

Complejos de vanadio(III) en solución acuosa con los aminoácidos glicina y cisteína

Vito Lubes^{1*}, Marla Mendoza² y Felipe Brito^{2*}

¹Departamento de Química. Universidad Simón Bolívar. Valle de Sartenejas. Apartado 89000. Caracas 1080 A. Venezuela. ²Centro de Equilibrios en Solución, Facultad de Ciencias. Universidad Central de Venezuela (UCV). Caracas 1040, Venezuela

Recibido: 16-04-03 Aceptado: 29-09-03

Resumen

Se estudió mediante medidas de fuerzas electromotrices ($emf(H)$), la formación de los complejos de Vanadio(III) con los aminoácidos Glicina (Gly) y Cisteína (Cys) en solución acuosa a 25°C y en KCl 3,0 M ($M = \text{mol/dm}^3$) como medio iónico inerte. El análisis de los datos potenciométricos mediante el programa computacional de mínimos cuadrados generalizados LETAGROP, indica la formación de cantidades significativas de los complejos VHL^{3+} , VL^{2+} , VL_2^+ y VL_3 con la Glicina (Gly, HL) y de los complejos VH_2L^{3+} , VHL^{2+} , VL^+ , $V(HL)_2^+$, $V(HL)(L)$ y VL_2^- con la Cisteína (Cys, H_2L). Las respectivas constantes de estabilidad de los complejos formados fueron determinadas.

Palabras clave: Aminoácidos; complejos de V(III); constantes de estabilidad; equilibrios en solución; especiación.

Vanadium(III) complexes in aqueous solution with the amino acids glycine and cysteine

Abstract

It was studied by means of electromotive forces measurements ($emf(H)$), the formation of the Vanadium(III) complexes with the amino acids Glycine (Gly) and Cysteine (Cys) in aqueous solution at 25°C and in 3.0 M ($M = \text{mol/dm}^3$) KCl as ionic media. The analysis of the potentiometric data by means of the least-squares computational program LETAGROP, indicates the formation of significant quantities of the complexes VHL^{3+} , VL^{2+} , VL_2^+ and VL_3 with Glycine (Gly, HL) and the complexes VH_2L^{3+} , VHL^{2+} , VL^+ , $V(HL)_2^+$, $V(HL)(L)$ and VL_2^- with Cysteine (Cys, H_2L). The respective stability constants of the complexes formed were determined.

Key words: Amino acids; solution equilibria; speciation; stability constants; V(III) complexes.

Introducción

A diferencia de los compuestos de V(V) y V(IV), los estudios de compuestos de V(III) con ligandos de interés biológico son muy escasos (1), tanto por la susceptibilidad a la oxidación del V(III), como por la alta tendencia a hidrolizar de este ion.

Aunque se ha comprobado que los complejos de vanadio(III)-cisteína tienen efectos anticancerígenos importantes contra la leiomyosarcoma inducida en ratas (2), sólo se tienen algunos reportes de un estudio cinético de la formación de complejos de V(II) y V(III) con cisteína (3), así, como la pre-

* Autor para la correspondencia. E-mail: vitolubes@hotmail.com, lubesv@usb.ve, fbrito@strix.ciens.ucv.ve.

paración de un complejo bis(L-cisteinato) vanadato(III) (4). La especiación química en solución acuosa de este sistema es muy poco conocida (5).

Castillo y Ramírez (6), estudiaron mediante análisis elemental, susceptibilidad magnética, infra rojo, espectro electrónico, los complejos de V(III) con la Gly, reportando la formación del complejo $VCl_3(GlyH)_3$, donde el aminoácido actúa como ligando monodentado, coordinándose a través del grupo carboxílico.

Kovala-Demertzi y colaboradores (7), estudiaron la formación de los complejos de V(III) con los aminoácidos L-Serina, L-Treonina y L-Leucina, mediante análisis elemental, susceptibilidad magnética, infra rojo, espectro electrónico y medidas termogravimétricas, reportando la formación de los complejos VL^{2+} , VL_2^+ y VHL_2^{2+} , con estos aminoácidos.

