, incluyendo al hombre (3). El Fe^{2+} participa en el transporte de O_2 desde los pulmones hacia los tejidos, mediante la hemoglobina (Hb), y en el almacenamiento del mismo a nivel muscular, mediante la mioglobina (3). Es un cofactor para diversas enzimas hemínicas (por ej. catalasas, peroxidases, citocromo C, etc.) y no hemínicas (por ej., aldolasa y triptófano oxigenasa) (3), juega un papel muy importante en el metabolismo energético, en los mecanismos de defensa corporal (inmunidad celular) (4, 5) y está asociado con la maduración normal de los linfocitos (6). Su carencia produce una enfermedad llamada anemia ferropénica, ampliamente difundida entre los habitantes de los países desarrollados y no desarrollados, especialmente en niños y mujeres embarazadas (7,8).

Los medicamentos ofrecidos comercialmente para la administración de hierro por vía oral producen en muchos pacientes alteraciones gástricas, tales como: dolor ab-

dominal, acidez, náuseas y malestar estomacal. Nos planteamos la posibilidad de suministrar este elemento traza complejo con ligandos inocuos (p. ej., ciclodextrinas) que contribuyan a eliminar estos efectos colaterales y a favorecer su absorción intestinal. La formación de un complejo de inclusión hierro-ciclodextrina pudiera tener estas características y de allí nuestro interés en el estudio electroquímico de la formación de este complejo de inclusión.

Experimental

Sistema electrónico utilizado

Todos los experimentos se realizaron en un Bioanalytical Systems, Inc. Bas 100 B/W Versión 2. Los resultados fueron procesados en una PC Pentium 200 MMX.

Celdas y electrodos utilizados

En este estudio se utilizó una celda de vidrio de 50 mL de capacidad, de un solo compartimiento, provista de tres electrodos y conexiones para la entrada y salida de gas inerte, para la eliminación del oxígeno disuelto en el medio. Como electrodo de trabajo, ET, se utilizó un electrodo de carbón vítreo (Área geométrica: $1,73 \text{ cm}^2$); como electrodo de referencia, ER, Ag/AgCl 0,1 M (KCl 0.1M) y como electrodo secundario o contraelectrodo, CE, un alambre de platino. Para mantener el experimento a 37°C se utilizó un termostato digital Haake DC3 y para el control diario de pH, un pH-Meter 691 Metrohm.

Preparación de las soluciones

Todas las soluciones se prepararon con agua de 18 M. Ohms y reactivos de alta pureza. Para el electrolito soporte ($\text{NaOH}/\text{CH}_3\text{COO-Na}$) se prepararon soluciones de NaOH 0,1 M y acetato de sodio 0,1 M, ajustándose el pH a 7,40, para realizar los barridos de blanco y para la preparación de las soluciones con la especie electroactiva. La solución de FeSO_4 (Sigma, $1 \times 10^{-4} \text{ M}$) se preparó en el mismo medio electrolítico. La solución de -

ciclodextrina se preparó a una concentración de 1×10^{-2} M.

Formación del complejo

Para la formación del complejo se prepararon soluciones con una concentración fija de FeSO_4 (10^{-4} M) y una concentración variable del ligando (α -ciclodextrina). Las diferentes concentraciones del ligando, obtenidas por dilución, fueron: 0, 2.5×10^{-4} M, 5×10^{-3} M, 7.5×10^{-4} M, 1×10^{-3} M, 2.5×10^{-3} M, 5×10^{-3} M, 1×10^{-2} M y 5×10^{-2} M.

Para el estudio del complejo se utilizaron las técnicas electroquímicas de voltametría cíclica (VC) y de pulso normal (VPN) según las indicaciones de la literatura (9-11).

Las condiciones óptimas de operación para la voltametría cíclica fueron: potencial inicial: 0,250 V; potencial superior: 0,250 V; potencial inferior: -0,800 V y velocidad de barrido: 100 mV s^{-1} y para la voltametría de pulso normal: potencial inicial: 0,250 V; potencial final: -0,800 V y velocidad de barrido: 3 mV s^{-1} , respectivamente.

Ecuaciones empleadas

Para la determinación de la estequiometría y la constante de equilibrio del complejo se empleó la ecuación de Lingane (12).

