

UNIVERSIDAD DE SONORA

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE CIENCIAS QUÍMICO BIOLÓGICAS

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE MATERIALES MULTI- COMPONENTES FORMADOS A PARTIR DE ÁCIDOS BORÓNICOS COMBINADOS CON AMINOÁCIDOS

TESIS PROFESIONAL PRÁCTICA

Que para obtener el Título de:

QUÍMICO BIÓLOGO CLÍNICO

Presenta:

Patrón Trinidad Berenice Guadalupe

Hermosillo, Sonora

JUNIO 2018

Repositorio Institucional UNISON



**“El saber de mis hijos
hará mi grandeza”**



Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess

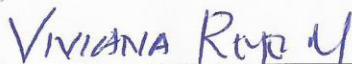
APROBACIÓN

Los miembros del jurado designado para revisar la Tesis Profesional de Berenice Guadalupe Patrón Trinidad la han encontrado satisfactoria y recomiendan que sea aceptada como requisito parcial para obtener el Título de Químico Biólogo Clínico.

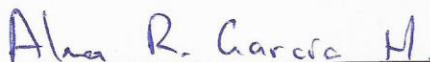
Atentamente:



Dr. Javier Hernández Paredes
Presidente



Dra. Viviana Reyes Márquez
Secretario



Dra. Alma Ruth García Haro
Vocal



Iliana Celina Infanta Muñoz Palma
Suplente

AGRADECIMIENTOS

Tengo un enorme agradecimiento con innumerables personas que de una u otra forma influyeron o me ayudaron durante todo este proceso.

A mi familia: mi querida madre, por ser siempre incondicional, darme su apoyo y palabras de aliento en todo momento, gracias por estar conmigo y que Dios te bendiga siempre, al igual que a mis hermanos y a un súper ángel que está en el cielo, muchas gracias.

Quiero agradecer el apoyo al Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo (CIAD), en especial al Dr. Rogelio Sotelo Mundo por el acceso al difractor de monocristal D8 QUEST Bruker, al Dr. Herbert Höpfl del Centro de Investigaciones Químicas de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos (CIQ-UAEM) por el apoyo brindado con reactivos y acceso al difractor de rayos-X de polvos D8 Bruker, al Dr. Mario Enrique Álvarez Ramos (Posgrado en Nanotecnología, UNISON) por el acceso a los laboratorios de síntesis y al Dr. Roberto Carlos Carrillo Torres por el apoyo con la técnica FTIR (Departamento de Física, UNISON), al consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el apoyo dado a través del proyecto INFR-2014-01-225455 y en general al departamento de Física-UNISON por la oportunidad y el apoyo de participar en este proyecto.

Agradezco a mi director de tesis el Dr. Javier Hernández Paredes por haberme brindado la oportunidad de trabajar junto a él en esta tesis, y también por toda paciencia y el apoyo durante la realización de ésta.

A la Dra. Viviana Reyes Márquez del departamento de Químico Biólogo-UNISON, por todo su apoyo y asesoría durante el desarrollo de esta tesis, al igual que a mis sinodales la Dra. Ileana Muñoz y la Dra. Alma García por sus sugerencias y consejos.

A mis amigos: Alma, Anna, Ashley, Erika, Kassim, Michelle, Martha, gracias por su apoyo, por la presión y también por el bullying, J. Carrillo por toda tu ayuda, mil gracias a todos.

ÍNDICE

	Página
LISTA DE TABLAS	6
LISTA DE FIGURAS	7
RESUMEN	9
INTRODUCCIÓN	10
OBJETIVOS	12
Objetivo General	12
Objetivos Particulares	12
ANTECEDENTES	13
Ácidos Borónicos	13
Propiedades Físicas, Seguridad y Manejo	16
Derivados del Ácido Borónico	18
Aminoácidos	18
Características Físicas y Químicas	20
Aminoácidos Esenciales y No Esenciales	21
Estereoquímica	24
Enlaces de Hidrógeno	25
Características de los Enlaces de Hidrógeno	27
Enlaces Químicos Débiles	31
Fuerzas de Van Der Waals	32
Terapia por Captura Neutrónica en Boro	33
Espectroscopía Infrarroja	36
Celda Unitaria	38
Difracción de Rayos X	40
MATERIALES Y MÉTODOS	41
Equipos	42
Metodología	42
Pesado de los Reactivos	42
Molienda Mecánica	43
Espectrometría Infrarroja por Transformada de Fourier	43
Solubilidad	44

Cristalización en solución	44
Microscopía Óptica	44
Difracción de rayos-X de monocristal	45
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	46
Espectroscopia Infrarroja por Transformada de Fourier (FTIR)	48
Estructura del Compuesto LP4APBA	53
CONCLUSIONES	58
RECOMENDACIONES	59
BIBLIOGRAFÍA	60
ANEXOS	63

LISTA DE TABLAS

Tabla		Página
1.	Energía de enlaces frecuentes por puentes de hidrógeno (Moeller, 1981).	26
2.	Propiedades fisicoquímicas de enlaces de hidrógeno débiles, moderado y fuertes (Gili & Gili , 2009).	28
3.	Especificaciones de los aminoácidos y ácidos borónicos utilizados para la síntesis de los materiales estudiados en esta tesis.	41
4.	Mezclas y solventes utilizados, en las cuales se observaron cambios significativos en su espectroscopia IR.	46
5.	Mezcla de compuestos de los cuales se observaron cambios significativos en la fase de cristalización.	47
6.	Mezcla de ácidos borónicos que presentaron cambios en su cristalización.	47
7.	Comparativo de bandas de espectroscopia IR L-prolina, 4APBA y LP4APBA.	49
8.	Comparativo de bandas de espectroscopia IR L-prolina, 6M3PBA y LP6M3PBA.	51
9.	Datos cristalográficos de LP4APBA forma monoclinica.	54

LISTA DE FIGURAS

Figura		Página
1	Estructura química del Bortezomib (Lorenzo Fernández, Farmacología Básica y Clínica, 2015).	14
2	Estructura general de los aminoácidos (Manson & Jones, 2003).	18
3	Formación del enlace peptídico.	19
4	Molécula Zwitterión (Campbell & Peters, 2006).	20
5	Clasificación de aminoácidos, esenciales y no esenciales. (Fernández, 2015).	22
6	Estereoisómeros D- y L- del ácido tartárico (Garritz, 1994).	24
7	Formación del enlace de hidrógeno (Atkins & Jones, 2006).	25
8	Nomenclatura básica del enlace de hidrógeno (Gili & Gili, 2009).	26
9	Linealidad del enlace de hidrógeno.	27
10	Enlaces bifurcados y aceptores compartidos (Asociación de Química, 2007).	29
11	Formación de puentes de hidrógeno de Fluoruro de hidrógeno y agua. (Garritz, 1998).	30
12	Formación de partículas α en núcleos de Li para la implantación en células tumorales (American Chemical Society, 2005).	34
13	Representación de los tres tipos de celdas unitarias cúbicas (Ebbing & Gammon, 2010).	39
14	Estructura de los ácidos borónicos utilizados.	41
15	Balanza de laboratorio.	42
16	Mortero de ágata que se utilizó para la molienda mecánica y espátula de acero inoxidable, para la recolección de las muestras.	43
17	Espectrómetro de Infrarrojo Spectrum Two modelo UATR de Perkin Elmer.	44
18	Microscopio Óptico "MIC-D" de Olympus.	45
19	Espectros FTIR de LP4APBA y sus precursores (L-prolina línea azul; 4APBA línea roja; LP4APBA línea negra).	48
20	Espectros FTIR de LP6M3PBA y sus precursores (L-prolina línea	50

azul; 6M3PBA línea roja; LP6M3PBA línea negra).

21	Unidad asimétrica del nuevo compuesto LP4APBA. Los átomos color gris son C, los átomos color rojo son O, los átomos color azul son N, los átomos color rosa son B y los átomos color blanco son H.	53
22	Celda unitaria del nuevo compuesto LP4APBA.	54
23	Se muestran las interacciones intermoleculares más relevantes que podemos observar en el compuesto LP4APBA. En esta imagen se omitieron los hidrógenos para apreciar con mayor claridad las distancias de los puentes de hidrógeno.	55
24	Las moléculas LP2, se unen entre sí a través de enlaces de hidrógeno N2-H...O6.	56
25	Moléculas LP1, se unen entre sí a través de enlaces de hidrógeno N2-H...O2.	56
26	Se muestran 4 interacciones las cuales ocurren entre LP1, LP2, AB1, AB2 y agua.	57

RESUMEN

El proyecto de tesis consistió en obtener posibles nuevos materiales multi-componentes formados a partir de la combinación de ácidos borónicos con aminoácidos, los posibles nuevos compuestos fueron L-prolina con ácido 6-Metoxi-3-piridinilborónico (LP6M3PBA) y L-prolina con ácido 4-fenilborónico (LP4PBA). Las moléculas que forman los compuestos interactuaron entre sí a través de interacciones débiles, como lo son los puentes de hidrógeno, esperando que se forme la interacción sintón $\text{-COO}^{\cdots}\text{B(OH)}_2$ (Hernández-Paredes, y otros, 2015).

Estos materiales fueron sintetizados por diferentes rutas de cristalización, se utilizó el método de molienda mecánica asistida con solvente y se re-cristalizaron por medio de la técnica de evaporación lenta de solventes.

A los materiales obtenidos se les realizó la caracterización de espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR), donde se encontraron cambios en los picos principales de los grupos funcionales principales de los nuevos materiales contra los precursores.

El material obtenido de la mezcla de L-prolina y 4APBA, fue LP4APBA, el cual fue analizado con la técnica de difracción de Rayos-X de monocristal para determinar su estructura y demostrar la existencia de enlaces intermoleculares a través de puentes de hidrógeno.

INTRODUCCIÓN

La presente tesis se enfoca en estudiar y desarrollar nuevos materiales cristalinos multi-componentes a partir de ácidos borónicos. Los compuestos borónicos han mostrado ser eficientes para tratamientos de tumores mediante la terapia de captura neutrónica en boro (TCNB), además, de poseer propiedades bactericidas y micóticas.

En la actualidad el cáncer es la segunda causa de muerte, se considera que a lo largo del siglo XXI llegará a ser la primera causa de muerte entre los países desarrollados. El cáncer es una enfermedad originada por un conjunto de células que crecen y se desarrollan de manera incontrolada extendiéndose a tejidos sanos. En general, las células cancerígenas pierden sus características primitivas, invadiendo tejidos próximos o incluso más alejados de la célula original, formando metástasis y creciendo de un modo descontrolado (Forouzanfar, Afshin, Alexander, Anderson, & Zulfiqar, 2016).

Una de las terapias empleadas para el tratamiento del cáncer es la radioterapia, dentro de la radioterapia existen distintas técnicas como son la braquiterapia, la cual consiste en la colocación de fuentes radiactivas encapsuladas dentro del propio tumor, o la teleterapia, la cual consiste en el uso de aceleradores de partículas para irradiar los tejidos cancerosos con rayos gamma, rayos-X, electrones o iones de distinto tipo (Baeza, 2017).

Existen otro tipo de terapias en fase de desarrollo que aún no forma parte de las terapias estándares. Una de ellas es la TCNB, la cual se puede considerar como una combinación de las técnicas de braquiterapia y teleterapia (Gómez González, 1997).

La TCNB se utiliza principalmente para el tratamiento de tumores cerebrales, sin embargo se tiene el obstáculo de atravesar la barrera encefálica para suministrar el boro en el tejido maligno. Por lo que queremos formar compuestos multi-componentes utilizando aminoácidos como agentes de co-cristalización (Gómez González, 1997).

En esencia, la terapia por captura neutrónica (TCN) es un procedimiento de radioterapia cuyo objetivo es la erradicación de células tumorales cuya ubicación exacta no puede ser conocida plenamente y al mismo tiempo impedir que este tipo de células

cancerosas residuales no se conviertan en nuevos focos de células tumorales. Los procedimientos de radiación comunes no poseen tal selectividad, y su utilidad se basa en la suposición de que las células malignas tienen una mayor sensibilidad a la radiación que sus contrapartes normales. Estas suposiciones por desgracia no siempre son certeras y diversas células llegan a ser altamente resistentes a la radioterapia (Gómez González, 1997).

A través de métodos de co-cristalización es posible estabilizar moléculas en distintos arreglos cristalinos, haciendo viable la obtención de materiales con propiedades físico-químicas nuevas, como lo son el punto de fusión, solubilidad, estabilidad, entre otras. Por lo que, es de particular interés para esta tesis la formación de nuevos materiales multi-componentes co-cristalizados a partir de ácidos borónicos con moléculas biológicas como lo son los aminoácidos, permitiendo obtener propiedades biofísicas deseadas para su posible uso en la técnica TCNB.

La co-cristalización ha sido ampliamente utilizada con el propósito de desarrollar nuevos materiales moleculares a partir de sistemas orgánicos basados en interacciones débiles, como lo son los puentes de hidrógeno, a través de éstas interacciones es posible formar nuevas estructuras (Hernández Cano, Foces-Foces, & Martínez-Ripoll, 1995).