Con este trabajo queremos conocer las especies que se forman en solución entre el ion V(III) y los aminoácidos glicina y cisteína, así como, determinar sus respectivas constantes de formación, como una contribución al conocimiento de la especiación química de estos sistemas, que son muy importantes por sus posibles aplicaciones anticancerosas.

Materiales y Métodos

El tricloruro de vanadio (Merck p.a) y los aminoácidos Glicina (Merck p.a) y Cisteína (Sigma > 99%) fueron empleados sin mayor purificación. La solución de HCl y KOH fueron preparadas a partir de ampollas Fixanal. Las soluciones fueron preparadas usando agua triple destilada y todas contienen KCl (Merck p.a) 3,0 M ($M = \text{mol/dm}^3$) como medio iónico. La solución de KOH fue estandarizada empleando ftálato ácido de potasio (Merck p.a) empleando fenolftaleína como indicador. Para prevenir la hidrólisis de la solución madre de VCl_3 , ésta contenía una concentración de HCl de 200 mmol/dm³.

Las titulaciones potenciométricas fueron realizadas en atmósfera inerte burbu-

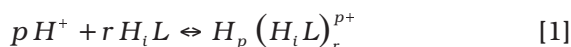
jeando argón (GIV) dentro del vaso de reacción, el cual consiste en un recipiente de paredes dobles que es mantenido a 25°C haciendo circular agua termostatzada a las paredes externas del rector. Las medias fueron realizadas empleando un potenciómetro PHM-64 Radiometer y utilizando un electrodo de vidrio Radiometer GK2401C con referencia interna.

Las medidas de $emf(H)$ se realizaron mediante la siguiente pila: REF//S/EV, donde EV representa el electrodo de vidrio; S, la disolución en equilibrio y REF, representa la semicelda de referencia. A 25°C el potencial (mV) de la pila anterior viene dado por la ecuación de Nernst: $E = E^\circ + 59.16 \log h + j$; siendo E° es el potencial estándar de la pila y j una constante relacionada con el potencial de difusión en la unión líquida //. Los experimentos se realizaron en dos etapas sucesivas. La primera etapa consiste en una titulación ácido-base fuerte en la cual se determinan los valores de E° y j , y la segunda etapa es el experimento propiamente dicho. Para determinar las constantes de acidez de los aminoácidos, en la segunda etapa se añadió una cantidad pesada del aminoácido, una cantidad conocida de ácido fuerte y posteriormente, esta mezcla fue titulada con KOH de concentración conocida. La segunda etapa para los sistemas $H^+ - V(III) - \text{Aminoácido}$, consistió en añadir una cantidad pesada del aminoácido y una alícuota de la disolución madre de V(III) y posteriormente, se tituló esta mezcla con base fuerte. Las medidas fueron realizadas empleando una concentración total de metal **B** de 2,8 mM y relaciones Aminoácido/metal **R** de 1/1, 4/1 y 10/1.

Resultados y Discusión

Constantes de acidez de los aminoácidos Gly y Cys

Las constantes de acidez de los aminoácidos estudiados vienen dados según la reacción general [1]:



donde H_iL representa la forma abreviada del aminoácido, siendo $i=1$ para la Gly e $i=2$ para la Cys.

Los datos potenciométricos fueron analizados mediante el programa computacional de mínimos cuadrados generalizados LETAGROP (8, 9). En la Figura 1 se muestran los resultados en la forma $Z_c(\text{pH})$, en la cual, Z_c es el número medio de moles de protones disociados por mol de ligando $\{Z_c = (h - H - k_w h^{-1}) / H_iL\}$; donde H y H_iL representan las concentraciones analíticas de protón y aminoácido y las letras minúsculas las respectivas concentraciones en equilibrio.