Resultados y Discusión

En la Figura 1 se muestra el voltagrama correspondiente al electrolito soporte, $\text{CH}_3\text{COONa} / \text{NaOH}$ 0.1 M, sobre electrodo de carbón vítreo a pH 7.40 y a 37°C . Se observa que el medio electrolítico no presenta señal en el intervalo de potenciales de 0.25 a -0.80 V. También se muestra el voltagrama de electroreducción del Fe^{2+} , a una concentración 1×10^{-4} M, se observa una onda de reducción con potencial de pico catódico (E_p) de -0.350 V y control difusional a altos sobrepotenciales.

En la Figura 2 se muestra el voltagrama de pulso normal para la electroreducción del Fe^{2+} a pH 7.40 y 37°C , en el electrolito soporte empleado. Se observa una onda de reducción bien definida, con un potencial de media onda próximo a los -0,35 V.

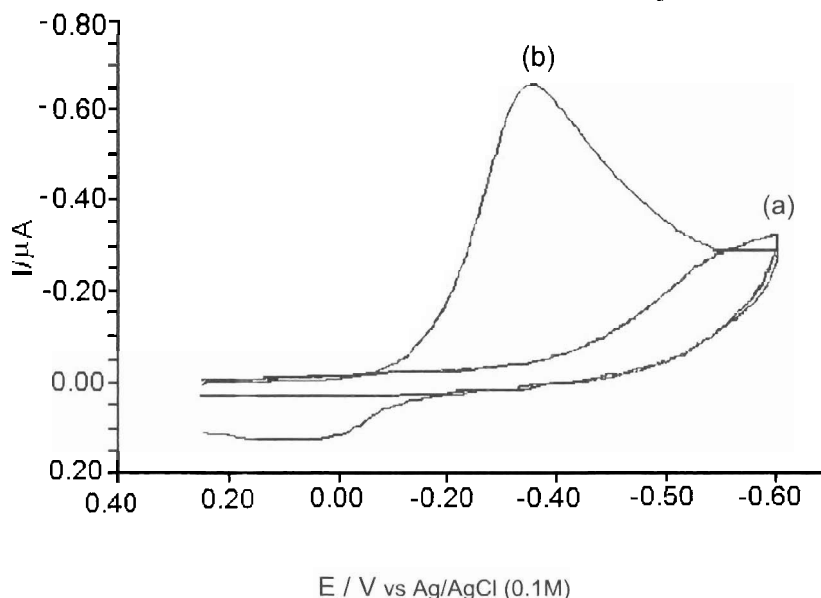


Figura 1. Voltametría Cíclica sobre electrodo de carbón vítreo para (a) NaOH/NaOAc ; pH = 7,40; Temperatura: 37°C y (b) FeSO_4 1×10^{-4} M en NaOH/NaOAc . Velocidad de barrido: 100 mV s^{-1} .

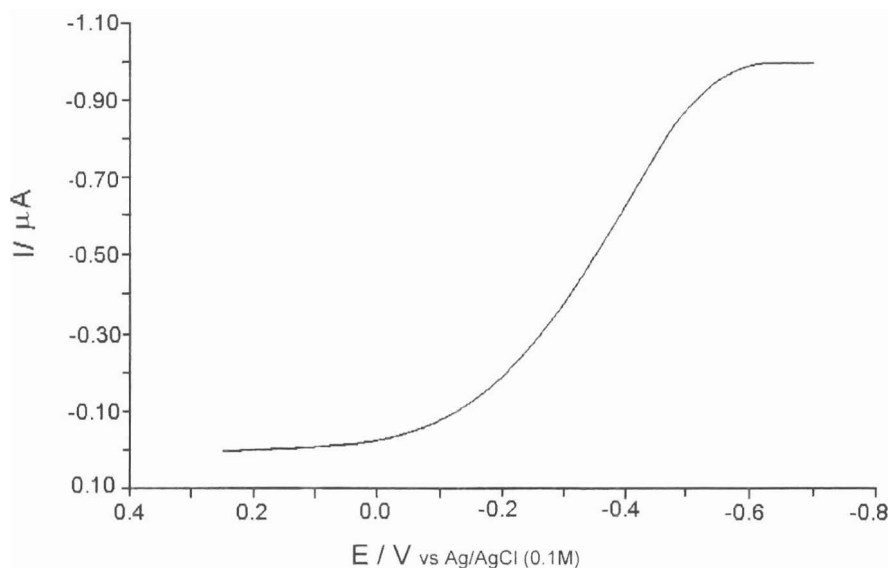


Figura 2. Voltametría de pulso normal de FeSO_4 10^{-4} M en medio electrolítico (NaOH / NaOAc); pH = 7,40; electrodo de trabajo: carbón vítreo; velocidad de barrido = 3 mV s^{-1} .