Experimentos preliminares llevados a cabo en el Centro de Investigaciones Químicas (UAEM) y en el Departamento de Física de la Universidad de Sonora han mostrado que es factible sintetizar nuevos materiales multi-componentes o producir cambios significativos en la estructura cristalina de las formas sólidas obtenidas por los experimentos de co-cristalización. Con base en lo anterior, surgió el particular interés de investigar estos materiales y especialmente de probar si mediante los métodos de co-cristalización se es capaz de modificar las propiedades físico-químicas de estos materiales (Hernández-Paredes, y otros, 2015).

OBJETIVOS

Objetivo General

Sintetizar y caracterizar nuevos materiales multi-componentes formados a partir de ácidos borónicos en combinación con aminoácidos.

Objetivos Particulares

1. Sintetizar diferentes materiales mediante el método de molienda mecánica, utilizando diferentes mezclas de solventes para asistir la molienda.
2. Identificar nuevos materiales mediante FTIR.
3. Determinar la estructura de un nuevo material con difracción de rayos-X de monocristal.

ANTECEDENTES

Ácidos Borónicos

La estructura cristalina determinada por rayos-X del ácido fenilborónico fue reportada en 1977 por Retting y Trotter. Los cristales son ortorrómbicos y cada unidad simétrica consiste en dos moléculas distintas unidas a través de un par de enlaces de hidrógeno. El CBO_2 se encuentra en el mismo plano que en el anillo de benceno, con un giro respectivo alrededor del enlace C-B de 6.6° y 24.1° para las dos moléculas independientes de $\text{PhB}(\text{OH})_2$. Cada conjunto dimérico también está vinculado con enlaces de hidrógeno con otras cuatro unidades similares para dar una serie infinita de capas. El análisis cristalográfico con rayos-X de los ácidos borónicos como ácido p-metoxifenilborónico y 4-carboxi-2-nitrofenil son consistentes con este patrón (Hall, 2012).

Recientemente las estructuras de dos ácidos borónicos heterocíclicos, 2-bromo y ácido 2-cloro-5-piridilborónico fueron reportadas. Inspirado en la estructura del ácido fenilborónico por su comportamiento y su propensión a formar dímeros con enlaces de hidrógeno, West y colaboradores reportaron el diseño de nuevos sólidos porosos tipo diamante de la cristalización del ácido tetraborónico conforma tetraédrica. También, fueron encontrados el fenil y el ácido p-metoxifenilborónico en la cristalización de 4,4-bipiridina en conjuntos supramoleculares que implican enlaces de hidrógeno entre grupos $-\text{B}(\text{OH})_2$ y nitrógenos de bipiridina (Hall, 2012).

La figura 1 presenta la estructura química del Bortezomib, el cual fue uno de los fármacos precursores en el tratamiento de células neoplásicas, éste es un inhibidor del proteosoma. Se ha diseñado específicamente para inhibir la actividad quimotripsina del proteosoma 26S en células de mamífero. El proteosoma 26S es un complejo proteico de gran tamaño que degrada las proteínas ubiquitinadas. La vía ubiquitina proteosoma desempeña un papel esencial en la secuencia del recambio de determinadas proteínas, ya que así mantiene la homeostasia en el interior de las células. La inhibición del proteosoma 26S evita esta proteólisis dirigida y afecta a múltiples cascadas de

señalización intracelulares, lo que origina, en última instancia, la muerte de la célula neoplásica (Carretero Colomer, 2005).

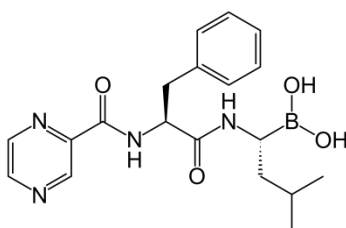


Figura 1. Estructura química del Bortezomib (Lorenzo Fernández, Farmacología Básica y Clínica, 2015)

Los experimentos realizados demuestran que el bortezomib es citotóxico para distintos tipos de células neoplásicas y que las células cancerosas son más sensibles a los efectos proapoptóticos de la inhibición del proteosoma que las células normales. El bortezomib reduce el crecimiento tumoral in vivo en muchos modelos preclínicos de tumor, incluido el mieloma múltiple, actualmente lo fabrica el laboratorio Janssen-Cilag internacional NV de Johnson & Johnson (Carretero Colomer, 2005).

En la actualidad el limitado número de métodos para la preparación de derivados de ácidos borónicos ha impedido su uso como reactivo sintético. Pero, el panorama está cambiando rápidamente, ya que uno de los últimos avances en la preparación de ácido borónico es el uso de métodos C-H (activación/borilación). Han ocurrido cambios en el desarrollo de nuevas condiciones y catálisis para expandir el alcance de transición de enlaces metal catalizado C-C usada en los procesos de formación del ácido borónico (Hall, 2012).

Se encontraron complejos de rodio para catalizar la adición de ácido borónico a enonas y aldehídos, estos descubrimientos han florecido de los procesos de enantioselectividad catalítica altamente eficientes que pueden permitir productos funcionales en

más de 99% pureza. El acoplamiento catalizado por cobre de ácidos borónicos con heteroátomos funcionales como fenoles, aminos y amidas es ahora otra aplicación sintética reciente que ha contribuido a la reciente aparición de ácidos borónicos como una clase popular de reactivos. Éste nuevo y útil proceso ha venido firmemente establecido en la síntesis de productos naturales y en la investigación de química medicinal (Lorenzo Fernández, Farmacología Básica y Clínica, 2015).

El nuevo producto activo para estas reacciones de ácido borónico puede ser explotado aún más, haciendo uso de numerosas posibilidades de transformación ofrecidas por el grupo residual de boronato. Los ácidos borónicos y varios de estos derivados ésteres pueden servir como ácidos de Lewis estables y leves, esta propiedad única ha inspirado el desarrollo de catálisis de varios procesos de reacción, incluyendo transformaciones asimétricas (Frankland, 2017).

La habilidad de los ácidos borónicos para formar enlaces covalentes reversibles con las unidades de diol de carbohidratos ha sido explotada en el desarrollo de receptores para los sacáridos. El desarrollo de sensores para medir el nivel de glucosa en sangre de pacientes con diabetes y una revisión exhaustiva de esta área intensiva ha resultado de gran interés. El ácido borónico por mucho tiempo ha sido conocido por unirse e inhibir la acción de ciertas clases de enzimas proteolíticas. Está claro que el espectacular aumento de la popularidad del ácido borónico como una clase de compuesto puede ser solo el comienzo (Hall, 2012).

Estructuralmente, los ácidos borónicos son compuestos orgánicos trivalentes que contienen boro estos poseen un sustituyente alquilo y dos grupos hidroxilo para llenar la valencia restante en el átomo de boro. Estos compuestos abióticos se derivan sintéticamente a partir de fuentes primarias de boro tales como ácido bórico, que se hace por acidificación de bórax con dióxido de carbono. Ésteres de borato, los principales precursores de los derivados de ácido bórico, se realizan mediante una simple deshidratación del ácido bórico con alcoholes.

Los ácidos borónicos son productos de la segunda oxidación de boranos, su estabilidad a la oxidación atmosférica es considerablemente superior a la del ácido borónico. El producto de la tercer oxidación de boranos, ácido bórico, es un compuesto muy estable y relativamente benigno para los humanos (Hall, 2012).

Sus propiedades únicas como ácido orgánico suave de Lewis y su perfil de reactividad moderada junto con su estabilidad y facilidad de manejo, hace del ácido borónico una clase particularmente atractiva de intermedios sintéticos. Por otra parte, debido a su baja toxicidad y su fácil degradación lo hacen ambientalmente amigable, pueden considerarse como compuestos “verdes”. Ellos son sólidos que tienden a existir como mezclas de anhídridos oligoméricos, en particular, las boroxinas de seis miembros cíclicos.

En las últimas dos décadas, el estado de los ácidos borónicos en química se ha elevado de compuestos peculiares y un tanto olvidadas a una clase privilegiada de compuestos intermedios sintéticos. Por ejemplo las esperanzas de terapia con ácido borónico finalmente se han concretado. La reciente aprobación del agente anti-cáncer Velcade, el primer ácido borónico que contiene el fármaco comercializado, confirma aún más el nuevo estatus del ácido borónico, como una clase importante de compuestos en la química y la medicina (Hall, 2012).

Propiedades Físicas, Seguridad y Manejo

A temperatura ambiente, los ácidos borónicos son químicamente estables y muestran más auto-estabilidad por períodos largos. Para minimizar la oxidación y autooxidación deben ser almacenados bajo de una atmosfera inerte. Cuando se deshidrata, ya sea con un agente que atrapa agua o mediante co-evaporación o aspiración alta, los ácidos borónicos forman anhídridos oligoméricos cíclicos y lineales tal como las boroxinas triméricas.

La exposición al aire de muestras secas de ácidos borónicos se toma como iniciador para el proceso de autooxidación. Por esta razón, es mejor almacenar los ácidos borónicos en un ambiente ligeramente húmedo. Debido a la fácil deshidratación, los ácidos borónicos tienden a proveer algunos puntos de fusión poco fiables (Hall, 2012).

La acidez de Lewis en los ácidos borónicos y la capacidad de donación del enlace de hidrógeno de sus grupos hidroxilo se combinan para prestar un carácter popular para la mayoría de estos compuestos. La solubilidad parcial de muchos ácidos borónicos ya sea en agua o en solventes orgánicos polares a menudo complica el aislamiento y purificación (Hall, 2012).

En virtud de su deficiente valencia, los ácidos borónicos poseen un orbital p vacío. Ésta característica les confiere propiedades únicas como los ácidos orgánicos de Lewis que pueden coordinar moléculas básicas (Sigma-Aldrich, 2017).

Existen consideraciones de seguridad sobre los ácidos borónicos éstos, presentan una particularidad no tóxica comparada con otros compuestos orgánicos. Se demostró sus bajos niveles de toxicidad en un poco de agua y se excreta sin daños por el riñón. En mayor contenido de grasa soluble la toxicidad es moderada. Los ácidos borónicos no presentan una particular amenaza ambiental y el destino final de todos estos ácidos ya sea en el aire y en el medio acuoso, es en el ácido bórico debido a su lenta oxidación. Este último es un compuesto relativamente inocuo y puede llegar a ser tóxico, solo bajo altas dosis diarias. Una aguda ingestión de ácido bórico ni siquiera es una amenaza de efecto de envenenamiento mortal para los seres humanos, a menos que esté acompañado de otro mal funcionamiento de salud como la deshidratación (Sigma-Aldrich, 2017).

Derivados del Ácido Borónico

Para la conveniencia en la purificación y caracterización los ácidos borónicos son a menudo mejor manejados como derivados de éster, en cual los dos grupos de hidroxilos están ocultos. Igualmente, la transformación del grupo hidroxilo en otros sustituyentes tal como haluros puede proveer una incrementada reactividad necesaria para varias aplicaciones sintéticas (Hall, 2012).

Aminoácidos

Los aminoácidos son las subunidades de las proteínas y todos poseen la misma estructura básica formada por un carbono central (carbono α), un grupo amino (NH_2), un grupo carboxilo (COOH) y una cadena lateral (R). Existen 22 aminoácidos naturales que difieren en su cadena lateral, la figura 2 muestra la estructura general de los aminoácidos.

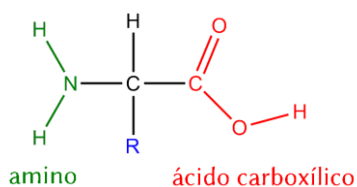


Figura 2. Estructura general de los aminoácidos
(Manson & Jones, 2003).

Los aminoácidos forman proteínas al unirse entre sí mediante enlaces peptídicos, éstos últimos se producen al unirse el grupo amino de un aminoácido con el grupo carboxilo siguiente. En el polipéptido puede haber desde unos pocos a varios miles de aminoácidos, cuya secuencia está determinada por bases del ADN (Manson & Jones, 2003).

El enlace peptídico se produce por condensación de los aminoácidos, en la figura 3 se presenta la interacción de formación del enlace peptídico. Es una unión covalente fuerte, resistente al calor, a los pHs extremos y a los detergentes, tiene una energía de enlace de 380kJ/mol y una longitud de 1.32Å. Al tener un doble enlace parcial, el grupo peptídico es plano, sin embargo, alrededor de los otros enlaces se produce la rotación libre, dando lugar a diferentes ángulos π y σ que confieren considerable flexibilidad a la cadena polipeptídica. La carga parcial presente en el oxígeno y el nitrógeno del enlace permite la atracción entre dos uniones peptídicas, formando un enlace hidrógeno débil, con una energía de enlace de 5 kJ/mol (Manson & Jones, 2003).

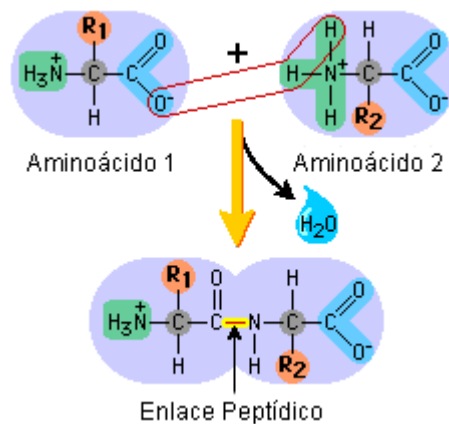


Figura 3. Formación del enlace peptídico.