En la Tabla 1 se resumen los valores de las constantes de acidez de los aminoácidos estudiados, los cuales están de acuerdo con los valores reportados en la bibliografía para el mismo medio iónico y temperatura (5). Considerando a los aminoácidos en la forma totalmente protonada, vemos que los valores de pK_1 representan la disociación del grupo carboxílico, el pK_2 para la glicina representa la disociación del grupo amino, y para la cisteína el valor de pK_2 representa la disociación del grupo SH, y el pK_3 de la Cys representa la disociación del grupo amino Tabla 1.

En las Figuras 2 y 3 se muestran los diagramas de distribución de especies de los aminoácidos Gly y Cys, respectivamente.

Constantes de formación de los complejos de V(III) con los aminoácidos Gly y Cys

Los datos potenciométricos del sistema $H^+ - V(\text{III}) - \text{Aminoácidos}$ fueron analizados considerando la reacción general [2]:



donde H_iL representa los aminoácidos Gly ($i=1$) y Cys ($i=2$), y la carga del complejo fue omitida por brevedad.

En la Figura 4 se muestran los resultados en la forma $Z_B(\text{pH})$ del sistema $H^+ - V(\text{III}) - \text{Gly}$. Siendo Z_B , el número medio de

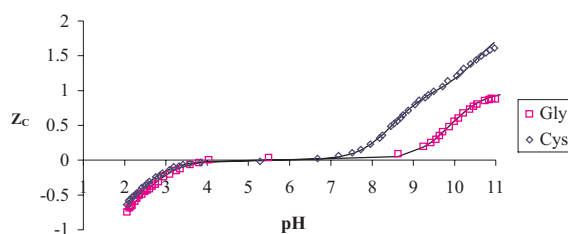


Figura 1. Gráfico de $Z_c(\text{pH})$ de los sistemas $H^+ - \text{Gly}$ y $H^+ - \text{Cys}$.

Tabla 1
Constantes de acidez ($\text{Log } \beta_{p,r}$) de los aminoácidos Gly y Cys con sus respectivos valores de pK estudiados en KCl 3.0 M a 25°C

$\text{Log } \beta_{p,r}$	Gly	Cys
1,1	2,42(3)	2,22(2)
-1,1	-9,88(4)	-8,48(2)
-2,1	-	-19,07(3)
Dispersión (σZ_c)	0,02470	0,02018
pK_1	2,42(3)	2,22(2)
pK_2	9,88(4)	8,48(2)
pK_3	-	10,59(5)

El n° entre paréntesis representa 3 veces la desviación estándar.

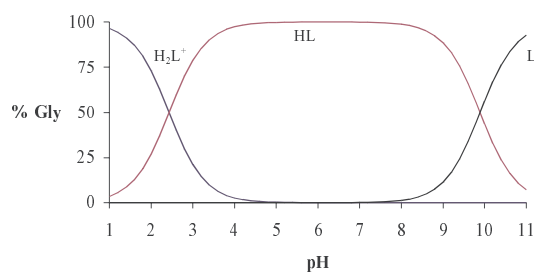


Figura 2. Diagrama de distribución de especies del sistema $H^+ - \text{Gly}$.

moles de protones disociados por mol de vanadio(III) $\{Z_B = (h - H - k_w h^{-1}) / B\}$; donde, B representa la concentración analítica de vanadio(III) y los demás símbolos tienen el mismo significado anteriormente descrito.

El análisis de los datos mediante el programa computacional LETAGROP (8, 9), nos indica la formación de los complejos VHL^{3+} , VL^{2+} , VL_2^+ y VL_3 con la Glicina. En la Tabla 2 se resumen los valores de las constantes de formación de este sistema.

En la Figura 5 se presenta el diagrama de distribución de especies del sistema $H^+V(III)\text{-Gly}$, para $B = 2$ mM y una relación aminoácido/ $V(III)$ $R = 10/1$. Se aprecia que el complejo ácido VHL^{3+} predomina a valores de $pH = 2$, y los complejos VL^{2+} , predomina a un valor de pH de 3,5 aproximadamente, el complejo VL_2^+ , predomina a un pH de 4,5 y finalmente, a $pH > 5$ el complejo VL_3 es el más abundante.