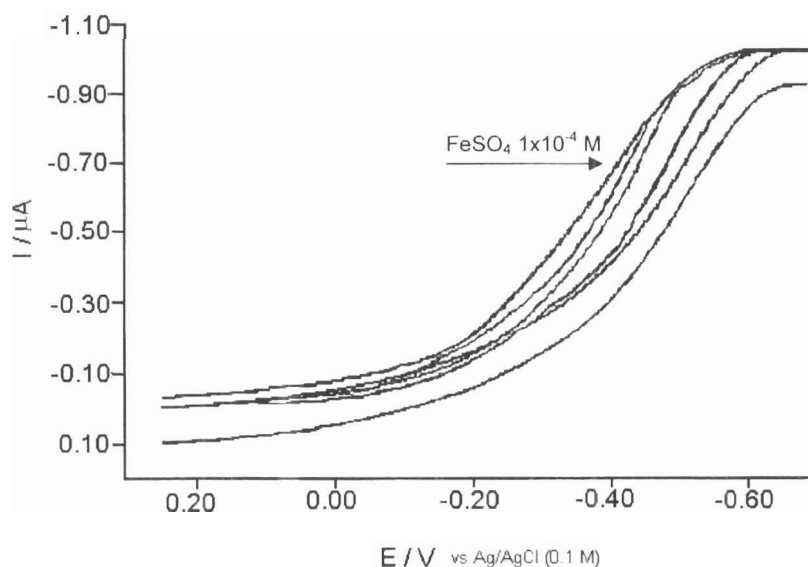


Figura 3. Voltametría de pulso normal. Efecto del incremento en la concentración del ligando sobre la respuesta voltamétrica y corrimiento del potencial de media onda del complejo de inclusión $\text{Fe}^{2+} - \alpha\text{-CD}$. $[\text{CD}] = 0; 2,5 \times 10^{-4}; 5 \times 10^{-3}; 1 \times 10^{-3}; 2,5 \times 10^{-3}; 1 \times 10^{-2}$ M. Electrodo de trabajo: carbón vítreo; velocidad de barrido = 3 mV s^{-1} .

La Figura 3 corresponde al voltagrama de pulso normal de la electroreducción del hierro en presencia de cantidades crecientes de $\alpha\text{-CD}$. Se observa un desplazamiento del

potencial de media onda hacia valores más negativos, indicativo de la formación del complejo correspondiente hierro-ciclodextrina.

Estudio de la Reversibilidad del Metal

Para el estudio de la reversibilidad se emplearon las ecuaciones:

$$E - E_{1/2} - \frac{0,059}{n} \log \frac{i}{i_d - i} \quad (12) \text{ y}$$

$$E = E_{1/2} - \frac{0,059}{\alpha n} \log \left(\frac{i}{i_d - i} \right) \quad (9)$$

donde E = potencial de reacción; $E_{1/2}$ = potencial de media onda; n = número de electrones transferidos; i = corriente a un potencial determinado; i_d = corriente de difusión; y α = coeficiente de transferencia.

Al graficar E vs $\log i/i_d - i$ (Figura 4) se obtiene una línea recta cuyo valor de pendiente es de -0,193, que concuerda bastante con el valor esperado para el comportamiento irreversible. Además, la señal del voltograma de pulso normal no tiene contraparte en un barrido inverso y el potencial de pico

se corre con la velocidad de barrido del potencial. Este resultado es similar al publicado por Santos y colaboradores. (13), quienes reportaron un sistema cuasireversible para los complejos ferroso y férrico-ácido hidroxámico.

Estequiometría del complejo

La Figura 5 muestra la gráfica de los potenciales de media onda versus logaritmo de la concentración del ligando. En este caso se encontró una recta cuya pendiente es igual a 0,100 que corresponde a una estequiometría 2:1 ($\text{Fe}^{2+}:\alpha\text{-CD}$).

$$\Delta E_{1/2} = -\frac{0,0615}{\alpha n} \log K - p \frac{0,0615}{\alpha n} \log(L)$$

(12) (37°C)

donde p = coeficiente estequiométrico; $\alpha = 1/2$; y $n = 2$.