Características Físicas y Químicas

Los aminoácidos poseen propiedades diferentes a los compuestos orgánicos de bajo peso molecular y semejan más bien sales inorgánicas. Son fácilmente solubles en medio acuoso, pero ligeramente solubles o insolubles en solventes orgánicos. Sus puntos de fusión son muy altos comparados con los compuestos orgánicos de bajo peso molecular y la mayoría tiene un punto de fusión por encima de 200°C. En solución neutra, los aminoácidos existen como iones doblemente cargados, conocidos como zwitteriones, y no como moléculas no-ionizadas, la figura 4 presenta el diagrama de una partícula en forma zwitteriónica y otra no cargada (Campbell & Peters, 2006).



Figura 4. Molécula Zwitterión (Campbell & Peters, 2006).

Los puntos de fusión altos pueden explicarse en términos de la alta energía requerida para romper enlaces iónicos en la red cristalina. Los compuestos análogos tales como ácidos sustituidos o aminas sustituidas, lo mismo que ésteres de aminoácidos, son no polares y tienen puntos de fusión mucho más bajos. Algunas otras propiedades físicas confirman también que casi todos los aminoácidos alifáticos existen como zwitteriones. La fuerte carga positiva en el grupo $-\text{NH}_3$, induce una tendencia a que el grupo $-\text{COOH}$ pierda un protón y, por lo tanto, los aminoácidos son ácidos fuertes (Campbell & Peters, 2006).

Los aminoácidos migran en un campo eléctrico y esta propiedad constituye la base de uno de los métodos para su separación. La dirección y magnitud de la migración

depende en gran parte de la forma iónica predominante del aminoácido en solución, la cual, a su vez está determinada por el pH del amortiguador usado para electroforesis. El pH al cual la carga neta es cero y no ocurre migración en un campo eléctrico se conoce como punto isoeléctrico (PI). Para los aminoácidos este es usualmente el mismo que el punto isoiónico, definido como el pH al cual las cargas positivas y negativas son iguales, cuando se considera solamente el equilibrio de grupos cargados con H^+ . En el caso de las proteínas estos dos puntos no son siempre los mismos, puesto que a los aminoácidos pueden unirse iones diferentes al H^+ . Para los aminoácidos que contienen solamente un grupo $-COOH$ y un $-NH_2$ como grupos ionizables, el PI se encuentra en la mitad de los valores de pK para estos grupos (Campbell & Peters, 2006).

Aminoácidos Esenciales y No Esenciales

Los aminoácidos no esenciales se sintetizan en el organismo, por lo que no son necesarios en la dieta. Los aminoácidos esenciales no pueden ser sintetizados por los organismos en su totalidad o en cantidades suficientes por lo que deben ser ingeridos en la dieta, la figura 6 presenta los aminoácidos esenciales y no esenciales (Manson & Jones, 2003).

Se han propuesto varios métodos para clasificar los aminoácidos sobre la base de sus grupos radicales (R). El más significativo de estos métodos se fundamenta en la polaridad de los grupos R, existen 4 clases principales, en la figura 5 se presenta la clasificación de los aminoácidos según la polaridad del grupo radical (Voet, Voet, & Pratt, 2007).

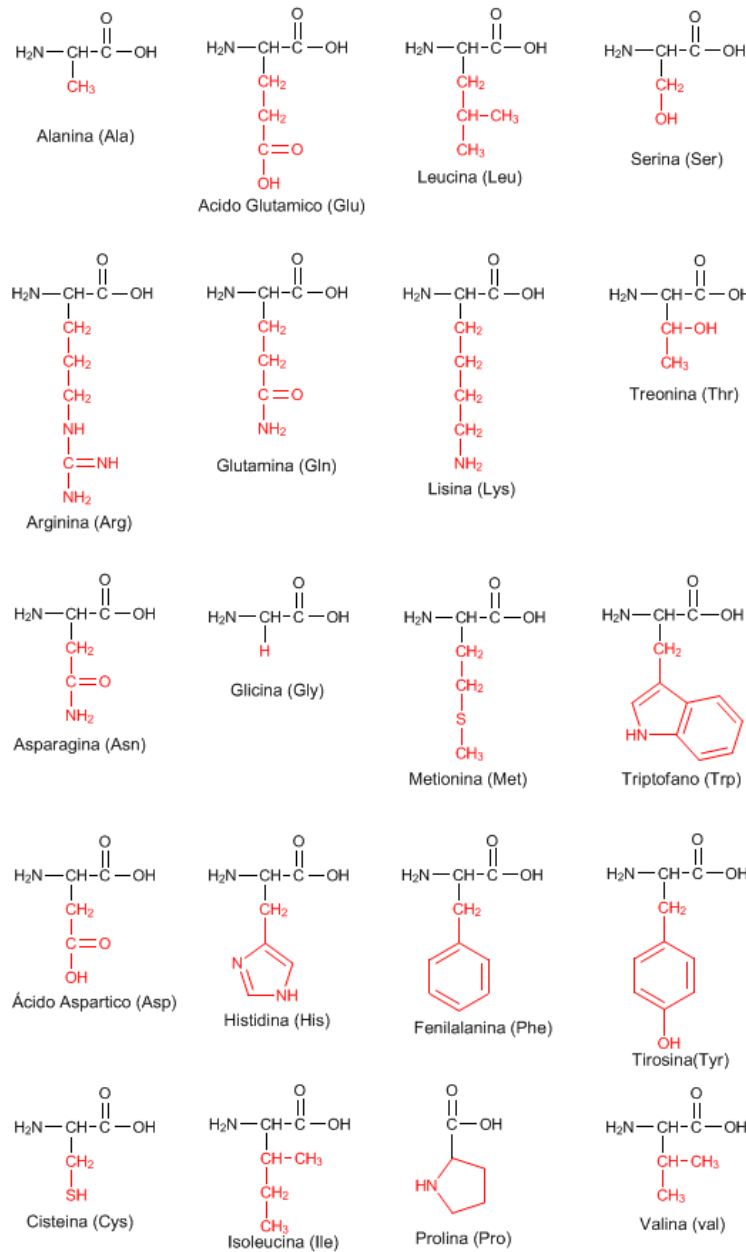


Figura 5. Clasificación de aminoácidos, esenciales y no esenciales. (Fernández, 2015)

Nueve aminoácidos poseen cadenas laterales apolares. La glicina posee la cadena lateral más pequeña posible, un átomo de hidrógeno. La alanina, la valina, la leucina y la isoleucina presentan cadenas laterales hidrocarbonadas alifáticas cuyo

tamaño varían entre el grupo metilo de una alanina y el de los grupos butiloisoméricos de la leucina y la isoleucina. La metionina posee una cadena lateral de tiol éter que se asemeja a un grupo n-butilo en muchas de sus propiedades físicas. La prolina, un aminoácido secundario cíclico, tiene restricciones de conformación impuesta por la naturaleza cíclica de su grupo lateral pirrolidina, que es único entre los 20 aminoácidos estándares. La fenilamina, con su mitad fenilo y el triptófano, con su grupo indol, contienen grupos laterales aromáticos que se caracterizan por el tamaño y la apolaridad (Voet, Voet, & Pratt, 2007).

Seis aminoácidos poseen cadenas laterales polares sin carga. La serina y la treonina poseen grupos radicales hidroxilos de diferentes tamaños. La asparagina y la glutamina presentan cadenas laterales de amina de distintos tamaños. La tirosina posee un grupo fenólico que, junto con los grupos aromáticos de la fenilalanina y el triptófano, es responsable de casi toda la absorbancia de UV y la fluorescencia exhibida por las proteínas. El puente disulfuro es de mucha importancia en la estructura de las proteínas: puede unir distintas cadenas polipeptídicas o formar entrecruzamientos entre dos cisteínas de la misma cadena. La confusa similitud entre los términos cisteína y cistina llevó a que en ocasiones a la primera se le denominara residuo hemicitina, sin embargo, a partir de la observación de que la cistina se origina en el enlace cruzado de dos residuos de cisteína después de la biosíntesis polipeptídica, el término (cistina) comenzó a utilizarse con menos frecuencia (Voet, Voet, & Pratt, 2007).

Cinco aminoácidos poseen cadenas laterales cargadas. Los aminoácidos básicos tienen carga positiva a valores de pH fisiológico: ellos son la lisina, que presenta una cadena lateral butilamino; la arginina, que soporta un grupo guanidino y la histidina, una de cuyas mitades es el imidazol. De los 20 aminoácidos solo la histidina (que tiene un $pK=6$) ioniza dentro de la escala de pH fisiológico. A un pH de 6, su grupo lateral imidazol solo está cargado en un 50%, lo que hace que la histidina sea neutra en el extremo básico del espectro del pH fisiológico. Como consecuencia, las cadenas laterales de histidina participan en las reacciones catalíticas de las enzimas. Los aminoácidos ácidos, como los ácidos aspártico y glutámico, tienen carga negativa por encima de un pH 3; en su estado ionizado, se los suele denominar aspartato y glutamato. La asparagina y la glutamina son las amidas de los ácidos aspártico y glutámico, respectivamente (Voet, Voet, & Pratt, 2007).

Estereoquímica

Existen estereoisómeros D y L para todos los aminoácidos, excepto para la glicina (que es el aminoácido más simple, no tiene ningún enantiómero, porque tiene dos átomos de hidrógeno junto al átomo de carbono) todos los aminoácidos que se aíslan de los polipéptidos son ópticamente activos, estos rotan el plano de la luz polarizada. La dirección y el ángulo de la rotación puede medirse con un instrumento conocido como polarímetro (Garritz, 1994).

Las moléculas ópticamente activas son asimétricas, es decir que no se pueden superponer con sus imágenes especulares de la misma manera que una mano izquierda no se superpone con la mano derecha. Los átomos centrales de estas moléculas se conocen como centros asimétricos o quirales, y se afirma que tienen la propiedad de la quiralidad. Los átomos de carbono-alfa de los aminoácidos son centros asimétricos, la figura 6 presenta a los estereoisómeros D y L del ácido tartárico (Garritz, 1994).

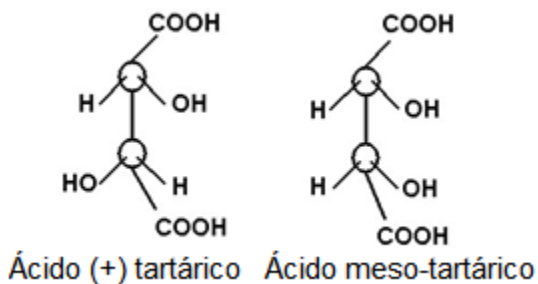


Figura 6. Estereoisómeros D- y L- del ácido tartárico(Garritz, 1994).

Enlaces de Hidrógeno

Entre los diferentes tipos de enlaces químicos débiles, los enlaces de hidrógeno son de los más importantes. Un enlace de hidrógeno se forma cuando un átomo de hidrógeno unido de forma covalente a un átomo electronegativo también es atraído hacia otro átomo electronegativo. Por lo general, los elementos electronegativos implicados son átomos de oxígeno o nitrógeno, la figura 7 presenta la formación de un enlace de hidrógeno (Atkins & Jones , 2006)

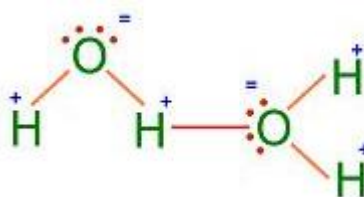


Figura 7. Formación del enlace de hidrógeno (Atkins & Jones , 2006).

Desde un punto de vista químico, los enlaces de hidrógeno pueden ser clasificados como homonuclear y heteronuclear, la primera se divide a su vez en homomolecular y heteromolecular, de acuerdo a si los sustituyentes R1 y R2 son iguales o no. Los enlaces de hidrógeno normales D-H...A, se refieren generalmente a dos centros o monodentados, mientras que la situación de los múltiples enlaces de hidrógeno aceptores es indicado por los términos de tres centros, bifurcadas o bidentados y cuatro-centros o tridentado.

La donación múltiple de enlaces de hidrógeno es indicado como donación doble, quelado o donación triple. La conectividad de los enlaces de hidrógeno en los cristales puede ser extremadamente compleja y se han desarrollado sistemas de nomenclatura especiales para describirla exactamente, la figura 8 presenta la nomenclatura básica de la clasificación de los enlaces de hidrógeno (Gili & Gili , 2009).

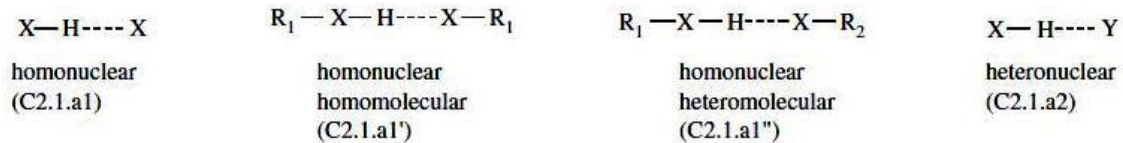


Figura 8. Nomenclatura básica del enlace de hidrógeno (Gili & Gili, 2009).