En cuanto a las estructuras de los complejos obtenidos, podemos decir que en el complejo VHL^{3+} , el aminoácido actúa como ligando monodentado, coordinándose a través del grupo carboxílico, considerando un modo de coordinación similar a la del complejo $VCl_3(\text{GlyH})_3$ reportado por Castillo y Ramírez (6). Mientras que en los complejos VL^{2+} , VL_2^+ y VL_3 , la glicina actúa como ligando bidentado, coordinándose a través de los grupos amino y carboxílico respectivamente, formando un anillo quelato de 5 miembros. En estos complejos la coordinación es similar a la del complejo de $V(III)$ con picolinato $[V(\text{pic})_3]H_2O$ reportado por Chatterjee y colaboradores (10), donde, el ligando picolinato, actúa como ligando bidentado, coordinándose a través del grupo carboxílico y al átomo de nitrógeno del anillo piridínico, formando 3 anillos quelatos de 5 miembros.

En la Figura 6 se muestran los resultados $Z_B(pH)$ del sistema $H^+V(III)\text{-Cys}$.

El análisis de los datos potenciométricos nos indican la formación de los complejos VH_2L^{3+} , VHL^{2+} , VL^+ , $V(HL)_2^+$, $V(HL)(L)$ y VL_2^- .

En la Tabla 3 se resumen los valores de las constantes de formación del sistema $H^+V(III)\text{-Cys}$. En la cual se muestra que el valor de la constante de formación del complejo VL_2^- obtenido no tiene una buena pre-

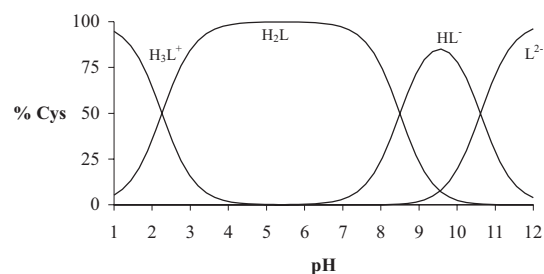


Figura 3. Diagrama de distribución de especies del sistema $H^+\text{-Cys}$.

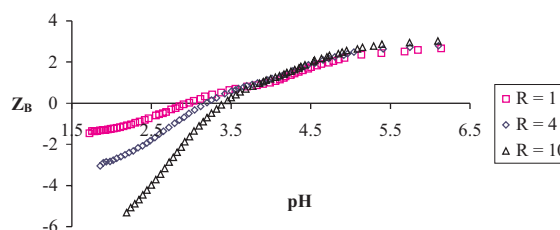


Figura 4. Gráfico de $Z_B(pH)$ del sistema $H^+V^{3+}\text{-Gly}$.

Tabla 2
Constantes de formación ($\text{Log } \beta_{p,q,r}$) del sistema $H^+V^{3+}\text{-Gly}$

Reacción	$\text{Log } \beta_{p,q,r}$
$V^{3+} + HL \rightleftharpoons VHL^{3+}$	3,00(6)
$V^{3+} + HL \rightleftharpoons VL^{2+} + H^+$	-0,11(5)
$V^{3+} + 2HL \rightleftharpoons VL_2^+ + 2H^+$	-2,50(8)
$V^{3+} + 3HL \rightleftharpoons VL_3 + 3H^+$	-5,43(6)
Dispersión (σ_{ZB})	0,05426

El n° entre paréntesis representa 3 veces la desviación estándar.

cisión debido a que éste se forma en una pequeña extensión antes de la precipitación del $V(OH)_3$.