$$P = 0,100 = \frac{0,059}{\alpha n} \Rightarrow p = 1,70$$

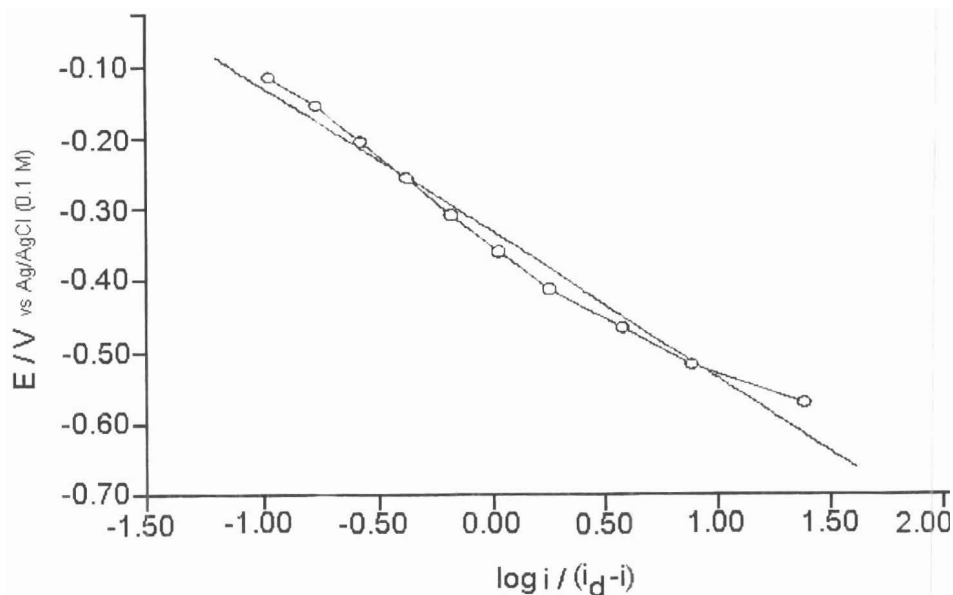


Figura 4. Gráfico diagnóstico para el estudio de la reversibilidad del $\text{Fe}^{2+} 1 \times 10^{-4} \text{ M}$ en $\text{NaOH-CH}_3\text{COO.Na } 0.1\text{M}$; temperatura 37°C ; pH 7.40; ET: carbón vítreo; velocidad de barrido: 3 mV s^{-1} .

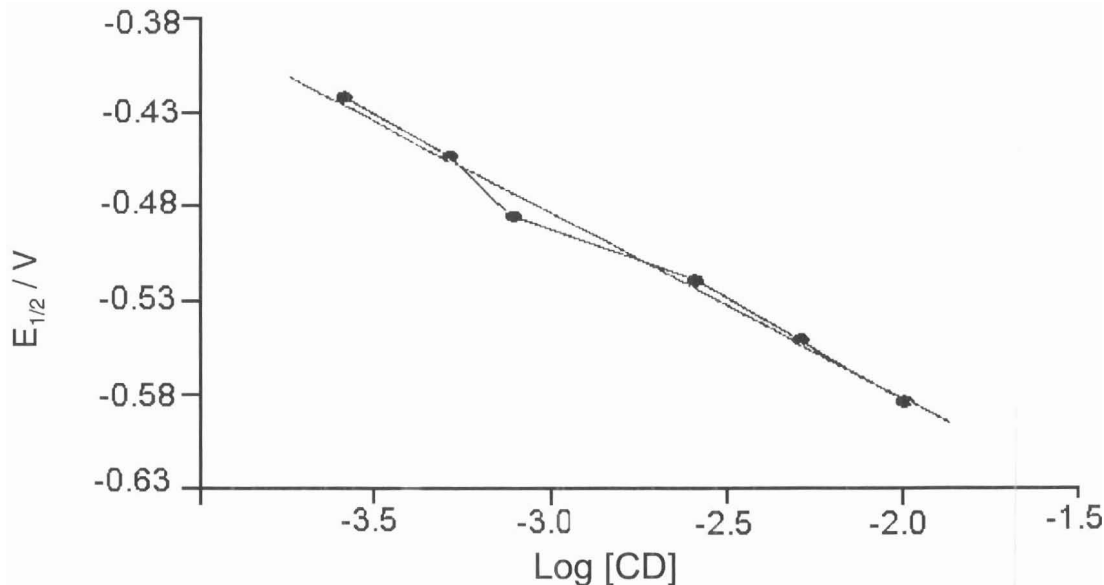


Figura 5. Representación gráfica para la determinación de la estequiometría y la constante de equilibrio por aplicación de la ecuación de Lingane [72]. Información tomada de la Figura 5.4.: Número de ligandos = 2.