Otra manera de clasificar los enlaces de hidrógeno es por la fuerza de éstos, ya que varían mucho en intensidad de unos a otros compuestos. Siempre es inferior a las fuerzas de enlace de los compuestos iónicos o covalentes, pero también es relativamente fuerte cuando se compara con otras interacciones intermoleculares. La energía de enlace de los puentes de hidrógeno varía dentro de los límites de 3-10 kcal mol⁻¹. Los enlaces cuya energía es inferior a la de este intervalo se consideran débiles, y aquellos que presentan valores superiores se consideran fuertes, la tabla 1 presenta la energía de algunos enlaces frecuentes por puentes de hidrógeno (Moeller, 1981).

Tabla 1. Energía de enlaces frecuentes por puentes de hidrógeno (Moeller, 1981).

Tipo de enlace	Sistema	-ΔH (kcal mol ⁻¹)
F-H...F	HF(g)	6.8
	HF+(CH ₃) ₄ N ⁺ F ⁻	37
F-H...O	HF+CH ₃ COCH ₃	11
O-H...O	CH ₃ CO ₂ H+(C ₆ H ₅) ₃ PO	7.0
	H ₂ O(g)	16
N-H...O	CH ₃ CONHCH ₃ (inCCL ₄)	3.9
C-H...O	CHCl ₃ (l)+CH ₃ COCH ₃ (l)	0.95
C-H...N	HCN(g)	3.3

Características de los Enlaces de Hidrógeno

La energía de los enlaces de hidrógeno cae en el intervalo de 4 KJ/mol a 25 KJ/mol, es decir, son más débiles que los enlaces covalentes, pero son mayores que las interacciones dipolo-dipolo o las fuerzas de dispersión (Moeller, 1981).

Los enlaces por puente de hidrógeno implican ordinariamente a los átomos más electronegativos, como pueden ser flúor, oxígeno, nitrógeno y cloro. Así mismo se han observado enlaces con átomos de carbono cuya electronegatividad ha sido exaltada por la introducción de sustituyentes electronegativos como: CHCl_3 , CHCl_2F , HCN o de núcleos aromáticos (Moeller, 1981).

En los enlaces de hidrógeno, se produce una interacción entre un grupo donador (D) y uno aceptor (A) el cual posee un par de electrones libres, ambos grupos deben ser electronegativos, la figura 9 presenta la linealidad del enlace de hidrógeno.

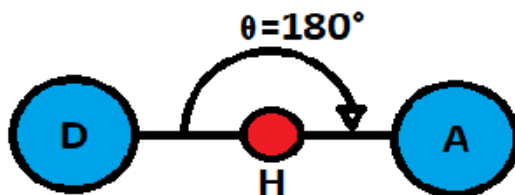


Figura 9. Linealidad del enlace de hidrógeno.

El valor del ángulo θ puede adoptar valores menores a 180° , pero conforme el ángulo disminuye la fuerza de la interacción también disminuye; se estima que una desviación de 20° produce una disminución de la energía del enlace del 10%. Para valores del ángulo de 90° o menores no hay enlace de hidrógeno (Asociación de Química, 2007).

Los puentes de hidrógeno poseen una longitud de enlace característica, entre 2.5 Å y 4 Å, que depende de la geometría y de la distribución electrónica de los grupos moleculares implicados. En todos los casos las longitudes de los enlaces de hidrógeno son superiores a las longitudes características de los enlaces covalentes y más pequeñas que las que podemos calcular con los radios de van der Waals (Asociación de Química, 2007), la tabla 2, presenta las propiedades fisicoquímicas de los enlaces de hidrógeno (Gili & Gili , 2009).

Tabla 2. Propiedades fisicoquímicas de enlaces de hidrógeno débiles, moderado y fuertes (Gili & Gili , 2009).

Enlace-H	Enlace-H débiles	Enlace-H moderado	Enlace H fuerte
Enlace D-H...A	Electrostático	Electrostático-covalente	Principalmente covalente
Longitud de enlace	D-H <<H...A	D-H <H...A	D-H≈H...A
H...A (Å)	3.2-2.2	2.2-1.5	1.5-1.2
D...A (Å)	4.0-3.2	3.2-2.5	2.5-2.2
D-H-A ángulo (°)	90-150	130-180	165-180
H...A vdW contracción de corte (%)	<20	20-40	40-55
Enlace de energía, □ _{HB} (kcal mol ⁻¹)	1-4	4-15	15-45
Perfil PT y altura de la barrera PT	□ <i>SW-HB</i>	□ <i>SW-HB</i> □ <i>DW-MB</i>	≤ <i>DW-LB</i> ≤ <i>SW-NB</i>
Disminución del IR □(D-H) extensión (%)	<10	10-20	20-80
¹ H □ (DH) cambio químico (ppm)	-	<14	14-22
Típico donador	C-H, P-H, S-H, Se-H	-O-H,≡N-H	[=O-H] ⁺ , [≡N-H] ⁺
Típico aceptor	C-Hal:,=S:, =Se:, enlace-π	=O:,≡N:,P=O	[Hal] ⁻ , [-O] ⁻ , [P-O] ⁻
Típico enlace-H	C-H...O, C-H...N C/O/N-H...Hal-C C/O/N-H...enlace π	-O-H...O=, -O-H...N≡ -N-H...O=, -N-H...N≡ Polarizado asistido o σ-cooperativo de enlace -H: ...Ó-H...Ó-H... Resonancia asistida o π-cooperativo de enlace H: ...O=C-C=C-OH... ...O=C-C=C- N(R)H...	Carga asistida enlace H: R ₃ N ^{1/2} ...H ⁺ ... ^{1/2} OOCR [F...H...F] [RCOO...H...OOCR] [O ₃ SO...H...OSO ₃] [H ₂ O...H...OH ₂] ⁺ , esponjas de protones [≡N...H...N≡] ⁺ Resonancia asistida o π-cooperativa de enlace H: ...O=C-C=C-OH... ...O=C-C=C-N(R)H...

Los puentes de hidrógeno son predominantemente interacciones electrostáticas que generan un gran carácter dipolar, sin que necesariamente se llegue al estado iónico. Como dijimos anteriormente D y A deben ser electronegativos, así el enlace covalente D-H debe estar polarizado, así mismo los orbitales no enlazantes del A. Es decir, el enlace de hidrógeno es básicamente una interacción dipolar; no obstante tiene un cierto carácter covalente pues como hemos visto las longitudes de enlace son menores que las distancias de van der Waals (Asociación de Química, 2007).

Los enlaces de hidrógeno pueden ser inter e intramoleculares, ejemplos de interacciones intermoleculares pueden ser la cadena polipeptídica de una proteína entre moléculas de agua, un ácido nucleico entre una proteína, y dos cadenas diferentes (subunidades) de una proteína. La formación de puentes de hidrógeno en los elementos de estructura secundaria en proteínas, enlaces terciarios en ARN's, son ejemplos de enlaces de hidrógeno intracatenarios. Además existen enlaces bifurcados y aceptores compartidos, la figura 10 presenta los enlaces bifurcados y aceptores compartidos (Asociación de Química, 2007).

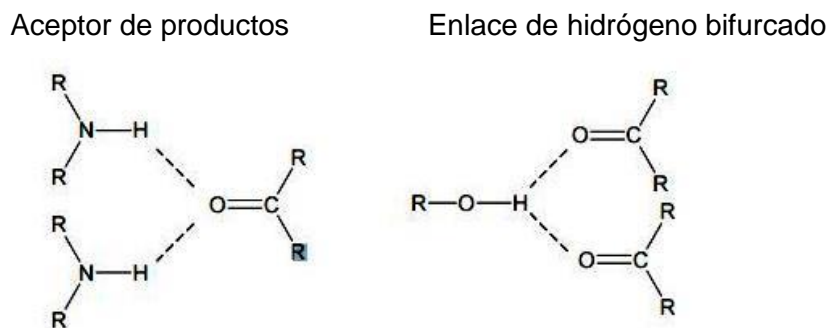


Figura 10. Enlaces bifurcados y aceptores compartidos (Asociación de Química, 2007).

Los puntos de fusión y de ebullición anormalmente altos del agua, se deben a la formación de puentes de hidrógeno entre moléculas de agua. Estos elevados valores se atribuyen a los puentes de hidrógeno particularmente fuertes que se forman entre las

moléculas de agua, sin embargo no todas las moléculas que contienen hidrógeno participan en la formación de puentes (Moeller, 1981).

A medida que el agua se enfría y se acerca a su punto de congelación, los puentes de hidrógeno entre las moléculas hacen que las moléculas de agua se acomoden en patrones específicos, con el oxígeno de una molécula junto a un hidrógeno de una molécula de agua cercana. Debido a que esta no es la organización más compacta posible, el agua se expande al congelarse y forma cristales de hielo. Cuando el agua se congela en los intersticios de las rocas, la expansión debida a la formación de los puentes de hidrógeno provoca el agrietamiento y ruptura de los materiales sólidos, la Figura 11 presenta la formación de puentes de hidrógeno entre el fluoruro de hidrógeno y el agua (Moeller, 1981).

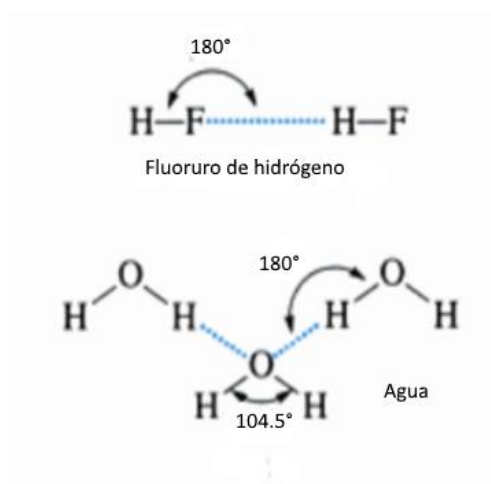


Figura 11. Formación de puentes de hidrógeno de Fluoruro de hidrógeno y agua. (Garritz, 1998).

La longitud del enlace por puente de hidrógeno se expresa por la distancia intranuclear entre los dos átomos electronegativos a los que el hidrógeno está unido, la tabla 2 presenta algunas longitudes de los enlaces por puentes de hidrógeno. Los enlaces cuya longitud varía de una a otra situación son los de los grupos H-F y O-H...O, más largos, característicos de ciertos hidróxidos metálicos cristalinos y de los hidratos de

hidróxidos de metales alcalinos, se llamaron hace tiempo enlaces hidroxílicos, con la intención de indicar la supuesta retención del átomo de hidrógeno por el átomo de oxígeno al que estaba inicialmente unido (Moeller, 1981).

Enlaces Químicos Débiles

En los organismos vivos, la mayoría de los enlaces químicos más fuertes son los enlaces covalentes, que conectan átomos para formar las moléculas de una célula. Pero la existencia de enlaces débiles dentro y entre las moléculas también es indispensable en los organismos. Cuando dos moléculas establecen contacto se pueden unir temporalmente por medio de enlaces débiles. En ciertas ocasiones la reversibilidad de los enlaces débiles es una ventaja. Dos moléculas pueden juntarse, responderse entre sí y luego separarse (Burns, 2003).

Los enlaces entre elementos muy electronegativos (como F, O y N) y el hidrógeno dan lugar a enlaces covalentes con alta polaridad. Es decir, estas moléculas al unirse lo hacen de manera selectiva, colocándose las cargas parciales de una molécula opuestas a las de las otras (Burns, 2003).

Los enlaces de hidrógeno son conocidos para abarcar una amplia y continua escala de energías de unión pasando de, por ejemplo, 0.2 a 45 kcal mol⁻¹, los enlaces más débiles siendo apenas distinguibles a partir de interacciones de van der Waals y los más fuertes muy similares a enlaces covalentes. (Gili & Gili , 2009).

Fuerzas de Van Der Waals

Las interacciones de van der Waals, los enlaces de hidrógeno y otros enlaces débiles pueden formarse no solo entre moléculas sino también entre diferentes regiones de una misma gran molécula, como una proteína. Aunque estos enlaces son individualmente débiles, su efecto acumulativo es reforzar la forma tridimensional de una gran molécula (Atkins & Jones , 2006).

Las fuerzas de Van der Waals o interacciones de van der Waals, son las fuerzas atractivas o repulsivas entre moléculas (o entre partes de una misma molécula) distintas a aquellas debidas a un enlace intramolecular (enlace iónico, enlace metálico y enlace covalente de tipo reticular) o a la interacción electrostática de iones con otros o con moléculas neutras. Existen tres tipos de éstas fuerzas:

- Fuerza entre dos dipolos permanentes (interacción dipolo-dipolo o fuerzas de Keesom).
- Fuerza entre un dipolo permanente y un dipolo inducido (fuerzas de Debye).
- Fuerza entre dos dipolos inducidos instantáneamente (fuerzas de dispersión de London) (Valenzuela, 1995).

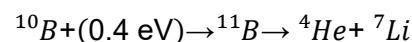
Terapia por Captura Neutrónica en Boro (TCNB)

La terapia por captura neutrónica (TCN) se ha referido a la radiación generada a partir de la reacción de captura de neutrones térmicos por varios nucleídos. Esta energía radiante se ha utilizado como un medio para la destrucción selectiva de tejido, por esta razón ha sido en gran medida casi exclusiva en el tratamiento de tumores malignos. El objetivo de TCN es destruir las células tumorales y sus procesos de crecimiento sin comprometer el tejido normal cercano o contiguo del tejido donde surgió el tumor (Vogt, Williams, & Copley, 2013).