En la Figura 7 se presenta el diagrama de distribución de especies del sistema $H^+V(III)\text{-Cys}$, para $B = 2$ mM y una relación aminoácido/ $V(III)$ $R = 10/1$. Se aprecia que el complejo ácido VH_2L^{3+} predomina a valo-

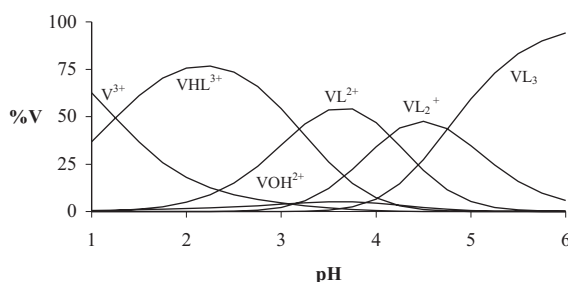


Figura 5. Diagrama de distribución de especies del sistema H^+-V^{3+} -Gly para $B=2$ mM y $R=10/1$.

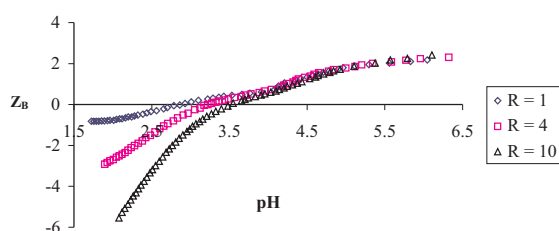


Figura 6. Gráfico de $Z_B(pH)$ del sistema H^+-V^{3+} -Cys.

Tabla 3

Constantes de formación ($\text{Log } \beta_{p,q,r}$) del sistema H^+-V^{3+} -Cys

Reacción	$\text{Log } \beta_{p,q,r}$
$V^{3+} + H_2L \rightleftharpoons VH_2L^{3+}$	6,10(2)
$V^{3+} + H_2L \rightleftharpoons VHL^{2+} + H^+$	3,40(2)
$V^{3+} + H_2L \rightleftharpoons VL^+ + 2H^+$	-1,14(6)
$V^{3+} + 2H_2L \rightleftharpoons V(HL)_2^+ + 2H^+$	0,42(8)
$V^{3+} + 2H_2L \rightleftharpoons V(HL)(L) + 3H^+$	-4,08(3)
$V^{3+} + 2H_2L \rightleftharpoons VL_2^- + 3H^+$	-11,5 max -11,2
Dispersión (σZ_p)	0,02073

El n° entre paréntesis representa 3 veces la desviación estándar.

res de $pH < 2$, los complejos VHL^{2+} y $V(HL)L$ predominan a un valor de pH de 3,5 y 6 respectivamente, los complejos VL^+ y $V(HL)_2^+$ se forman en menor extensión a un pH de 4,5 y el complejo VL_2^- predomina a pH 8 aproximadamente.

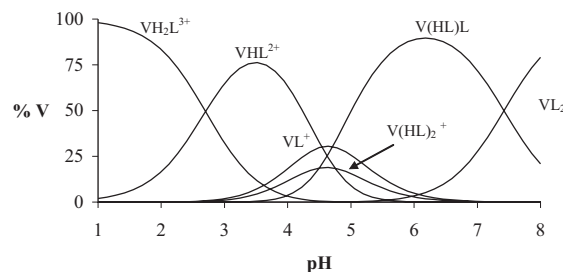


Figura 7. Diagrama de distribución de especies del sistema H^+-V^{3+} -Cys para $B=2$ mM y $R=10/1$.

Comparando estos resultados obtenidos con los reportados anteriormente con la Cys, vemos que Konstantatos y colaboradores (3), proponen la formación de los complejos de VL^+ y VL_2^- . Maeda y colaboradores (4), estudiaron mediante medidas de uv-vis, voltamperometría cíclica la formación de los complejos de V(III) con cisteína, proponiendo la formación de los complejos $V(HL)_2^+$, $V(HL)L$, $V(HL)LOH$, VL_2OH^{2-} y $VL_2(OH)_2^{3-}$. Así como también, logran obtener la estructura mediante difracción de rayos X del complejo VL_2^- .