Al comparar estos resultados con otras investigaciones encontramos valores diferentes. Así, para el complejo ferroceno- α -CD se ha asignado un valor de 1:2 (14). Sin embargo, la estabilidad varía, dependiendo de la relación huésped-anfitrión.

Determinación de la constante del complejo

Para esto se empleó la ecuación de Lingane (12). Los cálculos para determinar la constante de equilibrio para el complejo de inclusión se realizaron a partir del intercepto del gráfico de la Figura 5. Para el complejo Fe^{2+} - α -CD K fue de 35 M. Este valor es diferente a los reportados con los complejos de aniones inorgánicos y α - β CD. Los aniones estudiados fueron IO_3^- , I^- , Br^- , NO_3^- , y IO_3^- . La técnica utilizada fue la potenciometría a diferentes temperaturas. La fuerza iónica en esa investigación fue de 0,5M. Los valores de las constantes fueron los siguientes para la α -CD: $IO_3^- = 0,81$; $I^- = 8,80$; $Br^- = 0,41$; $NO_3^- = 1,44$; y $IO_3^- = 0,89$. Sin embargo, cuando se formó el complejo con α -CD- ácido benzoico,

la K tuvo un valor de 250, y para el complejo α -CD-benzoato un valor de $K = 10,5$. Al parecer, estas discrepancias se deben a la diferencia entre los dos complejos (aniones) y en nuestro caso un catión, a pesar de ser la ciclodextrina el agente complejante (15).

En conclusión, los resultados obtenidos indican que, en las condiciones experimentales empleadas, se forma el complejo Fe^{2+} - α -CD con una estequiometría 2:1 (metal-ligando) y un valor de la constante de disociación (K) de 35. La formación de estos complejos se ha explicado como una interacción ion-dipolo entre el catión metálico y la carga parcial negativa de los átomos de oxígeno, observándose por regla general, la tendencia del metal a ubicarse en el centro del poliéter.

La relevancia y el interés hacia los compuestos de inclusión se relaciona primordialmente con el hecho de que ciertas propiedades físicas y químicas de las especies huéspedes, en este caso, el hierro, tales como: reactividad química, p^K y solubilidad

pueden alterarse. Este hecho es muy interesante y se sugiere que este complejo pudiera ser empleado con éxito en el tratamiento de aquellas situaciones clínicas que cursan con una absorción intestinal disminuida del metal. Esto será motivo de estudios ulteriores en el hombre y en diversos animales de experimentación.

Agradecimientos

Los autores agradecen al CDCHT-ULA y al CEP-ULA por el apoyo recibido.

Referencias Bibliográficas

1. SZEJTTLI J. *Cyclodextrins and their Inclusion Complexes*, Academial Kiado, Budapest (Hungary), 1982.
2. AGRIFOGLIO G, TERUEL H. *Soc Ven Química* 16: 3-7, 1993.
3. AGGETT P.J. *Clin Endocrinol Metabol* 14: 513-543, 1985.
4. RONNLUND D.R., SUSKIND R.M. *J Pediat Gastroenterol Nutr* 2: 5172-5180, 1983.
5. COUSINS R.J. *Mineral Homeostasis in the Elderly*. Alan R. Liss Inc., New York (USA), pp. 207-222, 1989.
6. CARPENTIERI V., MYERS J., THORPE L., DAESCHNER III C.W., HAGGARD M.E. *Cancer Res* 46: 981-984, 1986.
7. WOODRUFF C.W. *Pediatr Clin N Am* 24: 85-105, 1977.
8. WADSWORTH G.R. *Rev Nutr Diet* 21:75-85, 1975.
9. BARD J, FAULKNER L.R. *Electrochemical Methods. Fundamentals and Applications*, John Willey Inc., New York (USA), pp. 461-620, 1974.
10. KISSINGER P.T., HEINEMAN W.R. *Laboratory Techniques in Electroanalytical Chemistry*, Marcel Dekker Inc., New York (USA), pp. 582-604, 1984.
11. Grupo de Electroquímica de Southampton. *Instrumental Methods in Electrochemistry*, Ellis Horwood (England), pp. 179-235, 1990.
12. LINGANE J.J. *Chem Rev* 29: 1, 1941.
13. SANTOS M.A., GONCALVES M.L. *Electrochim Acta* 37: 205-209, 1992.
14. McCORMACK S., RUSSELL N., CASSIDY J.F. *Electrochim Acta* 37: 1939-1944, 1992.
15. GELB R.J., SCHWARTZ L.M., RADEOS M., LAUFER D. *J Phys Chem* 87: 3349-3354, 1983.