Hasta ahora se han empleado p-borofenilalanina (PBA) y sulfidril borano (SHB), que se absorben en las células tumorales en proporción mayor que en las células sanas, la terapia se realizó con células de cáncer indiferenciado de tiroides (CIT). La captación de boro sigue una relación lineal de dosis-respuesta y las células concentran cuatro o cinco veces más boro que las células normales y que las células de adenoma folicular tiroideo humano, respectivamente (Pisarev, Dagrosa, Thomasz, & Juvenal, 2006).

El protocolo de administración de los compuestos borados en forma combinada es que ambos alcancen simultáneamente su biodistribución óptima en el momento de la irradiación con neutrones. La administración combinada de compuestos borados con diferentes propiedades y mecanismos de incorporación contribuye a una distribución más homogénea dentro de las células tumorales heterogéneas (Trivillin, Garabalino, Monti, Pozzi, Heber, & Schwint, 2015).

Para llevar a cabo la TCNB se implanta ^{10}B en las células tumorales, seguido de una radiación de neutrones con baja energía (0.4 eV), lo cual produce la siguiente reacción:



La figura 12 presenta la reacción de captura en la que se divide el átomo de ^{10}B generando una partícula alfa ^4He y un núcleo de ^7Li de alta transferencia lineal de energía (LET) y de rango corto 5-10 μm . Es decir, se lanzan neutrones contra el boro y como consecuencia de la reacción se emiten partículas α de helio y núcleos de litio (Pisarev, Dagrosa, Thomasz, & Juvenal, 2006).

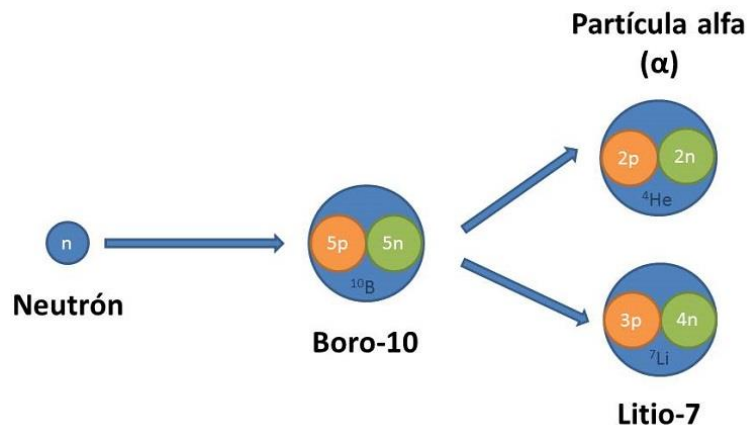


Figura 12. Formación de partículas α en núcleos de Li para la implantación en células tumorales (American Chemical Society, 2005).

Estas partículas de alto LET son suficientes para matar o esterilizar las células donde se produce la reacción, dichas partículas poseen un corto alcance el cual limita el daño a las células normales en las cuales no se produce (o se produce en menor grado) la reacción de captura. El LET es una medida de la densidad de las ionizaciones producidas cuando una radiación interactúa con el tejido. A mayor LET habrá más cantidad de ionizaciones y por lo tanto mayor daño. Las partículas de alto LET serán más eficientes en producir daño que la radiación de bajo LET como los rayos X o gamma usados normalmente en radioterapia.

Los dos componentes, el boro y los neutrones térmicos, se combinan solamente en el momento oportuno para obtener el mayor efecto citotóxico en las células malignas, depositando una dosis no tóxica en las células normales contiguas. La estrategia de la terapia consiste en administrar compuestos borados que sean incorporados selectivamente a las células tumorales y cuyo contenido en las células normales y en la sangre sea significativamente menor. De esta manera la reacción de captura se producirá preferentemente en las células tumorales generando partículas letales de alta transferencia lineal de energía y corto rango que dañarían las células tumorales con escaso daño al tejido normal (Kreiman, 2002).

Para que la terapia sea exitosa debe haber un gran número de átomos de ^{10}B (aproximadamente 10^9 átomos por célula) en las células neoplásicas y un número suficiente de neutrones deben ser absorbidos por los átomos de ^{10}B para desencadenar la reacción.

El conocimiento del contenido de boro en los tejidos es sumamente importante para el TCNB, especialmente en las áreas tumorales y en el tejido circundante. Para ello se realizan estudios de biodistribución, que consisten en administrar uno o varios compuestos borados según protocolos. El protocolo consiste en tomar muestras sanguíneas desde el comienzo y hasta varias horas después del término, así mismo del tumor y tejido normal en las cuales se analiza la concentración de boro. Estos datos permiten determinar la cantidad absoluta de boro en dichos tejidos y las reacciones tumor/tejido normal y tumor/sangre para luego calcular la dosis que se entregará al tumor y las resto de los tejidos durante el TCNB, estos estudios también permiten determinar el tiempo óptimo post-administración en el cual se logra la mayor concentración de boro en tumor asociada a máximas relaciones respecto a los tejidos normales y la sangre.

Espectroscopía Infrarroja

La espectroscopía vibratoria incluye varias técnicas diferentes, las más importantes de las cuales es la infrarroja media (IR) y la IR cercana. La espectroscopía de infrarrojo medio proporciona vibraciones fundamentales características que se emplean para la elucidación de la estructura molecular. La espectroscopía IR cercana mide la banda ancha y las bandas de combinación de algunas de las vibraciones fundamentales (sólo los modos de frecuencia más alta) y es una técnica excelente para una cuantificación rápida y precisa. Las dos técnicas tienen varias ventajas y desventajas con respecto a instrumentación, manipulación de muestras y aplicaciones (Larkin, 2011).

La espectroscopía vibratoria se utiliza para estudiar una gama muy amplia de tipos de muestras y puede llevarse a cabo desde una simple prueba de identificación hasta un análisis cualitativo y cuantitativo en profundidad, de espectro completo. Las muestras se pueden examinar a granel o en cantidades microscópicas en un amplio intervalo de temperaturas y estados físicos (por ejemplo, gases, líquidos, látex, polvos, películas, fibras o como una capa superficial o incrustada). La espectroscopía vibratoria tiene una gama muy amplia de aplicaciones y proporciona soluciones a una serie de problemas analíticos importantes y desafiantes (De Paula, 2007).

La espectroscopía IR media es una técnica complementaria y usualmente es necesaria para medir completamente los modos vibracionales de una molécula. Aunque algunas vibraciones pueden ser activas en IR, de espectroscopia surge de diferentes procesos y diferentes reglas de selección esta técnica implica el estudio de la interacción de la radiación con las vibraciones moleculares pero difiere en la manera en que la energía del fotón se transfiere a la molécula cambiando su estado vibracional, ésta mide las transiciones entre los niveles de energía vibratoria molecular como resultado de la absorción de la radiación IR media (Larkin, 2011).

Ésta técnica fue la primera espectroscópica estructural ampliamente utilizada por los químicos orgánicos. En las décadas de 1930 y 1940, la técnica de IR era desafiante

experimentalmente, con sólo unos pocos usuarios. Sin embargo, con avances conceptuales y experimentales, la IR se convirtió gradualmente en una técnica más ampliamente utilizada. Importantes trabajos iniciales en el desarrollo de la espectroscopia de infrarrojo ocurrieron tanto en la industria como en la academia. Se utilizaron modelos moleculares mecánicos vibrantes para demostrar los modos normales de vibración en diversas moléculas. Aquí los núcleos estaban representados por bolas de acero y los enlaces interatómicos por resortes helicoidales. Un modelo molecular de bola y muelle sería suspendido por largos hilos unidos a cada bola permitiendo estudios de vibraciones planas. La fuente de oscilación para el modelo de bola y resorte fue a través del acoplamiento a un motor excéntrico de velocidad variable que permitió estudios de las vibraciones internas de las moléculas.(Adams, 1966).

El desarrollo de instrumentos de IR comercialmente disponibles tuvo su inicio en 1946 con los laboratorios American Stamford de Cyanamid contratando con una pequeña compañía óptica llamada Perkin Elmer (PE). El diseño de Stanford producido por PE fue un espectrómetro IR de prismas de longitud focal corta. Con la disponibilidad comercial de la instrumentación, la técnica se benefició entonces de la idea conceptual de un gráfico de correlación de bandas importantes que resumen concisamente donde se puede esperar que absorban varios grupos funcionales.

Celda Unitaria

Cuando los materiales se solidifican a partir de un estado líquido, los átomos se reorganizan en varias configuraciones ordenadas, llamados cristales. Este arreglo de los átomos en el cristal se conoce como estructura cristalina. El grupo más pequeño de átomos que muestra la estructura red característica de un metal particular se conoce como celda unitaria. Es el bloque constructivo de un cristal, y un monocristal puede tener muchas celdas unitarias (Kalpakjian & Schmid, 2002).

Hay siete formas básicas que pueden adoptar las celdas unitarias. Estas formas básicas dan origen a siete sistemas cristalinos que se usan para clasificar a los cristales. Cada forma de la celda unitaria se caracteriza por los ángulos específicos entre las caras de la figura geométrica y la longitud de sus lados o aristas. Por ejemplo, un cristal que pertenezca al sistema cúbico tendrá ángulos de 90° entre los bordes de la celda unitaria, y todos sus lados serán del mismo tamaño (Ebbing & Gammon, 2010).

En la figura 13 se muestra los tres tipos de celdas unitarias cúbicas. Si los puntos de red están solo en las esquinas, describimos la celda unitaria como cúbica primitiva, si hay un punto de red en el centro de la celda unitaria, la celda es cúbica centrada en el cuerpo, cuando la celda tiene puntos de red en el centro de cada cara además de en las esquinas, es cúbica centrada en las caras.

Las estructuras cristalinas más sencillas son las celdas unitarias cúbicas que tienen un solo átomo centrado en cada punto de red. La mayor parte de los metales tiene este tipo de estructura (Brown, LeMay, Bursten, & Burge, 2004).

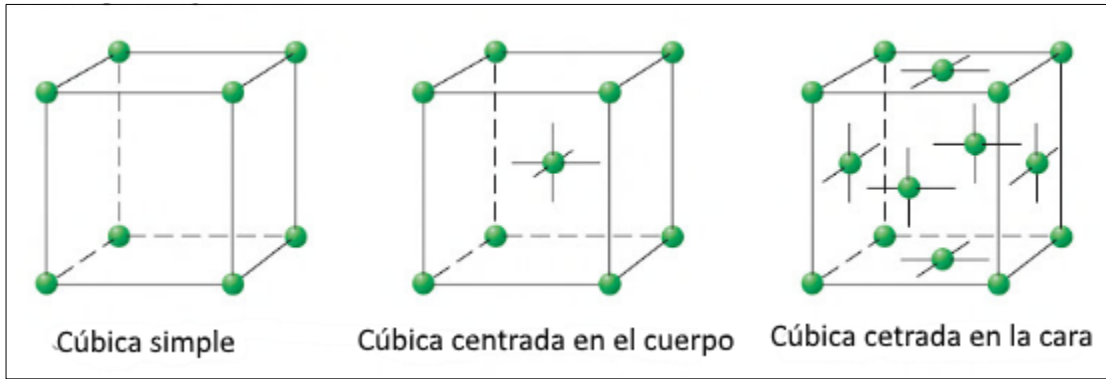


Figura 13. Representación de los tres tipos de celdas unitarias cúbicas (Ebbing & Gammon, 2010).

Difracción de Rayos X

La difracción de rayos X se produce al bombardear un metal con electrones de alta energía. Cuando los electrones penetran en el metal desaceleran y emiten radiación en un intervalo de longitudes de onda, denominándose esta radiación continua Bremsstrahlung (Bremsse significa freno en alemán, y Strahlung rayo). Sobre esta aparecen superpuestos picos agudos de alta densidad. Estos picos tienen origen en la interacción de electrones incidentes con los electrones de las capas internas de los átomos: una colisión expulsa un electrón y un electrón mayor energía desciende a la vacante, emitiendo el exceso de energía como un fotón de rayos X. La luz como onda se puede desdoblar en haces mediante una rejilla de difracción (serie de líneas cercanas y normalmente espaciadas en una superficie plana). La difracción de la luz se produce si la longitud de onda es prácticamente la misma que la distancia que hay entre las líneas trazadas, como los espacios interatómicos en los cristales son del orden de Å y la radiación electromagnética cuya longitud de onda es Å corresponde a la región de los rayos X, los cristales actúan como una red de difracción para los rayos X (Cortés H., Martínez Yepes, & Albeiro Valencia, 2006).

Los métodos de difracción de rayos X constituyen un instrumento muy útil del que se disponen para el estudio de la estructura interna de las moléculas cristalinas, otorgando resultados de compuestos estructurales a la química, mineralogía y biología, debido a que puede construir entornos de moléculas tan complejas como las proteínas.