La diferencia con el modelo que estamos proponiendo es que nuestras medias están limitadas por problemas de precipitación. Maeda trabaja con concentraciones de metal del orden de 10^{-4} M y concentraciones de Cys de 50 mM, logrando llegar hasta un pH de 8, valor de pH en el cual supuestamente, abundarían las especies VL_2OH^{2-} y $VL_2(OH)_2^{3-}$.

El modo de coordinación que hemos considerado para el complejo VH_2L^{3+} , la Cys actúa como ligando monodentado, coordinándose a través del grupo carboxílico, mientras que, en el complejo VHL^{2+} , la Cys se coordina a través de los grupos carboxílico y amino, formando un anillo quelato de 5 miembros. En el complejo VL , la Cys se coordina al V(III) a través de los grupos amino, carboxílico y sulfhídrico, formando dos anillos quelatos, uno de 5 miembros con coordinación (N-O), y otro de 6 miembros, con coordinación (N-S). En el complejo $V(HL)_2^+$ las dos moléculas de Cys se coordinan a través de los grupos carboxílico y amino formando dos anillos quelatos

de 5 miembros. En el complejo V(HL)L, tenemos a una molécula de Cys que actúa como ligando tridentado, coordinándose a través de los grupos carboxílico, amino y sulfhídrico, mientras que la otra molécula de Cys se coordina a través de los grupo carboxílico y amino. Y finalmente, en el complejo VL_2^- las dos moléculas de Cys actúan como ligando tridentado, coordinándose a través de los grupos carboxílico, amino y sulfhídrico, de acuerdo a la estructura del complejo VL_2^- reportado por Maeda y colaboradores (4).

Conclusiones

Se determinaron las constantes de formación de los complejos de V(III) con los aminoácidos Gly y Cys. En el sistema H^+ -V(III)-Gly el modelo que mejor ajustó los datos potenciales incluye a las especies VHL^{3+} , VL^{2+} , VL_2^+ y VL_3 (Gly, HL). Mientras que en el sistema H^+ -V(III)-Cys el modelo que mejor ajustó los datos incluye a las especies VH_2L^{3+} , VHL^{2+} , VL^+ , $V(HL)_2^+$, $V(HL)(L)$ y VL_2^- (Cys, H_2L).

Agradecimientos

Agradecemos al CDCH de la UCV por la subvenciones recibidas (Proyectos B03.12.4562.1999 y PG 03.12.4645.2000).

Referencias Bibliográficas

1. BUKIETYNSKA K., KROT-LACINA K. *Polyhedron* 20: 2353-2361, 2001.
2. EVANGELOU A., KARKABOUNAS S., KALPOUZOS G., MALAMAS M., LIASKO R., STEFANOUD., VLAHOS A. T. *Cancer Lett* 119: 221-228, 1997.
3. KONSTANTATOS J., KALATZIS G., VRACHNOU-ASTRA E., KATAKIS D. *J Chem Soc Dalton Trans* 2461-2468, 1985.
4. MAEDA H., KANAMORI K., MICHIBATA H., KONO T., OKAMOTO KEN-ICHI., HIDAKA J. *Bull Chem Soc Jpn* 66: 790-796, 1993.
5. MARTELL A.E., SMITH.M., MOTEKAITIS R.J. *NIST Critical Stability Constants of Metal Complexes Database*, US Department of Commerce, Gaithersburg, MD, 1993.
6. CASTILLO M., RAMIREZ E. *Transition Met Chem* 9: 268-270, 1984.
7. KOVALA-DEMERTZI D., DEMERTZIS M., TSANGARIS J. M. *Bull Soc Chim Fr* 558-563, 1986.
8. BRITO F., GONCALVES J. Proyecto S1-1228, *CONICIT*. Caracas, Venezuela, 1981.
9. ARNEK R., SILLÉN L.G., WARNQVIST B. *Arkiv Kemi* 31: 341-352, 1969.
10. CHATTERJEE M., GJOSH S., NANDI A. K. *Polyhedron* 16(7): 2917-2923, 1997.