La difracción de las ondas electromagnéticas se produce por que los elementos de una rejilla, absorben la radiación y actúan a su vez como fuentes secundarias re-emitiendo la radiación en todas direcciones. Cuando hacemos incidir un haz de rayos X sobre un cristal, este choca con los átomos haciendo que los electrones se encuentren en su trayectoria vibren con una frecuencia idéntica a la de la radiación incidente. Estos electrones actúan como fuentes secundarias de nuevos frentes de onda de rayos X con la misma longitud de onda y frecuencia (Cortés H., Martínez Yepes, & Albeiro Valencia, 2006).

MATERIALES Y MÉTODOS

En la tabla 3 se muestran los reactivos que se utilizaron para la síntesis de posibles nuevos materiales multi-componentes mediante el método de molienda mecánica asistida con solvente, los solventes que se utilizaron fueron agua desionizada, etanol, DMSO y cloroformo.

Tabla 3. Especificaciones de los aminoácidos y ácidos borónicos utilizados para la síntesis de los materiales estudiados en esta tesis.

Compuesto	N° CAS	Marca	Pureza	Formula	P.M.
L-alanina	56-41-7	Sigma-Aldrich Chemistry	≥98%	C ₃ H ₇ NO ₂	89.09
L-iso-leucina	73-325	Sigma-Aldrich Chemistry	≥98%	C ₆ H ₁₃ NO ₂	131.18
L-prolina	147-85-3	Sigma-Aldrich Chemistry	≥98%	C ₅ H ₉ NO ₂	115.13
L-treonina	72-19-5	Sigma-Aldrich Chemistry	≥98%	C ₄ H ₉ NO ₃	119.12
6M3PBA	163105-89-3	Sigma-Aldrich Chemistry	95-105%	C ₆ H ₈ BNO ₃	152.94
4CPBA	14047-29-1	Sigma-Aldrich Chemistry	≥90%	HO ₂ CC ₆ H ₄ B(OH) ₂	165.94
4APBA	1149104-90-5	Sigma-Aldrich Chemistry	>95%	CH ₃ COC ₆ H ₄ B(OH) ₂	163.97

En la figura 14 podemos observar los ácidos borónicos que se utilizaron para la síntesis de los materiales estudiados en esta tesis.

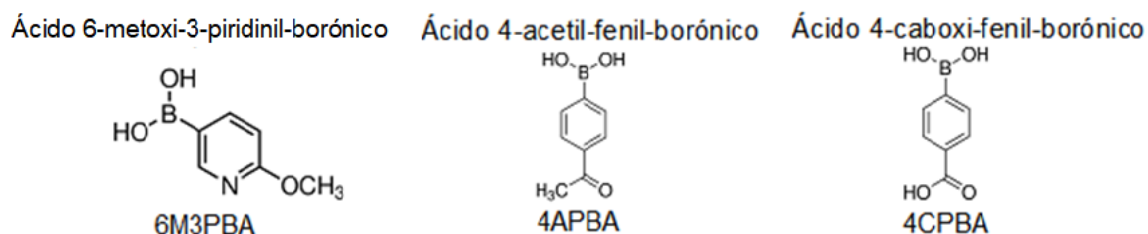


Figura 14. Estructura de los ácidos borónicos a utilizar.

Equipos

- Balanza analítica
- Espectroscopia de Infrarrojo por Transformada de Fourier (FTIR), de Perkin Elmer, modelo UATR Spectrum Two”.
- Microscopio Óptico MIC-D de Olympus.
- Difracto metro de Bruker D8 QUEST, equipado con monocromador y una fuente de radiación de cobre de 1.54178 Å.

Metodología

Pesado de los Reactivos

Se pesaron los reactivos a utilizar en una balanza de laboratorio en proporciones 1:1 y 2:1 molar; aminoácidos y ácidos borónicos (en ese orden).



Figura 15. Balanza de laboratorio.

Molienda Mecánica

Con ayuda de un mortero de ágata se realizaron las mezclas de los ácidos borónicos con los aminoácidos en las proporciones anteriormente mencionadas, a las cuales se les agregó 20 μL de agua y se molió en un mortero durante 10 min aproximadamente, se procedió a recolectar el material con una espátula.

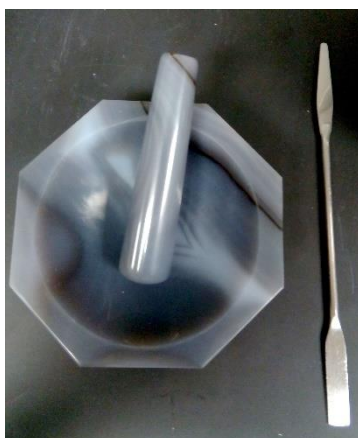


Figura 16. Mortero de ágata que se utilizó para la molienda mecánica y espátula de acero inoxidable, para la recolección de las muestras.

Espectrometría Infrarroja por Transformada de Fourier (FTIR).

Una vez obtenidos los materiales, se procedió a analizarlos por FTIR, en un espectrómetro de infrarrojo. También, se analizaron cada ácido borónico y cada aminoácido, esto con el fin de obtener espectros independientes para después poder hacer las comparaciones correspondientes.



Figura 17. Espectrómetro de Infrarrojo Spectrum Two modelo UATR de Perkin Elmer.

Solubilidad

A los compuestos que mostraron buenos resultados en el FTIR se les realizaron pruebas de solubilidad. Estas pruebas se realizaron con el fin de saber cuáles son los solventes indicados para realizar los experimentos de cristalización en solución necesarios.

Cristalización en Solución

Con base en la prueba de solubilidad, se procedió a cristalizar los compuestos. En viales de vidrio se agregaron las mezclas de materiales ya molidos para luego disolver hasta que la solución quedó homogénea en el solvente adecuado. Se dejó cristalizar por unos días hasta observar la formación de pequeños cristales.

Microscopía Óptica

Ya formados los cristales se proseguirá a observarlos con el microscopio óptico, en el cual se tomarán imágenes de dichos cristales y poder observar su morfología.



Figura 18. Microscopio Óptico "MIC-D" de Olympus.

Difracción de rayos-X de Monocristales

Se utilizó la difracción de rayos-X de monocristales con el fin de obtener información más detallada de la estructura cristalina del compuesto obtenido, así su geometría molecular (medición de distancias, ángulos de enlace, interacciones moleculares, etc.).

Esta parte del análisis se realizó en el Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo (CIAD), utilizando el difractómetro Bruker D8 QUEST y el análisis de la estructura cristalina se realizó usando los programas Platon y Mercury.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Al comparar los espectros de espectroscopia FTIR de los precursores contra las mezclas sintetizadas se encontró que solo dos mezclas presentaron suficientes cambios significativos para considerarse candidatos a nuevos materiales multi-componentes. En la tabla 4 se muestran las mezclas de solventes utilizados, en las cuales se observaron cambios visiblemente significativos durante la molienda así como en su FTIR.

Tabla 4. Mezclas y solventes utilizados, en las cuales se observaron cambios significativos en su espectroscopia FTIR.				
Compuesto	Peso (g)		Solvente (Agua desionizada)	Observación en la síntesis
	Aminoácido	Ácido borónico		
L-prolina+ 6M3PBA (LP6M3PBA)	0.0115g	0.152g	10 μ L	Polvo, color blanco
L-prolina+ 4APBA (LP4APBA)	0.0115g	0.0163g	0.5 μ L	Pastoso, color amarillo

A las mezclas seleccionadas se les realizó un proceso de cristalización mediante disolución, en diferentes solventes. En la tabla 5 se muestran las mezclas y el solvente utilizado en la fase de cristalización.

Tabla 5. Mezcla de compuestos de los cuales se observaron cambios significativos en la fase de cristalización.				
Aminoácido + Acido borónico	Método	Estequiometría	Solvente	Observación
L-prolina + 4APBA (LP4APBA)	Molienda	1:1	DMSO	Coloración rosa
L-prolina + 6M3PBA (LP6M3PBA)	Molienda	1:1	Etanol	Coloración amarilla

Se observó que la mezcla L-prolina + 4APBA (LP-4APBA) al disolverse con DMSO adquirió una coloración rosa, mientras que la mezcla L-prolina + 6M3PBA (LP-6M3PBA) al disolverse con etanol se obtuvo coloración amarilla. Estos cambios son importantes ya que son indicativos de cambios en las propiedades, lo cual se asocia a que la síntesis de los precursores utilizados arrojó un posible nuevo material.

También se realizaron mezclas entre los diferentes ácidos borónicos, sin embargo, solo se llegó hasta la parte de cristalización ya que no formaban parte del estudio de esta tesis. La tabla 6 presenta la mezcla entre ácidos borónicos que presentaron visualmente cambios en su síntesis.

Tabla 6. Mezcla de ácidos borónicos que presentó cambios en su cristalización.				
Ácidos borónicos	Método	Estequiometría	Solvente	Observación
4APBA + 6M3PBA	Solución	1:1	EtOH	Color amarillo claro

Espectroscopia Infrarroja por transformada de Fourier (FTIR)

En la figura 19 se muestran los espectros de FTIR del posible nuevo compuesto LP-4APBA y sus precursores L-prolina y 4APBA. Comparando el espectro del compuesto contra sus precursores se observa el desplazamiento y desaparición de bandas de los grupos funcionales de los precursores, también se observan nuevas bandas que los precursores no presentan.

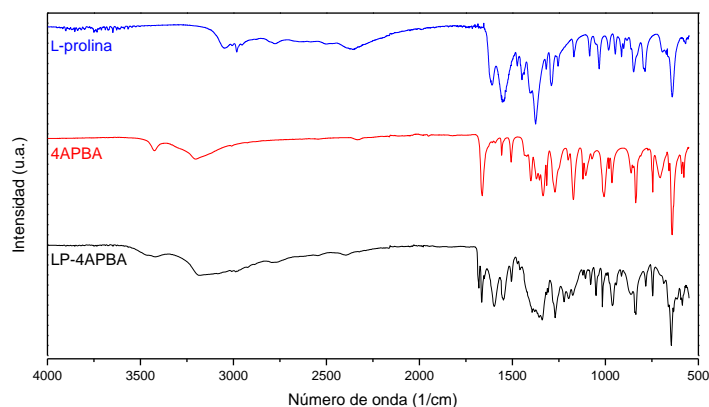


Figura 19. Espectros FTIR de LP4APBA y sus precursores (L-prolina línea azul; 4APBA línea roja; LP4APBA línea negra).

En la tabla 7 se muestran las principales bandas FTIR observadas en el compuesto LP4APBA, con cambios significativos en comparación con los espectros de sus precursores L-prolina y 4APBA.

Tabla 7. Comparativo de bandas de espectroscopia FTIR L-prolina, 4APBA y LP4APBA (se asignan las bandas más características).

L-prolina	4APBA	LP4APBA	Observación	Asignación
		3460	Nuevo	
	3427	3422	Desplazamiento	Estiramiento -OH
	3208			Estiramiento de anillo -CH
3047		3186	Desplazamiento	Estiramiento -NH
2980		2982	Desplazamiento	Estiramientos -CH, -CH ₂ , -CH ₃
		2920	Nuevo	
2772				
		2404	Nuevo	
2343				
	2331			
		1680	Nuevo	
	1665	1664		Estiramiento C=O
1605				Estiramiento -COO ⁻
		1594	Nuevo	
1546	1557	1544	Desplazamiento	
	1508	1504	Desplazamiento	
1472		1470		Flexión -CH ₂
		1456	Nuevo	
1447				Flexión -CH ₂
	1431			
	1404			
1392		1390		Estiramiento -COO ⁻
1377				Estiramiento -COO ⁻
	1374			
	1353	1344	Desplazamiento	Flexión -OH
	1333			Flexión -CH
1321	1317	1317		Estiramiento B-O
1286				Estiramiento C-N

	1275	1268	Desplazamiento	Flexión -OH
1257				Estiramiento C-N
		1220	Nuevo	
	1197	1194	Desplazamiento	Flexión -CH
1171	1170	1172		Flexión -CH
	1120	1124		Flexión -CH
	1108	1108		Estiramiento B-C
	1102	1110	Desplazamiento	Flexión -CH
1083				
	1075	1078		Flexión -CH
		1052	Nuevo	
1032				
	1005	1016	Desplazamiento	Deformación B-O
977	980			Flexión -CH
	966			Flexión -CH
		958	Nuevo	
945		940	Desplazamiento	
		916	Nuevo	
	859	864	Desplazamiento	anillo p-sustituido
	838	836	Desplazamiento	anillo p-sustituido
790		782	Desplazamiento	
	746	746		
687		684	Desplazamiento	
644	639	642	Desplazamiento	
	591	588	Desplazamiento	

En la figura 20 se muestran las espectroscopias FTIR del nuevo compuesto LP6M3PBA y sus precursores L-prolina y 6M3PBA, al comparar los espectros del compuesto contra los precursores se puede observar una notable similitud con el espectro de 6M3PBA, también se observan bandas correspondientes a la L-prolina de muy baja intensidad.

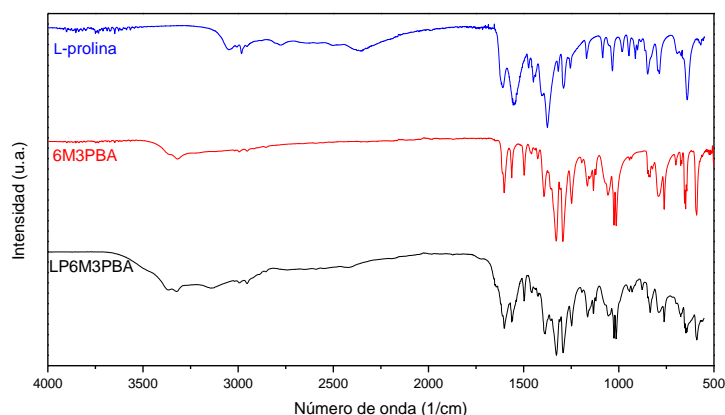


Figura 20. Espectros FTIR de LP6M3PBA y sus precursores (L-prolina línea azul; 6M3PBA línea roja; LP6M3PBA línea negra).

En la tabla 8 se muestran las principales bandas FTIR observadas en el compuesto LP6M3PBA, con cambios significativos en comparación con los espectros de sus precursores L-prolina y 6M3PBA.

Tabla 7. Comparativo de bandas de espectroscopia FTIR L-prolina, 6M3PBA y LP6M3PBA (se asignan las bandas más características).				
L-prolina	6M3PBA	LP6M3PBA	Observación	Asignación
	3369			Estiramiento -OH
3347				
		3337	Nuevo	
	3316	3318	Desplazamiento	Estiramiento -OH
		3130	Nuevo	Estiramiento de anillo C=H
3007				
	2996	2998	Desplazamiento	Estiramiento simétrico y asimétrico -CH ₃
2979				
	2950	2950		Estiramiento simétrico y asimétrico -CH ₃
2779				
2503				

		2416	Nuevo	
2365				
			1613	-COO ⁻
1606				-COO ⁻
	1601	1601		
	1561	1564	Desplazamiento	
1553				
	1496	1496		Flexión C-H
1472				
	1462	1458	Desplazamiento	Flexión simétrico y asimétrico C-H
1447				
	1427	1422	Desplazamiento	Estiramiento -CH
1406				
	1394	1392	Desplazamiento	-COO ⁻
	1328	1328		Estiramiento B-O
1374				
	1332	1332		Flexión -OH
1316				
	1292	1290	Desplazamiento	
1252				
	1249	1246	Desplazamiento	Flexión en plano C-H
		1190	Nuevo	
1170				
	1163	1166	Desplazamiento	Estiramiento C-O-C
	1132	1132		Flexión -CH
	1120	1120		Estiramiento B-C
1083				
	1053	1048	Desplazamiento	Vibraciones del anillo
1032				
	1025	1025		Conjunción C-N
	1012	1012		Deformación B-O
979				
944		946	Desplazamiento	Flexión -CH
	941			
	932			
		926	Nuevo	
911				
900				
		880	Nuevo	
850				
	839	832	Desplazamiento	Anillo para sustituido

	797			
784		782	Desplazamiento	
	760	760		-CH ₂ balanceo
698	698			
	673	670	Desplazamiento	
	650	650		
638				
		594	Nuevo	

ESTRUCTURA DEL COMPUESTO LP4APBA

La Figura 21 muestra la unidad asimétrica del compuesto LP4APBA, la cual consiste de dos moléculas de 4APBA, dos moléculas de L-prolina y una molécula de agua, lo cual nos indica que el compuesto está hidratado, estas moléculas están unidas por puentes de hidrógeno. El compuesto consta de 26 carbonos (gris), 11 oxígenos (rojo), 2 nitrógenos (azul), 2 boros (rosa) y 34 hidrógenos (blanco), con fórmula $C_{26}H_{34}BNO_3$.

El grupo carboxilo de la L-prolina forma una interacción con el grupo $B(OH)_2$ del ácido 4APBA, la interacción entre estas dos moléculas es mediante puentes de hidrógeno. Por notación nombraremos a las moléculas de la siguiente forma: LP1 y LP2 las moléculas de L-prolina y las moléculas de 4APBA como AB1 (Ácido Borónico) y AB2 por último la molécula de H_2O como agua.

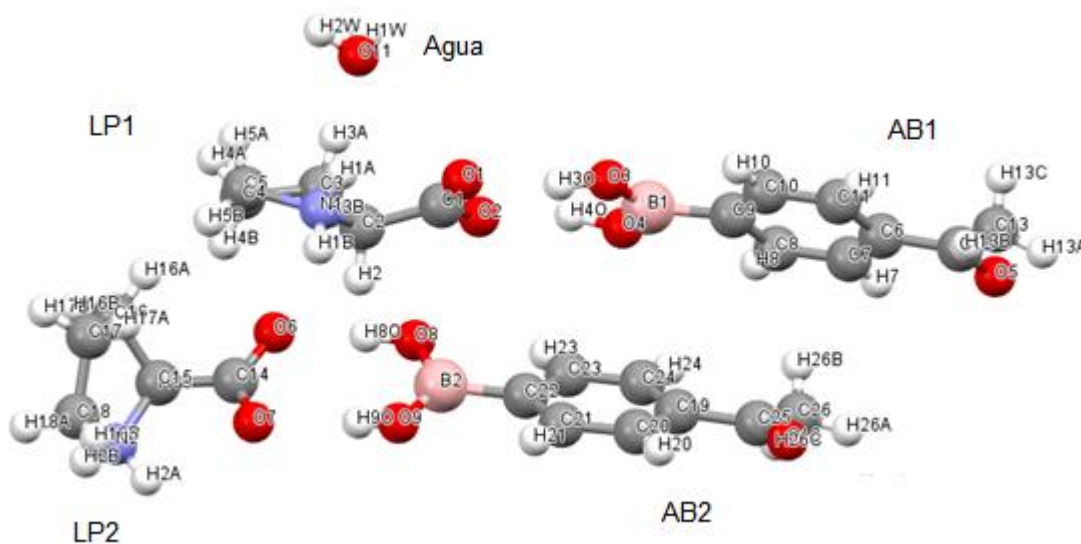


Figura 21. Unidad asimétrica del nuevo compuesto LP4APBA. Los átomos color gris son C, los átomos color rojo son O, los átomos color azul son N, los átomos color rosa son B y los átomos color blanco son H.

La figura 22 muestra la celda unitaria del nuevo compuesto LP4APBA determinada mediante difracción de rayos-X. La tabla 9 presenta la información estructural de la celda unitaria del nuevo compuesto LP4APBA. Se observan dos moléculas del compuesto 4APBA y dos moléculas de agua. El grupo carboxilato correspondiente a los 4APBA se encuentra fuera de la celda unitaria sobre el eje-c.

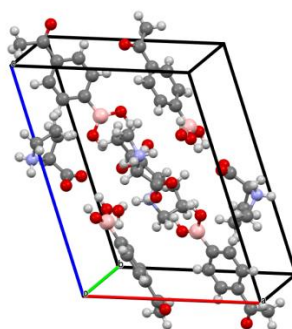


Figura 22. Celda unitaria del nuevo compuesto LP4APBA.

La tabla 9 muestra los datos cristalográficos de LP4APBA, se tiene una estructura con el grupo espacial $P2_1$, sus parámetros de red son $a=11.470(2)$, $b=8.7728(17)$ y $c=15.192(3)$, con ángulos de $\alpha=90^\circ$, $\beta=107.019$ y $\gamma=90^\circ$.

Tabla 9. Datos cristalográficos de LP4APBA forma monoclinica.	
L-prolina y Acido 4-acetil-fenil-boronico	
Fórmula	$2(C_8 H_9 B O_3), 2(C_5 H_9 N O_2), H_2 O$
Grupo Espacial	$P 2_1$
Longitudes de la celda (Å)	$a= 11.470(2) \quad b= 8.7728(17) \quad c= 15.192(3)$
Ángulos de la celda ($^\circ$)	$\alpha = 90 \quad \beta = 107.019(7) \quad \gamma = 90$
Volumen de la celda (Å ³)	1461.74
Z, Z ¹	Z: 2 Z ¹ :0

En la figura 23 se muestran las moléculas independientes, las cuales están unidas por medio de enlaces de hidrógeno intermoleculares, formando dímeros entre el grupo carboxilato de la prolina y el grupo B (OH)₂ del 4APBA. La molécula LP1 (L-prolina) está unida a una molécula de agua a través de N1-H...O1 con una longitud de enlace de 2.971 Å y una fuerza de atracción moderada, ya que se encuentran en un rango de 3.2-2.5 Å, también LP1 está unida a AB1 (Ácido Borónico) estas forman un dímero a través de enlaces de hidrógeno, éstos son: O3-H...O1 con distancia 2.725 Å y O4-H...O2 con distancia 2.685 Å. En molécula formada entre LP2 y AB2 también presenta enlaces diméricos de energía media entre el grupo carboxilato de la prolina y el grupo B (OH)₂ del 4APBA O8-H...O6 con longitud de 2.610 Å y O9-H...O7 con longitud e 2.740 Å, estas interacciones tienen ángulos entre 130-180°.

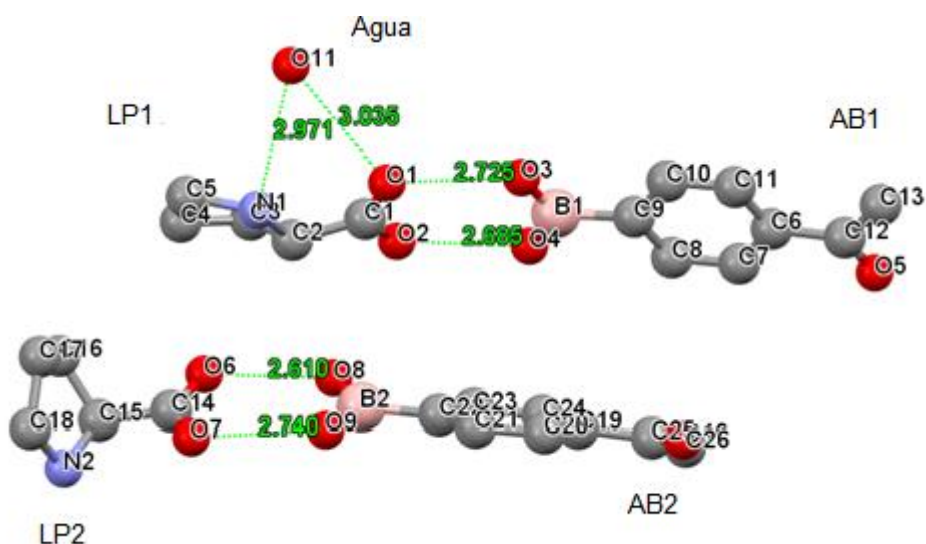


Figura 23. Se muestran las interacciones intermoleculares más relevantes que podemos observar en el compuesto LP4APBA. En esta imagen se omitieron los hidrógenos para apreciar con mayor claridad las distancias de los puentes de hidrógeno.

En la figura 24 se muestran las moléculas LP2, se unen entre sí a través de enlaces de hidrógeno N2-H...O6, con una longitud de 2.776 Å, de energía moderada y con ángulos entre 130-180°, al unirse forman cadenas helicoidales (hélices) a lo largo del eje b de la celda. A estas cadenas se unen las moléculas AB2 del ácido borónico.

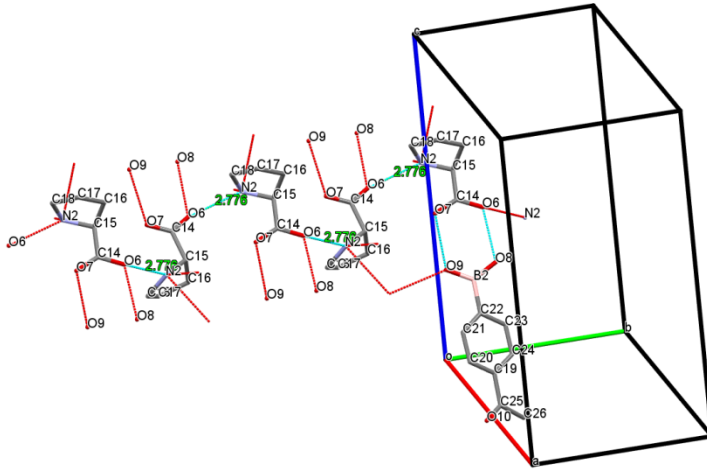


Figura 24. Las moléculas LP2, se unen entre sí a través de enlaces de hidrógeno N2-H...O6.

En la figura 25 se muestran las moléculas LP1, se unen entre sí a través de enlaces de hidrógeno N1-H...O2, con una longitud de 2.778 Å, de energía moderada y con ángulos entre 130-180°, al unirse forman cadenas helicoidales (hélices) a lo largo del eje b de la celda. A estas cadenas se unen las moléculas AB1 del ácido borónico.

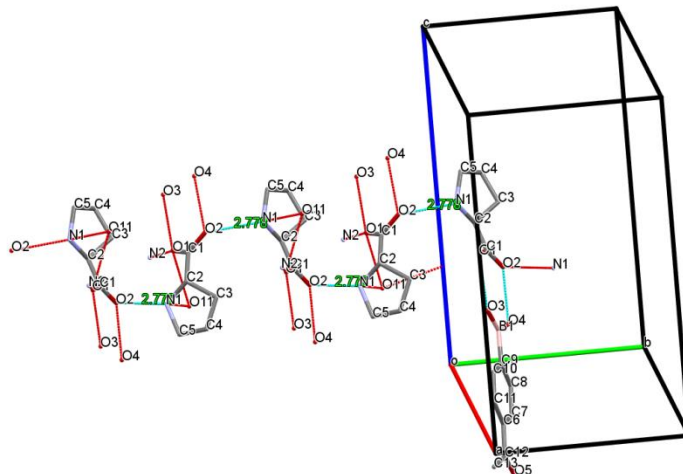


Figura 25. Moléculas LP1, se unen entre sí a través de enlaces de hidrógeno N1-H...O2.

En la figura 26 se muestran 4 interacciones las cuales ocurren entre LP1, LP2, AB1, AB2 y agua: O5-H...O11 presentando distancia de 2.769 Å, siendo O5 perteneciente a la molécula AB1 y O11 del agua, O11-H...O9 presenta una distancia de 2.865 Å, O11 pertenece a la molécula de agua y O9 a AB2, N2-H...O11, con distancia de 3.031 Å y por ultimo N1-H...O11 esta interacción presenta distancia de 2.971 Å, como todas las anteriores con una fuerza moderada N1 pertenece a la molécula de LP1 y O11, es del agua.

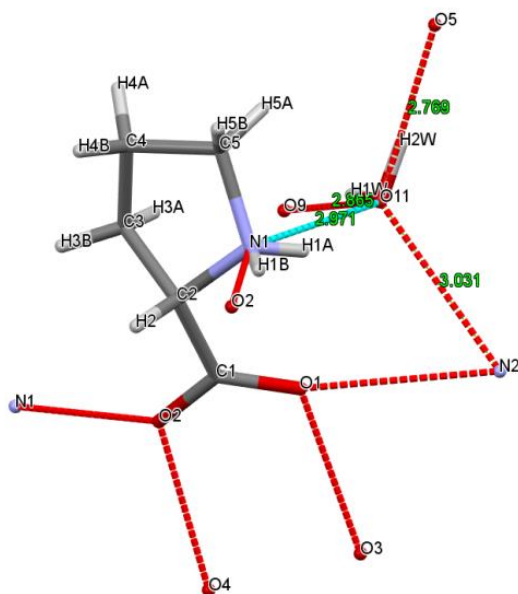


Figura 26. Se muestran 4 interacciones las cuales ocurren entre LP1, LP2, AB1, AB2 y agua.

CONCLUSIONES

De los experimentos que se realizaron mediante el método de síntesis solamente dos muestras presentaron evidencias de ser nuevos compuestos multi-componentes, los cuales son el producto de las mezclas L-prolina con 4APBA (LP4APBA) y L-prolina con 6M3PBA (LP6M3PBA).

El cambio de coloración de algunas muestras nos señala que hubo cambios estructurales en los materiales, estos cambios son indicativos de que se presentó una reacción entre los precursores. Para asegurar que se obtuvieron nuevos materiales es necesario seguir estudiándolos mediante más técnicas de caracterización como espectroscopia Raman, difracción de rayos-X de polvos y análisis térmicos.

Los espectros FTIR de los polvos obtenidos por la técnica de molienda mecánica de los experimentos entre L-prolina y 6M3PBA y L-prolina y 4APBA mostraron cambios significativos en las bandas de absorción. Estos cambios fueron asociados a la aparición de nuevas fases cristalinas, asociado a la formación de compuestos multi-componentes.

La técnica de cristalización en soluciones utilizando diferentes solventes fue de utilidad para lograr obtener cristales de calidad de los nuevos materiales (LP4APBA y LP6M3PBA) para hacer los experimentos de difracción de rayos-X de monocristal.

Las pruebas de difracción de rayos-X de monocristal que se realizaron con el ácido 6M3PBA en combinación con los aminoácidos no generaron evidencias suficientes para determinar que era un nuevo material multicomponente.

Fue posible determinar por completo la estructura de uno de estos compuestos L-prolina con 4APBA (LP4APBA). El análisis de la estructura mostró que existe una disposición por formar enlaces intermoleculares a través de puentes de hidrógeno. Se formó el sintón esperado entre la prolina y el ácido borónico $-\text{COO}\cdots\text{B}(\text{OH})_2$, tal y como se ha reportado en la literatura.

RECOMENDACIONES

Determinar la estructura del compuesto restante LP6M3PBA mediante difracción de rayos-X de monocristal.

Realizar pruebas de toxicidad y bioactividad de los nuevos compuestos multi-componentes.

Complementar la caracterización y el análisis de los materiales por medio de: análisis térmicos DTA-TGA y espectroscopía Raman.

BIBLIOGRAFÍA

- Adams, D. M. (1966). Química Inorgánica Práctica Avanzada. Reverte.
- American Chemical Society. (2005). Química: un Proyecto de la America Chemical Society. Reverte , 306-307.
- Asociación de Química. (2007). Estructura de Macromoléculas. Universidad de Granada , 37-39.
- Atkins, P., & Jones , L. (2006). Principios de Química: Los Caminos del Descubrimiento. Ed. Médica Panamericana, 55-60.
- Baeza, R. (2017). Radioterapia en Cáncer. ARS Medica: Revista de Ciencias Médicas , 78-82.
- Bailey, P. S., & Bailey, C. A. (1998). Química Orgánica: Conceptos y Aplicaciones. Pearson Educación, 75-77.
- Brown, T. L., LeMay, H. E., Bursten, B. E., & Burge, J. R. (2004). Química. Pearson Educación, 430-432.
- Campbell, P. N., & Peters, T. J. (2006). Bioquímica Ilustrada: Bioquímica y Biología Molecular en la Era Postgenómica. España: Elsevier, Capitulo 8.
- Carretero Colomer, M. (2005). Bortezomib; Inhibidor del proteasoma para el tratamiento del mieloma múltiple. Elsevier , 118-120.
- Cortés H., H. F., Martínez Yepes, P. N., & Albeiro Valencia, H. (2006). Fundamentos de Cristalografía. Colombia: ELIZCOM S.A.S.
- De Paula, J. (2007). Química Física. Ed. Médica Panamericana.
- Ebbing, D. D., & Gammon, S. D. (2010). Química General. Cengage Learning Editores.
- Fernández, G. (Septiembre de 2015). quimicaorganica.org. Recuperado el 03 de Octubre de 2017, de <http://www.quimicaorganica.org/aminoacidos-peptidos/527-los-20-aminoacidos-que-componen-las-proteinas.html>
- Forouzanfar, M. H., Afshin, A., Alexander, L. T., Anderson, R. H., & Zulfiqar, A. (Febreri de 2016). Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. The Lancet , 1659.
- Frankland, E. (2017). On a New Series of Organic Compounds Containing Boron. Journal of the Chemical Society , 363-381.

- Garritz, A. (1994). Química. Pearson Educación.
- Gili, G., & Gili, P. (2009). The Nature of the Hydrogen Bond: Outline of a Comprehensive Hydrogen Bond Theory. OUP Oxford.
- Gómez González, J. (1997). Tratamiento del Cáncer con Captura de Neutrones. Revista Medicina (46), 27-31.
- Hall, D. G. (2012). Boronic Acid: Structure, Properties and Preparation in Organic Synthesis, Medicine and Materials. John Wiley & Sons.
- Hernández Cano, F., Foces-Foces, C., & Martínez-Ripoll, M. (1995). Cristalografía. CSIC-CSIC Press.
- Hernández-Paredes, J., Olvera-Tapia, A., Arenas-García, J., Höpfl, H., Morales-Rojas, H., Herrera-Ruiz, D., y otros. (2015). On Molecular Complexes Derived from Amino Acids and Nicotinamides in Combination With Boronic Acids. CrystEngComm, 17, 5166-5186.
- Kalpajian, S., & Schmid, S. R. (2002). Manufactura, Ingeniería y Tecnología. Pearson Educación.
- Kreiman, E. L. (2002). Estudios de Terapia por Captura Neutrónica en Boro (BNCT) en un Modelo Experimental de Cáncer Oral. EXACTAS.UBA, 35-37.
- Larkin, P. (2011). IR and Raman Spectroscopy. San Diego, CA: Elsevier.
- Lorenzo Fernández, P. (2015). Farmacología Básica y Clínica. Ed. Médica Panamericana.
- Manson, A. L., & Jones, E. (2003). Lo Esencial en Célula y Genética. España: Elsevier.
- Moeller, T. (1981). Química Inorgánica. Reverte.
- Pérez Porto, J., & Merino, M. (2013). Definicion.de. Recuperado el 03 de Marzo de 2017, de <https://definicion.de/puente-de-hidrogeno/>
- Pisarev, M. A., Dagrosa, M. A., Thomasz, L., & Juvenal, G. (2006). Tratamiento del Cáncer por Captura Neutrónica de Boro: Su Aplicación al Carcinoma Indiferenciado de Tiroides. Medicina (Buenos Aires), 559-573.
- Sigma-Aldrich. (26 de Septiembre de 2017). Obtenido de Sigma-Aldrich: http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/15663?lang=es®ion=MX&cm_sp=I_nsite_-_prodRecCold_xviews_-_prodRecCold10-10
- Trivillin, V. A., Garabalino, M. A., Monti, H. A., Pozzi, E. C., Heber, E. M., & Schwint, A. E. (12-17 de Abril de 2015). Estudios Experimentales para Optimizar BNCT para Tratar Distintas Patologías. X Congreso Regional Latinoamericano IRPA de Protección y Seguridad Radiológica, 20-29.

Voet, D., Voet, J. G., & Pratt, C. W. (2007). *Fundamentos de Bioquímica/Fundamental of Biochemistry*. Ed. Médica Panamericana.

Vogt, F. G., Williams, G. R., & Copley, R. C. (2013). Solid-State NMR Analysis of a Boron-Containing Pharmaceutical Hydrochloride Salt. 3705-3716.

ANEXOS

Anexo 1. Lista de experimentos llevados a cabo por medio de la técnica de evaporación de solvente.

Compuesto A	Compuesto B	Método	Estequiometria	Solvente
L-prolina	4APBA	Molienda	1:1	AGUA
L-prolina	4CPBA	Molienda	1:1	AGUA
L-prolina	6M3PBA	Molienda	1:1	AGUA
L-alanina	4APBA	Molienda	1:1	AGUA
L-alanina	4CPBA	Molienda	1:1	AGUA
L-alanina	4CPBA	Molienda	1:1	AGUA
L-treonina	4APBA	Molienda	1:1	AGUA
L-treonina	4CPBA	Molienda	1:1	AGUA
L-treonina	6M3PBA	Molienda	1:1	AGUA
L-isoleucina	4APBA	Molienda	1:1	AGUA
L-isoleucina	4CPBA	Molienda	1:1	AGUA
L-isoleucina	6M3PBA	Molienda	1:1	AGUA
L-prolina	4APBA	Molienda	1:1	ETANOL
L-prolina	4CPBA	Molienda	1:1	ETANOL
L-prolina	6M3PBA	Molienda	1:1	ETANOL
L-prolina	4APBA	Molienda	1:1	DMSO
L-prolina	4APBA	Molienda	1:1	ACETONA
L-prolina	4APBA	Molienda	1:1	CLOROFORMO
4APBA	6M3PBA	Molienda	1:1	ETANOL

4APBA	4CPBA	Molienda	1:1	ETANOL
4CPBA	6M3PBA	Molienda	1:1	ETANOL
L-prolina	6M3PBA	Molienda	1:1	CLOROFORMO
L-prolina	6M3PBA	Molienda	1:1	ACETONA
L-prolina	6M3PBA	Molienda	1:1	DMSO
L-prolina	4APBA	Molienda	1:1	CLOROFORMO
L-prolina	4APBA	Molienda	1:1	ACETONA
L-prolina	4APBA	Molienda	1:1	DMSO
L-prolina	ACPBA	Molienda	1:1	CLOROFORMO
L-prolina	ACPBA	Molienda	1:1	ACETONA
4ACPBA	6M3PBA	Molienda	1:1	CLOROFORMO
4ACPBA	6M3PBA	Molienda	1:1	DMSO
4ACPBA	6M3PBA	Molienda	1:1	ACETONA
4APBA	4CPBA	Molienda	1:1	DMSO
4APBA	4CPBA	Molienda	1:1	CLOROFORMO
4APBA	4CPBA	Molienda	1:1	ACETONA
L-prolina	4APBA	Molienda	1:1	ACETONA
L-prolina	4APBA	Molienda	1:1	DMSO
L-prolina	ACPBA	Molienda	1:1	CLOROFORMO
L-prolina	ACPBA	Molienda	1:1	ACETONA
4ACPBA	6M3PBA	Molienda	1:1	CLOROFORMO
4ACPBA	6M3PBA	Molienda	1:1	DMSO
4ACPBA	6M3PBA	Molienda	1:1	ACETONA
4APBA	4CPBA	Molienda	1:1	DMSO
4APBA	4CPBA	Molienda	1:1	CLOROFORMO

4APBA	4CPBA	Molienda	1:1	ACETONA
4CPBA	6M3PBA	Molienda	1:1	DMSO
4CPBA	6M3PBA	Molienda	1:1	CLOROFORMO
4CPBA	6M3PBA	Molienda	1:1	ACETONA